

**La République Algérienne Démocratique et Populaire.
Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique.
Université Larbi BEN M'HIDI-Oum El Bouaghi**



**FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET S.N.V.
DEPARTEMENT SCIENCES DE LA MATIERE**



N° d'ordre : M.../2023

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de Master en chimie

Option : chimie pharmaceutique

***Fabrication et contrôle physico-chimique et microbiologique d'un
Sirop «HISTAGAN ® 0.01%»
Du groupe pharmaceutique SAIDAL – Constantine***

Présenté par : **BOUHAKAK Khawla
KHOUALDI Fayrouz**

Sous la direction de :

Dr. Zine EL Abidine ABABSA

Soutenu le: **12/06/2023**

Devant le Jury de soutenance suivant :

Président du jury : **Pr. Noureddine GHERRAF**

Examinatrice : **Mme. Saliha SOUALI**

Co-Encadreur : **Mr. Abdelaziz YAZID**

2022/2023



REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions ALLAH, le tout puissant, pour la force, la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donné pour accomplir ce travail. Ainsi que toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier à:

Dr..Zine El Abidine ABABSA

De l'université Larbi BEN M'HIDI d'Oum El Bouaghi . Notre Encadrant et notre enseignant, pour son aide efficace, ses conseils judicieux et ses encouragements. Ainsi que ses orientations, la confiance, et la patience Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude, qui a amélioré la Réalisation de ce mémoire à:

Mr. Abdelaziz YAZID:

Responsable des investissements de l'entreprise SAIDAL Constantine, pour sa gentillesse, son sérieux et surtout son support moral et intellectuel tout au long de notre travail qui nous ont beaucoup facilité la tâche. Sa méthode et son style de travail nous ont éclairé la bonne voie d'élaborer ce modeste travail.

Notre sincère considération et remerciement sont également exprimés aux membres du jury :

Pr. Noureddine GHERRAF

pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir De présider ce jury.

Mme. Saliha SAOULI

d'avoir acceptée de consacrer leur temps pour examiner et juger ce travail.

Nous tenons à remercier tout le personnel du groupe SAIDAL-Constantine.

en tête Mr Ramzi MIMOUNE et

Mr Nacer SOUFI,

Et toute l'équipe de laboratoire physicochimique et microbiologique. Nous tenons à remercier également tous nos enseignants de la faculté des sciences de la matière-Université de L'arbi BEN M'HIDI- Oum El Bouaghi, durant notre cycle d'étude.

Et le doyen de notre faculté Pr. Nacer HABIR ainsi que notre chef de département

Pr. Fayçal GOUMEIDANE.

Nous adressons notre remerciement aussi à toutes les personnes qui nous ont aidées de loin ou de près, qui nous ont conseillé et Accompagner dans la réalisation de ce projet de fin d'étude

Liste Des Figures

Liste Des Figures

Figure 1:Logo du groupe SAIDAL	6
Figure 2Répartition géographique des unités SAIDAL	8
Figure 3Site de production SAIDAL- Constantine 2.	10
Figure 4: les formes liquides <<les sirop>>.....	10
Figure 5:Extraction de la morphine.....	23
Figure 6: Production de l'insuline par génie génétique.....	25
Figure 7:Production de l'insuline par génie génétique.....	27
Figure 8:Etiquette en instance d'analyse.....	51
Figure 9: Etiquette conforme.....	51
Figure 10:Etiquette non conforme.....	51
Figure 11:Principe du fonctionnement de l'HPLC.....	57
Figure 12:densimètre.....	58
Figure 13: la solution buvable HISTAGAN® 0.01%	65
Figure 14: :((3S) -3-(4 - chlorophenyl)-N, N-diméthyl- 3-(pyridin- 2 -yl) propan -1- amine(z)-butenedioate).....	67
Figure 15:(acide 2-hydroxypropane-1,2 ,3-tricarboxylique).....	68
Figure 16:(2S, 3R,4R ,5R)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol).....	68
Figure 17: (4-hydroxybenzoate de méthyle).	69
Figure 18: (α -D-glucopyrannosyl (1->2) β -D-fructofurannoside).	70
Figure 19:Ligne de remplissage et de sertissage.....	75
Figure 20:Flacon du sirop HISTAGAN.....	76
Figure 21: Stockage de produit fini- SAIDAL. Contrôle en cours de production (In process control):	76
Figure 22: pH mètre	78
Figure 23:Rampe de filtration.	81
Figure 24: Les milieux de cultures utilisés.....	87
Figure 25: Chromatogramme (dexchlorphéniramine malétate) et Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE) standards	94
Figure 26: Chromatogramme dexchlorphéniramine malétate) et Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE) essais.....	94
Figure 27: résultats des temps de rétentions et les aires des pics pour le PA dexchlorphéniramine malétate (examiner) et le conservateur Nipagine (examiner) lors des dosages par HPLC.	96
Figure 28: résultats des temps de rétentions et surface des pics pour le PA dexchlorphéniramine malétate (standard) et le conservateur Nipagine (standard) lors des dosages par HPLC	96

Listes des tableaux

Listes des tableaux

Tableau 1: Propriétés du principe actif qu'il faut connaître avant d'aborder une formulation.	16
Tableau 2: Classification des médicaments.....	29
Tableau 3: Classification des différentes méthodes et phases chromatographiques	54
Tableau 4: Equipements et matériaux utilisés de la pesée	71
Tableau 5: Equipements et matériaux utilisés de fabrication	72
Tableau 6: le matériel de conditionnement	74
Tableau 7: Les résultats physico - chimiques de l'eau purifiée.....	91
Tableau 8: Les résultats microbiologiques de l'eau purifiée.....	92
Tableau 9: Résultats des paramètres physico- chimique et organoleptique du produit fini	92
Tableau 10: Les résultats des tests microbiologiques du sirop HISTAGAN 0.01%	99

Listes des schémas

Listes des schémas

schéma 1: médicament-composition, origine et formes	13
schéma 2:Schéma représentant la vie d'un médicament	30
schéma 3: Schéma de l'injection parentérale	37
schéma 4: Les étapes de fabrication d'un sirop à usage médicale.....	50

Listes des abréviations

Liste des abréviations :

CE : Conseil Européen

CSP : Code de la Santé Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

DCI : Dénomination Commune Internationale

NFAP : National Formulary Admission Policy

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

LYOC : Comprimés effervescents Iyophilisats Oraux

PA : Principe Actif

E : Excipient

IV : la voie Intraveineuse

IM : la voie Intramusculaire

SC ; la voie Sous-Cutanée.

AC : Article de Conditionnement

MP : Matière Première

GDS : Gestion Des Stocks.

CPG : La chromatographie en phase gazeuse

CCM : La chromatographie sur couche mince

CPL : La chromatographie en phase liquide

HPLC : La chromatographie liquide à haute performance

CPS : La chromatographie en phase supercritique

UV : Ultraviolet

ELSD : Détecteur Evaporatif à diffusion

CAD : Chargeur Automatique de Document

IR-TF : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

Listes des abréviations

MS : Mass Spectrometry

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

K : Facteur de Rétention

Tr_i : temps de rétention du composé I

T_m: temps mort de la colonne

DDF : Date de Fabrication.

DDP : Date de Péréemption.

CIP : Contrôle In Process.

COT : Carbone Organique Total

C° : Degré Celsius

UFC : Unité Formant colonie.

GAT :Germes Aérobie Total

LMT : Levures et Moisissures Totales

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

SCR :Substance Chimique de Référence.

UV : Unité Vente

Sommaire

Sommaire

<u>Remerciements</u>	
<u>Liste des figures</u>	<u>I</u>
<u>Listes des tables</u>	<u>III</u>
<u>Listes des schémas</u>	<u>V</u>
<u>Listes des abréviations</u>	<u>VII</u>
<u>Sommaire</u>	<u>X</u>
<u>Listes des tableaux</u>	<u>2</u>
<u>Listes des schémas</u>	<u>4</u>
<u>Listes des abréviations</u>	<u>6</u>
<u>Sommaire</u>	<u>9</u>
<u>INTRODUCTION GÉNÉRALE :</u>	<u>1</u>
<u>PARTIE BIBLIOLGRAPHIQUE</u>	<u>4</u>
<u>PRÉSENTATION DU</u>	<u>5</u>
<u>GROUPE SAIDAL</u>	<u>5</u>
<u>1. Présentation du groupe SAIDAL :</u>	<u>6</u>
<u>1.1. Historique :</u>	<u>6</u>
<u>1.2. Organisation :</u>	<u>7</u>
<u>1.3. Présentation de l'unité de Constantine 1 :</u>	<u>9</u>
<u>1.4. Les différents compartiments de l'unité :</u>	<u>10</u>
<u>1.5. Présentation de l'entreprise SAIDAL Constantine 02</u>	<u>10</u>
<u>Chapitre I: Généralités sur le médicament</u>	<u>13</u>
<u>I.1. LE MEDICAMENT</u>	<u>13</u>
<u>I.2 LA COMPOSITION D'UN MEDICAMENT :</u>	<u>13</u>
<u>I.2.1 UN PRINCIPE ACTIF :</u>	<u>14</u>
<u>I.2.2 LES EXCIPIENTS :</u>	<u>18</u>
<u>I.3 LES ORIGINES DES MEDICAMENTS:</u>	<u>21</u>
<u>I.3.1 ORIGINE MINERALE :</u>	<u>22</u>
<u>I.3.2 ORIGINE VEGETALE :</u>	<u>22</u>
<u>I.3.3 ORIGINE ANIMALE :</u>	<u>23</u>
<u>I.3.4 ORIGINE MICROBIOLOGIQUE:</u>	<u>23</u>
<u>I.3.5 ORIGINE SYNTHETIQUE:</u>	<u>23</u>
<u>1. Héli-synthèse:</u>	<u>24</u>
<u>2. Synthèse chimique :</u>	<u>24</u>
<u>I.3.6 ORIGINE BIOTECHNOLOGIQUE :</u>	<u>24</u>
<u>I.4 LES DIFFERENTS TYPES DE MEDICAMENT :</u>	<u>27</u>
<u>I.4.1 LE PRINCEPS :</u>	<u>27</u>

Sommaire

I.4.2 LE GENERIQUE :	27
I.4.3 LE PLACEBO :	27
I.4.4 LA DIFFERENCE ENTRE LE PRINCEPS ET LE GENERIQUE :	28
I.5 CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS :	28
I.6 VIE D'UN MEDICAMENT :	29
I.7 LES FORMES PHARMACEUTIQUES ET LES VOIES D'ADMINISTRATION :	30
I.7.1 LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE ORALE :	30
1. Les formes solides :	31
a. Les comprimés :	31
b. les capsules :	33
c. Les sachets :	34
2. Les formes liquides :	35
a. Les sirops :	35
b. Les formes liquides pour administration orale :	35
c. Les ampoules pharmaceutiques :	36
I.7.2 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE PARENTERALE :	36
1. Préparation injectables :	37
2. Préparations pour perfusions :	37
3. Poudres pour injection ou perfusions :	37
I.7.3 LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE CUTANEE :	37
1. Les pommades :	38
2. Les crèmes :	38
3. Les gels :	39
I.7.4 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE RECTALE :	39
1. Les suppositoires :	39
2. Solutions, émulsions et suspensions rectales :	39
I.7.5 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE VAGINALE :	40
1. Les Ovules (comprimés gynécologique) :	40
2. Les Capsules vaginales (ovules à enveloppe) :	40
I.7.6 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE OCULAIRE :	40
1. Collyres :	40
2. Les Solutions pour lavage ophtalmique :	40
I.7.7 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE RESPIRATOIRE :	40

Sommaire

1. <u>Liquide pour nébulisation :</u>	41
2. <u>Inhalateurs pressurisés à valve doseuse :</u>	41
3. <u>Inhalateurs à poudre sèche :</u>	41
<u>CHAPITRE II : LES SIROPS :</u>	47
<u>II.1 DEFINITION :</u>	47
<u>II.2 LA COMPOSITION DES SIROPS :</u>	47
<u>II.3 LES AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES SIROPS :</u>	49
<u>II.4 PROCEDE DE FABRICATION DES SIROPS :</u>	49
<u>II.4.1 LA PRODUCTION :</u>	52
<u>II.4.2 FORMULATION (PREPARATION DU MELANGE) :</u>	52
<u>II.4.3 FILTRATION :</u>	52
<u>II.4.4 LE CONDITIONNEMENT :</u>	52
<u>II.5 CONTROLE DES SIROPS :</u>	53
<u>II.5.1 LES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES :</u>	53
<u>II.5.2 CHOIX DE TECHNIQUE :</u>	53
<u>II.5.3 DESCRIPTION D'ENSEMBLE DE LA CHROMATOGRAPHIE :</u>	53
<u>II.5.4 CLASSIFICATION DES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES :</u>	53
<u>II.5.5 LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE : HPLC</u>	54
<u>II.6 LA DENSITE :</u>	57
<u>II.7 pH :POTENTIEL D'HYDROGÈNE :</u>	58
<u>II.7.1. DÉFINITION :</u>	58
<u>II.7.2.DOMAINE D'APPLICATION :</u>	58
<u>PARTIE PRATIQUE</u>	62
<u>CHAPITRE III :MATERIEL ET METHODES :</u>	64
<u>III.1.PHARMACOLOGIE D'HISTAGAN ®0.01%:</u>	64
<u>III.2. FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT :</u>	65
<u>III.2.1.PRESENTATION DU HISTAGAN®0.01%</u>	65
<u>III.2.2. COMPOSITION :</u>	66
<u>III.3.PROCEDE DE FABRICATION D' HISTAGAN® 0.01% :</u>	70
<u>III.4 CONTROLE DE QUALITE :</u>	77
<u>III.4.1. INTRODUCTION :</u>	77
<u>III.4.2. CONTROLE DE QUALITE DE L'EAU PURIFIEE ET DU PRINCIPE ACTIF ET LE CONSERVATEUR DANS LE PRODUIT FINI</u>	77
1. <u>Contrôle de l'eau purifiée :</u>	77
2. <u>Contrôle du principe actif et le conservateur dans le produit fini :</u>	81

Sommaire

<u>CHAPITRE IV :RESULTATS ET DISCUSSIONS :</u>	<u>91</u>
<u>INTRODUCTION :</u>	<u>91</u>
<u>IV.1. RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DE L'EAU PURIFIEE :</u>	<u>91</u>
<u>IV.1. 1.RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES :</u>	<u>91</u>
<u>Les résultats des analyses physico-chimiques présentés dans le tableau ci-dessus montrent que notre eau purifiée est de qualité requise pour être le solvant et le diluant de notre sirop.</u>	<u>91</u>
<u>On a obtenu des valeurs de pH et de conductivité conformes aux normes, ainsi que la couleur de notre eau a pris la coloration rose légère après l'addition des permanganates de potassium ce qui prouve la conformité de la concentration des substances oxydantes dans notre eau.</u>	<u>91</u>
<u>IV.1.2. RESULTATS D'ANALYSES MICROBIOLOGIQUES :</u>	<u>92</u>
<u>IV.2.LES RESULTATS PHYSICO- CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DU PRODUIT FINI HISTAGAN ® 0.01% :</u>	<u>92</u>
<u>IV.2.1. RESULTATS DU DOSAGE DE PA (DEXCHLORPHENIRAMINE MALETATE) ET PARAHYDROXYBENZOATE DE METHYLE (NIPAGINE) PAR HPLC :</u>	<u>94</u>
<u>CONCLUSION GÉNÉRALE</u>	<u>100</u>
<u>ANNEXE</u>	<u>102</u>
<u>Résumé</u>	<u>110</u>

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE :

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, est un élément important des systèmes de santé. Elle intègre de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [1]

Elle repose principalement sur la recherche et le développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables [2]

L'industrie pharmaceutique Algérienne rassemble les activités de recherche, fabrication et de commercialisation des médicaments génériques. Ce secteur vise la santé publique et la politique industrielle [3].

Il est approuvé à une forte contrainte réglementaire, pour garantir la sécurité de ces produits et apporter aux citoyens un accès rapide à des médicaments autorisés.

La validation de ces médicaments par les laboratoires des unités de production se fait après une série d'analyse et de contrôle de qualité par des différents types d'appareillages en suivant les conseils et les conditions de l'organisation mondiale de la santé (OMS), pour objectif d'assurer au peuple un niveau de santé élevée. [4]

Les médicaments utilisés dans le traitement des allergies sont appelés des antihistaminiques, leur rôle est de lutter contre l'action d'une substance naturelle qui s'appelle l'histamine. Il en existe plusieurs sortes selon le type d'allergie comme : la prométhazine, la dexchlorphéniramine, la cyproheptadine, la cétirizine, la loradatin [5]

Le groupe Sidal est parmi les grandes entreprises Algériennes de production pharmaceutique. Elle est connue par la très haute qualité de ses produits. Nous avons choisi l'unité de production sidal 2 Constantine pour réaliser notre stage de fin d'étude sur le procédé de fabrication d'Histagan 0.01% (Dexchlorphéniramine) [6]

Le but de ce travail est de suivre la fabrication et le contrôle de qualité physicochimique et microbiologique d'un sirop (Histagan 0.01%), notre travail composé de deux parties : partie bibliographique et partie pratique ; la première est composée de deux chapitres; le premier; englobe des généralités sur le médicament; sa composition, ses origines ainsi que ses voies d'administration avec leurs différentes formes

INTRODUCTION GÉNÉRALE

pharmaceutiques. Le deuxième ;concerne les sirops, dans lequel on a essayé de bien expliquer les avantages et les inconvénients de cette forme pharmaceutique avec son procédé de fabrication et les techniques d'analyse utilisées pour contrôler la conformité du produit avec les normes requises.

- **Les références bibliographiques Introduction :**

[1]. **GennaroA** ; Remington's pharmaceutical sciences ; 18e edition (Easton, pennsylvanie, Mack publishingcompany) ;(1990).

[2]. **HardmanJ ; Riter L** ; organochlorineresidues and risk of breast cancer ; journal of american college of toxicology ;(1995) ; pp 46-47.

[3]. **SchweitzerDanzoom** ; La régulation de l'industrie pharmaceutique ; Scherer (2000) ;pp 241-265.

[4]. **Weinmann** ;L'industrie pharmaceutique s'adapte à la hausse du cout de développement des médicaments ; (2003) ;pp 64-93.

[5]. VidalFranceEdition Médicale ; Paris ;(2013).

[6]. R. Scriban, Biotechnologie Tec & Doc, 5ème Edition, Paris, 1999. pp: 927.

PARTIE

BIBLIOLGRAPHIQUE

PRÉSENTATION

DU

GROUPE SAIDAL

PARTIE THÉORIQUE

1. Présentation du groupe SAIDAL :

SAIDAL est l'une des plus grandes entreprises Algériennes par action avec un capital de 2.500.000.000 DA, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production des médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics.



Figure 1: Logo du groupe SAIDAL

1.1. Historique :

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe « Antibiotique » de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).

En 2009, la société SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

PARTIE THÉORIQUE

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL, BIOTIC.

Le 29 septembre 2021, l'Algérie s'est lancée dans la production du vaccin anti Covid 19 qui est commercialisé sous l'appellation CoronaVac. Le groupe pharmaceutique public Saidal, a été choisi par le gouvernement pour produire ce vaccin en partenariat avec la société chinoise Sinovac Biotech. Les objectifs fixés par les autorités publiques sont de vacciner 70% de la population algérienne d'ici la fin 2021 mais également se projeter dans l'exportation de ce vaccin vers l'Afrique.

1.2.Organisation :

Le groupe **SAIDAL** se présente par ses entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, d'une direction marketing et information médicale, plusieurs unités de production, et trois centres de distribution (commercialisation).

A. Les Sites de Production :

SAIDAL compte 08 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités de Ventes :

- **Le site de production d'Annaba** : Spécialisé dans la fabrication des formes sèches.
- Le site de production de Médéa : Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.
- **Le site de production de Dar El Beida** : Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (Sirops, Solutions, Comprimés, Pommades).
- **Le site de production de Gué de Constantine** : Composé de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (Suppositoires, Ampoules, Comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (Poches et Flacons).
- **Le site de production d'El Harrach** : Dispose de quatre ateliers de production :
Sirops, Solutions, Comprimés, Pommades.
- **Le site de production de Cherchell** : Composé de trois ateliers de production :

PARTIE THÉORIQUE

Sirops, Formes sèches (Comprimés, Poudres en sachets, Gélules) et concentré d'hémodialyse.

- **Le site de production de Batna :** Spécialisé dans la production des suppositoires.

Site de production de Constantine : Situé à Constantine, il dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops.

B. Les centres de distribution :

- **Centre de Distribution Centre :**

Créé en 1996, il fut le premier Centre de distribution de Groupe. Il vise la commercialisation et la distribution de tous les produits du Groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

- **Centre de Distribution Est :**

Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.

- **Centre de Distribution Ouest :**

Créé en 2000 à Oran afin d'assurer une meilleure distribution dans la région de l'Ouest.



Figure 2 Répartition géographique des unités SAIDAL

PARTIE THÉORIQUE

❖ La direction générale du groupe :

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

- **Direction de la Gestion des Programmes.**
- **Direction de l'Audit Interne.**
- **Direction de la Stratégie et de l'Organisation.**
- **Direction du Marketing et des Ventes.**
- **Centre de Recherche et Développement.**
- **Centre de la Bioéquivalence.**
- **Direction des Achats.**
- **Direction de l'Assurance Qualité.**
- **Direction des Affaires Pharmaceutiques.**
- **Direction des Systèmes d'Information.**
- **Direction des Finances et de la Comptabilité.**
- **Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux.**
- **Direction de la Communication.**
- **Direction des opérations.**
- **Direction du Développement Industriel.**
- **Direction des Ressources Humaines.**
- **Direction Juridique**

1.3. Présentation de l'unité de Constantine 1 :

L'Usine de Constantine 1 du groupe SAIDAL située dans la zone industrielle (Palma), a été auparavant transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'ENCOPHARM en date de 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des médicaments sous formes liquides.

PARTIE THÉORIQUE

1.4. Les différents compartiments de l'unité :

L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops avec une capacité de production de 20000 UV/jour. Cette unité spécialisée aussi dans la production d'insuline a trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire. les formes liquides.

Elle est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire.

1.5. Présentation de l'entreprise SAIDAL Constantine 02



Figure 3 Site de production SAIDAL- Constantine 2.

L'usine de Constantine 2 du groupe SAIDAL située dans la zone industrielle (PALMA), a été auparavant transférée à pharma suite à la dissolution de l'ENCOPHARM en date de Janvier en 1997 et est spécialisée dans la fabrication des médicaments sous formes liquides spécialisé dans la production des formes liquides les sirop «SALBUTAMOL, HISTAGAN, HEPTAGYL, TYMONAL, KALIGON, ALLERTINE »



Figure 4: les formes liquides <<les sirop>>

PARTIE THÉORIQUE

Le site de production est situé dans une zone industrielle palma dont le voisinage ne comporte pas d'industrie lourdes émettant des polluants, les locaux sont situés dans un environnement adéquat en tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, et en évitant au maximum le risque de contamination pour les produits, se compose par :

Les lignes de production dont la superficie est estimée à 3200 m². Le magasin de stockage dont la superficie est estimée à 3070 m². Le laboratoire de contrôle qualité et les bureaux pour le personnel technique dont la superficie est estimée à 630 m². Les utilités occuperont environ 580 m² du rez-de chaussée et une surface de 1018 m². L'industrie pharmaceutique Constantine 2 est en relation avec :

Les usines de production du groupe Sidal. Le centre de recherche et de développement (CRD) Alger. Les unités commerciales ouest, l'est et centre. La direction vente Marketing (Alger). Ce groupe pharmaceutique a pour but de mettre à disposition des patients une gamme riche et diversifiée de médicaments de qualité et de contribuer ainsi à l'amélioration de l'accessibilité des patients aux traitements par l'adoption d'une politique tarifaire et d'accompagner la politique de santé publique dans le développement de l'industrie pharmaceutique par le choix d'investissements orientés vers la satisfaction des besoins clients. A partir du septembre 2021 le groupe Sidal a été choisit par le gouvernement pour produire le vaccin anti-covid (corona-vac) en partenariat avec la société chinoise sinovacBiotech

CHAPITRE I:

GÉNÉRALITÉS SUR LE MÉDICAMENT

Chapitre I: Généralités sur le médicament

I.1. LE MEDICAMENT

Définition:

La définition actuelle du médicament de la transposition de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 par la loi du 26 février 2007 ainsi est énoncée l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique»[1].

