



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de La Recherche Scientifique



Université Larbi Ben M'HIDI Oum El Bouaghi  
Faculté Des Sciences Exactes et des Sciences de La Nature et de la  
Vie  
Département des Sciences de la matière

Mémoire  
Pour l'obtention du diplôme de Master en chimie  
Option : chimie pharmaceutique

***FABRICATION ET CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE ET  
MICROBIOLOGIQUE DU SIROP ALLERTINE 0.1%  
Du groupe pharmaceutique SAIDAL – Constantine***

**Thème :**

**Présenté par :**  
NASRI Saliha

**Sous la direction de :**  
Dr.ABABSA Zine El Abidine

Soutenu Le: **12/06/2023**

**Membres de jury :**

**Président: Pr. GHERRAF Nouredine**

**Examineur: M<sup>me</sup>. SAOULI Saliha**

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

**2022/2023**

# Remerciement

*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 personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier à: Dr. ABABSA, Zine El Abidine, De l'université Larbi BEN M'HIDJ 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. YAZID Abdelaziz : Responsable des investissements de l'entreprise SAJDAL Constantine, pour sa gentillesse, son sérieux et surtout son support moral et intellectuel tout au long de notre travail qui nous ont beaucoup facilités la tâche. Sa méthode et son style de travail nous ont éclairé la bonne voie d'élaborer ce modeste travail. Notre sincère considération et remerciements sont également exprimés aux membres du jury : Pr. GHERRAF Noureddine pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir De présider ce jury. Mme. SAOULI Saliha d'avoir acceptée de consacrer leur temps pour examiner et juger ce travail. Nous tenons à remercier tout le personnel du groupe SAJDAL- Constantine 1. Et a tout le personnel du groupe SAJDAL- Constantine 2 toute l'équipe de production en tête Mr SOUFI Nacer et Mr MOMOUNE Ramzi, 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'HIDJ- Oum El Bouaghi, durant notre cycle d'étude. Et notre chef de département : Mr goumeidane Fayçal. 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.*

# *Dédicaces*

# A



### Liste des abréviations, sigles et symboles :

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.  
SNIC : Société Nationale des Industrie Chimique.  
UCC : Centre de Distribution Centre.  
UCE : Centre de Distribution Est.  
UCO : Centre de Distribution Ouest .  
FDA : Food and Drog Administration.  
EMA : European Medicine Agency.  
DCI : Dénomination Internationale Commune.  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.  
CIP : Contrôle In-Process.  
CQ : Contrôle de Qualité .  
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.  
CCM : Chromatographie sur Couche Mince.  
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse.  
IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.  
EP : Eau Purifiée  
ANPP : Agence Nationale des Produit Pharmaceutique.  
UFC : Unité Formant Colonie.

## Liste des Figure

---

Figure 1: <i>Groupe SAIDAL</i> .....	5
Figure 2: LOGO DE SAIDAL .....	8
Figure 3 : pH mètre .....	24
Figure 4: Densimètre.....	25
Figure 5: Appareil de Chromatographie HPLC .....	26
Figure 6: Différent colonnes de la chromatographie HPLC.....	27
Figure 7 : LE TEMPS DE RETENTION (TR).....	27
Figure 8: CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE .....	28
Figure 9 : LE POLARIMETRE .....	29
Figure 10 : CONDUCTIMETRE .....	29
Figure 11 : FUSIOMETRE .....	30
Figure 12: SPECTROSCOPIE INFRAROUGE .....	31
Figure 13: ALLERTINE® 0,1% sirop.....	34
Figure 14 : LORATADINE.....	38
Figure 15: FILTRATION SUR SABLE ET SUR CHARBON ACTIF.....	41
Figure 16: remplissage de sirop dans les flacons. ....	46
Figure 17: Mesure de Conductivité.....	48
Figure 18: Test de Nitrate.....	50
Figure 19: Analyse microbiologique de l'eau purifiée.....	51
Figure 20: Chromatogramme de benzoate de sodium standard .....	65
Figure 21: Chromatogramme de Loratadine produit fini .....	66
Figure 22: résultat de temps de rétention et l'aire de pic pour le PA loratadine (examiner) et le conservateur benzoate de sodium (examiner) lors de dosage par HPLC. ....	68
Figure 23: résultat de temps de rétention et l'aire de pic pour le PA loratadine (standard) et le conservateur benzoate de sodium (standard) lors de dosage par HPLC. ....	68

## Liste des schémas

---

Schéma 1: Les étapes de fabrication d'un sirop.....	20
Schéma 2: PROCEDE DE PURIFICATION DE L'EAU.....	42

## Liste des tableaux

---

Tableau 1: Historique du Groupe SAIDAL.....	4
Tableau 2: Les excipients et leurs rôles dans l'ALLERTINE 0,1%.....	39
Tableau 3: Propriétés physico-chimiques de benzoate de sodium .....	40
Tableau 4: les paramètres de l'eau purifiée .....	62
Tableau 5: Resultat De La Conductivite.....	63
Tableau 6: les résultats d'analyses microbiologiques de l'eau purifiée .....	64
Tableau 7: les paramètres physico-chimiques et organoleptiques du produit fini .....	65
Tableau 8 : loratadine produit fini .....	67
Tableau 9 : résultat de temps de rétention et aires des pics pour le PA loratadine (examiner) et le conservateur benzoate de sodium standard (examiner) .....	67
Tableau 10 : benzoate de sodium produit fini .....	69
Tableau 11 : résultat de temps de rétention et aires des pics pour le PA loratadine (standard) et le conservateur benzoate de sodium (standard).....	69
Tableau 12: Propriétés physico-chimiques de l'acide citrique.....	73
Tableau 13: Propriétés physico-chimiques de la glycérine. ....	74
Tableau 14: Propriétés physico-chimiques de la glycérine. ....	75