I.2 LA COMPOSITION D'UN MEDICAMENT :

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs constituants appelés principes actifs, souvent associés à des excipients [2,3].

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients. (figure 01)

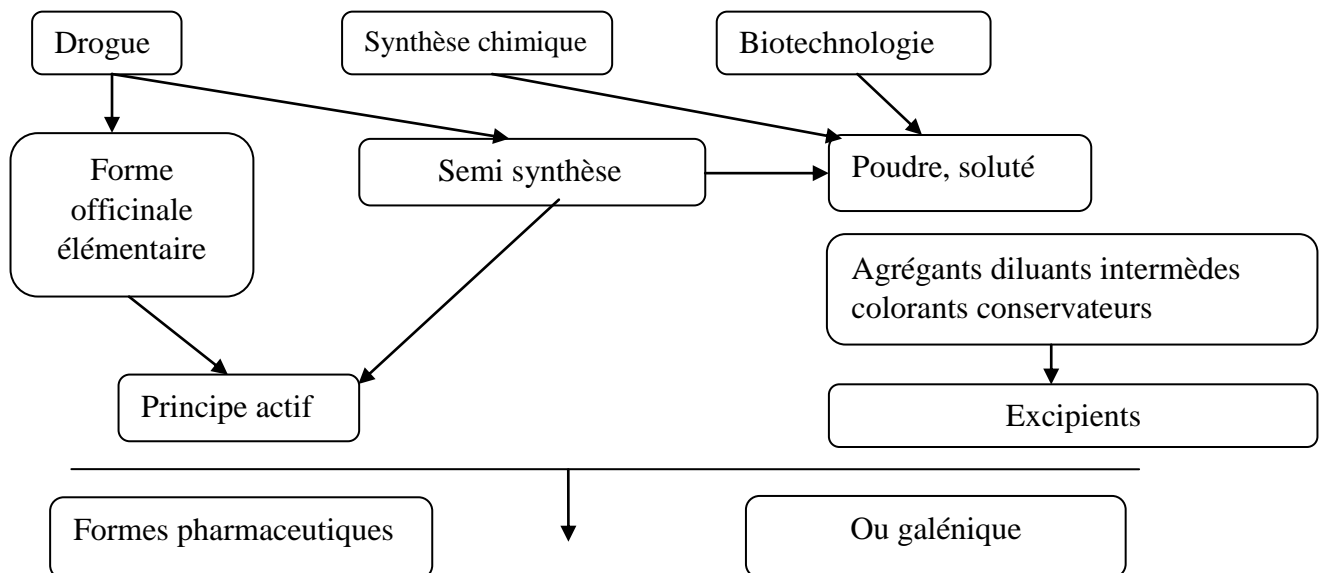


schéma1: médicament-composition, origine et formes [4]

I.2.1 UN PRINCIPE ACTIF :

Est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [5].

On distingue différentes origines pour le principe actif : végétale, animale, microbiologique et biotechnologique et synthétique. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité [6].

Il s'agit d'une substance ayant un effet thérapeutique, connue pour prévenir ou guérir une maladie [7].

Le principe actif a les caractéristiques suivantes :

1. L'origine :

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « Drug » est « médicament » et jamais « drogue »). Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances. La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées à partir des organismes vivants [4].

2. La forme :

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation.[4].

le PA est préparé par synthèse chimique ou issu de la biotechnologie, sous forme de poudres, solutions. Le principal problème de sa fabrication est sa purification chimique et biologique. Les ingrédients actifs traditionnels se présentent sous de nombreuses formes, appelées "formes médicinales primaires". Leur degré de pureté est variable, d'une poudre

pratiquement pure à un mélange complexe accompagné de multiples substances, adjuvants, ces modèles sont standardisés pour avoir une activité similaire et reproductible à la même quantité, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie dans différents lots. Ces préparations sont généralement désignées par le nom de la forme suivi du nom du médicament. Les principales formes traditionnelles sont les poudres, extraits, hydrolats, sirops, teintures et essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, aérosols et sprays, aqueux, alcools et huiles médicinales sont désormais utilisés.[4].

3. Dénomination :

Il est désigné par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune Internationale (DCI). Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé [4].

Il est souvent son nom scientifique qui est utilisé dans tous les pays du monde, par exemples : l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique... etc. [7].

4. Connaissance du principe actif :

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme. (Tableau 1) [8].

Tableau 1: Propriétés du principe actif qu'il faut connaître avant d'aborder une formulation [8].

<p>❖ Propriétés physico-chimiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Caractères organoleptiques ➤ Propriétés physiques : <li style="padding-left: 20px;">Solubilité ➤ Propriétés chimiques : <p style="text-align: center;">Stabilité et Incompatibilité</p> <p style="text-align: center;">➔</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">{</div> <div style="text-align: left;"> <p><i>Température</i></p> <p><i>Humidité</i></p> <p><i>Oxygène</i></p> <p><i>Lumière</i></p> <p><i>Divers</i></p> </div> </div>	<p>❖ Devenir dans l'organisme</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Répartition ➤ Biotransformations ➤ Élimination ▪ Activité thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lieu ➤ Mécanisme ➤ Effets secondaires ▪ Biodisponibilités : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Profil optimal
---	---

❖ **Propriétés physiques :**

Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse.[8].

❖ **Les propriétés chimiques :**

Sont essentielles pour l'étude de la stabilité : il faut savoir comment le principe actif résiste aux variations de température et d'humidité et quelle peut être l'influence sur lui de l'oxygène de l'air et de la lumière. Il faut s'efforcer de connaître les produits de dégradation afin de pouvoir les identifier après les épreuves de stabilité du médicament terminé. Pour cela, le principe actif est soumis à des variations exagérées de température dans différentes conditions d'humidité et d'éclairage, en présence ou non d'oxygène, de façon à obtenir des produits de dégradation en quantités suffisantes pour pouvoir les étudier et mettre au point des méthodes d'identification. Ces dernières permettent par la suite de suivre l'évolution de la formation des produits de dégradation dans des conditions normales de conservation et de fixer la durée limite d'utilisation du médicament.[8].

5. Devenir dans l'organisme :

Les éléments concernant le sort du principe actif dans l'organisme sont fournis par le pharmacologue et complétés par le clinicien. Les études pharmacocinétiques préalables nous renseignent sur sa répartition et ses biotransformations dans l'organisme puis sur son élimination. Pour ce qui est de l'activité thérapeutique, nous devons nous efforcer d'en savoir le plus possible sur le lieu et sur le mécanisme de son action. Un élément essentiel est la marge thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose pour laquelle apparaissent les effets secondaires ou toxiques. Enfin et surtout pour le galéniste, il faut chercher à savoir comment le principe actif peut pénétrer dans l'organisme. Ce sont les études préalables de biodisponibilité qui vont le dire. L'idéal avant toute étude de formulation serait de connaître le profil optimal de biodisponibilité à réaliser. Une imprégnation prolongée à un taux déterminé dans l'organisme est souvent souhaitable mais les pics de concentration sanguine ne sont pas systématiquement à éviter. Cela dépend du mode d'action de la substance active, de la possibilité de fixation par les tissus et du seuil de toxicité. La silhouette optimale peut varier d'un médicament à autre selon qu'il s'agit d'agonistes (un agoniste est cette substance qui est capable de se lier à un récepteur cellulaire et de provoquer une action déterminée dans la cellule généralement similaire à celle produite par une substance physiologique). Ou d'antagonistes (un antagoniste se lie également à un récepteur, non seulement il ne l'active pas, mais il bloque aussi son activation pour les agonistes). D'agents chimiothérapeutiques ou d'anticancéreux par exemple.[8].

6. Formulation :

L'énumération des propriétés du principe actif à connaître correspond à un idéal vers lequel il faut tendre mais qu'il est bien difficile d'atteindre pour de nombreux principes actifs. Les phénomènes qui régissent le passage et le devenir des principes actifs dans l'organisme sont maintenant largement explorés et doivent être pris en compte lors de la conception d'une nouvelle forme pharmaceutique. Quoiqu'il en soit, c'est à partir des propriétés connues du principe actif que se font les choix successifs suivants au cours de la formulation d'un nouveau médicament.[8].

I.2.2 LES EXCIPIENTS :

Selon The National Formulary Admission Policy de 1994, les excipients sont définis comme étant « Tout composé autre que la substance active ajouté intentionnellement à la formulation » [9].

1. Un excipient : désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.[10].

- Il peut s'agir d'une ou de plusieurs substance(s) sans intérêt thérapeutique, incorporée (s) pour plusieurs raisons :

- Faciliter l'administration du principe actif en le présentant sous une forme adaptée à la voie d'administration souhaitée par exemple : comprimé, solution buvable, gélules, suppositoire...

- Masquer le goût et l'odeur désagréables du principe actif.

- Améliorer la conservation du médicament.

- Moduler la vitesse de libération du principe actif : la présence du bicarbonate de sodium dans les comprimés effervescents entraîne, en présence d'eau, le dégagement du dioxyde de carbone à l'origine d'une meilleure dispersion du principe actif avant son administration.[11].

- De stabiliser le principe actif (conservateurs, antioxydants...).

- De solubiliser le principe actif s'il est hydrophobe (huiles, émulsions...).

- D'assurer une dissolution dans un milieu particulier, verre, bouche, estomac ou intestin ce qui conditionne notablement la biodisponibilité du principe actif (délitamment...).

- D'assurer pour les formes à voie orale, un goût et un aspect si possible agréable (édulcorant, colorants...).

- D'être dénués d'effets toxiques aux doses utilisées, ce qui doit être inclus dans les études toxicologiques pour tout nouvel excipient ; en effet, de nombreux excipients couramment utilisés ont des effets propres défavorables, ou effets notoires chez certains patients. [12]

2. Les différents types d'excipients :

Ils sont classés selon leur fonction et apportent au principe actif les qualités qui lui manquent. Souvent un excipient peut réunir plusieurs propriétés à la fois. On distingue : les

aromatisants, les mouillants, les substances tampons, les colorants, les édulcorants et les conservateurs[13]:

a. intermédiaires : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)

b. colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini. Améliorent l'aspect et évitent des confusions entre comprimés différents.

c. édulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif

d. conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.[4].

permettent la conservation du comprimé et donc d'augmenter sa durée de vie en retardant l'oxydation du principe actif et des excipients ainsi que la prolifération microbienne. Ce sont essentiellement des antioxydants et antimicrobiens. Leur usage est limité.[14].

❖ **Les adjuvants divers :**

- Les mouillants : compensent les propriétés hydrofuges de certains constituants.
- Les substances tampons : ont pour rôle de protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation. Exemple, le citrate ou phosphate de calcium.
- Les aromatisants et les édulcorants : atténuent les saveurs désagréables.
- Les absorbants et adsorbants : retiennent certains principes actifs.[15].

3. L'origine des excipients :

Les excipients sont d'origine soit, naturelle, soit synthétique ou semi synthétique :

1. Excipients d'origine minérale :

❖ **Excipients minéraux liquides et semi solides :**

Excipients dérivés des hydrocarbures : Formule C_nH_{2n+2} (les alcanes).

- Paraffine liquide – Paraffine liquide légère : (dénommée à tort huile de vaseline épaisse)
- Vaseline : Excipients pour formes semi-solides destinées à l'administration cutanée.[16][17].

❖ **Excipients minéraux solides :**

- Chlorure de sodium purifié :NaCl : agent isotonisant.
- Sels de calcium : diluant pour comprimés et gélules
 - o Phosphate dicalcique : Ca_2HPO_4 .
 - o Phosphate tricalcique: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.
- Silices pyrogénées : SiO_2 : Silice colloïdale anhydre ou oxyde de silicium : lubrifiant d'écoulement des poudres et granulés.
- Talc : silicate de magnésium hydraté naturel : $\text{Mg}_3(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2$ Lubrifiant anti-collage lors de la fabrication des comprimés.
- Stéarate de magnésium : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$. Lubrifiant d'écoulement pour gélules et lubrifiant antifricition dans la fabrication des comprimés
- Oxyde de titane : TiO_2 Opacifiant dans les capsules de gélules et dans les enrobages-Pigment blanc dans les comprimés, les dentifrices... [15][21].

❖ **Excipients d'origine organique :** Excipients dérivés des alcools : R - OH

- Alcool éthylique ou Ethanol : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$: Solvant totalement miscible à l'eau en toute proportion...
- Propylène glycol : 1,2 -propanediol: $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$: Solvant non aqueux hydrophile utilisé dans les préparations semi-solides et liquides pour voie orale et voie parentérale.
- Le glycérol: $\text{HOCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$. Solvant non aqueux hydrophile utilisé dans les préparations semi-solides et liquides pour voie orale et voie parentérale.
- Les poly (oxy) éthylène glycol : PEG : MACROGOLS : $\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{-O-CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{OH}$.

Polyalcool synthétique de type polymères : leur présentation physique (liquide ou solide) dépend de leur masse moléculaire. Solvant non aqueux hydrophile ou excipient pour formes liquides et semi-solides.[12].

4. Caractère d'inertie des excipients :

L'excipient ne doit présenter aucune action pharmacologique propre. En outre, il doit présenter une « totale inertie ».

- **Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif :** Inertie physico-chimique : exigée pour éviter toute dégradation ou modification du P.A, susceptible d'altérer son action ou induire une toxicité... (produits de dégradation toxiques).
- **Inertie vis-à-vis du malade ou du patient :** Exigence d'une totale absence d'activité pharmacologique de l'excipient
- **Inertie vis-à-vis du conditionnement :** Inertie à considérer dans les deux sens : pas d'attaque du conditionnement primaire par l'excipient et pas de relargage des composants du conditionnement primaire vers le médicament.[16].

I.3 LES ORIGINES DES MEDICAMENTS:

L'origine du médicament dépend de la substance active (principe actif) appropriée. Les médicaments utilisés pour le traitement étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci, peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique, mais aussi des composés toxiques.[18].

L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal « Organothérapie ou Opothérapie » est aussi ancienne que le traitement des maladies.[19].

Une variété d'éléments simples ou leurs sels comme le soufre, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc., qui servaient autrefois comme remède font toujours partie de l'arsenal thérapeutique.[20].

Actuellement, les médicaments commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par synthèse totale ou héli synthèse. Aussi, les méthodes de génie génétique « Biogénétique » sont les dernières venues pour l'obtention de médicaments à partir des cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes).[21].

De nouvelles origines prometteuses, les océans qui recèlent une multitude d'organismes plus étonnants les uns que les autres. L'étude de leurs propriétés n'en est qu'à ses débuts, mais il semblerait qu'elle soit de bon augure pour l'industrie pharmaceutique. La recherche de principes actifs dans les océans ne date que de quelques 25 ans mais elle se révèle déjà particulièrement prometteuse. [17].

Les principes actifs sources de nouveaux médicaments tirent leur origine du monde minéral, végétal ou animal. Ils peuvent aussi être obtenus par voie synthétique, biologique ou biotechnologique. [22].

I.3.1 ORIGINE MINERALE :

On trouve essentiellement les éléments suivants : potassium, sodium, chlore, calcium, magnésium, fer, fluor, iode, sels d'or, ... Des sels minéraux sont également répertoriés à savoir : bicarbonate de sodium (correcteur de pH pour l'acidité gastrique), silicate d'aluminium et de magnésium (pansement gastro-intestinal), sulfates de sodium et de magnésium (purgatifs), oxyde de zinc (antiseptique), ... [22].

Le bicarbonate de sodium : Utilisé comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique.[17]

I.3.2 ORIGINE VEGETALE :

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Cette discipline utilise les plantes entières, une partie de celles-ci ou encore des drogues obtenues par extraction et purification. [22]

Comme substances actives extraites de plantes et exploitées dans l'arsenal thérapeutiques de l'homme, nous citons : les alcaloïdes, les glycosides cardiotoniques, lescyanogéniques, les flavonoïdes, les minéraux, les phénols, les polysaccharides, les proanthocyanines, les saponines, les tanins, les vitamines, les huiles essentielles.[23].

Exemple 01: La première plante dont le principe actif sera extrait est le pavot à opium. Le pharmacien allemand **Sertürner** en isolera le principe actif en 1805 : **la morphine**. La molécule conserve toutes les caractéristiques de l'opium, comme une réduction de la douleur. Et elle permettra de mieux doser les quantités données aux patients.[24].

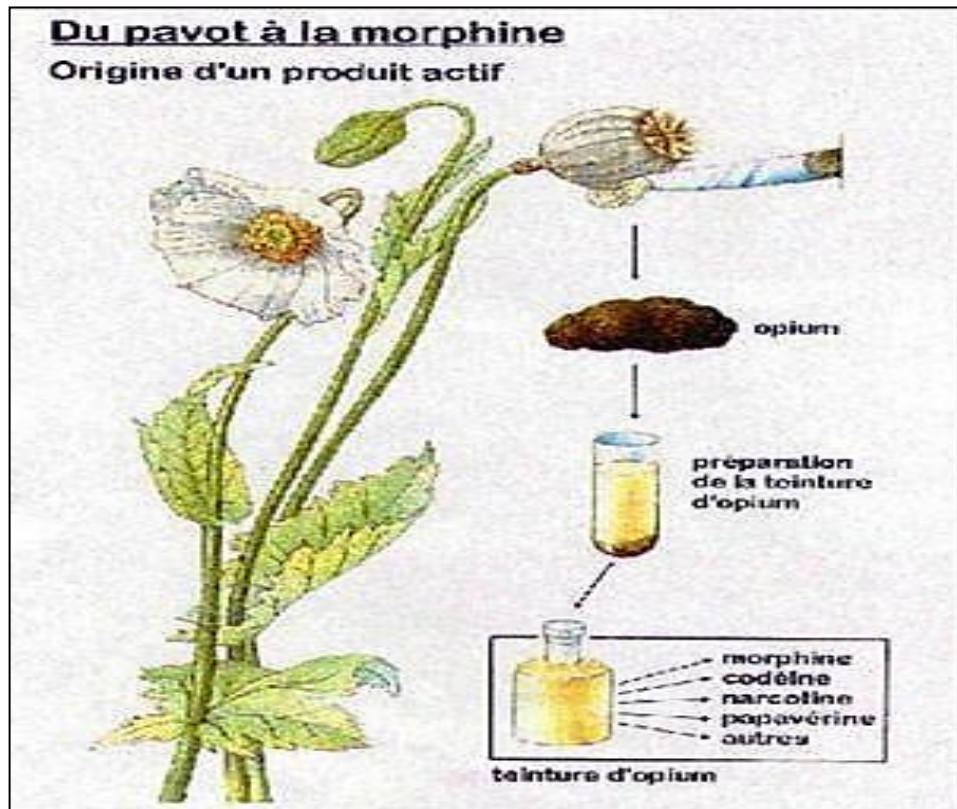


Figure 5:Extraction de la morphine..[25]

I.3.3 ORIGINE ANIMALE :

C'est une thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques.

Exemple : les enzymes pancréatiques (lipase, protéase, amylase), les Facteurs VIII ou IX, les gonadotrophines chorioniques, l'héparine, l'hormone de croissance, l'insuline humaine ou de porc, les gammaglobulines spécifiques.[26]

I.3.4 ORIGINE MICROBIOLOGIQUE:

Ce sont des produits élaborés par des microorganismes cultivés en

Milieu liquide (levures, bactérie, virus). Exemples : la pénicilline, la ciclosporine, les vaccins, ... [26].

I.3.5 ORIGINE SYNTHETIQUE:

Les substances actives d'origine synthétique sont très nombreuses. Elles sont obtenues soit par héli-synthèse, soit par synthèse chimique.

1. Hémi-synthèse:

Un produit existant est modifié afin d'améliorer ses performances thérapeutiques à savoir :

- ✓ Absorption accrue par l'organisme ;
- ✓ Réduction des effets secondaires nocifs ;
- ✓ Modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire ;
- ✓ Modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène.

Exemple : les pénicillines ont toutes un noyau bêta-lactame. Des modifications chimiques ont été apportées sur ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces.[26].

2. Synthèse chimique :

Il peut s'agir de la synthèse d'un analogue structural, d'un agent bloquant des récepteurs spécifiques ou d'un inhibiteur enzymatique.[26].

I.3.6 ORIGINE BIOTECHNOLOGIQUE :

Les microorganismes sont cultivés pour produire des protéines recombinantes identiques à celle produite par l'homme. Il s'agit de l'insuline, l'hormone de croissance, l'interféron, ... [27].

1. Les « biotechs » :

Les sociétés de biotechnologie, dites « biotechs », ont évolué au fur et à mesure de leur croissance. Elles ont été créées autour de quelques universités prestigieuses sur les deux côtes des États-Unis dans les années 1980-1990 grâce à leur haut niveau de recherche fondamentale en biologie moléculaire et en génétique. L'Europe a suivi avec une quinzaine d'années de retard sans arriver à combler le déficit de taille avec les premières biotechs américaines, qui maintenant ont la taille des grands groupes pharmaceutiques internationaux. Les grandes sociétés de biotechnologie ont maintenant totalement intégré la chimie, la biochimie et la biologie moléculaire, sans faire de particularisme de discipline scientifique.[28].

Ensemble des méthodes ou techniques utilisant des éléments du vivant (organismes, cellules, éléments subcellulaires ou moléculaires) pour rechercher, produire ou modifier des éléments ou organismes d'origine végétale ou animale (ou non). Les biotechnologies concernent donc des procédures qui peuvent contribuer au développement de nouveaux produits ou de services et des produits déterminés. Elles regroupent les méthodes

traditionnelles (fabrication du pain, de la bière, du vinaigre, etc.) et les biotechnologies modernes fondées sur la génétique moléculaire et le génie génétique.[29].

Exemple 02:L'insuline :Bien qu'initialement extraite du pancréas de mammifère, l'insuline, considérée agent hypoglycémiant, existe, comme l'ont démontré Charles H. Best (1899-1978) et ses collaborateurs, dans d'autres tissus glandulaires animaux et même un peu partout chez le vivant – animaux, végétaux comme la betterave.[30].

Dès les débuts du génie génétique, l'insuline humaine figura parmi les premières protéines susceptibles d'être produites dans la bactérie *Escherichia coli*. En 1978, la compagnie Eli Lilly réussit à faire produire à la bactérie *E. Coli* une insuline humaine.[31].

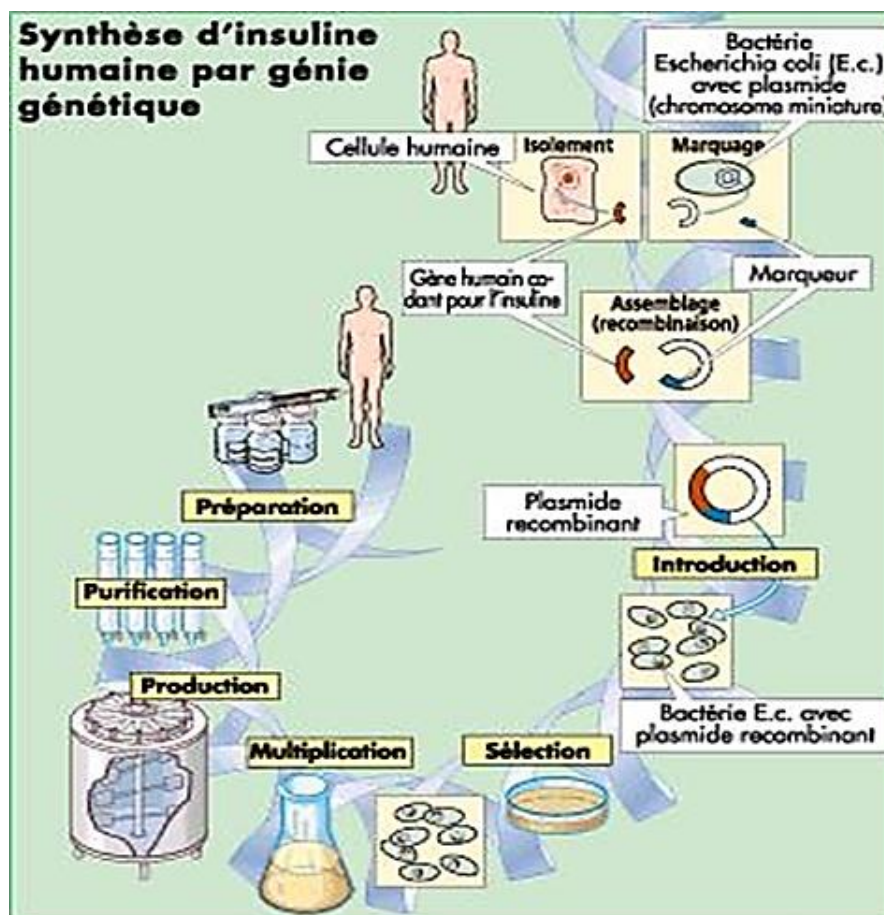


Figure 6: Production de l'insuline par génie génétique

a. Biotechnologies anciennes ou de premières générations :

La biotechnologie est un processus multidisciplinaire mis en place par l'humanité, de manière empirique, depuis plus de 5 000 ans. Dès le début de la domestication des plantes et des animaux, période correspondante à l'apparition de l'agriculture et de l'élevage;

l'homme s'est intéressé à la transformation des produits de sa production « agricole » en transformant[32]

Le lait en lait caillé en l'exposant aux bactéries. La farine en pain en ajoutant de la levure. Les transformations, par fermentation, constituent les prémices de la biotechnologie au sens large. Les applications liées à la fermentation ont évolué progressivement au gré des découvertes de concepts biologiques et de la maîtrise de nouvelles techniques.[33].

b. Biotechnologie de seconde génération :

L'évolution de la biotechnologie et l'élargissement de ces champs d'application sont fortement liés.

- D'une part à la découverte et la compréhension de nouveaux concepts biologiques et surtout ceux de biologie moléculaire à savoir, l'ADN, le gène et leur fonctionnement.

- Et, d'autre part avec le perfectionnement des procédés techniques qui sont de plus en plus informatisés (numérisés). Dans le domaine de la biotechnologie, la production en masse des produits de qualité est possible grâce à 3 outils de base :

- La maîtrise des techniques de culture cellulaire (humaine, animal, végétal et microorganismes), qui permet de maintenir longtemps des cultures cellulaires de caractéristiques constantes.

- L'ingénierie génétique qui permet de modifier de façon contrôlée le génome d'un organisme.

- L'informatique sans laquelle il est impossible de traiter et d'exploiter l'information génétique.[33].

Principales applications de la biotechnologie utilisant le code des couleurs :

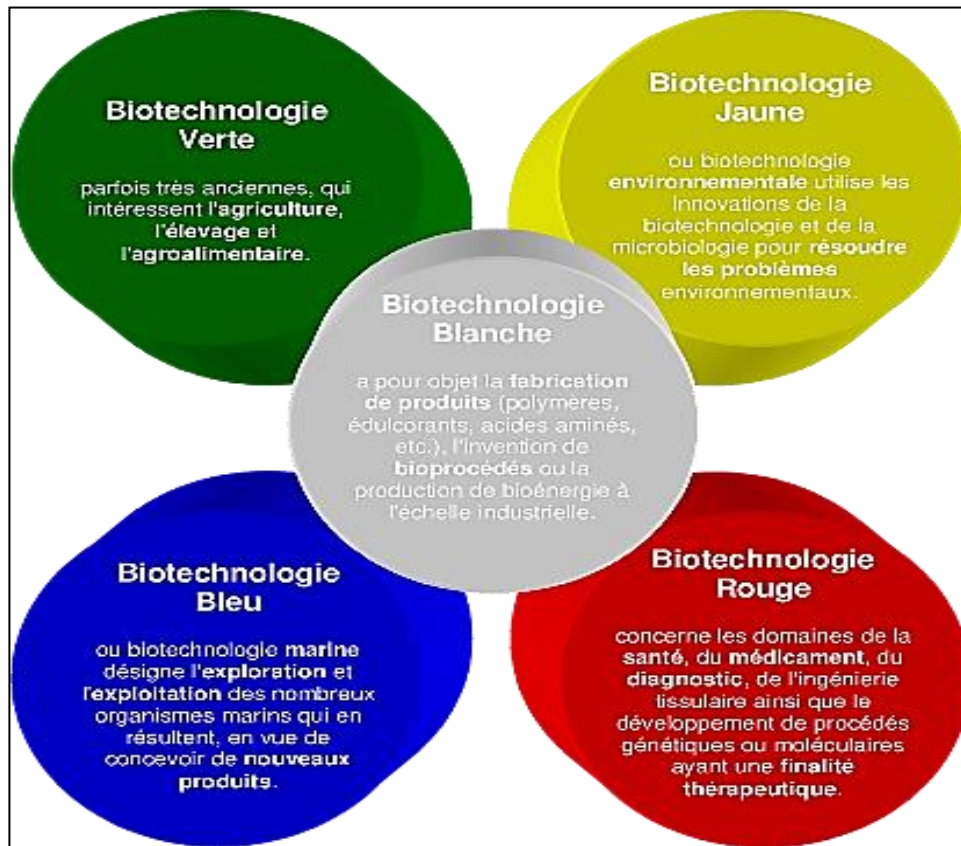


Figure 7: Production de l'insuline par génie génétique[32]

I.4 LES DIFFERENTS TYPES DE MEDICAMENT :**I.4.1 LE PRINCEPS :**

Le produit pharmaceutique original, est celui qui a fait l'objet d'un brevet tombé dans le domaine public, appelé également spécialité, princeps, ou encore référence [34].

I.4.2 LE GENERIQUE :

Le Code de la Santé Publique (Art. L.521-1) définit le médicament générique comme une spécialité « qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... » [35].

I.4.3 LE PLACEBO :

C'est un procédé thérapeutique n'ayant pas d'efficacité spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes psychologique et physiologiques. Il existe diverses formes de

placebo(médicamenteuses, physiques, chirurgicales, etc.). Dans le domaine du médicament, un placebo pur est un traitement sans aucune substance active ; un placebo impur est un produit actif sur le plan pharmacologique mais dépourvu d'effet sur la pathologie traitée, ou bien dont l'efficacité a été insuffisamment démontrée [36].

I.4.4 LA DIFFERENCE ENTRE LE PRINCEPS ET LE GENERIQUE :

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place.

Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait des économies aux patients et aux organismes de santé publique [37].

I.5 CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS :

❖ **Le tableau A :** Comprend les produits toxiques, telle que la digitaline ; l'ordonnance n'est pas renouvelable.[38]

❖ **Le tableau B :** Figurent les stupéfiants, tels que l'opium, la morphine et ses sels ; l'ordonnance, qui doit être établie sur un carnet à souches délivré par l'ordre des médecins, est soumise à des limitations de durée (Groupe I : limité à 7 jours « règle des 7 jours » et débute le jour de la prescription. Si le malade réagit mal, nouvelle prescription (nouveau dosage) précisant l'annulation ou complétant la première. Groupe II : limité à 60 jours) et n'est pas renouvelable.[38].

❖ **Le tableau C :** Regroupe les substances dangereuses, tels que les barbituriques et les sulfamides ; l'ordonnance est éventuellement renouvelable [39].

Tableau 2: Classification des médicaments[40]

Listes	Ancienne dénomination	Ordonnance Médicale Obligatoire
Liste 01	Tableau A	
Liste 02	Tableau B	
Liste 03	Tableau C	

I.6 VIE D'UN MEDICAMENT :

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par trois grandes étapes : Conception, Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et Fabrication. - La conception : elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot prototype appelé lot pilote, dont les unités serviront aux essais cliniques.[34].

❖ **L'AMM** : la notion d'autorisation de mise sur le marché date en France de 1941, on appelait alors cette autorisation un visa. L'AMM est une autorisation administrative obligatoire pour qu'un médicament puisse être commercialisé sur le marché européen. Le non-respect de cette obligation est puni des sanctions.[41].

❖ **Fabrication** : dans le cas de l'acceptation de la demande d'AMM, le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle « scale-up ». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le dossier d'AMM, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante.[34].

❖ Les différentes étapes de développement d'un médicament [34].

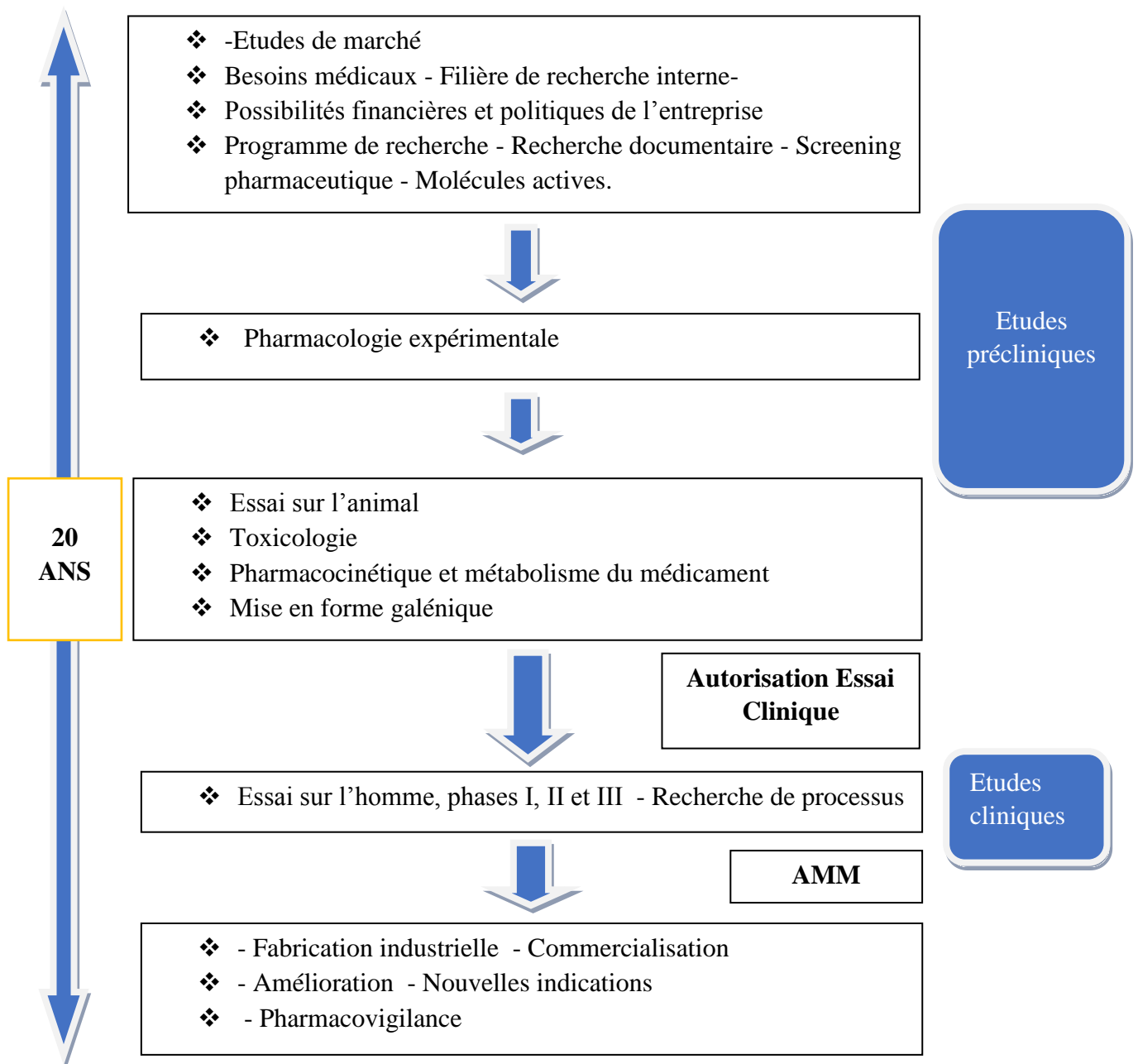


schéma2:Schéma représentant la vie d'un médicament

I.7 LES FORMES PHARMACEUTIQUES ET LES VOIES D'ADMINISTRATION :

I.7.1 LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE ORALE :

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes galéniques, solide, liquide et semi solide :les formes solides sont, les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées.[17]

1. Les formes solides :

Les formes solides supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence de l'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués.[42].

a. Les comprimés :

✓ **Définition** :Selon la Pharmacopée Européenne, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché. Les comprimés sont des objets cylindriques formés par compression d'un mélange contenant la substance active, un excipient et divers additifs. L'excipient a pour fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement. [42,17]

✓ **Les différents types de comprimés**

Il existe plusieurs types de comprimés dont on distingue :

❖ **Les comprimés non enrobés :**

Ils comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couche multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Très peu de substances sont directement compressibles, il est donc nécessaire de leur adjoindre des adjuvants agglutinants ou de réaliser une opération de granulation. Ces deux méthodes permettent de garantir une cohésion suffisante entre les grains et un délitement plus facile.[17].

❖ **Les comprimés enrobés :**

Ce sont des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses comme les résines, les gommes, la gélatine, les sucres, les cires, les polyols et les colorants.[43].

❖ **Les comprimés effervescents :**

Ils sont dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration, l'effervescence est obtenue par action de l'eau sur un mélange d'acide citrique ou d'acide tartrique et un carbonate ou bicarbonate qui se traduit par un dégagement de CO_2 dans un milieu aqueux (humidité < 40%, température < 20°C).[44].

❖ Les comprimés gastro-résistants :

Ce sont des comprimés à libération modifiée, destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer le ou les principes actifs dans les sucs intestinaux. Ils sont obtenus soit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant, soit en les préparant à partir de granulés déjà recouverts par une couche protectrice. Ils sont utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac ou ceux qui peuvent s'altérer en milieu acide [45].

✓ Formes de libération des comprimés :**❖ Libération accélérée :**

Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. La vitesse de libération est plus élevée que celle d'une forme à libération immédiate. (Comprimés effervescents, lyophilisats oraux (LYOC), comprimés solubles, comprimés dispersibles, comprimés orodispersibles). Leur but est d'assurer une plus grande rapidité d'action et/ou une meilleure biodisponibilité, de faciliter la prise du médicament, en cas de problème de déglutition.[46].

❖ Libération différée :

Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils ne doivent pas être écrasés. Une libération différée du principe actif dans l'intestin peut être obtenue soit en enrobant le comprimé d'un film gastro résistant, soit par des technologies pharmaceutiques plus sophistiquées.[47].

❖ Libération prolongée cas des comprimés matrices :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.[43].

❖ Libération ralentie et répétée :

Une dose rapide, une dose lente (comprimés multicouche).[43].

Les comprimés multicouches sont constitués de granulés différents qui sont superposés par compression successive, ils comprennent une ou plusieurs substances médicamenteuses. Ils permettent de :

Séparer des principes actifs incompatibles, dans ce cas la couche centrale est composée d'une substance inerte, ce sont en général des comprimés à trois couches.

D'assurer un effet retard, le principe actif étant libéré dans l'organisme à des vitesses différentes, ce sont souvent des comprimés à deux couches. [43]

b. les capsules :

Sont l'objet de monographiea pharmacopée française Xème Edition, sont des préparations de consistance solide constituées d'une enveloppe de forme et de capacité variables d'un contenu médicamenteux qui représente l'unité de prise habituelle. Elles sont destinées à la voie orale.[48].

❖ L'enveloppe :

- Est de consistance dure ou molle.
- Est le plus souvent à base de gélatine.
- Mais elle peut contenir aussi divers adjuvants.
- Est conçue pour libérer son contenu après ingestion.[48].

Le contenu de capsules :Il est constitué par un ou plusieurs principes actifs qui peuvent être de consistance solide, liquide ou pâteuse. Les principes actifs éventuellement sont additionnés d'une ou plusieurs substances auxiliaires.Il ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe.[48].

❖ Types de capsules :

- Les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- Les capsules à enveloppe molle.

❖ Les gélules :

L'enveloppe préfabriquée comporte deux parties de forme cylindrique a fond hémisphérique qui l'une dans l'autre (capsules par emboitement).[48].

Les gélules se composent en général d'une enveloppe de forme ovale, constituée le plus souvent de gélatine, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granules ou plus rarement sous forme d'une solution.[17].

Ces capsules de gélatine permettant d'administrer facilement des poudres ou des granules. Certaines peuvent permettre une libération prolongée.[48].

Le contenu est en général solide. La sécurité de la fermeture peut être améliorée par un moyen approprié.[48].

❖ **Les capsules molles :**

L'enveloppe, d'un seul tenant, est plus épaisse que celle des capsules dures et présente une certaine élasticité.

- Elle affecte des formes variées : capsules proprement dites
- perles.
- globules. [48].

❖ **Les dragées :**

Sont des comprimés recouverts d'un revêtement. Le noyau de la dragée, comprimé est recouvert par exemple de cire qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la prise et permet d'apposer une marque colorée. [17].

c. Les sachets :

Sont l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Française XèmeEdition. Les sachets sont des préparations, de consistance solide, constituées d'une enveloppe de forme cylindrique aplatie et de capacité variable, contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs. Ils sont destinés à la voie orale et à être absorbés avec un peu d'eau.[48].

L'enveloppe est formée de deux cupules de pain azyme éventuellement additionné d'un colorant autorisé : les cupules non colorées doivent être d'un blanc pur. Les cupules des sachets doivent n'avoir ni l'odeur ni le goût de moisi et n'être pas cassantes. L'enveloppe est fermée soit par emboîtement de deux cupules d'un diamètre légèrement différent soit par collage par humectation et dans ce cas, les cupules ont le même diamètre et comportent une partie plate sur leurs bords.[48].

2. Les formes liquides :

Les formes pharmaceutiques liquides pour usage orale sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié comme l'eau purifiée.

Les liquides pour usage orale sont le plus souvent édulcorés et destinés à être avalés. On distingue d'une part celles qui sont préparés à l'avance, et celles qui sont préparés au moment de l'emploi, d'autre part celles qui sont délivrées en dose unitaires (formes divisées), et celles qui le sont en récipients multi doses (formes à diviser, en gouttes ou cuillères). Elles sont conditionnées en récipients multi doses ou uni doses, et peuvent contenir des conservateurs anti microbiens appropriés, des anti- oxygènes et d'autre substances auxiliaires telles que, des substances épaississantes, des aromatisants, des édulcorants, et des matières colorantes autorisées [49].

a. Les sirops :

Définition : La forme sirop est caractérisée par sa forte concentration en sucre qui lui donne sa consistance, assure sa conservation et permet de masquer la saveur désagréable des PA. [49]

b. Les formes liquides pour administration orale :

<< Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels >> [11].

Les liquides pour usage oral sont destinés à être avalés non dilués ou après dilution. Ils peuvent également être préparés avant l'emploi, à partir de préparations liquides concentrées, de poudres ou de granulés destinés à la préparation de liquides pour administration orale, en utilisant un véhicule approprié. Les liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxygènes et d'autres substances auxiliaires telles que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnantes, des tampons, des mouillants, des solubilisant, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des matières colorantes autorisées. [11].

Les liquides pour usage oral sont conditionnés en récipients multidoses ou unidoses. Ils sont administrés soit en volumes (par exemple 5 ml ou ses multiples), soit en petits

volumes (gouttes). Chaque dose d'une préparation multi- dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. [11].

La Pharmacopée européenne classe dans les préparations liquides pour usage oral :

- ❖ Les solutions, émulsions et suspensions buvables ;
- ❖ Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ;
- ❖ Les gouttes buvables ;
- ❖ Les poudres pour gouttes buvables ;
- ❖ Les sirops ;
- ❖ Les poudres et granulés pour sirops [11].

c. Les ampoules pharmaceutiques :

Les ampoules de solutions buvables constituent des doses unitaires liquides. Elles ont sur les formes précédentes l'avantage d'une meilleure conservation. Très souvent sont mis en ampoules des liquides altérables à base d'extraits d'organes et de vitamines. Ces produits sont sensibles à l'oxydation et constituent d'excellents milieux de culture en cas de contamination. Si cela est nécessaire, l'action de l'oxygène est éliminée et stérilisées pour assurer leur bonne conservation. La stérilisation se fait à l'aide de l'un des moyens déjà étudiés et compatibles avec la stabilité des principes actifs : chaleur plus ou moins élevée ou filtration stérilisante et éventuellement addition de conservateurs antimicrobiens [6].

I.7.2 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE PARENTERALE :

Définition :La voie parentérale regroupe tout mode d'administration de médicaments par effraction de la peau.[50]

➤ On distingue :

- La voie intraveineuse (IV)
- La voie intramusculaire (IM)
- La voie sous-cutanée (SC)
- D'autres voies moins fréquemment utilisées : intra d'autres voies moins fréquemment utilisées : intradermique, intra-artérielle, intrarachidienne ... [51]

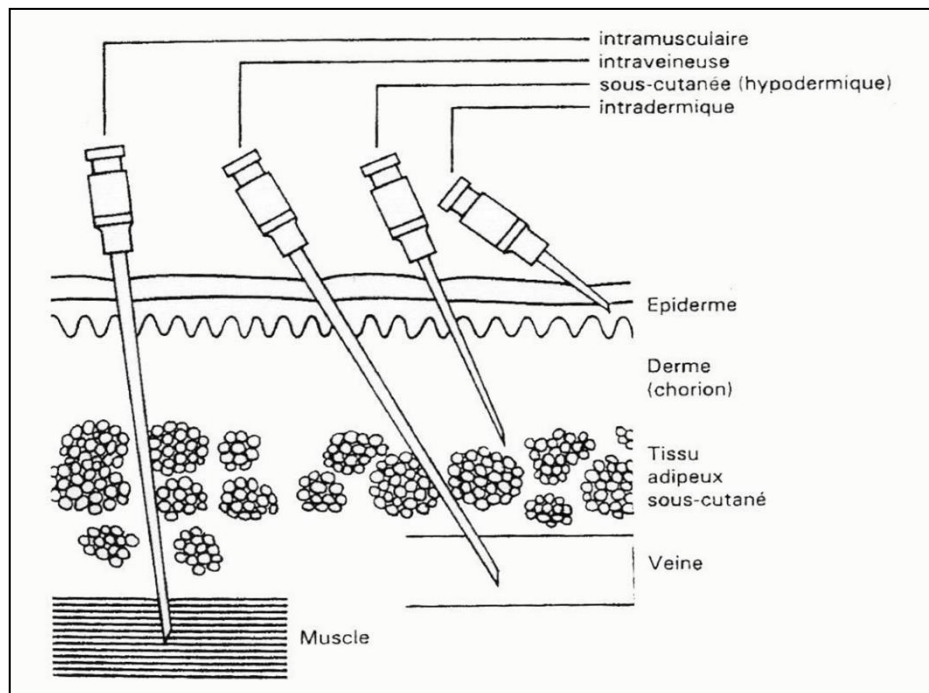


Schéma3: Schéma de l'injection parentérale[52]

1. Préparation injectables :

Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles dans l'eau pour préparation injectable ou un liquide stérile non aqueux ou un mélange de ces deux liquides. Elles doivent être apyrogènes. [50]

2. Préparations pour perfusions :

Ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase aqueuse stériles et apyrogènes. Elles sont destinées à être administrée en grand volume, ce sont les solutés massifs. [50]

3. Poudres pour injection ou perfusions :

Ce sont des substances solides et stériles réparties dans leur récipient définitif, elles forment rapidement une solution ou une suspension après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile. [50]

I.7.3 LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE CUTANEE :

Représente chez l'adulte moyen une surface totale de 1,5 à 1,8 m², est essentiellement composée de trois couches.[53]

- **L'épiderme** : couche supérieure riche en lipides et en cholestérol constituant une barrière cutanée contre les agressions.