### Table des matières

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>Partie bibliographique</b> .....	<b>4</b>
<b>I. Généralités sur le groupe « SAIDAL »</b> .....	<b>4</b>
1-1Présentation du groupe SAIDAL :.....	4
1-2- Historique du Groupe SAIDAL : .....	4
1-3- Organisation de Constantine : .....	5
<b>1-3-1-La direction générale du groupe :</b> .....	<b>5</b>
<b>1-3-2- Les sites de production :</b> .....	<b>5</b>
<b>1-3-3- Les centres de distribution :</b> .....	<b>6</b>
<b>1-3-4- Présentation de l'entreprise SAIDAL Constantine 02</b> .....	<b>7</b>
 <b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS</b>	
<b>I- DEFINITIONS</b> .....	<b>10</b>
I-1-UN MEDICAMENT.....	10
I-2-UN PRINCIPE ACTIF .....	10
I-3-LES EXCIPIENTS .....	10
<b>II-TYPES DE MEDICAMENT</b> .....	<b>11</b>
II-1-MEDICAMENT PRINCEPS .....	11
II-2-MEDICAMENT GENERIQUE .....	11
<b>III-DENOMINATION DES MEDICAMENTS</b> .....	<b>11</b>
III-1- NOM CHIMIQUE .....	11
III-2- NOM COMMERCIAL .....	11
III-3-DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI) .....	12
<b>IV-LES FORMES PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>12</b>
IV-1-LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE ORALE .....	12
<b>IV-1-1-LES FORMES SOLIDES</b> .....	<b>12</b>
<b>IV-1-2-Les Formes liquides</b> .....	<b>12</b>
IV-2-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE PARENTERALE .....	13
<b>IV-2-1-PREPARATIONS INJECTABLES</b> .....	<b>13</b>
IV-3-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE CUTANEE.....	13
<b>IV-3-1-LES POMMADES</b> .....	<b>13</b>
<b>IV-3-2-LES CREMES</b> .....	<b>14</b>
<b>IV-3-3-LES GELS</b> .....	<b>14</b>
<b>IV-4-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE RECTALE.</b> 14	
IV-4-1-LES SUPPOSITOIRES .....	14



IV-4-2-SUSPENSION ET SOLUTIONS A USAGE RECTALE.....	14
<b>IV-5-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE VAGINALE</b>	<b>14</b>
IV-5-1-LES OVULES OU LES COMPRIMES VAGINALES .....	14
IV-5-2-Crèmes : .....	14
IV-5-3-Anneaux vaginaux : .....	15
IV-5-4-CAPSULES VAGINALES .....	15
<b>IV-6-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE OCULAIRE</b>	<b>15</b>
IV-6-1-COLLYRES.....	15
IV-6-2-LES SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE .....	15
<b>IV-7-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE RESPIRATOIRE.....</b>	<b>15</b>
IV-7-1-LIQUIDE POUR NEBULISATION .....	15
IV-7-2-INHALATEURS PRESSURISES A VALVE DOSEUSE .....	15
IV-7-3-INHALATEURS A POUDRE SECHE.....	16
<b>V- LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DE LA FORME PHARMACEUTIQUE SIROP .....</b>	<b>16</b>
V-1-LES AVANTAGES .....	16
V-2-INCONVENIENTS.....	16

## **CHAPITRE II : LES SIROPS**

<b>II-1- DEFINITION.....</b>	<b>19</b>
<b>II-2- PROCEDE DE FABRICATION DES SIROPS.....</b>	<b>19</b>
II-2-1-LA PESEE.....	20
II-2-2-PREPARATION DE LA SOLUTION DU SIROP SIMPLE (SIROP DE SUCRE) ...	21
II-2-3-PREPARATION DE LA SOLUTION DU PRE-MELANGE.....	21
II-2-4-PREPARATION DU MELANGE FINAL .....	21
II-2-5-CONTROLE IN- PROCESS (CIP).....	21
II-2-6-FILTRATION .....	22
II-2-7-CONDITIONNEMENT.....	22
<b>II-3-CONTROLE DES SIROPS .....</b>	<b>22</b>
II-3-1-LE CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS (CQ) .....	22
II-3-2-LES TYPES DE CONTROLE QUALITE.....	23
II-3-3-LES TESTS PHYSICOCHIMIQUES .....	23
II-3-4-Analyses physico-chimiques .....	23
<b>II-3-4-1- Le pH.....</b>	<b>23</b>
<b>II-3-4-2-DENSITE.....</b>	<b>24</b>
<b>II-3-4-3-DEFINITION DE LA CHROMATOGRAPHIE .....</b>	<b>25</b>
<b>II-3-4-4-LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC) .....</b>	<b>26</b>

II-3-4-5-LA CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE.....	28
II-3-4-6-ROTATION DE LA LUMIERE.....	28
II-3-4-7-LA CONDUCTIVITE ELECTRIQUE.....	29
II-3-4-8-POINT DE FUSION .....	30
II-3-4-9-L'INFRAROUGE .....	30
II-3-4-LES TESTS MICROBIOLOGIQUES .....	31

## CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE MATÉRIEL ET MÉTHODES

<b>I.DEFINITION .....</b>	<b>34</b>
I.1. UN MEDICAMENT ANTIHISTAMINIQUE.....	34
I.2. FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT.....	34
<b>I.1.1. FORMES ET PRÉSENTATIONS .....</b>	<b>34</b>
<b>II. DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU SIROP ALLERTINE DE SAIDAL</b> .....	<b>38</b>
II-1-Substance active (PA).....	38
II-2-Les excipients .....	39
<b>II-2-1-BENZOATE DE SODIUM.....</b>	<b>39</b>
II-3-L'eau à usage pharmaceutique : .....	40
<b>II-3-1-MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'EAU :.....</b>	<b>40</b>
<b>C-Le traitement déminéralisation : .....</b>	<b>41</b>
<b>II-3-2-La distribution :.....</b>	<b>42</b>
II-4-PROCEDE DE FABRICATION DE L' ALLERTINE® 0,1% .....	42
<b>II-4-1-La vérification : .....</b>	<b>42</b>
II-4-2-La préparation : .....	43
<b>II-4-2-Le conditionnement : .....</b>	<b>45</b>
<b>III-Le contrôle de qualité de sirop ALLERTINE 0,1% : .....</b>	<b>46</b>
III-1- Contrôle de qualité de l'eau purifiée et du principe actif ainsi le conservateur dans le produit fini: .....	47
<b>III-1-1- Contrôle de l'eau purifiée : .....</b>	<b>47</b>
➤ <b>Méthode : .....</b>	<b>47</b>
C.Les analyses microbiologiques : .....	50
III-1-2-Contrôle du principe actif et le conservateur dans le produit fini : .....	51

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS

<b>IV-RESULTAT ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>62</b>
IV-1-RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DE L'EAU PURIFIEE : .....	62
<b>IV-1- 1-RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES :.....</b>	<b>62</b>
<b>IV-1- 2-Résultats d'analyses microbiologiques : .....</b>	<b>63</b>
IV-2- LES RESULTATS PHYSICO- CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DU	

PRODUIT FINI ALLERTINE 0,1% .....	64
<b>IV-3-LES RESULTATS DU DOSAGE DE LORATADINE ET BENZOATE DE SODIUM PAR HPLC : .....</b>	<b>65</b>
<b>Conclusion : .....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>73</b>
<b>II-2-3- GLYCEROL 99,5% .....</b>	<b>73</b>
<b>II-2-4- PROPYLENE GLYCOL .....</b>	<b>74</b>
<b>II-2-5- SACCHAROSE .....</b>	<b>75</b>
II-2-6- AROME DE PECHE E-312685 .....	76
<b>Résumé.....</b>	<b>77</b>

# **Introduction générale**

## INTRODUCTION :

---

### INTRODUCTION :

Dès l'aube de la civilisation, l'homme a recherché des produits susceptibles de guérir des maladies, de les rendre moins sensibles aux agressions multiples de leur environnement. [1]

L'industrie pharmaceutique a pour mission la découverte, le développement de nouveaux médicaments ainsi que leur production et leur diffusion dans des conditions qui assurent l'efficacité, la sécurité, et la qualité du produit. Mais la fabrication du médicament dépend en amont de la disponibilité, de la quantité, de la conservation, de l'utilisation, et de la qualité des matières premières. [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]

Le premier fabricant « SAIDAL » est parmi les grandes entreprises Algériennes de production pharmaceutique qui a conquis le marché algérien par ses médicaments de différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide) et qui est connue par la très haute qualité de ses produits. [4]

Nous avons choisi l'unité de production « SAIDAL » Constantine pour réaliser mon stage de fin d'étude sur les procédés de fabrication d'Allertine 0.1% (Loratadine).

L'objectif de ce travail est de suivre les différentes étapes de la fabrication et le contrôle de qualité physicochimique et microbiologique du sirop antihistaminique (Allertine 0.1%) qui assure sa conformité, il est composé de deux parties : partie bibliographique et partie pratique ; la partie bibliographique est divisée en deux chapitres le premier est englobé des généralités sur le médicament et le deuxième explique le procédé de fabrication et les techniques d'analyse utilisées pour contrôler la conformité du sirop.

La partie pratique est composée aussi de deux chapitres, le chapitre trois a expliqué la partie expérimentale qui inclut le protocole de fabrication de notre sirop Allertine 0.1% ainsi que les modes opératoires des analyses effectuées appliqués dans le but de contrôler sa qualité.

Le quatrième chapitre est consacré à la discussion des résultats obtenus, ces derniers ; on les a résumés dans des tableaux de comparaison entre nos résultats et les normes exigées par la pharmacopée européenne et le dossier technique de notre produit.

## Référence de l'introduction

---

### Référence de l'introduction

- [1]-MAHDI F, cours (connaissance des médicaments), Université de L'arbi Ben M'HIDI Oum El Bouaghi- Algérie, 2022 ,p1.
- [2]-N'Gouandi Jean Tano, Evaluation du processus de réception et de libération des matières premières dans une unité de production pharmaceutique en Côte d'Ivoire, université Félix Houphouet Boigny, thèse, 2018, pp : 2-3
- [3]-Schweitzer Danzoom, La régulation de l'industrie pharmaceutique : Scherer (2000). 241-265.
- [4]-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.

# **Partie bibliographique**

### Partie bibliographique

#### I. Généralités sur le groupe « SAIDAL »

##### 1-1Présentation du groupe SAIDAL :

SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien, doté d'un capital social de 2500MDA.