- **Le derme** : couche intermédiaire, zone hydrophile et très vascularisée.
- **L'hypoderme** : couche inférieure constituée de fibres collagènes et de tissus adipeux.[53]

1. Les pommades :

Définition : les pommades sont des préparations semi-solides à excipient monophasé dans lequel le ou les principes actifs sont dissous ou dispersés. [53].

On distingue :

- **Les pommades hydrophobes (lipophiles)** : ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides. [54]

- **Les pommades absorbant l'eau** : Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitane, des monoglycérides, des alcools gras. [54]

- **Les pommades hydrophiles** : sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylène glycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau [54]

❖ **Utilisations** : Pour le traitement des lésions ou affections de surface, la pénétration étant assez faible. Pour un effet protecteur, pour isoler des agressions extérieures, pour palier à la faiblesse ou à l'absence de la couche hydrolipidique physiologique [53].

2. Les crèmes :

Définition : Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. [54]

On distingue :

- **Les crèmes hydrophiles** : Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans eau tels

que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile. [54]

- **Les crèmes hydrophobes :** Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides [54]

❖ **Utilisations :** Utilisations Multiples, les crèmes peuvent être utilisées sur la peau saine, sur des lésions (sèches ou suintantes), parfois sur des plaies [54]

3. Les gels :

Définition : Les gels sont des préparations semi-solides constituées de liquides (hydrophiles ou lipophiles) gélifiés par des agents appropriés. Les principes actifs sont généralement dissous dans les solvants [53].

On distingue :

- Les gels hydrophobes.
- Les gels hydrophiles [54]

❖ **Utilisation :** Les hydrogels seuls sont de plus en plus utilisés car ils assurent une bonne pénétration des principes actifs, on remarque aussi que les gels ou gélifiants sont introduits dans les formes plus complexes type émulsion [53].

I.7.4 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE RECTALE :

Définition : les préparations rectales sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou systémique, ou à des fins de diagnostic. [50]

1. Les suppositoires :

Ce sont des préparations de consistance molle ou solide auxquelles on donne une forme qui facilite leur introduction dans le rectum. [50]

2. Solutions, émulsions et suspensions rectales :

Ce sont des préparations unidoses liquides destinées à l'administration rectale, en vue d'une action locale ou systémique ou à des fins de diagnostic. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans l'eau, le glycérol ou des macrogols. [50]

I.7.5 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE VAGINALE :

Définition : les préparations vaginales sont des préparations liquides, semi-solides ou solides destinées à être administrées par voie vaginale, généralement en vue d'une action locale. [6]

1. Les Ovules (comprimés gynécologique) :

Les ovules sont des préparations de consistance molle ou solide dont la forme permet l'introduction dans le vagin. Les comprimés gynécologiques sont de forme oblongue et peu épais. [50]

2. Les Capsules vaginales (ovules à enveloppe) :

Les capsules vaginales se présentent sur le plan général comme les capsules molles de la leur forme, taille ou consistance peut varier. (Voie orale. Seule). [53]

I.7.6 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE OCULAIRE :

Définition : Préparations liquides, semi-solides ou solides destinées à l'administration dans les cavités l'œil en vue d'une action locale ou systémique "Dans de rares cas, on use la voie nasale (endo-nasale) pour une action systémique. [53]

1. Collyres :

Les collyres sont des préparations liquides destinées au traitement des affections de l'œil. Ils sont présentés dans des flacons spécifiques multidoses de 5 à 10 ml avec embout compte gouttes ou en doses unitaires gouttes ou en doses unitaires (ophtadoses). (pH compris entre 6.4 et 7.8) [53]

2. Les Solutions pour lavage ophtalmique :

Ce sont des solutions aqueuses destinées à être instillées ou appliquées au niveau de l'œil en vue d'une hygiène oculaire. [53]

I.7.7 FORMES PHARMACEUTIQUE DESTINEES A LA VOIE RESPIRATOIRE :

Définition : Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique. [11].

1. Liquide pour nébulisation :

Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être convertit en aérosol au moyen de nébuliseur. Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Il y a les nébuliseurs pneumatiques et ultrasons. La performance de l'appareil réside dans la finesse des micros gouttelettes qu'il génère. [50]

2. Inhalateurs pressurisés à valve doseuse :

Ils sont constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments. Sous forme d'aérosol quel que soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane. [50]

3. Inhalateurs à poudre sèche :

Ce sont des dispositifs permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. Formes multidoses, la quantité de poudres est mesuré à chaque utilisation par un système doseur intégré dans l'inhalateur ou des formes unidoses dans un cupule porté par un disque qui est introduit dans l'inhalateur.[50]

• **Les références bibliographiques CHAPITRE I :**

- [1]. Définition du code de la santé publique (art L5111-1 actualisé JO du 27/02/07).
- [2]. **Brian S ; Smith ;** et al ; Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient, University of Arizona User on 12/01/2012 ; pp13-28.
- [3]. **Sunil S Jambhekar ; philip J Breen ;** Basic pharmacokinetics ; second édition ; Pharmaceutical Press London ; 2009.
- [4]. **Jacques Dangoumau ; Nicholas Moore ; Mathieu Molimard ;** et al Pharmacologie Générale ; 2 édition 2006 ; pp 2-3.
- [5]. **Talber M ; Willoquet G ;** Guide pharmaco clinique : 5ème édition ; 2017 ; Le moniteur.
- [6]. **A Le Hir ; J-C Chaumeil ; D Brossard ;** Pharmacie galénique ; bonnes pratiques de fabrication des médicaments ; 9ème édition ; Paris ; Elsevier-Masson ; 2009.
- [7]. **Lecomte T ; and V ;** Le contrôle des dépenses en médicament en Allemagne ; en France et au Royaume-Uni ; Economie et statistique ; 1998 ; pp 109-124.
- [8]. Usps uncommittee ou excipients ; pharm ; forum ; 1992.
- [9]. www.wikipidia.org/ 25/03/2023
- [10]. **Serajuddin AT ;** et al ; Selection of solid dosage form composition through drug–excipient compatibility testing ; Journal of pharmaceutical sciences ; 1999 ; pp 696-704.
- [11]. **A Le Hir ; J-C Chaumeil ; D Brossard ;** Pharmacie galénique ; bonnes pratiques de fabrication des médicaments ; 8ème édition ; Paris ; Elsevier-Masson ; 2001
- [12]. **Yves L ;** Initiation à la connaissance du médicament ; 2ème édition ; Edi sciences Dunod Dl ; Paris ; 2010.
- [13]. **R Onahès ; B Devaller ;** Chimie générale ; 4ème édition ; Raymond ; 1988.
- [14]. **Djamila A ;** Thèse de doctorat ; Synthèse ; étude physico-chimique et pré formulation d'un dérivé PYRIDO [3,2g] QUINOLEINE TRIMETHYLE ; Université de la Méditerranée ; Marseille ; 2010.
- [15]. www.doc-etudiant.fr/Sciences/Pharmacie/Expose-Les-excipients8pharmaceutiques42048.html/ 30/03/2023

[16]. **Dennis W D** ; Cours de pharmacie ; Etapes d'élaboration d'un médicament ; du P.A au produit fini Place de la pharmacie galénique origines & classification des excipients ; Université Joseph Fourier de Grenoble ; 2012.

[17].<http://drogues-médicaments.webnode.fr/substance-naturelles-aux-médicaments/>
30/03/2023

[18]. **Heinz Lullmann ; Klous Mohr ; Albrecht Ziegler** ;Atlas de poche de pharmacologie ; flammariion ; 2ème édition ; 1991-1998 ; p16.

[19]. **Gabriel Gauthier** ; L'opothérapie Thyroïdienne (Thyroïde, parathyroïdes ,hypophyse) ; 2ème édition ;1913 ,p7.

[20]. **Boutamina Nas** ; Les fondateurs de la pharmacologie ;1ère édition ; 2014 ; p23.

[21]. **Mourice Moulin ; Antoine Coquerel** ;Pharmacologie ; Elsevier Massson ; 2ème édition ; 28 Juin2002, pp 7-8.

[22]. **Safowara ABAYOMI** ;Medicinal plants and traditionalmedecine in Afrique ,2ème édition, 1982.

[23]. **Donald ; p BRISKIN** ;Medicinal plants and phytomedecines ;linking plant biochemistry and physiology to humanhealth ; 2000 ;pp 507-514

[24].<https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doslodiv/index> ./01/04/2023

[25]. **Valérie GIBAJA ; Juliana TOURNEBIZE** ; LORADDICT ; 30 novembre 2018 , p1.

[26]. **Pierre PJDASILVA ; pierre POTIER** ; Recherche de substances Naturelles à activité thérapeutique (1934-2006) ; médecine sciences ; 2012.

[27]. **Pascal BONNABRY** ; les interactions médicamenteuses des mécanismes théoriques à la gestion dans la pratique ; louasanne ; 07 octobre 2004 .

[28]. **Bernard MEUNIER ; pierre POTIER** ; chimie et médicaments ; un bel avenir ! ; recherche sur le médicament ; CNRS ; 1978 à 1984 ; p29.

[29]. <http://www.cprac.org/docs/Biotecnologia/FRA.pp12-14>. 16/04/2023

[30]. **André MARCHAND** ; oothérapie et développement d'une technique thérapeutique ; (France 1889-1940) ; CNAM ; 2014 francais ; p 491.

[31]. **Enzo RUSSO ; David COVE** ; Génie génétique ;Rêves et cauchemars ; PPUR ; 30 juin 1996.

[32]. **Faïza Miri** ; Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie ; Université de Tlemcen. 2014 ; p 6.

[33]. **Dr. Imane DALICHAOUCHE** ; Cours de biotechnologie ; Université Constantine1 ; p3.

[34].**codes DALLOZ** ; code de la sante publique ; 19 édition ; Dalloz ; 2005.

[35]. **Anne HERON ; Christophe LEROUX ; David DUBAYLE** ; Le placebo à l'hôpital Regard sur son utilisation dans les services de médecine polyvalente ; médecine/sciences ;septembre 2019. P674

[36]. **James HOLLER** ; « Principe d'analyse instrumentale ». <http://www.rh.04/04/2016>

[37]. **Ait Fella Dj ; Ait Issad A** ; «Caractérisation et optimisation de la formulation d'un sirop pharmaceutique à bas d'extrait de thym ; extraction et caractérisation de l'HE de thym » ; Mémoire de Master ; Université Mouloud Maamri de Tizi – Ouzou – Algérie ; 2017.

[38].<https://www.ummtto.dz/dspace/handle/ummtto/2091/> 11/04/2023

[39].https://pharmacie.ma/page/123/médicamentsdénomination_commune_internation a le DCI. 01/04/2023

[40]. **Aude R** ; Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament ; Université Henri Poincare - Nancy 1.

[41]. **Talbert M ;Willoquet G ;Labayle D** ;Guide pharmaco ; 3éme édition ; Lamare ;France ; 2001 ;pp 25-44.

[42]. **WiamD** ; Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle ; études des interactions physico-chimiques des bétabloquants avec les excipients ; Université de Carthage ; 2013

[43]. **BoudendounaA** ;Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée ; en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse ; Université de Toulouse ; 2010.

[44]. www.magazinescience.com/Sciences-humaines-medicales/types-decompriméspharmaciegalenique05/04/2023.

[45]. **Mathieu M ; Jean F** ;Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie ; 2ème édition ; France ; Marie-José Mathieu ; 2008.

[46]. **Bochot A ; Chambin O** ;and Pillon F ; “Améliorer la biodisponibilité pour la voie orale ” ; Actualités Pharmaceutiques ; 2011 ; pp10–11.

[47].L'Unité de gérontopharmacologie clinique et la Pharmacie des HUG FORMES GALENIQUES SPECIALES CAPP INFO ; 2005.

[48]. **Professeur M ROLLET** ; Enseignement dirigé de pharmacie galénique 1 ère année ; laboratoire de pharmacie galénique industrielle et biologique ;Faculte de pharmacie lyon ; pp 9-13.

[49]. **Belbacha S** ; « L'EAU, VALIDATION ET QUALIFICATION D'UNE UNITE FORME LIQUIDE» ; Mémoire de Master ;Université de Badji Mokhtar- Annaba- Algérie ; 2019.

[50]. **Anne-Emmanuelle Fagour** ; Les préparations injectables ; Cours IFSI U.E.2.11.S1 ; Pharmacien des hôpitaux ; 10/01/2018 pp 9-21

[51] **Thomas Boulanger** ; les formes pharmaceutiques ;cours de pharmacologie ; faculté de pharmacie ; université paris 2014 ; p7 ; p8 ; p15.

[52]. **V. Berard Ifsi** ; Voies parentérales ; Maitre de conférences en pharmacie galénique ; Université de bourgogne – Dijon ; 2020-2021 ; p 10

[53].Pharmacie Galénique Les différentes formes pharmaceutique ; Chapitre 6 / Tome 3 ; Mars 2009 ; pp 2,3,4,5 sur 10.

[54]. **Dr Bencedira S/H** ;Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée ; faculté de médecine ; UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA ; pp20-25.

CHAPITRE II:

LES SIROPS

CHAPITRE II : LES SIROPS :

II.1 DEFINITION :

Selon la Pharmacopée européenne : Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose, à concentration au moins égale à 45% m/m. La saveur sucrée peut également leur être conférée par d'autres polyols ou édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité. Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 ml ou multiples de 5 ml».

[1]

Le sirop est une préparation liquide contenant une forte teneur en sucre. Il existe également des sirops sans sucre, édulcorés avec des succédanés du sucre (aspartam par exemple) qui peuvent être pris par les diabétiques. Les sirops sont administrés purs. [2]

Selon la pharmacopée européenne, un sirop « est une forme galénique liquide qui contient au moins un principe actif administré par voie orale » [3].

II.2 LA COMPOSITION DES SIROPS :

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et des substances auxiliaires (colorant, aromatisants, agents antimicrobiens) Le nom et la concentration des édulcorants et des polyols doivent être indiqués sur l'étiquette. [3]

1. Les conservateurs antimicrobiens : Les conservateurs sont ajoutés dans le cas des préparations qui n'ont pas elles-mêmes des propriétés antimicrobiennes suffisantes pour se protéger de la prolifération de microorganismes. [5]

2. Les colorants : Les colorants sont des entités chimiques bien définies, caractérisés d'une coloration stable et présents dans la préparation à une dose bien définie. Il est usuel d'utiliser des colorants solubles dans l'eau ou éventuellement solubles dans un véhicule lipophile. [6.7]

3. Aromatisants : Les arômes sont des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur Ils confèrent une sapidité particulière et également une odeur agréable à la préparation, permettant la correction du goût du principe actif afin de rendre agréable la consommation du sirop [8.9.7]

4. Agents épaississants : La substitution du saccharose du « sirop simple » par un autre sucre, comme dans ce cas par du fructose, rend nécessaire l'ajout d'un agent épaississant afin d'obtenir une consistance voisine à celle du sirop de saccharose.[7]

5. Antioxydants : Un antioxydant est une molécule naturelle ou synthétique qui inhibent ou retardent, l'oxydation d'autres molécules en intervenant à différents stades du processus d'oxydation [10]

Ex :

- ❖ Hydroxyanisolebutylée (BHA),
- ❖ Méta bisulfite de sodium et la thiourée. [1]

6. Agents tampon :

Définition de solution tampon : Un mélange d'un acide faible et de sa base conjuguée (ou un mélange d'une base faible et de son acide conjugué) est appelé une solution tampon, ou simplement un tampon. Les solutions tampons résistent à un changement de pH lorsque de petites quantités d'un acide fort ou d'une base forte sont ajoutées ou un changement de pH qui aura lieu suite au changement de conditions de stockage ou de transport. [11]

Ex :

- ❖ Acide citrique : évite la recristallisation du sucre.
- ❖ Citrate de sodium.
- ❖ Phosphate de sodium. [1]

7. Agent anti-mousse : s'utilise pour diminuer la formation de la mousse dans un mélange. C'est un, additif technique qui est très souvent alimentaire. Les matières usuelles principalement utilisées sont des carboxylates, des amides, des acides phosphoriques. On emploie aussi souvent des mélanges d'huiles minérales.

Un agent antimousse permet d'empêcher les interférences entre un gaz ou un liquide pour une meilleure stabilité du produit. On prévient ainsi toute formation de mousse qui gêne le mélange d'une formulation. Il doit toujours s'ajouter au préalable avant que la mousse ait pu réellement se former. Par la suite, undémoussant peut quand même s'incorporer sur une mousse déjà formée de manière accidentelle. [12]

II.3 LES AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES SIROPS :**1. Les avantages des sirops :**

- ❖ Formes multi-doses Homogènes.
- ❖ Concentration déterminée.
- ❖ Divisible avec une précision suffisante.
- ❖ PA mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés.
- ❖ Facilement administrables.
- ❖ Forme d'action rapide car elle ne nécessite pas de problème de délitement ou de dissolution.
- ❖ Environ 12% des médicaments.[13]

2. Les Inconvénients des sirops :

- ❖ Altération rapide.
- ❖ Produits de dégradation incompatibles avec les autres composants.
- ❖ Conditionnement particulier qui peut être encombrant, lourd et fragile.
- ❖ Précision et exactitude de la dose administrée dépendent du patient [13].

II.4 PROCEDE DE FABRICATION DES SIROPS :**définition:**

La fabrication de sirop à usage médical est réalisée par les laboratoires pharmaceutiques spécialisés dans la réalisation de médicaments sous forme liquides. Ces laboratoires produisent des sirops ensuite commercialisés en pharmacie.

La fabrication de sirop est le plus souvent réalisée sur des lignes de production automatisée. Les sirops sont préparés à base d'eau et d'une petite quantité de principe actif à choisir en fonction de l'infection ou de la maladie à traiter. Des excipients sont ensuite ajoutés, parfois complétés par des arômes et colorants.

La fabrication de sirop comprend également l'étape de conditionnement, réalisé dans des flacons en verre ou en plastique. Hormis les sirops destinés à un usage médical, il est possible de fabriquer du sirop à base de fruit, ou bien du sirop de glucose ou d'érable. [14].

❖ Les étapes de fabrication d'un sirop :

Sa fabrication dans la zone blanche est résumée comme suit :

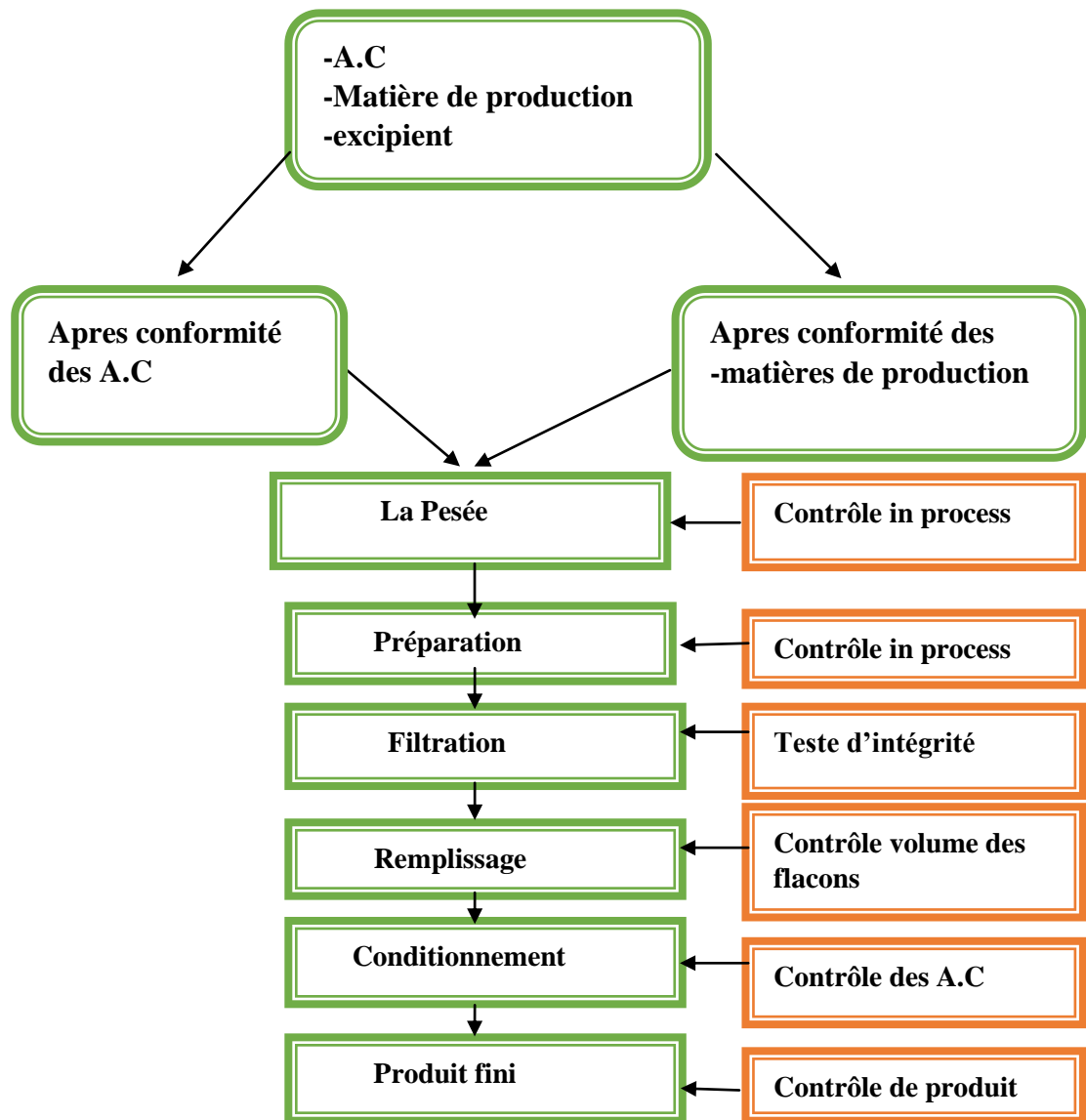


schéma4: Les étapes de fabrication d'un sirop à usage médicale[15]

❖ **Réception de la MP et AC :**

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des MP (principes actifs, excipients) et des AC (flacons, étuis, étiquettes, notices, carton, verre, plastique, bouchons, ...) expédiés par des différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise basée sur un programme annuel établi, ces derniers (MP et AC) seront pré-stockés dans un zoning respectif et spécifique (instance d'analyse), afin de leur faire subir un contrôle de conformité à savoir contrôles physico-chimiques et microbiologiques, selon des procédures et des exigences adéquates mises en place. Pour se faire des étapes de contrôle devront être respectées et suivies, des échantillons (MP et AC) vont être prélevés et soumis à des analyses afin de décider leurs conformités [15].

- **Etiquette jaune (instance d'analyse) :**



Figure 8:Etiquette en instance d'analyse

- **Etiquette verte (conforme) :**



Figure 9: Etiquette conforme

- **Etiquette orange (non conforme)**



Figure 10:Etiquette non conforme

❖ **Ordonnancement :**

C'est une structure fondamentale de la production, responsable de la préparation et la mise en place d'une feuille de route, pour le démarrage des opérations (production) par apport au programme émanant de la Direction Générale qui se résument par les tâches suivantes:

- ❖ Réception du programme annuel.
- ❖ fragmenter et planifier le programme annuel.
- ❖ Dispatching du plan de production à toutes les interfaces.
- ❖ Exprimer les besoins en MP et AC par rapport à l'objectif et au programme tracé à cet effet.

- ❖ Réception des besoins (MP et AC) exprimés auprès de la G.D.S..
- ❖ Etiquette orange (non conforme) [15].

II.4.1 LA PRODUCTION :

Le procédé le plus commun de fabrication des sirops englobe les étapes suivantes :

1. Pesée :

C'est une opération qui mesure les quantités et les doses des matières premières nécessaires, ces dernières sont pesées dans un local spécifique répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification des Balances, tenue vestimentaire réglementaire.....). [16]

II.4.2 FORMULATION (PREPARATION DU MELANGE) :

- ❖ Formulation de la solution du sirop simple :

Le mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple).[16]

- ❖ Formulation de la solution du pré mélange :

Préparation de la solution active (Excipient + PA) dans la deuxième cuve moins volumineuse.[16]

- ❖ Formulation du mélange final :

Le mélange est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau, des Principe actif et des Excipient dans deux cuves différentes, puis faire mélanger les deux solutions dans la première cuve. [16]

II.4.3 FILTRATION :

Les solides et les liquides sont séparés par filtration. Il existe différents types de filtres dont les caractéristiques diffèrent selon les substances à séparer et les liquides ou les vapeurs à traiter. [17]

II.4.4 LE CONDITIONNEMENT :

Consiste à remplir la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par des becs qui s'ouvrent et se ferment d'une manière automatique selon le volume des flacons à remplir.

Pour cela il ne faut pas négliger une étape très importante appelée, soufflage des flacons (par une souffleuse spéciale) en utilisant l'air traité (Comprimé et filtré), dont le

but est d'éliminer tous résidus de verre, de poussière et tous produits indésirables, capable de contaminer notre médicament au cours ou après le remplissage. [16]

II.5 CONTROLE DES SIROPS :

II.5.1 LES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES :

Définition :

En général la chromatographie est une méthode physique d'analyse basée sur la séparation de constituants d'un mélange, les différents constituants de ce mélange appelés solutés sont séparés et entraînés par un fluide (un liquide ou gaz) que l'on appelle phase mobile, ils interagissent ou au contraire n'interagissent pas avec une phase fixe que l'on appelle phase stationnaire qui exerce sur eux un effet retardateur. L'origine du mot chromatographie vient la séparation de composés colorés puisque chroma en grec, signifie couleur et graphe signifie écrire [18]

II.5.2 CHOIX DE TECHNIQUE :

Les différentes techniques sont complémentaires plutôt que concurrentes. Le choix de l'une ou l'autre dépend :

De la nature de soluté : gaz, liquide volatil, liquide peu volatil, solide, macromolécule espèce organique, polaire, ionique ...

Du but de l'analyse : identification, contrôle de pureté, purification de produits (colonnespréparative), suivi de réaction en continu pour optimiser des paramètres, dosages, quantification ... [19]

II.5.3 DESCRIPTION D'ENSEMBLE DE LA CHROMATOGRAPHIE :

Il est difficile de définir rigoureusement le terme "chromatographie" parce qu'il s'applique à une grande diversité de système et de techniques, toutes les méthodes sont en commun l'utilisation simultanée d'une phase stationnaire et d'une phase mobile. Les constituants de l'échantillon à analyser sont entraînés à travers la phase stationnaire par le flux d'une phase mobile gazeuse ou liquide, et les séparations résultent de la différence entre les vitesses de progression des techniques des diverses substances [20].

II.5.4 CLASSIFICATION DES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES :

Les méthodes chromatographiques peuvent être classées selon la nature des phases ou la nature des phénomènes les deux types sont classés dans le tableau suivant :

Tableau 3: Classification des différentes méthodes et phases chromatographiques[19]

Classification selon la nature des phases	Classification selon nature des phénomènes
La chromatographie en phase gazeuse CPG.	Chromatographie d'adsorption.
La chromatographie sur couche mince CCM.	Chromatographie de partage.
La chromatographie en phase liquide CPL.	Chromatographie ionique.
La chromatographie liquide à haute performance HPLC.	Chromatographie d'exclusion.
La chromatographie en phase supercritique CPS.	Chromatographie de Partage entre fluide supercritique.

II.5.5 LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE : HPLC

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une méthode populaire et couramment utilisée pour l'analyse des médicaments traditionnels à base de plantes, car elle est facile à utiliser et n'est pas limitée par la volatilité ou l'instabilité thermique des constituants des échantillons contrairement à la GC. Aussi plusieurs types de phase stationnaire sont utilisés et cette méthode chromatographique peut être associée à de nombreux détecteurs (UV, ELSD, CAD, IR-TF, MS et RMN) offrant ainsi beaucoup de possibilités pour l'analyse de différentes classes de composés chimiques.[22]

1. Principe de la séparation :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. À la sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [23].

2. Appareillages :

L'HPLC est composée des éléments suivants :

- **La colonne:** généralement c'est un tube en acier de 5 à 15 cm de longueur et de diamètre de 5 mm qui contient une phase stationnaire. Il existe plusieurs types de phases stationnaires parmi lesquelles on trouve principalement : Les silices non greffées, Les silices greffées par des groupements polaires, Les silices orientées par des groupements apolaires (chaînes carbonées linéaires plus ou moins longues pour lesquelles l'éluant utilisé est polaire). [21]

- **Injecteur:** il est constitué d'une vanne à haute pression appelé vanne rhéodyne et d'une boucle d'échantillonnage d'une capacité comprise entre 10 et 50 μ l.

- ❖ Manuelle : l'injecteur comporte une vanne à plusieurs voies montée sur le parcours de la phase mobile, juste avant la colonne. L'échantillon à analyser est introduit avec une micro seringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle ; l'échantillon est ainsi inséré avec un flux de phase mobile. [24]

- ❖ Automatique : l'injection se fait automatiquement, l'injecteur utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe, cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.

- **La pompe :** elle permet d'introduire la phase mobile dans l'appareil sous un débit constant et à forte pression.

Phase stationnaire La phase stationnaire est maintenue entre deux disques frittés, on distingue deux types de phase stationnaire [25].

- **La phase stationnaire normale :** La phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête [18].

- **La phase stationnaire inversée :** La phase inverse : est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 à 18 atomes de carbones (C_8 et C_{18}). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire tels que l'acétonitrile, le méthanol et l'eau. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier. Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante. L'augmentation du nombre de chaîne greffée par unité de surface fait diminuer le temps de

rétenion et augmenter la séparation des signaux ainsi que le facteur de la sélectivité. A des pH supérieur à 8, les greffons se trouvent instables. Pour les composés ionisés, il faut ajuster le pH pour que les composés gardent leur forme neutre nécessaire à leur rétenion par la colonne [26].

➤ **La phase mobile :** L'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétenion des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe :

- Si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale.

- Si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétenion k des composés [24].

(la capacité de la colonne à retenir le composé dans les conditions d'élution paramétrées. Pour déterminer le facteur de rétenion, il faut pouvoir connaître le temps mort* (T_m) et le temps de rétenion du composé concerné (T_R). Le facteur de rétenion se détermine avec la formule suivante :

$$K = \frac{T_R - T_m}{T_m}$$

• **Détecteur :** C'est un élément essentiel d'un système HPLC, il permet de suivre en continu la séparation et de mesurer la concentration instantanée des solutés. Les principaux détecteurs utilisés en HPLC sont:

- Détecteur UV- visible :

Il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne.

- Détecteur a indice de réfraction :

Il mesure en continue la différence d'indice de réfraction entre la phase mobile et l'effluent de la colonne.[20]

• **L'enregistreur :** L'enregistreur reçoit un signal électrique proportionnel à la concentration de l'analyte qui traverse le détecteur. Ce signal est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme [26].

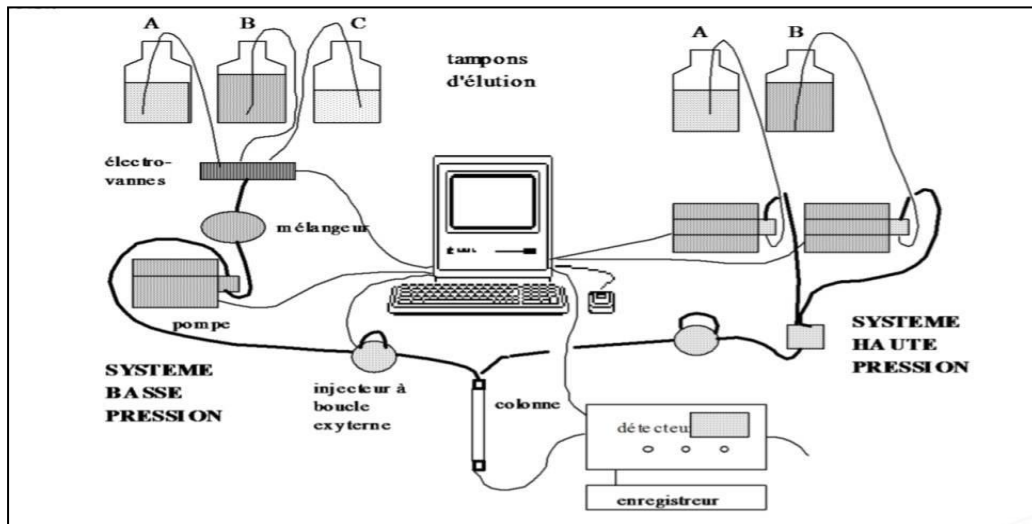


Figure 11: Principe du fonctionnement de l'HPLC [22]

3. Application de la chromatographie à l'analyse :

a. Analyse des chromatogrammes : Avant chaque analyse, il faut préciser le type de la colonne et sa taille, la composition de la phase mobile (éluant), son débit, la longueur d'onde en nm, la quantité et le débit d'injection.

b. Analyse qualitative : Chaque soluté a un temps de rétention spécifique, avant chaque comparaison entre deux solutés, il faut préciser les longueurs d'onde.

b. Analyse quantitative : La surface des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration du produit analysé. A l'aide d'une courbe d'étalonnage et la mesure de la surface du pic on peut connaître la masse et la concentration recherchée.[22]

II.6 LA DENSITE :

Définition :

La densité (ou densité relative) d'un corps est le rapport de sa masse volumique à la masse volumique d'un autre corps pris comme référence.[28]

Densimètre :

Un densimètre électronique est un appareil de laboratoire capable de faire des mesures de densité sur des liquides ou des gaz. Il permet de déterminer rapidement des concentrations quand les tables de conversion densité/concentration existent ou tout simplement connaître le rapport masse/volume d'une substance à une température de référence [27].



Figure 12:densimètre.[28]

II.7 pH :POTENTIEL D'HYDROGÈNE :

II.7.1. DÉFINITION :

pH pour potentiel d'hydrogène. La première définition est donnée par Sørensen en 1909 : « logarithme de l'inverse de la concentration en ions hydrogène ». $\text{pH} = -\log_{10} [\text{H}_3\text{O}^+]$.[21].

Le pH est le paramètre d'analyse industrielle le plus couramment mesuré pour contrôler les liquides. La mesure et le contrôle du pH jouent un rôle capital dans de nombreux secteurs, notamment les industries chimique, pharmaceutique, papetière et sucrière, ainsi que dans les centrales électriques. En général, le pH se mesure au moyen d'électrodes de pH en verre, lesquelles ont vu le jour il y a près de 100 ans. Au cours de ces années, ces électrodes ont fait l'objet de nombreuses innovations qui ont permis d'améliorer la précision de leurs mesures, de prolonger leur durée de vie et de simplifier leur utilisation. Les électrodes de pH constituent aujourd'hui des instruments hautes performances et sont en général adaptées à des applications spécifiques.[30].

II.7.2.DOMAINE D'APPLICATION :

Cette méthode s'applique à la détermination du pH dans les échantillons aqueux. La détermination du pH dans les échantillons solides est également effectuée afin de vérifier la corrosivité d'une matière dangereuse ou de vérifier le pH d'un sol industriel, agricole ou d'une boue. Le domaine d'application se situe entre 1,5 et 13 unités de pH.[31]. !

• **Les références bibliographiques de chapitre II :**

[1]. **BEYAZ FAHEMA** ; Les sirops pharmaceutiques ;p5 ; p20 ; p22.

[2].<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formesmedicament.html>.11/05/2023

[3]. **A Le Hir ; J-C Chaumeil ; D Brossard** ; Pharmacie galénique ; bonnes pratiques de fabrication des médicaments ; 9ème édition ; Paris ; Elsevier-Masson ; 2009.

[4]. « Guide sur la représentation graphique et la dénomination des formules chimiques dans la Pharmacopée Européenne » ; 2011 ; 2ème Edition.

[5]. **A. Bianchetti** ; Maîtrise Universitaire en Pharmacie Travail Personnel de Recherche ; Evaluation de l'acceptabilité des formulations de calcium et vitamine D par des enfants ; Genève ; 2009.

[6]. **LVAllen ; Jr** ; Dosage Form Design and Development ; Clin Ther ; 2008

[7]. **HC. Ansel, N ;Popovich** ; Pharmaceutical dosage forms and drugdeliverysystems ; 5th Ed ;Lea&

Febiger ; London ; 1990.

[8]. **A Hir** ; Pharmacie galénique ; Bonnes pratiques de fabrication des médicaments ; Masson ; 8ème Ed ; 2001.

[9]. **JA ;Mennella ; GK. Beauchamp** ;Optimizing oral medications for children ; Clin TherNov 2008.

[10] **K Maurent** ; Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde, évaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires ; Thèse de Doctorat Chimie organique ; Université Paul

Sabatier de Toulouse ; 2017.

[11].VenkateswaranR ; Chimie générale–Manuel de laboratoire–CHM 1301 ;p 453.

[12].<https://www.metaltop.fr/content/470-definition-agent-antimousse>14/05/2023.

[13]. **Djilali KH., Lekehel A.** « Technologie et contrôle des formes pharmaceutiques, les liquides ; les sirops "ROVADAL" » ; Mémoire de Licence en pharmacie industrielle ; Université Saad Dahleb –Blida, Algerie ; 2014.

[14].<https://www.fourni-labo.fr/sous-rubrique/fabrication-de-sirop>14/05/2023.

[15]. **KARAI B ; HAMOUDI N** ; « Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop "ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg " du groupe pharmaceutique SAIDAL » ; Mémoire de Master ; Université L'arbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi ; Algérie ; 2018/2019.

[16]. **Zine El Abidine ABABSA**; cours de pharmacie galénique ; université Oum El Bouaghi;2021; pp 40-42.

[17].<https://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm>14/05/2023.

[18]. **Bidlingmeyer BA** ; 1992” Practical HPLC methodology and applications “ ;Wiley,p 1350.

[19]. **Marouf A** ; Analyse instrumentale à l'usage des biologistes ; 2ème édition ; ; DARELGHARB ;(2001-2002) ; pp 2-1.

[20]. **Skoog A ; West. F et Holler J** ;Chimie analytique 7ème ED de Boeck Paris ;France ;(2006) ;p870

[21]. **Panaiva L** ; 2006. La technique chromatographie orientée sur les matériaux composites ; Conférence Eurocopter ; p2 ; p51.

[22]. **Kamboj A**;Analytical évaluation ofherbaldrugs ; In :VallisutaO,Olimat SM(eds) Drug Discovery Research in pharmacognosy ; InTech ; Croatia(2012).

[23]. **Cuq J ; L** ; Chromatographie Liquide ; 2007 ; p4 ; p48.

[24]. Cours de chimie organique ; minérale et structurale
www.acnancymetz.fr/enseign/Physique/CHIM/Jumber/Default.htm11/05/2023.

[25]. **Thierry B** ; 2001.Professeur agrégé – Département de Chimie ; Université de La Réunion ; p44 ;

p45 ; p46.

[26]. **A Coursimault** ; STP pharma pratiques ; (1998), 2ème édition ;1998 ; p 478-488

[27]. **B.LATIFA** ; Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC ; application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma ; Université Tunis El Manar ; Faculté des Sciences de Tunis ; 2013

[28].www.lyrfac.com/soutiens/knbase/pdf/densimetre%20electronique.pdf11/05/2023

[29].<http://reaction-pelemele.com>10 /05/2023.

[30]. **Metter Toledo** ; 5 bonne pratique en matière de mesure du pH ; canada2915 ;
unité 6 Mississauga ; p1

[31].<https://www.usinenouvelle.com/expo/guides-d-achat/l-autoclave> ;
p563 ;11/05/2023.

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE III:

MATÉRIEL ET MÉTHODES

CHAPITRE III :MATERIEL ET METHODES :**III.1.PHARMACOLOGIE D’HISTAGAN ®0.01%:**

L’ HISTAGAN 0.01% qui se commercialise aussi sous le nom français Polaramine, est un médicament antihistaminique H1 sédatif, Atropinique ; est utilisé pour traiter les manifestations allergiques cutanées (urticaires), et muqueuses (rhinite, rhume des foins, conjonctive) [1].

1. Histamine et système histaminergique:

L’histamine ou 2(-4 imidazolyl) éthylamine est un médiateur de la physiologie allergique et c’est à ce niveau que vont agir les antihistaminiques. Elle est considérée aussi comme un neurotransmetteur.[1].

2. Pharmacodynamique d’HISTAGAN ® 0.01% :

Le nom chimique de ce médicament est dexchlorphéniramine maléate, c’est une molécule antagoniste réversible et compétitive des récepteurs H1 de l’histamine, à usage systémique. Elle se fixe sur les récepteurs H1, pour inhiber d’une manière compétitive les effets H1 de l’histamine, ainsi que l’inhibition de la vasodilatation avec diminution de la perméabilité capillaire, par conséquent l’inhibition d’œdèmes, érythèmes.... Elle inhibe aussi la stimulation des terminaisons nerveuses responsables des douleurs et prurits.[2].

3. Pharmacocinétique d’HISTAGAN ® 0.01%:**a. Absorption:**

La biodisponibilité de la dexchlorphéniramine administrée par voie orale (sirop) est comprise entre 25 et 50 %. Elle subit un effet de premier passage hépatique important. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 6 heures [1].

b. Distribution:

L’effet maximal est obtenu 6 heures après la prise du principe actif. La durée d’action varie entre 4 et 8 heures, la liaison aux protéines plasmatiques est de 72% [1]

c. Métabolisme :

La dexchlorphéniramine maléate est métabolisée au niveau hépatique, conduisant à un métabolite inactif par déméthylation, puis formation de chlorphéniramine N-oxyde [1].

d. Elimination:

L'élimination est majoritairement rénale et dépend du pH urinaire. La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 25 heures [1].

III.2. FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT :**III.2.1. PRESENTATION DU HISTAGAN® 0.01%**

L'HISTAGAN® 0.01% est un médicament présenté sous une forme galénique liquide qui se compose d'un principe actif et des excipients. Le principe actif est une molécule avec une action thérapeutique, a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les excipients sont des molécules qui facilitent la formulation du principe actif [1].

Ce médicament appartient à la famille chimique des Alkyl amines d'une structure propylamine [1]

- ❖ **Forme pharmaceutique :** solution buvable.
- ❖ **Aspect :** solution sirupeuse, limpide, d'odeur de cerise.
- ❖ **Dénomination commune internationale (DCI) :** dexchlorpheniramine maléate.
- ❖ **dosage centésimal :** soluté dosé à 0.01% du principe actif.



Figure 13: la solution buvable HISTAGAN® 0.01%

- ❖ **Prix :** 148 DA.
- ❖ **Formes et présentations :** Sirop. Flacon de 125 ml.

❖ **Classe pharmaco-thérapeutique** : Ce médicament est un antihistaminique à usage systémique.

❖ **Indication thérapeutiques** : Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques telles que: rhinite (exemple: rhume des foins, rhinite non saisonnière...), conjonctivite, urticaire.[3].

❖ **Contre-indications** :

Ne prenez jamais HISTAGAN 0.01% sirop dans les cas suivants:

- Allergie connue aux constituants du produit et notamment aux antihistaminiques
- Difficulté pour uriner d'origine prostatique ou autre.
- Certaines formes de glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil).[3]

III.2.2. COMPOSITION :

L'HISTAGAN® 0.01% : est composé d'un principe actif et l'eau purifiée et plusieurs excipients .

1. Principe actif:

❖ **Les caractères** :

❖ **Aspect de la molécule active de ce médicament** : est le dexchlorpheniraminemaléate , poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

❖ **Le nom chimique de dexchlorpheniramine maléate**: ((3S)-3-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine(z)-butanedioate).

❖ **La formule moléculaire** : $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

❖ **Le poids de la molécule** : 390.86 g/mol.[4].

❖ **Le rôle** : Principe actif.

❖ **Solubilité** : Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%, dans le Méthanol et dans le chlorure de méthylène[5]

❖ La structure chimique :

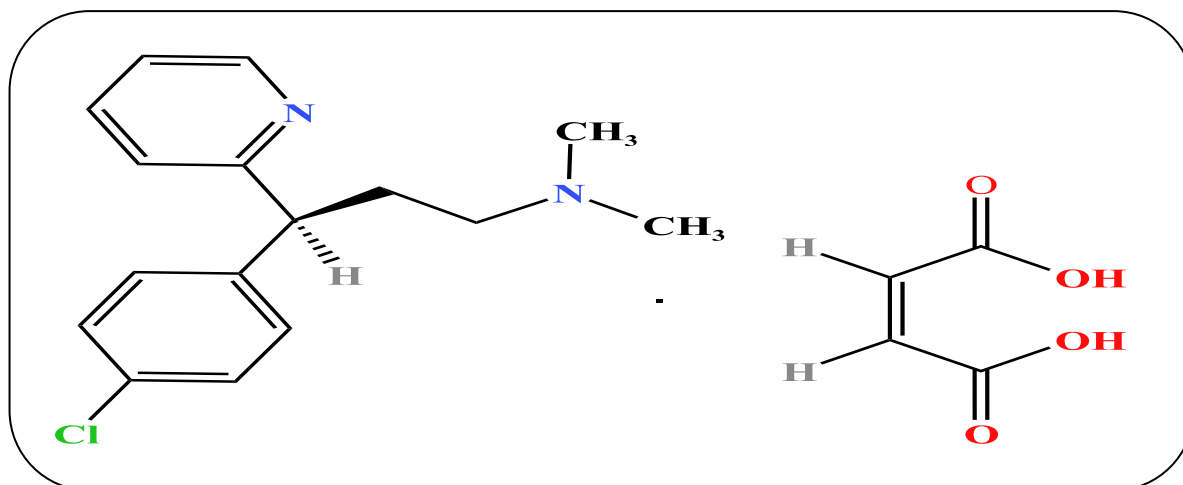


Figure 14: ((3S)-3-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine(z)-butenedioate).

2. Excipients :

L'HISTAGAN 0.01% est composé de plusieurs excipients à savoir :

a. Acide citrique monohydrate :

Est un excipient d'origine végétale, son utilisation principale est liée à sa capacité à ajuster le pH des solutions, est un agent acidifiant, un antioxydant, un agent tampon.

❖ Les caractères :

❖ **Aspect** : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. cristaux incolores ou granulés efflorescente.