Le groupe a pour mission le développement, la production et-la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Pour ambition de devenir un grand pôle de l'industrie pharmacie

##### 1-2- Historique du Groupe SAIDAL :

Année	Définition
<b>1969</b>	Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par un décret présidentiel, et ayant pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain
<b>1971</b>	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et rachetée en deux Périodes (1971 puis 1975) les unités Biotique et Pharma par PCA.
<b>1982</b>	Réorganisation de la PCA et la création de l'entreprise nationale de Production pharmaceutique
<b>1985</b>	Le nom de l'entreprise national de production pharmaceutique change pour devient SAIDAL
<b>1988</b>	Intégration du complexe antibiotique de Médéa qui appartenait alors à la SNIC.
<b>1989</b>	SAIDAL devint une entreprise publique économique .
<b>1997</b>	La transformation de SAIDAL en groupe industriel le 02/02/1998 aux quelle sont conciliées trois filiales Pharmal, Biotic, Antibiotical.
<b>2014</b>	SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion par voie d'absorption des filiales Antibiotical, Pharmal, Biotic détenues à 100%

**Tableau 1: Historique du Groupe SAIDAL**



### 1-3- Organisation de Constantine :

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC.

#### 1-3-1-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.

#### 1-3-2- Les sites de production :

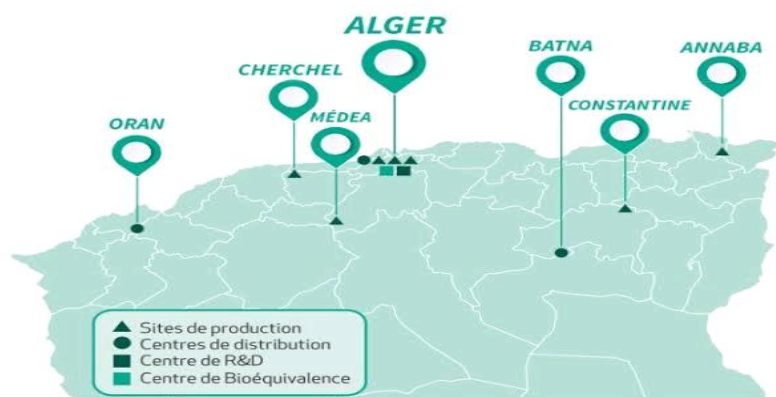


Figure 1:Groupe SAIDAL

## Partie bibliographique

---

### ❖ Site de production d'Annaba :

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).

### ❖ 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.

### ❖ Site de production d'El Harrach :

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers de production: Sirops, solutions, comprimés et pommades.

### ❖ Site de production de Cherrhell :

Composé de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

### ❖ Site de production de Batna :

Spécialisé dans la production des suppositoires avec une capacité de production de 3 millions d'unités de vente par ans.

### ❖ Site de production de Médéa :

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

### ❖ Site de production Gué de Constantine :

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques, l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs.

### ❖ Site de production de Constantine1-unité d'Insuline :

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapide), lente (Basal) et intermédiaire.

### ❖ Site de production de Constantine 2 :

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirop.

### 1-3-3- Les centres de distribution :

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire

## Partie bibliographique

---

national, ils sont au nombre.

**a**-Centre de Distribution Centre (UCC) : Créé en 1996, il fut le premier Centre de Distribution du Groupe. Il visait 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.

**b**-Centre de Distribution Est (UCE) : Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits

**c**-Centre de Distribution Ouest (UCO) : Créé en 2000 afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest.

### **1-3-4- Présentation de l'entreprise SAIDAL Constantine 02**

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 2014 et spécialisée dans la fabrication des médicaments sous formes liquides spécialisé dans la production des formes liquides les sirop « SALBUTAMOL, HISTAGON, HEPTAGYL, TYMONAL, KALIGON, ALLERTINE »



Figure 2: LOGO DE SAIDAL

# **Chapitre I : Généralités sur les médicaments**

**CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS****I- DEFINITIONS****I-1-UN MEDICAMENT**

Le médicament est défini, par l'article L.5111-1 du code de la Santé publique, comme étant : « 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 leur 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-UN PRINCIPE ACTIF**

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants appelés principes actifs. Le principe actif (PA) est une substance douée de propriétés thérapeutiques, il est le support de l'activité pharmacologique.

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique.

[2]

**I-3-LES EXCIPIENTS**

En général, le ou les principes actifs sont associés à un ou plusieurs excipients. Un excipient (du latin excipere : recevoir ; l'excipient reçoit le principe actif) est une substance ou un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation. [3]

On peut utiliser les excipients pour ces raisons :

- ✓ Acheminer le principe actif vers son site d'action.
- ✓ Modifier le goût et l'odeur du médicament.
- ✓ Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme.
- ✓ Améliorer la conservation du médicament. [4]

**II-TYPES DE MEDICAMENT****II-1-MEDICAMENT PRINCEPS**

Un médicament princeps est un médicament d'origine développé par une entreprise pharmaceutique et pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été accordée par une agence de réglementation (par exemple, la FDA-Food and Drug Administration- aux Etas-Unis ou l'EMA- European Medicine Agency- en Europe).

Le médicament princeps est celui qui a servi de modèle pour le développement des médicaments génériques qui sont ensuite produits par d'autres entreprises pharmaceutiques et vendus à des couts moindres.

Le médicament princeps est souvent breveté pendant une période de temps déterminée après quoi il peut devenir disponible pour d'autres entreprises pharmaceutiques à produire des formes génériques. [5]

**II-2-MEDICAMENT GENERIQUE**

Selon le Code de la Santé Publique française (art. L. 601-6) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a, la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme forme pharmaceutique. [6]

**III-DENOMINATION DES MEDICAMENTS**

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial.