❖ **Le nom chimique de l'acide citrique** : (acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique).

❖ **Formule moléculaire** : $C_6H_8O_7 + H_2O$

❖ **Le poids de la molécule** : 192.123 g/mol

❖ **Le rôle** : conservateur antimicrobien et correcteur de goût et de pH.[5].

❖ La structure chimique :

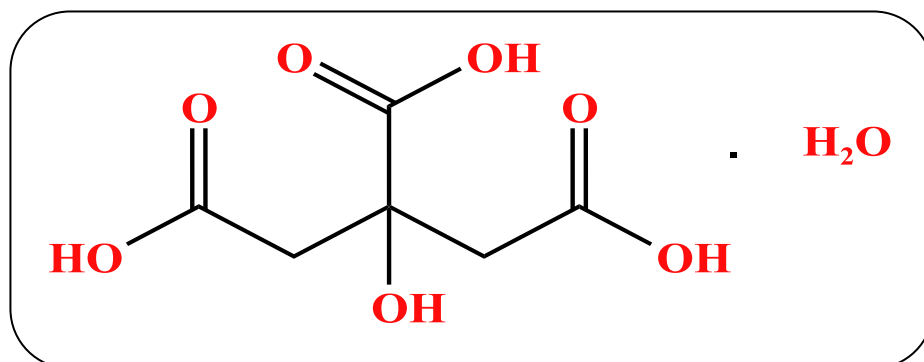


Figure 15:(acide 2-hydroxypropane-1,2 ,3-tricarboxylique).

b. Sorbitol :

Est une poudre, polyol naturel, a pour but d'ajouter un gout sucré aux médicaments, en effet le sorbitol a un rôle d'anti-cristallisant. [1].

❖ Les caractères :

- ❖ Aspect :poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche,
 - ❖ Le nom chimique de sorbitol (2S,3R,4R,5R)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol).
 - ❖ Formule moléculaire :C₆H₁₄O₆.
 - ❖ Le poids de la molécule :182,17 g/mol.
 - ❖ Le rôle :édulcorant. anti-cristallisant.
 - ❖ Solubilité :Très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96%.
- [5]

❖ La structure chimique :

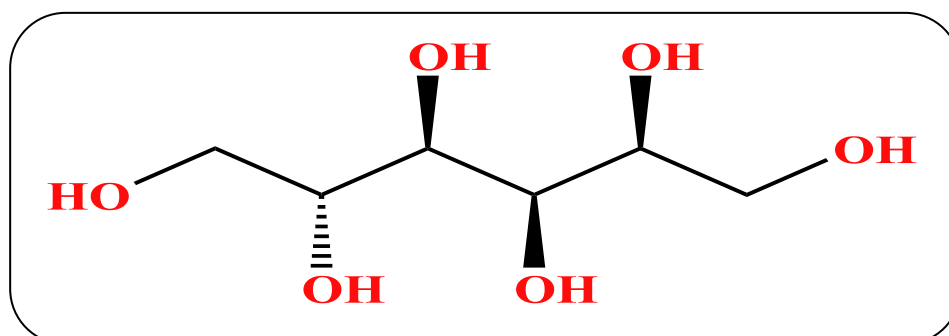


Figure 16:(2S, 3R,4R ,5R)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol).

c. Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE) :

Est un conservateur ajouté aux médicaments pour permettre de rester conforme plus longtemps empêchant les bactéries de se reproduire.[1].

- ❖ **Les caractères :**
- ❖ **Aspect :** poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ,ou cristaux incolores.
- ❖ **Le nom chimique de Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE):** (4-hydroxybenzoate de méthyle).
- ❖ **Formule moléculaire :** $C_8H_8O_3$
- ❖ **Le poids de la molécule :** 152.147g/ mol.
- ❖ **Le rôle :** conservateur et acidifiant.
- ❖ **Solubilité:** Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96° et dans le méthanol.[5]
- ❖ **La structure chimique :**

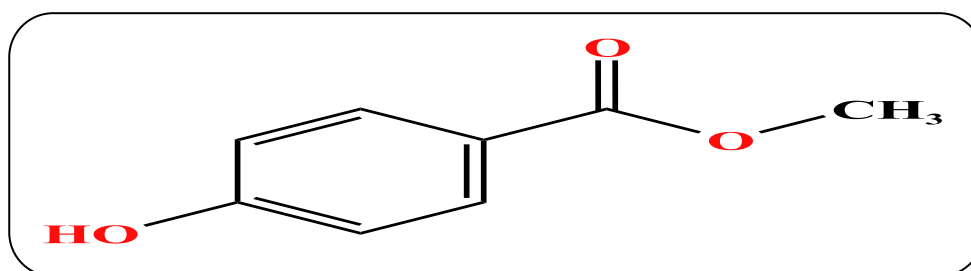


Figure 17: (4-hydroxybenzoate de méthyle).

d. Arôme de cerise : On l'utilise pour masquer la saveur ou l'odeur du médicament, c'est une essence artificielle de cerise.[1].

- ❖ **Les caractères :**
- ❖ **Aspect :** Liquide limpide ou presque limpide à viscosité moyenne avec gout de jus doux, incolore à légèrement jaune à odeur caractéristique de cerise.
- ❖ **Le nom chimique de l'arôme de cerise :** benzoate d'éthyle.
- ❖ **formule moléculaire :** $C_9H_{10}O_2$
- ❖ **Le poids de la molécule :** 150.18g/mol.
- ❖ **Le rôle :** Aromatisant.
- ❖ **La structure chimique :** C'est un mélange de 06 substances.

e. Saccharose :

Est utilisé dans la fabrication de nombreuses formes galéniques comme diluant. Est un sucre à la saveur douce. Extrait de certaines plantes [6].

- ❖ **Aspect** : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.
- ❖ **Le nom chimique de saccharose** : (α -D-glucopyranosyl (1->2) β -D-fructofurannoside).
- ❖ **Formule moléculaire** : $C_{12}H_{22}O_{11}$.
- ❖ **Le poids de la molécule** : 342.296g/mol.
- ❖ **Le rôle** : agent sucrant, édulcorant.
- ❖ **Solubilité** : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éthanol d'anhydre.
- ❖ **La structure chimique** :

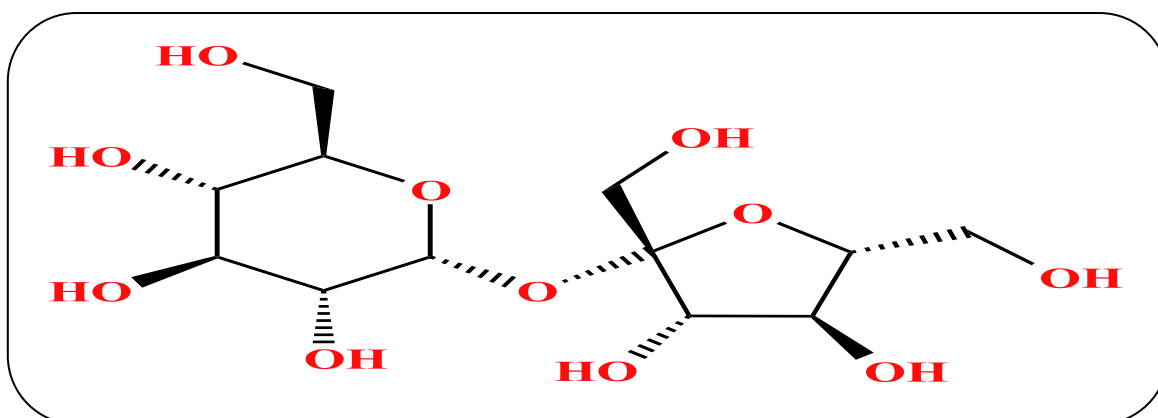


Figure 18: (α -D-glucopyranosyl (1->2) β -D-fructofurannoside).

III.3. PROCÉDE DE FABRICATION D' HISTAGAN® 0.01% :

Le procédé fabrication du sirop « HISTAGAN » est résumé dans les étapes suivantes :

- ❖ **Les matières premières utilisées** :
 - Dexchlorphéniramine maléate.
 - Sorbitol.
 - Paradoxibenzoate de méthyle (NIPAGINE) .
 - Arôme de cerise.
 - Acide citrique monohydrate.
 - Eau purifiée.
 - Saccharose.

1. La vérification :

Au moment du démarrage de la production certaines vérifications sont à revoir dont deux sont importantes et obligatoires du point de vue compatibilité documentaire et technique au niveau de la salle blanche, qui se manifestent par :

A. la vérification de la conformité de la conductivité de l’eau purifiée (relevé de contrôle de la conductivité).

B. la vérification des matières premières par rapport à la feuille de pesée. Néanmoins d’autres vérifications de conformité sont prises en considération tels que:

- La présence de l’étiquette acceptée après la pesée des matières premières du lot.
- La présence du N ° de lot des matières premières sur le ticket de balance.
- La valeur de la quantité pesée (ticket de balance) est adéquate à la valeur théorique indiquée sur la feuille de pesée.
- Les visas de l’opérateur (zone blanche) et le technicien du C.I.P, sont obligatoires pour la suite fabrication.[7].

2. La Pesée:

Une étape critique de la fabrication :

Tableau 4:Equipements et matériaux utilisés de la pesée

Les équipements Partie pesée	Leur usage
Pelles en inox	Des pelles de pesage M,P en poudre
Entonnoir en verre	Entonnoir pour pesage des liquides (éthanol arôme de cerise)
Balances 6200g précision 0.1g.	Balance pour les pesages (petite quantité)troischiffres après la virgule.
Balances 600kg de précision 0.5kg	Balance pour les en poudre (grande quantité)
Balances 3000kg de précision 1kg.	Balance 3000kg pour le saccharose
Becher	Béchers pour pesages des matières liquides

Sacs de pesée	Des sacs pour pesage matières premiers en poudre
Système chargement de sucre	Conçu pour chargement de sucre dans les biné Avec tamis vibrant et convoyeur pneumatique

• **Eléments à contrôler:**

- Présence de l'étiquette « acceptée » après la pesée des matières premières du lot.
- Présence du numéro de lot pesée (ticket de balance) des matières premières est adéquate à la valeur théorique indiquée sur la feuille de pesée.[8].

3. La préparation :

Tableau 5: Equipements et matériaux utilisés de fabrication

Les équipements Partie fabrication	Leur usage
Cuve de préparation 6000L	Préparation mélange sirop simple
Cuve de stockage 6000L	Stockage produit après filtration
Congé en inox	Congé pour l'arome de cerise
Pompe de transfert mobile	Transfert la solution(le fut) dans la cuve de préparation
Binns de sucre	Stockage de sucre après aspiration
Filtre à cartouche.	Pour filtration de sirop
Cuve mobile	Pour la dissolution du principe actif

4. Préparation :

- ❖ Tarer la cuve de préparation de 6000 litres.
- ❖ Tarer la cuve de stockage 6000 litres.

Étape 01 : Préparation du sirop simple dans la cuve 6000 litres :

- ❖ Introduire 800litres d'eau purifiée dans la cuve de 6000litres
- ❖ chauffer la cuve jusqu'à 70°C.
- ❖ Introduire la quantité pesée du Parahydroxybenzoate de méthyle((NIPAGINE) .
- ❖ Introduire la quantité pesée du saccharose.
- ❖ Introduire la quantité pesée du sorbitol.

- ❖ laisser le mélange sous agitation jusqu' à parfaite dissolution (estimation 1h)
- ❖ Rajouter une quantité d'eau purifiée jusqu'à 3733kg.
- ❖ laisser le mélange sous agitation pendant 30 minutes.
- ❖ refroidir le mélange jusqu'à 30°C.

Étape02 : préparation de la solution du principe actif 600 litres :

- ❖ Introduire 200 litres d'eau purifiée dans la cuve de 600 litres.
- ❖ Introduire la quantité pesée du Dexchlorphéniramine maléate.
- ❖ Introduire la quantité pesée de l'Acide citrique monohydrate.
- ❖ laisser le mélange sous agitation jusqu'à parfaite dissolution.

Étape03: phase de transfert :

- ❖ Transférer sous agitation la solution de mélange de la cuve 600 litres vers la cuve de préparation 6000 litres.
- ❖ rincer la cuve 02 fois avec l'eau purifiée puis transférer vers la cuve de préparation 6000 litres.
- ❖ laisser sous agitation pendant 30 minutes.

Étape04 : mélange final et aromatisation

- ❖ Introduire la quantité pesée de l'arome de cerise.
- ❖ laisser sous agitation pendant 5 minutes.
- ❖ Arrêter l'agitation puis ajouter le poids du sirop avec de l'eau purifiée à 4880kg.
- ❖ laisser sous agitation pendant 30 minutes.

Étape05 : prélèvement des échantillons :

- ❖ L'heure et le volume de prélèvement doivent être mentionnés.

Étape06 : déblocage du produit intermédiaire

- ❖ L'heure de déblocage doit être mentionnée.[9]

Contrôle en cours de production de l' HISTAGAN (produit intermédiaire):**Identification :**

Densité : La densité a été opérée par un densimètre électronique ou par un pycnomètre. La mesure de densité par pycnomètre donne des résultats plus précis, la technique est comme suit:

- ❖ Peser Sur une balance de précision ;

- ❖ Le pycnomètre vide et sec, tarer son poids(P_{vide}).
- ❖ Le pycnomètre rempli d'eau (P_{eau}).
- ❖ Le pycnomètre rempli de sirop(P_{sirop}).
- ❖ L'expression de la densité par « pycnomètre » du liquide est :

$$\star = \frac{P_{sirop} - P_{vide}}{P_{eau} - P_{vide}}$$

Étape07 : filtration et transfert vers la cuve de stockage 6000 L

- ❖ Filtrer le produit à travers le filtre à cartouche 55 μm .
- ❖ transférer le sirop vers la cuve de stockage.

5. Conditionnement :

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit en vrac en vue d'obtenir un produit fini. La machine du type « IMA » utilisée dans le conditionnement comporte trois disques :

Tableau 6: le matériel de conditionnement

L'équipements Partie conditionnement	Leur usage
Souffleuse	Soufflage des flacons avant remplissage avec de l'air comprimé
Remplisseuse	Remplissage des flacons avec le produit arriver des suites de Fabrication à la cuve tampon ensuite vers les seringues de remplissage
Etiqueteuse	Mise en place des étiquettes sur les flacons remplis
Etyuieuse	Mis en étuis des flacons avec la notice
Vignetteuse	Mis en place d'une vignette sur l'étui
Encaisseuse	Mis en place des étuis dans les cartons
Balance dynamique	Pour la vérification de la présence du produit

a. Conditionnement primaire:

On utilise des flacons en verre, de couleur ombrée de capacité 125 ml, avec des bouchons en polyéthylène haute densité de couleur blanche.

Ce conditionnement est effectué de manière automatique, de la cuve de stockage vers une remplisseuse-boucheuse puis l'étiqueteuse.

1ère Disque :

-Les flacons vides en verre sont mis en position ;

-**Le remplissage** : une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons ;

- **La sertisseuse** : comporte huit têtes, comme son nom l'indique, son rôle est de serrer les bouchons des flacons. Avant de passer au deuxième disque, 12 flacons sont pris pour calculer leurs volumes (V max et V min)



Figure 19:Ligne de remplissage et de sertissage

b. Conditionnement secondaire:

Consiste à mettre chaque flacon dans un étui individuel accompagné d'une notice. Ces étuis sont conditionnés dans un carton portant le nom du produit, les mentions (N° de lot, date de fabrication et la date de péremption) ainsi que le nom de la société.

2ème Disque :

-**Etiqueteuse** : elle colle l'étiquette sur le flacon.

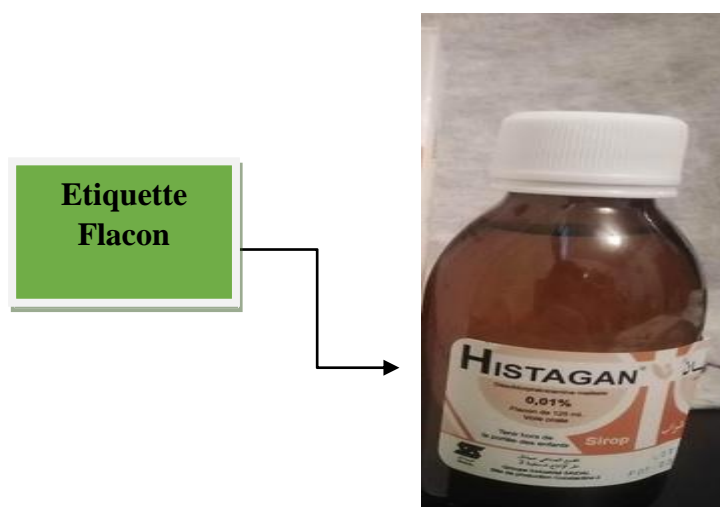


Figure 20:Flacon du sirop HISTAGAN

3ème Disque :

- Vérification du numéro de lot, DDF et DDP.

-**Encartonneuse 01** : Notice, Étayeuse, caractère (DDF et DDP en noir) et la vignette.

-**Encartonneuse 02** : Fait la mise en carton. ➤ Si les produits finis sont conformes selon les normes de la pharmacopée Européenne; Il faut étiqueter les cartons on vert (étiquette d'acceptation) pour les stockés.



Figure 21: Stockage de produit fini- SAIDAL. Contrôle en cours de production (In process control):

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication décrivent les contrôles en cours comme des:

« Contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ».

- Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants:

- L'apparence générale du conditionnement.
- La présence de tous les éléments de conditionnement.
- Contrôler le volume
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects.
- L'exactitude des surimpressions.
- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne.[9]

III.4 CONTROLE DE QUALITE :

III.4.1. INTRODUCTION :

L'objectif de ce travail est le contrôle de la qualité et l'analyse physico-chimique et microbiologique d'un sirop à usage médicale «l'HISTAGAN», depuis la réception de la matière première jusqu'à obtention du produit fini.

Dans cette partie de notre étude, on a contrôlé la qualité de l'eau ainsi que le principe actif (le Dexchlorphéniramine maléate) et le conservateur (le Parahydroxybenzoate de méthyl (Nipagine) dans le produit fini.

III.4.2. CONTROLE DE QUALITE DE L'EAU PURIFIEE ET DU PRINCIPE ACTIF ET LE CONSERVATEUR DANS LE PRODUIT FINI

1. Contrôle de l'eau purifiée :

a. Prélèvement de l'eau purifiée :

Le prélèvement de l'eau purifiée est effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse, dans un flacon muni d'un bouchon. Il a été réalisé de la manière suivante :

- Rincer les mains à l'alcool.
- Remplir le flacon destiné au prélèvement puis le fermer par un bouchon.
- Sur le flacon, mentionner tous les renseignements concernant l'eau prélevée (la date de prélèvement et la quantité prélevée).
- Le délais qui sépare le prélèvement et l'analyse ne dépasse pas 8 heures.

b. le contrôle physico-chimique :

- **Caractères organoleptiques:** l'aspect et la couleur sont déterminés à l'œil nu et la saveur par dégustation

➤ **Détermination de pH :**

Le pH (potentiel hydrogène) est l'une des caractéristiques fondamentales de l'eau. Le pH donne une indication de l'acidité d'une substance. Il est déterminé à partir de la quantité d'ions d'hydrogène hydronium (H^+) (ou d'ions hydronium H_3O^+) ou d'ions hydroxide (OH^-) contenus dans la substance. [10]

La mesure du pH s'effectue grâce à un pH-mètre où l'électrode, est introduite dans un bêcher contenant l'eau purifiée, il indique la valeur de pH sur un écran afficheur.



Figure 22: pH mètre

Figure 01 : pH mètre

Le Mode opératoire suivi pour mesurer le pH est résumé dans les étapes suivantes :

- ❖ Rincer l'électrode du pH- mètre à l'eau purifiée ;
- ❖ Plonger l'électrode dans un bêcher contenant l'eau purifiée à analyser ;
- ❖ Lire la valeur de pH.

***Norme : La valeur du pH doit être comprise entre [5 à 7].**

➤ **Mesure de la conductivité :**

La conductivité est une mesure de la capacité de l'eau à conduire un courant électrique, donc une mesure indirecte de la teneur de l'eau en ions, un ion est un atome ou un groupe d'atomes qui possède une charge électrique positive ou négative.

Ainsi, plus l'eau contient des ions comme le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}), le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le bicarbonate (HCO_3^-), le sulfate (SO_4^{2-}) et le chlorure

(Cl⁻), plus elle est capable de conduire un courant électrique et plus la conductivité mesurée est élevée. [11]

La conductivité électrique traduit la capacité d'une solution aqueuse à conduire le courant électrique, elle permet d'évaluer rapidement la minéralisation globale de l'eau, Elle est mesurée à l'aide d'un conductimètre.



Figure 02 : Conductimètre.

Le Mode opératoire suivi pour mesurer la conductivité électrique est résumé dans les étapes suivantes :

- ❖ Rincer l'électrode de verre à l'eau purifiée ;
- ❖ Plonger l'électrode dans l'eau purifiée à analyser ;
- ❖ Lire la valeur de conductivité.

Norme : La valeur est $\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$ à $T : 20 \text{ C}^\circ$.

➤ **Substances oxydables (réaction colorimétrique) :**

Si l'eau contient des substances oxydables, ces dernières vont réagir avec les permanganates de potassium ce qui change la couleur du milieu réactionnel.

Le Mode opératoire suivi pour détecter la présence ou l'absence des substances oxydantes est le suivant :

- ❖ Chauffer à ébullition pendant 5min 100 ml de l'eau purifiée en vrac ;
- ❖ Ajouter au mélange 10 ml de l'acide sulfurique dilué ;
- ❖ Puis rajouter 0,1 ml de permanganates de potassium 0,02 M.

***Norme : La solution reste légèrement rose.**

➤ **Les nitrates :**

L'azote organique se transforme par oxydation en composés ammoniacaux puis en nitrates. Les nitrates sont également fabriqués de manière industrielle à partir de l'azote de l'air et de gaz naturel, car ce sont des engrais. [12]

Le Mode opératoire appliqué afin de détecter la présence ou l'absence des nitrates est le suivant :

• **Préparation du témoin :**

Le témoin contient 4.5ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 2ppm de nitrate, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine (et on complète à 100 ml avec acide sulfurique de 95%-97%).

• **Préparation de la solution d'essai :**

- ❖ Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduire 5ml d'eau purifiée en vrac ;
- ❖ Ajouter 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l, et 0,1 d'une solution de diphénylamine ;
- ❖ Puis ajouter goutte à goutte en agitant 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.
- ❖ Mettre la solution à essai au bain marie pendant 15 mins.

***Norme : Apparition d'une coloration bleue de l'essai n'est pas plus intense que la solution témoin.**

c. le contrôle microbiologique :

L'eau purifiée entre dans la préparation des milieux de culture aussi dans le nettoyage du matériel de production et de laboratoire c'est pour cette raison que son contrôle microbiologique est très important car elle peut contenir des micro-organismes pathogène (des virus, des bactéries, des parasites) dont le potentiel de danger sur la santé humaine varie pour chaque germe.

L'appareil utilisé au niveau de Saida Constantine dans le contrôle microbiologique est un système de filtration de marque « Sortius » fonctionnant sous pression réduite (pompe à vide), il contient un support à filtre qui reçoit la membrane de filtration et un flacon pour récupérer l'eau filtrée.



Figure 23: Rampe de filtration.