**III-1- NOM CHIMIQUE**

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament. [7]

**III-2- NOM COMMERCIAL**

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre. [7]

**III-3-DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI)**

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS.

Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. [7]

**IV-LES FORMES PHARMACEUTIQUES****IV-1-LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE ORALE****IV-1-1-LES FORMES SOLIDES**

Principale avantage est la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs ; Les formes solides constituent 55 % des médicaments.

**IV-1-1-1-LES COMPRIMES**

Formes pharmaceutiques la plus répandue, uniquement industrielle. Leur préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau. [8]

**IV-1-1-2-LES GELULES**

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament.

L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux ; Ce sont des formes industrielles très utilisé, leur avantage est que la fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments. [8]

**IV-1-1-3-LES SACHETS**

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale ; Cette forme est très utilisée en pédiatrie. [8]

**IV-1-2-Les Formes liquides****IV-1-2-1-LES SIROPS**

Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse.



Un sirop renferme 550 g de sucre / L.

La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Se conserve dans une bouteille bien close.

(Cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert : 10 ml, cuillère à soupe : 15 ml). [8]

#### **IV-1-2-2-LES LIQUIDES POUR ADMISSION ORALE**

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans l'eau.<sup>8</sup>

#### **IV-1-2-3-AMPOULES BUVABLES**

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; Ampoule injectable : verre incolore). [8]

### **IV-2-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE PARENTERALE**

#### **IV-2-1-PREPARATIONS 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. [8]

#### **IV-2-1-1-PREPARATIONS POUR PERFUSIONS**

Ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase aqueuse stériles et apyrogènes. Elles sont destinées à être administrées en grand volume, ce sont les solutés massifs. [8]

#### **IV-2-1-2-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. [8]

### **IV-3-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE CUTANEE**

#### **IV-3-1-LES POMMADES**

Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (lanoline, vaseline, huile...) dans lesquels sont incorporés les principes actifs sous forme de poudre, résine, huile essentielle... [8]

**IV-3-2-LES CREMES**

Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (huile) émulsionnés dans une phase aqueuse (huile dans eau), ou inversement (eau dans huile). Les principes actifs sont dissous ou dispersés dans ces phases. [9]

**IV-3-3-LES GELS**

Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base une phase aqueuse. C'est une préparation non grasse. Le gel peut être translucide. Le principe actif est dispersé ou solubilisé dans cette phase. [9]

**IV-4-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE RECTALE****IV-4-1-LES SUPPOSITOIRES**

Ce sont des préparations solides qu'il faut garder dans le réfrigérateur, contenant une unité de prise du principe actif. Leurs formes, volumes et consistances sont adaptées à l'administration par voie rectale. [10]

**IV-4-2-SUSPENSION ET SOLUTIONS A USAGE RECTALE**

Ce sont des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine.

Leur volume varie de 2.5 à 2000 ml.

Le récipient est de forme adaptée à l'administration dans le rectum. [10]

**IV-5-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE VAGINALE****IV-5-1-LES OVULES OU LES COMPRIMES VAGINALES**

Préparation unidose ovoïde destinée à fondre - après son introduction dans le vagin - à une température supérieure à 37°.

- ✓ Action locale (antibiotique, antifongique...)
- ✓ Action immédiate ou à libération prolongée
- ✓ Introduire au fond du vagin au coucher. [10]

**IV-5-2-Crèmes :**

Ce sont des substances semi-solides appliquées à l'intérieur du vagin à l'aide d'un applicateur. Les crèmes peuvent être utilisées pour traiter des infections vaginales et

d'autres conditions, comme la sécheresse vaginale. [11]

**IV-5-3-Anneaux vaginaux :**

Ce sont des anneaux en silicone insérés dans le vagin et libérant une dose contrôlée d'hormones pour prévenir la grossesse ou traiter des conditions telles que l'atrophie vaginale. [11]

**IV-5-4-CAPSULES VAGINALES**

Préparation solide de même forme que les capsules molles avec un enrobage lubrifiée. Peuvent également être prises par voie orale. [11]

**IV-6-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE OCULAIRE****IV-6-1-COLLYRES**

Ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuse ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et destinés à l'instillation oculaire. [12]

**IV-6-2-LES SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE**

Ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multidoses contiennent au max 200 ml ; Elles servent à plusieurs prélèvements, à différents moments de la journée.

- Ce sont des flacons sertis par un bouchon en polymère
- Agent antimicrobien. [12]

**IV-7-FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE RESPIRATOIRE****IV-7-1-LIQUIDE POUR NEBULISATION**

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. [12]

**IV-7-2-INHALATEURS PRESSURISES A 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. [12]

#### **IV-7-3-INHALATEURS A POUVRE SEVHE**

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 uni doses dans une cupule porté par un disque qui est introduit dans l'inhalateur. [12]

### **V- LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DE LA FORME PHARMACEUTIQUE SIROP**

#### **V-1-LES AVANTAGES**

- ✓ Formes multidoses (homogènes).
- ✓ Concentration déterminée.
- ✓ Divisible avec une précision suffisante.
- ✓ PA mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés et actifs plus rapidement. [8]

#### **V-2-INCONVENIENTS**

- ✓ Alteration rapide car en solution.
- ✓ 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. [8]

## LISTE DES REFERANCES

---

### LISTE DES REFERANCES

- [1]-L'article L.5111-1 du code de la Santé publique, pharmacopée française.
- [2]-AFNOR, Existe-t-il une réglementation européenne relative au contrôle des produits chimiques dangereux et quelles sont les normes associées ?
- [3]-AIACHE J.M, AIACHE S et RENOUX R, 1995, Initiation à la connaissance des médicaments, Masson, Paris 2e édition, p.24.
- [4]-Les excipients à effet notoire – VIDAL.
- [5]-Code de la santé publique. Article L5121-5 Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021
- [6]-L'article L 601-6 du Code de la santé publique français
- [7]-CHAMPE C.P., HARVEY A.R ET MYCEK J.M, 2000, Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2ème édition, PP 04-16.
- [8]-CHAMPE C.P., HARVEY A.R et MIKEY J.M, 2000, Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2ème édition, PP 04-16.
- [9]-P. Wherlé, « Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. » Edition Maloine, 2012.
- [10]- Dr LIGUORI Géraldine Pharmacien hospitalier – CH M Despinoy IFSI.
- [11]-Thomas Boulanger Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration IFSI Mercredi 24 septembre 2014.
- [12]-Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard. PHARMACIE GALÉNIQUE. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition 2009.

# **Chapitre II :**

# **LES SIROPS**

---

**CHAPITRE II : LES SIROPS.****II-1- DEFINITION**

Selon la pharmacopée européenne, un sirop est une forme galénique liquide utilisée pour l'administration d'au moins un principe actif de médicament par voie orale. [1]

- La pharmacopée européenne définit le sirop comme suite : « 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 %. La saveur sucrée peut également leur être conférée par d'autres polyols ou édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité ». [1]

- Un sirop, produit de la siropation, est un liquide visqueux formé en général de deux parties de matière sucrée et d'une partie d'un véhicule.

- Les véhicules dont on se sert pour la préparation des sirops, sont : l'eau pure, les macérés, les infusés, les décoctés, les distillés, les sucres d'herbes et des fruits, le vin, le vinaigre, les liquides émulsifs, etc.

- Les sirops sont pour la plupart des médicaments officinaux. Pour certains, il y a nécessité de ne les préparer qu'à mesure du besoin, à cause de leur prompt altération.

- Les sirops sont appelés miel de... ou mellites de..., lorsqu'on emploie pour matière sucrante le miel. [2]

- Le sirop peut aussi être sans sucre. Le sucre est alors remplacé par :

- Des édulcorants comme les sucres polyols comme le glycérol, l'isomaltol, xylitol et le sorbitol.

- Des édulcorants artificiels comme l'aspartame.

- Les sirops sans sucre(s) sont moins cariogènes que les sirops avec sucre(s). [3]

**II-2- PROCEDE DE FABRICATION DES SIROPS**

La fabrication du sirop à usage médical est le plus souvent réalisée sur des lignes de production pharmaceutique 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 des colorants.

La fabrication de sirop comprend également l'étape de conditionnement, qui permet de conduire le produit d'un état semi fini (vrac) à un état comme produit fini administrable

par le patient. [4]

Sa fabrication dans la zone blanche est résumée comme suit :