Le Mode opératoire suivi dans le test microbiologique de l'eau est le suivant :

- ❖ Devant un bec- bunsen et sur une paillasse désinfectée via l'eau de javel;
- ❖ Laver et stériliser l'équipement de filtration pour flambage et mettre en place la pompe à vide.
- ❖ Prendre une membrane filtrante stérile près du bord à l'aide d'une pince stérilisée par flambage à la flamme et la déposer sur le support de filtre.
- ❖ Placer l'entonnoir sur le support et le fixer fermement puis verser dans chaque entonnoir un volume de 100 ml de l'échantillon bien homogénéisé.
- ❖ Créer le vide jusqu'à filtration totale de l'échantillon.
- ❖ Retirer l'entonnoir et déposer la membrane filtrante à l'aide d'une pince stérile sur un milieu adapté aux bactéries recherchées.
- ❖ Déposer la membrane en la déroulant pour tenir un contact étroit avec la gélose (La présence de bulles d'air est signalée par des taches blanches)
- ❖ Mentionner sur la boîte de pétri le numéro de l'échantillon et la date de filtration.
- ❖ Placer les boîtes de pétri en position inverse une durée spécifique pour chaque germe.
- ❖ Flamber le dispositif par le bec bunsen après chaque échantillon filtré, afin d'éviter toute contamination possible.

2. Contrôle du principe actif et le conservateur dans le produit fini :

a. Prélèvement de produit fini :

Des prélèvements des échantillons destinés aux analyses physicochimiques et microbiologiques ont été réalisés. 10 flacons du sirop ont été prélevés et vidés dans un cylindre, l'opération de prélèvement est déroulée dans des conditions stériles pour assurer une protection contre toute contamination.

b. le contrôle physico-chimique :➤ **Caractères organoleptiques :**

- **L'Aspect** : du sirop est un liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre.
- **Norme** : Liquide sirupeuse, limpide de goût sucré.

➤ **Détermination de pH :**

La mesure de pH s'effectue grâce à un pH-mètre où l'électrode est introduite dans un bêcher contenant un échantillon du sirop, il indique la valeur de pH sur un écran afficheur.

Le Mode opératoire suivi pour mesurer le pH du sirop est résumé dans les étapes suivantes :

- ❖ Rincer l'électrode du pH- mètre à l'eau purifiée ;
- ❖ Plonger l'électrode dans un bêcher contenant le produit fini ;
- ❖ Lire la valeur de pH.

***Norme : La valeur du pH doit être comprise entre [2.8 à 3.2]. [13]**

➤ **Mesure de la densité :**

La mesure de densité s'effectue soit à l'aide d'un densimètre ou avec un pycnomètre, où l'électrode est introduite dans un bêcher contenant un échantillon du sirop, il indique la valeur de densité sur un écran afficheur.

$$d = \frac{p_{sirop} - p_{vide}}{p_{eau} - p_{vide}}$$

***Norme : La densité doit être comprise entre [1.22-1.26] à 20°C. [13]**

- ✓ d : densité
- ✓ p : masse volumétrique

➤ **Le volume moyen (ml) :**

Le volume moyen des flacons du produits fini HISTAGAN 0.01% est déterminé sur 10 flacons à l'aide d'une éprouvette graduée

***Norme : Le volume moyen est entre [119 ml – 131 ml]. (125±6 ml). [13]**

➤ **Dosage du principe actif et du conservateur dans le produit fini par La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) :**

Le mode opératoire utilisé pour le dosage par HPLC est les suivant :

- ✓ Régime isocratique.
- ✓ **Solution A :** Dans une fiole de 1L, dissoudre 5.4g du dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 dans de l'eau distillée et compléter au volume avec le même solvant. Ajuste le pH à 3.0 avec l'acide phosphorique.
- ✓ **Phase mobile :** Solvant A / Méthanol ; 70v/30v, Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane de $0.45\mu\text{m}$, ensuite dégazer pendant 10 min.
- ✓ **Colonne :** C18 ($15\text{cm} \times 4.6\text{mm} \times 5\mu\text{m}$)
- ✓ **Longueur d'onde :** 225nm pour le dexchlorphéniramine maléate et 254nm pour le Nipagine.
- ✓ **Volume d'injection :** 30 μl
- ✓ **Débit :** 1.8 ml/min
- ✓ **Température de la colonne :** 30°C

- **Préparation des solutions :**

- ✓ **Solution mère de Dexchlorpheniraminemaléate:** introduire une prise d'essai exactement pesée de 20,0mg du (PA) Dexchlorpheniramine maléate (matière première titrée) dans une fiole de 100ml, dissoudre avec 50ml de phase mobile ; bien agiter compléter au volume avec le même solvant bien agiter.

- ✓ **Solution mère du nipagine:** introduire une prise d'essai exactement pesée de 50,0mg de (E) parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) (matière première titrée) dans une fiole de 25ml; dissoudre avec 15ml de méthanol; bien agiter ; compléter au volume avec le même solvant; bien agiter

- ✓ **Solution standard :** Introduire 5ml de chaque solution mère dans une fiole de 50ml compléter au volume avec le solvant de dilution.

- ✓ **Solution à examiner :** Introduire un volume correspondant à 10ml du produit HISTAGAN sirop à 0,01% dans une fiole de 50ml ; ajouter 25ml de phase mobile ; bien agiter ; compléter au volume avec le même solvant.

- **Formule de calcul de la teneur du principe actif Dexchlorpheniraminemaléate:**

Formule de calcul simplifié :

Teneur en dexchlorpheniramine maléate

$$= \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution st}} \times \frac{\text{Dilution e}}{V_{sirop}} \times \text{pureté} \times \frac{100}{0.01}$$

- **Se** : Surface dexchlorphéniramine maléate dans la solution à examiner.
- **S st** : Surface dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.
- **P st** : Prise d'essai du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard, en g
- **Dilution st** : Dilution de la solution standard, en ml
- **Dilution e** : Dilution de la solution à examiner, en ml
- **V sirop** : volume prélevé du produit fini, en ml
- **Pureté** : Pureté du dexchlorphéniramine maléate (matière première titrée), exprimé en %

*Norme : 90% à 110% [13]

- **Formule de la calcule de la teneur du conservateur parahydroxybanaoate de méthyle ;**

$$\text{Teneur en nipagine (g/100ml)} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution\ st} \times \frac{Dilution\ e}{Vsirop} \times \text{Pureté}$$

- **Se** : Surface du nipagine dans la solution à examiner.
- **S st** : Surface du nipagine dans la solution standard.
- **P st** : Prise d'essai du nipagine dans la solution standard, en g
- **Dilution st** : Dilution de la solution standard, en ml
- **Dilution e** : Dilution de la solution à examiner, en ml
- **Vsirop** : volume prélevé du produit fini, en ml
- **Pureté** : Pureté du nipagine (matière première titrée), exprimé en %

*Norme : 0.108 g/100 ml à 0.132 g/100 ml [13]

c. le contrôle microbiologique :

La méthode de dénombrement sur plaque gélosées est utilisée dans les tests microbiologiques sur notre produit fini afin de contrôler le niveau de la contamination bactérienne et fongique.

c.1. Les équipements :

- ❖ Hotte à flux laminaire /bec bunsen.
- ❖ Etuve 30-35°C.

- ❖ Etuve 20-25°C.
- ❖ Etuve 42-44°C.
- ❖ Compteur de colonies.
- ❖ Bain marie.
- ❖ Système de filtration.

c.2. Consommables :

- ❖ Pipettes pasteur stériles.
- ❖ Pipettes graduées de 1ml et 10 ml stériles.
- ❖ Boîtes de Pétri préalablement gélosée.
- ❖ Flacon stériles et/ou erlenmeyer stériles de 100 ml.
- ❖ Membranes de filtration 0.45 µm.
- ❖ Gants, bavette et calot.
- ❖ Désinfectant.

c.3. Solution et milieux de culture :

- ❖ Solution tampon peptonés au chlorure de sodium pH7.
- ❖ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSA).
- ❖ Milieu gélosée aux peptones de caséine et de soja.
- ❖ Milieu Sabouraud dextrosé gélosée.
- ❖ Milieu liquide de MacConkey.
- ❖ Milieu gélosée de MacConkey.

c.4. Préparation de l'échantillon :

- ❖ Préparer le poste de travail.
- ❖ Mettre les gants, bavette et calot.
- ❖ Désinfecter les mains gantées (avant chaque manipulation).
- ❖ Désinfecter la surface externe des 5 flacons du matières premières.
- ❖ Effectuer un mélange moyen à partir des 5 flacons du matières premières environ 5ml de chaque flacon dans un erlenmeyer stérile (homogénéiser chaque flacon avant utilisation).
- ❖ Introduire 10ml du produit dans un erlenmeyer ou un flacon de 100ml.
- ❖ Ajouter 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7. Pour obtenir un rapport de dilution de 1/10.

- ❖ Homogénéiser cette solution, c'est la solution de travail.

c.5.Examen de l'échantillon :**c.5.1. Ensemencement en profondeur :**

❖ Introduire aseptiquement dans la boîte de pétrie 2ml de la solution au 1/10 pour le dénombrement des germes aérobies totaux et introduire dans la même solution pour le dénombrement des levures totales.

❖ Ajouter 15 à 20 ml du milieu gélosé liquifié (Milieu gélosé aux peptones de caséines et de soja) pour le dénombrement des levures et moisissures totales à une température ne dépassent pas 45°C.

- ❖ Homogénéiser avec des mouvements de va et viens et circulaires.

❖ Laisser les boîtes gélosées sur la paille jusqu'à solidification.

❖ Incrire sur le dos des boîtes gélosées : le N° de lot du produit : ANPP 17 01

❖ Incuber des boîtes destinées au dénombrement des germes aérobie totaux à 30-35°C pendant 3-5 jours.

❖ Incuber les boîtes destinées au dénombrement des levures et moisissures totales à 20 à 25°C pendant 5 à 7 jours.

c.5.2. Ensemencement en surface :

❖ Introduire en aseptiquement 0,1ml de la solution préparée au 1/10 dans une boîte de pétrie contenant le milieu gélosé aux pipetons de caséine et de soja pour le dénombrement des germes totaux.

❖ Introduire en aseptiquement 0,1 ml de solution préparée au 1/10 dans une boîte de pétrie contenant le milieu Sabouraud dextrosé gélosée pour le dénombrement des levures et moisissures totales.

❖ Incrire sur le dos des boîtes gélosées : le N° de lot du produit : ANPP 17 01

❖ Incuber la boîte destinée au dénombrement des germes aérobies totaux à 30°C-35°C pendant 3-5jours.

❖ Incuber la boîte destinée au dénombrement des levures et moisissures totales à 20°C-25°C pendant 5 à 7 jours.

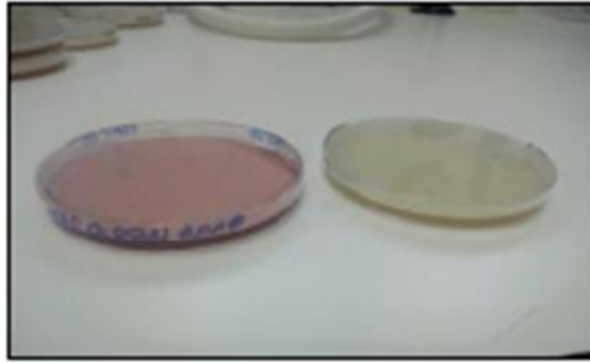


Figure 24: Les milieux de cultures utilisés

c.5.3. Interprétation des résultats :

- ❖ Placer les boîtes gélosées aux peptones de caséine et de Soja et les boîtes gélosées sabouraud dextrosé sur le compteur de colonie l'une après l'autre et dénombrer toutes les colonies qui se sont développées.
- ❖ Prendre en considération la moyenne arithmétique du dénombrement des différentes dilutions et calculer le nombre d'unités format colonie par millilitre de produit.
- ❖ Le produit satisfait à l'essai si le nombre trouvé ne dépasse pas le nombre exigé par le dossier technique.

c.6. Recherche d'Escherichia Coli :

- ❖ Prélever 10ml d'échantillon préparé on 1ml du produit à examiner et ensemercer dans 100ml du liquide aux peptones de caséine et de Soja.
- ❖ Homogénéiser.
- ❖ Incuber à 30°C-35°C pendant 18 à 24h.
- ❖ Agiter le flacon après cette incubation.
- ❖ Transférer 1ml du contenu dans 100ml de milieu liquide de MacConkey. Incuber à 42-44°C pendant 24 à 48 h.
- ❖ Effectuer des subcultures sur deux boîtes de milieu gélosé de MacConkey.
- ❖ Incuber à 30°C -35°C pendant 18 à 72 h.
- ❖ Interprétation des résultats :
- ❖ La croissance de colonies indique la présence possible d'*Escherichia Coli*, à confirmer par des essais d'identification.
- ❖ Le produit satisfait à l'essai s'il n'y a pas la présence de colonies du type décrit et si les tests biochimiques sont négatifs.

➤ **Remarque :**

- ❖ Durant les trois examens ;
- ❖ Réaliser toujours un double contrôle.
- ❖ Réaliser toujours le teste négatif à la fin de l'analyse.

c.7. Normes du contrôle microbiologique du HISTAGAN 0.01% :

La quantité microbiologique d'HISTAGAN doit répondre aux normes suivantes :

- ❖ Germes aérobies totaux (GAT) : $\leq 100UFC/ml$. [14]
- ❖ Levures et moisissures totales (MLT) : $\leq \leq 10UFC/ml$ [14]
- ❖ Absence d'*Escherichia Coli* : 00 UFC/ml. [14]

• **Les références bibliographiques de chapitre III :**

- [1]. Vidal France Edition Médicale ; Paris ; (2013).
- [2]. **Michel H ; Jacues L** ; et al Rôle of histamine receptors in the pathogenesis of malaria ; (2009) ; (25) :
pp377-381.
- [3]. Notice du produit HISTAGAN ® 0.01%
- [4] **Talbert et al** ; Masse molaire ; Paris ; (2017).
- [5]. Agnès Dessaigne ; Pharmacocinétique ; Paris ; (2004).
- [6]. **Carlin, A ; Debrauwer L** et al La chimie et l'alimentation ; Paris ; EDP sciences et l'actualité chimique ; (2009).
- [7]. **BOUCENANE Kenza** ; Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide ; sirop antitussif « Eupnex » Mémoire de Master ; Université Frères Mentouri Constantine 1 ; 2017/2018.
- [8]. Pharmacopée La pharmacopée Européenne 9ème Edition ; (2009)
- [9]. Dossiers Techniques du produit HISTAGAN ® 0.01% SAIDAL.
- [10]. Guide ; CONTRÔLE ET SUIVI DE LA QUALITÉ DES EAUX USÉES
PROTOCOLE DE DETERMINATION DES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES
ET BACTERIOLOGIQUES ; 2007. [11]. http://crelaurentides.org/wp-content/uploads/2021/10/fiche_conductivite.pdf 24/05/2023
- [12]. **Renita Merien ; Bouzaher Sarra Aya** (contrôle qualité physicochimique et microbiologique d'un sirop neuroleptique « Sulpuren 0,5% » mémoire de master, université constantine 1, 13/07/2021
- [13]. Mode opératoire de contrôle physico-chimique produit fini HISTAGAN 0.01% ; SAIDAL
- [14]. Bulletin d'analyse produit fini ; SAIDAL

CHAPITRE IV:

Résultats et Discussions

CHAPITRE IV :RESULTATS ET DISCUSSIONS :**INTRODUCTION :**

Dans ce chapitre on va exposer les résultats des différents tests physicochimiques et microbiologiques obtenus dans notre étude, et on donnera des interprétations de ces résultats en le comparant avec les normes exigées par le dossier technique de notre produit HISTAGAN ® 0.01% ainsi que celles de la pharmacopée européenne.

IV.1. RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DE L'EAU PURIFIEE :**IV.1. 1.RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES :**

Tableau 7:Les résultats physico - chimiques de l'eau purifiée.

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques	Limpide et incolore	Conforme
pH	5 à 7	Conforme
Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	≤ 3.6 à 10°C	0.8 à 20.6°C
	≤ 4.3 à 20°C	2.2 à 20.1°C
	≤ 5.1 à 25°C	2.7 à 20.3°C
		1.0 à 20.3°C
		1.1 à 20.4°C
Substances oxydables	Solution légèrement rose	Conforme
Nitrates (ppm)	Apparition d'une coloration bleue de l'essai n'est pas plus intense que la solution témoin.	Conforme

Les résultats des analyses physico-chimiques présentés dans le tableau ci-dessus montrent que notre eau purifiée est de qualité requise pour être le solvant et le diluant de notre sirop.

On a obtenu des valeurs de pH et de conductivité conformes aux normes, ainsi que la couleur de notre eau a pris la coloration rose légère après l'addition des permanganates de potassium ce qui prouve la conformité de la concentration des substances oxydantes dans notre eau.

Dans le test sur les nitrates, l'Apparition d'une coloration bleue de l'essai n'est pas plus intense que celle de la solution témoin prouve que la concentration des nitrates dans notre eau est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

IV.1.2. RESULTATS D'ANALYSES MICROBIOLOGIQUES :

Tous les résultats d'analyses microbiologiques de l'eau purifiée sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8: Les résultats microbiologiques de l'eau purifiée

Les germes recherchés	Norme (UFC/g)	Résultats (UFC/g)	Interprétation
Bactéries aérobies viables totaux	≤ 100	00	Conforme
Levures et moisissures	≤ 10	00	Conforme
<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence	Conforme
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence	Absence	Conforme

Les résultats sur les tests microbiologiques effectués au niveau du service de la microbiologie du laboratoire de contrôle de qualité de Saidal Constantine, montre l'absence des Bactéries aérobies viables totaux, levures et moisissures et surtout l'absence des souches bactériennes : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Tous les résultats physico-chimiques et microbiologiques de l'eau purifiée sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne, ce qui signifie qu'elle est prête pour la distribution dans les différents points d'épuisement au niveau des sites de production.

IV.2.LES RESULTATS PHYSICO- CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DU PRODUIT FINI HISTAGAN ® 0.01% :

Les résultats des paramètres physico-chimiques et organoleptiques du produit fini sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 9: Résultats des paramètres physico- chimique et organoleptique du produit fini

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre	Conforme
Identification : Identification du dexchlorphéniramine Maléate par HPLC	Le temps de rétention du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution à examiner	Conforme

	correspond au temps de rétention du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution standard.	
Essais : pH Densité Volume moyen (ml)	2.8 à 3.2 1.22 à 1.26 125 ± 6	2.98 1.23 125.75
Dosage : Principe actif par HPLC (%) Parahydroxybenzoate deméthyle par HPLC (g/100ml)	90 à 110 0.108 à 0.132	93.03 0.1132

- ❖ L'aspect de notre sirop est conforme aux caractères organoleptiques exigés par le dossier technique de l'HISTAGAN ® 0.01%.
- ❖ Le temps de rétention du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution standard, chose qui nous a permis d'identifier notre PA.
- ❖ Le dosage par HPLC de notre PA a donné un pourcentage égal à 93.03%, ce dernier se situe dans l'intervalle de la norme exigée qui est de 90 % à 110 %.
- ❖ La valeur du pH était de 2.98, elle est dans l'intervalle d'acceptation de dossier technique du produit fini.
- ❖ Le volume moyen de 10 flacons de notre sirop était 125.75 ml, cette moyenne respecte la norme de ±5% de la pharmacopée Européenne

IV.2.1. RESULTATS DU DOSAGE DE PA (DEXCHLORPHENIRAMINE MALETATE) ETPARAHYDROXYBENZOATE DE METHYLE (NIPAGINE) PAR HPLC :

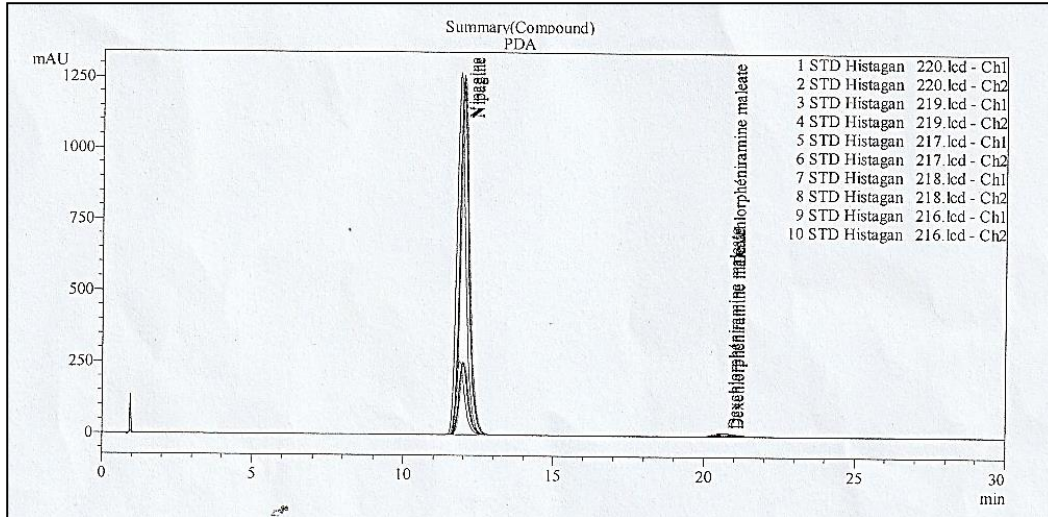


Figure 25: Chromatogramme (dexchlorphéniramine maléate) et Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE) standards

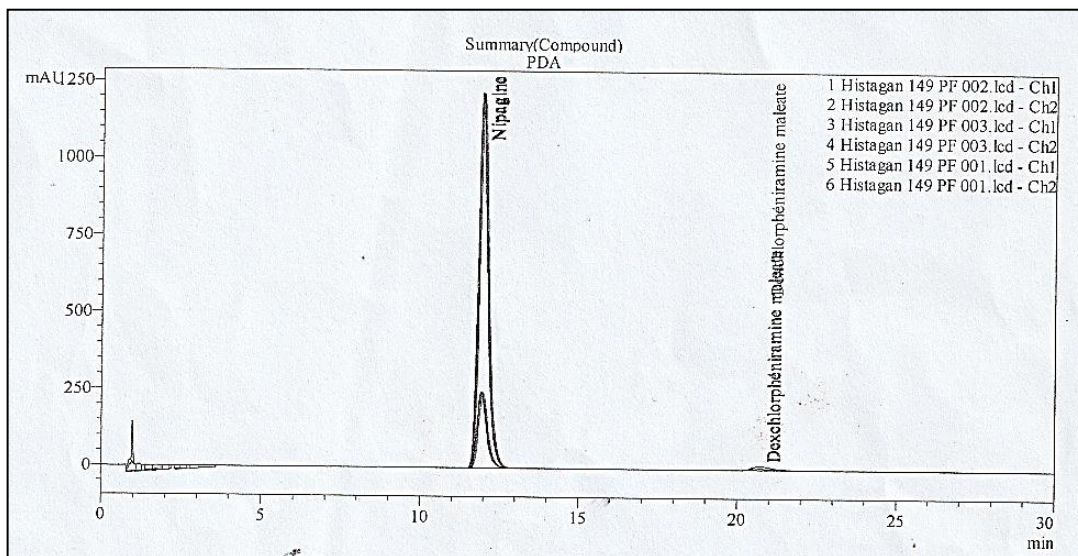


Figure 26: Chromatogramme dexchlorphéniramine maléate) et Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE) essais

Interprétation :

- Le chromatogramme de la figure 25 présente les temps de rétentions des standards (les matières premières de référence) du principe actif (PA) « dexchlorphéniraminemaleate » et du conservateur Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE), tandis que le

chromatogramme de la figure 26 présente les temps de rétentions des deux composants dans notre produit fini lesirop l'HISTAGAN ® 0.01%.

D'après ces deux chromatogrammes ; on remarque que les deux composants ont le même temps de rétention qui est de 12 minutes, ainsi ;la comparaisondes chromatogrammes des deux figures nous confirme l'identification et le dosage du PA et du conservateur dans notre produit fini car on peut superposer les pics des standards et les pics de l'échantillon de notre sirop l'HISTAGAN ® 0.01%.

- Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en principe actif en mg/100 ml.
- Selon cette relation

$$\text{Teneur endexchlorphéniramine maléate} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution\ st} \times \frac{Dilution\ e}{Vsirop} \times \frac{Pureté}{0,2} \times 100$$

Avec :

- Se : surface de **dexchlorphéniramine maléate** dans la solution examiné.
- Sst : surface de **dexchlorphéniramine maléate** dans la solution standard.
- Pst : prise d'essai de **dexchlorphéniramine maléate** dans la solution standard en g.
- Dilution st : dilution de la solution examinée en ml.
- V sirop : Volume prélevé du produit fini en ml.
- Pureté : Pureté de **dexchlorphéniraminemaléate** (matière première traitée) exprimé en %.

La figures27 représenteles temps de rétentions et les aires des pics pour le PA **dexchlorphéniramine maléate** (examiner) et le conservateur Nipagine (examiner) lors des dosages par HPLC qui sont identifiés comme suit :

<< PDA >>							
ID#1 Compound Name: Dexchlorphéniramine maleate							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
Histagan 149 PF 002.lcd	4	30	20.722	570323	12441	98.5167	10.306
Histagan 149 PF 003.lcd	4	30	20.763	555360	12395	95.9320	10.612
Histagan 149 PF 001.lcd	4	30	20.678	570867	12501	98.6106	10.348
Average			20.721	565517	12446	97.6864	10.422
%RSD			0.205	1.556	0.429	1.556	1.589
Tailing Factor(10%)		Channel					
	1.556	Ch1 Absorbance					
	1.515	Ch1 Absorbance					
	1.537	Ch1 Absorbance					
	1.536						
	1.348						
ID#2 Compound Name: Nipagine							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
Histagan 149 PF 002.lcd	4	30	11.941	24830661	1215622	0.1227	17.983
Histagan 149 PF 003.lcd	4	30	11.973	24884326	1213415	0.1229	9.103
Histagan 149 PF 001.lcd	4	30	11.911	24861879	1218406	0.1228	-
Average			11.941	24858955	1215814	0.1228	13.543
%RSD			0.261	0.108	0.206	0.108	46.366
Tailing Factor(10%)		Channel					
	1.308	Ch2 Absorbance					
	1.310	Ch2 Absorbance					
	1.311	Ch2 Absorbance					
	1.310						
	0.085						

Figure 27: résultats des temps de rétentions et les aires des pics pour le PA dexchlorphéniramine maléate (examiner) et le conservateur Nipagine (examiner) lors des dosages par HPLC.

La figure 28 représente les temps de rétentions et les surface des pics pour le PA dexchlorphéniramine maléate (standard) et le conservateur Nipagine (standard) lors des dosages par HPLC qui sont identifiés comme suit :

<< PDA >>							
ID#1 Compound Name: Dexchlorphéniramine maleate							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan 220.lcd	2	30	20.544	575610	12632	99.4300	10.283
STD Histagan 219.lcd	2	30	20.643	572573	12563	99.4300	10.331
STD Histagan 217.lcd	2	30	20.681	572599	12530	99.4300	10.267
STD Histagan 218.lcd	2	30	20.686	567490	12434	99.4300	10.279
STD Histagan 216.lcd	2	30	20.671	581756	12512	99.4300	10.065
Average			20.645	574006	12534	99.4300	10.245
%RSD			0.286	0.910	0.577	0.000	1.012
Tailing Factor(10%)		Channel					
	1.571	Ch1 Absorbance					
	1.593	Ch1 Absorbance					
	1.542	Ch1 Absorbance					
	1.547	Ch1 Absorbance					
	1.590	Ch1 Absorbance					
	1.568						
	1.508						
ID#2 Compound Name: Nipagine							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan 220.lcd	2	30	11.859	25947220	1269061	0.1282	-
STD Histagan 219.lcd	2	30	11.952	25875020	1258563	0.1282	-
STD Histagan 217.lcd	2	30	11.969	26064461	1261665	0.1282	-
STD Histagan 218.lcd	2	30	11.974	25940436	1256761	0.1282	-
STD Histagan 216.lcd	2	30	12.004	25830487	1249654	0.1282	-
Average			11.952	25931525	1259141	0.1282	-
%RSD			0.461	0.342	0.563	0.000	0.000
Tailing Factor(10%)		Channel					
	1.314	Ch2 Absorbance					
	1.312	Ch2 Absorbance					
	1.312	Ch2 Absorbance					
	1.310	Ch2 Absorbance					
	1.310	Ch2 Absorbance					
	1.312						
	0.137						

Figure 28: résultats des temps de rétentions et surface des pics pour le PA dexchlorphéniramine maléate (standard) et le conservateur Nipagine (standard) lors des dosages par HPLC

✓ Calcul de la teneur en P.A en mg/100ml :

Avec :

- Pst=0.02017g.
- Pureté=99.53.
- **La norme** : de la teneur en P.A est comprise entre 90% à 110%.
- **Le résultat** :

$$\text{Teneur dexchlorphéniramine Maléate} = \frac{565517}{574006} \times \frac{0.02017}{100\text{ml}} \times \frac{5\text{ml}}{50\text{ml}} \times \frac{99.53}{0.01} \times 100$$

$$\Rightarrow T = 98.787\%$$

Interprétation :

Ce pourcentage obtenu (98.787%) du PA (dexchlorphéniramine maléate) se situe dans l'intervalle de la norme exigée (90% à 110%) dans le dossier technique de notre produit fini l'HISTAGAN® 0.01%, donc notre sirop est bien dosé en matière de principe actif.

Le conservateur (Nipagine) :

❖ Dans les mêmes chromatogrammes :

On remarque que Les 3 pics des 3 essais relatifs à l'échantillon **Nipagine** sont superposables, avec des temps de rétentions très proches. Ainsi que pour leurs tailles.

Cela signifie la conformité de ce conservateur « **Nipagine** ». confirmé avec le calcul :

$$\text{Teneur en Nipagine} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution\ st} \times \frac{Dilution\ e}{Vsirop} \times \frac{Pureté}{0,2} \times 100$$

Avec :

- Se : surface de Nipagine dans la solution examiner.
- Sst : surface de Nipagine dans la solution standard.
- Pst : prise d'essai de N ipagine dans la solution standard en g.
- Dilution st : dilution de la solution examiner en ml.
- Vsirop : Volume prélevé du produit fini en ml.

▪ Pureté : Pureté de Nipagine (matière première tritée) exprimé en %.

✓ Calcul de la teneur en P.A en mg/100ml :

Avec :

▪ Pst=0.06003g.

▪ Pureté=99.80

• **La norme** : de la teneur en Nipagine en mg/100ml est comprise entre [0.108 à 0.132] mg/100ml.

• **Le résultat** :

$$\text{Teneur en Nipagine} = \frac{24858955}{25931525} \times \frac{0.06003}{25\text{ml}} \times \frac{5\text{ml}}{50\text{ml}} \times \frac{99.80}{0.01} \times 100$$

⇒ 0.1148%

Interprétation :

L'intervalle d'acceptation selon le dossier pharmaceutique est : [0.108 à 0.132] mg/ml donc le résultat obtenu est conforme aux normes.

➤ Donc le dosage du conservateur est Conforme.

Résultats des tests microbiologiques sur le produit fini HISTAGAN 0.01% :

Les résultats d'analyses microbiologiques du produit fini HISTAGAN 0.01% après la période d'incubation, la lecture des résultats de dénombrement des germes aérobies totaux, des levures et des moisissures a été effectuée par un comptage des colonies, alors que la lecture des résultats de la recherche des germes spécifiques a été effectuée par l'observation à l'œil nu puis confirmée par des tests d'identification.

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini « HISTAGAN ® 0.01% » : sont récapitulés dans le tableau 10 :

Tableau 10: Les résultats des tests microbiologiques du sirop HISTAGAN 0.01% .

Les germes recherchés	Norme (UFC/ml)	Résultats (UFC/ml)	Interprétation
DGAT (UFC/ML)	≤ 100	00	Conforme
DMLT(UFC/ML)	≤ 10	00	Conforme
<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence	Conforme

Les résultats de tests microbiologiques ont prouvé l'absence : des germes aérobiques totaux, les levures et les moisissures totales, ainsi que la souche bactérienne *Escherichia coli*. Du coup ; notre produit ne présente aucun danger de contamination, et il est conforme aux normes requises.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Ce travail est effectué au niveau du site de production des solutions buvables de « SAIDAL », site de Constantine, il est porté sur le procédé de fabrication du sirop l'HISTAGAN 0.01% ainsi que les contrôles physicochimiques et microbiologiques de sa qualité.

Les valeurs obtenues de pH et de densité sont les deux dans les intervalles de tolérance mentionnés dans le dossier technique de notre sirop.

L'identification et le dosage du principe actif ainsi que le conservateur via HPLC ont donné des résultats conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

Les tests microbiologiques ont prouvé l'absence totale : des germes aérobiques, les levures et les moisissures, ainsi que la souche bactérienne Escherichia coli.

Tous les résultats des contrôles du produit fini du sirop HISTAGAN 0.01% ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne et le dossier technique du produit.

ANNEXE

Annex

Annexe 01 : bulletin d'analyse matière première : ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères :		
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés, efflorescents.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme
Identification :		
Première identification : B, E		
B/Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Correspond au spectre de référence Acide citrique monohydraté SCR	Conforme
E/ Teneur en eau	Voir Essai.	Conforme
Essais :		
Aspect de la solution :	La solution est limpide et incolore qu n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J ₇ , JB ₇ , ou JV ₇	Conforme
Substance facilement Carbonisables	La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 ml de solution primaire rouge et 9 ml de solution primaire jaune.	Conforme
Acide oxalique (ppm)	≤ 360	/
Sulfate (ppm)	≤ 150.	/
Teneur en eau (%)	7.5 à 9.0	8.93

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »

Cendre sulfurique (%)	≤ 0.1	/
Dosage (%) :		
Par Titrimétrie- calculé par rapport à la substance anhydre	99.5 à 100.5	100.34

Annex

Annexe 02 : bulletin d'analyse matière première : SORBITOL POUDRE

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères :		
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %.	Conforme
Identification :		
B/ Point de fusion (°C)	98 à 104	/
C/ Chromatographie sur couche mince	la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	/
D/Pouvoir rotatoire spécifique (Substance anhydre)	+ 4,0 à + 7,0	/
Essais :		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspect de la solution ▪ Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) ▪ Sucres réducteurs (%) ▪ Substances apparentées (Par HPLC) (%): <ul style="list-style-type: none"> -Toute impureté -Total 	La solution est limpide et incolore ≤ 20 ≤ 0.2 ≤ 2 ≤ 3	Conforme 2.0 / / /

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teneur en eau (%) 	≤ 1.5	0.47
Dosage (%) : * Teneur de D-glucitol (calculé par rapport à la substance anhydre)	98,0 à 101,0	99.76

Annex

Annexe 03 : bulletin d'analyse matière première : SACCHAROSE

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 %, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.	Conforme
Identification : Première identification : A A-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR	Conforme
Essais : Aspect de la solution :	La solution S est limpide.	/
Conductivité à 20 °C ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) :	≤ 35	/
Pouvoir rotatoire spécifique :	+ 66,3 à + 67,0	/
Indice de couleur :	≤ 45	/
Sucres réducteurs :	La couleur bleue n'a pas disparu complètement.	/
Sulfites (ppm) :	≤ 10	/
Perte à la dessiccation (%) :	$\leq 0,1$	/

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »

Annex

Annex 04 : bulletin d'analyse matière première : ARÔME DE CERISE

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect :	Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise.	Conforme
Essai : Densité relative à 20°C :	0.8960 - 0.9360.	0.9164
Indice de réfraction à 20°C :	1.3460 - 1.3760	1.3594

Observation :

.....

.....

	Etabli par	Vérifié par	Approuvé par
Nom et fonction			
Date et Signature			

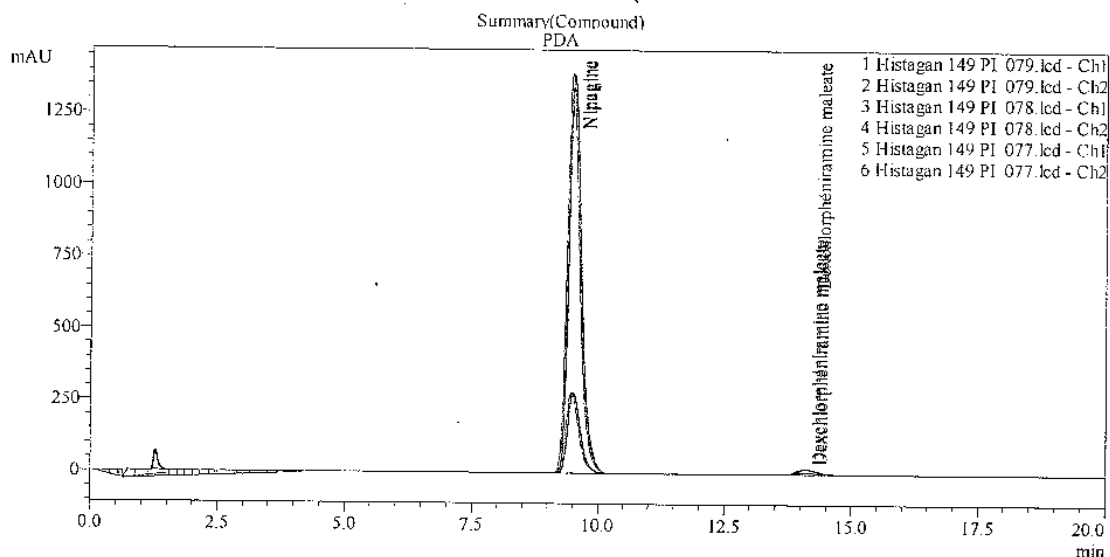
Annex

Annexe 05 : bulletin d'analyse matière première : D'UN PRODUIT INTERMEDIARE

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
IDENTIFICATION		
Première identification : A, C, E		
A- Pouvoir rotatoire spécifique	Voir essai (+22 à +23)	/
C- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence du dexchlorphéniramine maléate SCR	Conforme
E- Réaction (a) des chlorures	Le précipité se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.	/
Essais :		
▪ Aspect de la substance	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6.	/
▪ pH	4.5 à 5.5	/
▪ Pouvoir rotatoire spécifique (par rapport à la substance desséchée)	+22 à +23	/
▪ Substances apparentées (%) : par CPG		
- Impureté A	≤0.4	/
- Total	≤ 1.0	/
▪ Pureté énantiomérique (%) : par HPLC		
- Enantiomérique (R) : (impuretéB)	≤2.0	/
- impuretés non spécifiées	≤0.5	/
▪ Perte à la dessiccation (%)	≤0.5	/
▪ Cendres sulfuriques (%)	≤0.1	/
Dosage (%) : par potentiomètre		
(Par rapport à la substance desséchée)	98.0 à 100.5	/

Annex

Annexe 06 : bulletin d'analyse matière première :D'UN PRODUIT INTERMEDIARE



<< PDA >>

ID#1 Compound Name: Dexchlorpheniramine maleate

Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
Histagan 149 PI 079.lcd	3	30	14.042	564041	19082	95.6485	7.616
Histagan 149 PI 078.lcd	3	30	14.090	562371	18984	95.3653	7.636
Histagan 149 PI 077.lcd	3	30	14.128	558958	18891	94.7866	7.635
Average			14.087	561790	18986	95.2668	7.629
%RSD			0.306	0.461	0.504	0.461	0.147

Tailing Factor(10%)	Channel
1.409	Ch1 Absorbance
1.407	Ch1 Absorbance
1.405	Ch1 Absorbance
1.407	
0.139	

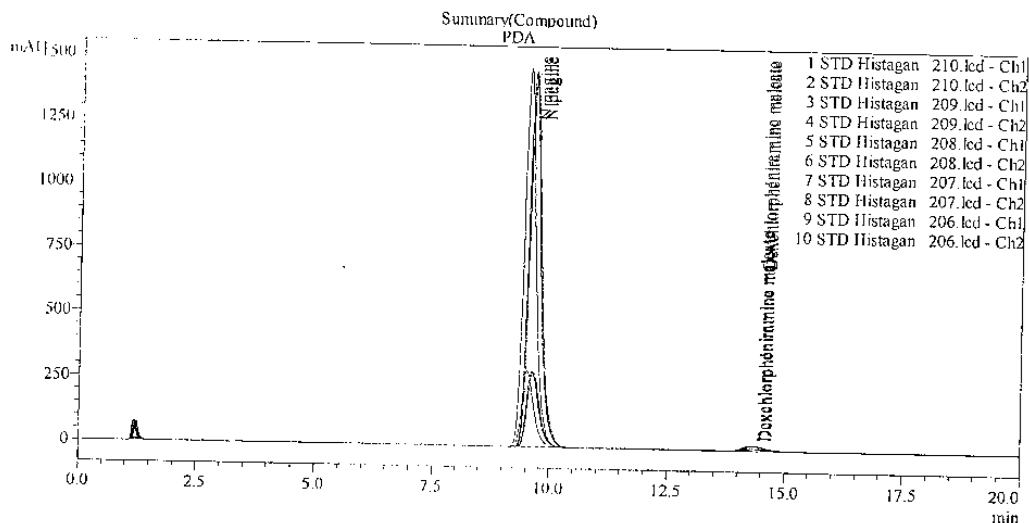
ID#2 Compound Name: Nipagine

Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
Histagan 149 PI 079.lcd	3	30	9.465	23876219	1390860	0.1144	14.723
Histagan 149 PI 078.lcd	3	30	9.492	23869481	1387814	0.1144	
Histagan 149 PI 077.lcd	3	30	9.510	23859365	1376366	0.1143	
Average			9.489	23868355	1385013	0.1144	14.723
%RSD			0.238	0.036	0.552	0.036	0.000

Tailing Factor(10%)	Channel
1.323	Ch2 Absorbance
1.321	Ch2 Absorbance
1.330	Ch2 Absorbance
1.325	
0.363	

Annex

Annexe 07 : bulletin d'analyse matière première :D'UN PRODUIT INTERMEDIARE



<< PDA >>

D#1 Compound Name: Dexchlorpheniramine maleate							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan	210.lcd	2	14.289	586341	19471	99.4300	7.555
STD Histagan	209.lcd	2	14.312	586527	19439	99.4300	7.590
STD Histagan	208.lcd	2	14.314	586488	19420	99.4300	7.630
STD Histagan	207.lcd	2	14.257	585949	19536	99.4300	7.764
STD Histagan	206.lcd	2	14.366	586179	19425	99.4300	7.733
Average			14.308	586297	19458	99.4300	7.654
%RSD			0.279	0.0411	0.245	0.000	1.180

Tailing Factor(10%)	Channel
1.415	Ch1 Absorbance
1.417	Ch1 Absorbance
1.416	Ch1 Absorbance
1.418	Ch1 Absorbance
1.413	Ch1 Absorbance
1.416	
0.150	

D#2 Compound Name: Nipagine							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan	210.lcd	2	9.638	25421960	1441364	0.1218	
STD Histagan	209.lcd	2	9.638	25410844	1443281	0.1218	
STD Histagan	208.lcd	2	9.611	25400340	1440557	0.1218	
STD Histagan	207.lcd	2	9.813	25400537	1467475	0.1218	
STD Histagan	206.lcd	2	9.616	25379397	1456628	0.1218	
Average			9.603	25402616	1449861	0.1218	
%RSD			0.541	0.062	0.815	0.000	0.000

Tailing Factor(10%)	Channel
1.329	Ch2 Absorbance
1.327	Ch2 Absorbance
1.334	Ch2 Absorbance
1.329	Ch2 Absorbance
1.317	Ch2 Absorbance
1.327	
0.481	

Résumé

Résumé

ملخص

عملنا هو دراسة لعملية تصنيع ومراقبة شراب 0.01% HISTAGAN الذي يتم إنتاجه في سايدال كونستانتين 2. المادة الفعالة فيه هي ماليات الديكسكلورفينيرامين التي تعتبر مضاداً للهستامين يستخدم على نطاق الجسم بشكل عام.

المضادات للهستامين هي أدوية تحمي الخلايا من التأثيرات الحساسية الأخرى الناجمة عن الهستامين، حيث ترتبط بمستقبلات الهستامين وتمنع تثبيته. وبذلك، يتعذر على الهستامين أن يسبب رد فعل كيميائي داخل الخلايا. وبالتالي، يتم التخلص من أعراض الحساسية.

أظهرت جميع نتائج مراقبة المنتج النهائي لشراب 0.01% HISTAGAN التطابق مع المعايير المطلوبة من الفارماكوبية الأوروبية والملف التقني للمنتج.

قيم pH والكثافة التي تم الحصول عليها تدرجان في الفاصلة المسموح بها والمذكورة في الملف التقني للشراب الخاص بنا. أظهرت تحديد وقياس المادة الفعالة والحفاظ عليها باستخدام HPLC نتائج متوافقة مع معايير الفارماكوبية الأوروبية.

أثبتت الاختبارات الميكروبيولوجية عدم وجود الجراثيم الهوائية والخمائر والعفن، بالإضافة إلى السلالة البكتيرية إشيريشيا كولاي.

الكلمات الرئيسية: شراب 0.01% HISTAGAN ، الفارماكوبية الأوروبية، التحديد والقياس باستخدام HPLC ، إشيريشيا كولاي.

Summary

Our work is a study on the manufacturing process and control of HISTAGAN 0.01% syrup produced at Saidal Constantine 2, its active ingredient is dexchlorpheniramine maleate which is an antihistamine for systemic use.

Antihistamines are drugs that protect cells from other allergic effects due to Histamine, they bind to receptors and prevent them from fixing histamine. As a result, histamine can no longer cause a chemical reaction inside the cells. The symptoms of the allergy are then eliminated.

All the results of the checks on the finished product of HISTAGAN 0.01% syrup showed compliance with the standards required by the European Pharmacopoeia and the product's technical file.

The pH and density values obtained are both within the tolerance intervals mentioned in the technical file of our syrup. The identification and dosage of the active ingredient as well as the preservative via HPLC gave results in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia.

Microbiological tests have proven the total absence of: aerobic germs, yeasts and molds, as well as the bacterial strain Escherichia coli.

Keywords: HISTAGAN 0.01% syrup, European Pharmacopoeia, identification and assay by HPLC, Escherichia coli.

Résumé

Notre travail est une étude sur le procédé de fabrication et du contrôle du sirop HISTAGAN 0.01% produit au niveau de Saidal Constantine 2, son principe actif est le dexchlorpheniramine maléate qui est un antihistaminique à usage systémique.

Les antihistaminiques sont des médicaments qui protègent les cellules d'autres effets allergiques dus à l'Histamine, ils se lient aux récepteurs et les empêchent de fixer l'histamine. De ce fait, l'histamine ne peut plus causer de réaction chimique à l'intérieur des cellules. Les symptômes de l'allergie sont alors éliminés.

Tous les résultats des contrôles du produit fini du sirop HISTAGAN 0.01% ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne et le dossier technique du produit.

Les valeurs obtenues de pH et de densité sont les deux dans les intervalles de tolérance mentionnés dans le dossier technique de notre sirop. L'identification et le dosage du principe actif ainsi que le conservateur via HPLC ont donné des résultats conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

Les tests microbiologiques ont prouvé l'absence totale : des germes aérobiques, les levures et les moisissures, ainsi que la souche bactérienne Escherichia coli.

Mots clés : sirop HISTAGAN 0.01% , la pharmacopée européenne, identification et dosage par HPLC, Escherichia coli.