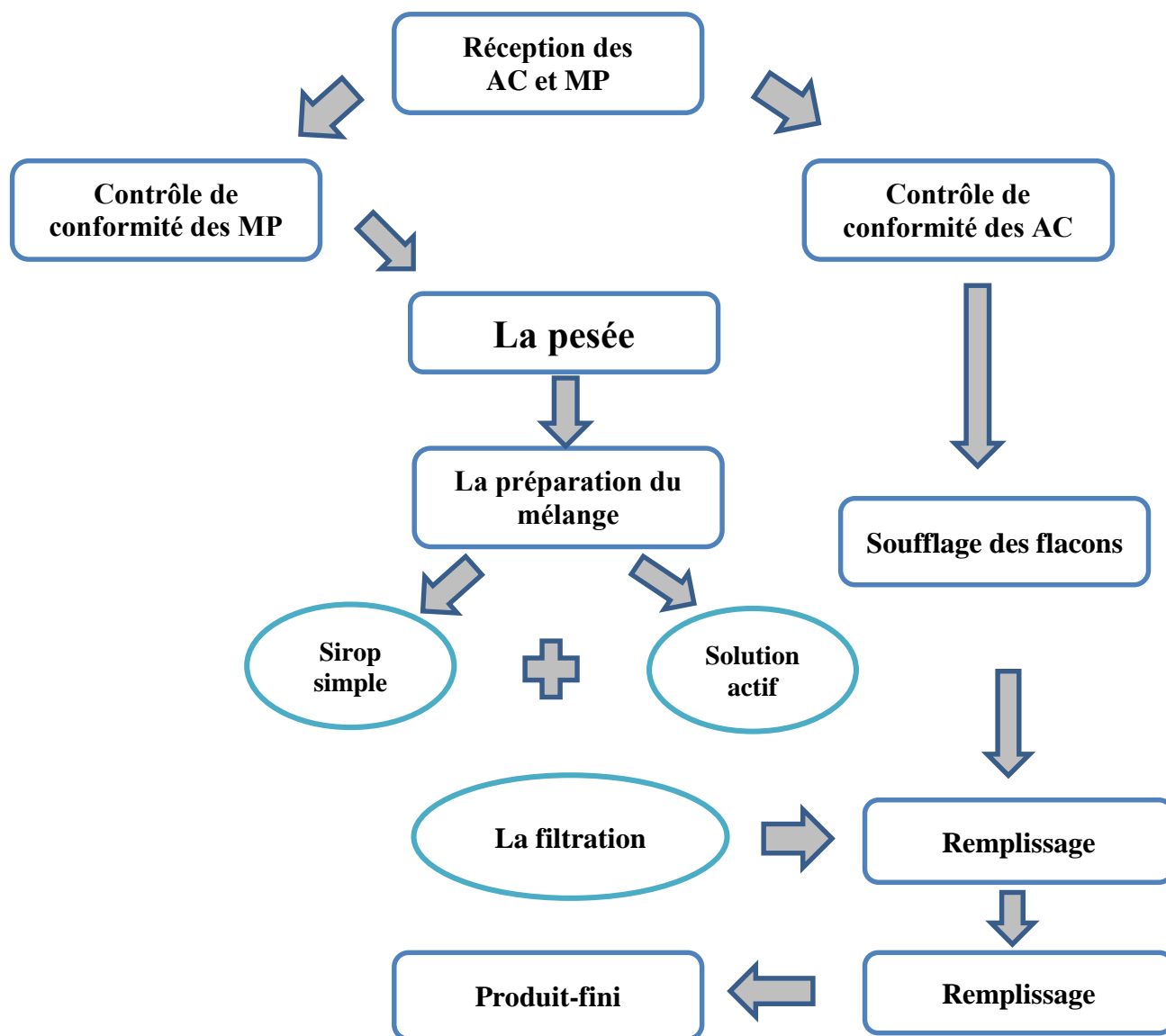


Schéma 1: Les étapes de fabrication d'un sirop.

### II-2-1-LA PESEEE

La pesée est une étape critique de la fabrication, d'où l'exigence au minimum d'un double contrôle.

C'est une opération pharmaceutique qui représente les quantités et doses de matières premières nécessaires pour chaque lot à fabriquer, ce dernier sont mesurées ou comptées dans un local proche du magasin central appelé la salle de pesée qui répond aux normes de



conditionnement tel que l'humidité, la température et le traitement d'air. L'étalonnage et qualification, tenue vestimentaire réglementaire..... L'objectif de la pesée est d'assurer pendant les phases de manipulations, la protection collective des opérateurs et de l'environnement. [5]

Cette opération est effectuée par une personne qualifiée qui doit veiller à :

- ✓ Ne rien oublier.
- ✓ Ne rien confondre.
- ✓ Ne rien contaminer.
- ✓ Bien se protéger.

### **II-2-2-PREPARATION DE LA SOLUTION DU SIROP SIMPLE (SIROP DE SUCRE)**

La dissolution du sucre peut être réalisée à froid ou, plus rapidement, à chaud :

- ✓ à 0 °C, 100 g de solution saturée contiennent 64,18 g de sucre.
- ✓ à 20 °C, 100 g de solution saturée contiennent 67,09 g de sucre. [6]

### **II-2-3-PREPARATION DE LA SOLUTION DU PRE-MELANGE**

Préparation de la solution active (excipient + principe actif) dans la deuxième cuve moins volumineuse. [5]

### **II-2-4-PREPARATION DU MELANGE FINAL**

La formulation est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau, principe actif et excipients dans deux cuves différentes se déroulant en plusieurs étapes à savoir :

- ✓ Mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple).
- ✓ Préparation de la solution active (excipient + principe actif) dans la deuxième cuve moins volumineuse.
- ✓ Mélanger les deux solutions dans la première cuve.
- ✓ Intervention du contrôle in-process CIP pour conformité. [5]

### **II-2-5-CONTROLE IN- PROCESS (CIP)**

Le prélèvement des échantillons pour la mesure de pH et de la densité est pouvoir l'aspect.

Remarque : Il faut faire une demande de prélèvement pour le contrôle in process des paramètres : Aspect, pH, Densité. [7]

### **II-2-6-FILTRATION**

Consiste à séparer, au moyen d'un filtre, les Particules solides ou liquides du mélange, ce dernier est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage à l'aide d'une pompe à lobes, en le filtrant sur une chambre filtrante de porosité déterminé. [7]

### **II-2-7-CONDITIONNEMENT**

Le conditionnement est un ensemble d'opérations, permettant à conduire le produit d'un état semi fini (vrac) à un état comme produit fini administrable par le patient.

Dans cette phase de production le sirop passe par les étapes de conditionnement suivantes :

- Soufflage des flacons.
- Remplissage.
- Bouchage.
- Sertissage.
- Etiquetage.
- Mise en étui (flacon et notice).
- Vignettage.
- Mise en carton.
- Emballage.
- Control de conformité (control de qualité).
- Stockage. [7]

## **II-3-CONTROLE DES SIROPS**

### **II-3-1-LE CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS (CQ)**

Le contrôle de qualité des médicaments est l'ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes ;

- ✓ Aux législations en vigueur ;
- ✓ A la demande du client ;
- ✓ Aux exigences du marché ;
- ✓ Au cahier des charges de l'entreprise.[8]

### II-3-2-LES TYPES DE CONTROLE QUALITE

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matière premières jusqu'à la libération de produits finis.

Ce contrôle qualité concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique. [8]

### II-3-3-LES TESTS PHYSICOCHIMIQUES

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que :

- ✓ Les dosages volumétriques ;
- ✓ L'absorbance par spectrophotométrie UV/Visible ;
- ✓ L'analyse par spectrophotométrie infrarouge ;
- ✓ L'analyse par la méthode de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;
- ✓ L'analyse par la méthode de chromatographie en phase gazeuse (CPG),
- ✓ L'analyse de pH ;
- ✓ L'analyse de la densité ;
- ✓ Rotation de la lumière. [7]

### II-3-4-Analyses physico-chimiques

#### II-3-4-1- Le pH

L'abréviation pH renvoie à la notion de potentiel d'hydrogène. Un concept introduit par le chimiste Danois Soren Sorensen en 1893.

Le pH est depuis devenu un indicateur de l'acidité lorsque le pH est inférieur à 7 ou de l'alcalinité lorsque le pH est supérieur à 7 d'une solution. Un milieu neutre affiche un pH égal à 7. C'est le cas de l'eau pure à 25 °C. [9]

Elle est neutre, Car pour un milieu donné, le pH est fonction de la concentration en ions hydronium.

Il est donné par la relation suivante :

$$\text{pH} = -\log[\text{H}_3\text{O}^+]$$

- ✓ Un milieu acide contient donc plus d'ions hydroniums que l'eau pure.
- ✓ Un milieu basique en revanche compte plus d'ions hydroxydes que l'eau pure.

Pour obtenir une valeur plus précise, on peut utiliser une électrode à pH reliée à un pH-mètre. [9]



**Figure 3 : pH mètre**

#### II-3-4-2-DENSITE

Densité (relative) : c'est le rapport qui existe entre la masse d'un volume d'un corps et la masse du même volume d'un corps de référence (eau pour les corps solides et liquides, air pour les corps gazeux), dans les mêmes conditions de température et de pression.

Densité (absolue) : Rapport de la masse d'un corps à son volume. [10]

La densité d'une espèce chimique est le rapport entre la masse volumique de l'espèce chimique considérée et celle de l'eau :

$$d_{\text{espèce chimique}} = \frac{\rho_{\text{espèce chimique}}}{\rho_{\text{eau}}}$$

**Remarque :** Par analogie avec la masse volumique, on peut également énoncer ceci :

- Les espèces chimiques qui « coulent » dans de l'eau ont une densité plus grande que 1.
- Les espèces chimiques qui « flottent » dans de l'eau ont une densité plus petite que 1. [10]



**Figure 4: Densimètre**

### **II-3-4-3-DEFINITION DE LA CHROMATOGRAPHIE**

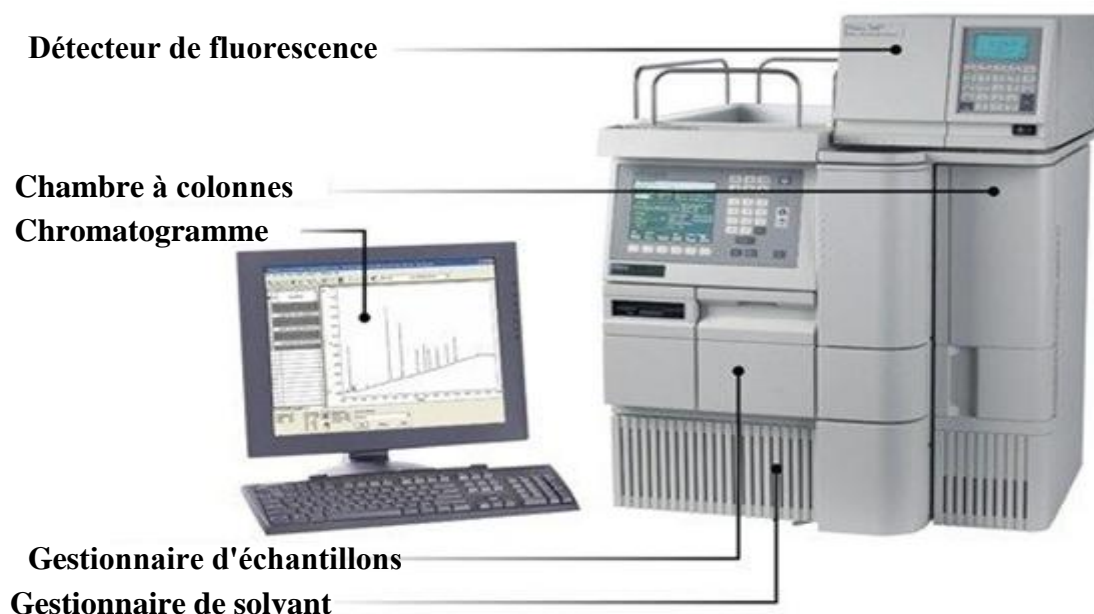
La chromatographie est une méthode séparative qui permet l'identification et le dosage des différents composés d'un mélange, utiliser les différences de propriétés physico-chimiques de différents composés.

Le principe est basé sur la différence d'affinité des composés du mélange avec la phase stationnaire et la phase mobile.

Le chromatogramme traduit la variation du soluté dans l'éluant en fonction du temps. [11]

Il existe trois grandes familles de chromatographie :

- ✓ Chromatographie en phase gazeuse CPG
- ✓ Chromatographie sur Couche mince CCM
- ✓ Chromatographie liquide haute performance HPLC. [11]



**Figure 5: Appareil de Chromatographie HPLC**

#### **II-3-4-4-LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC)**

L'HPLC est l'une des techniques les plus employées dans les laboratoires d'analyses chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Sa grande sensibilité permet la recherche de traces et il est possible de la coupler à un spectromètre de masse.

Pour l'exploiter pleinement il est important de connaître les différentes grandeurs de rétention et d'utiliser des colonnes avec une bonne efficacité.

Le choix du solvant d'HPLC va dépendre de la colonne, des composés à éluer et principalement de leur polarité

- ✓ Les évolutions techniques récentes des appareils d'HPLC
- ✓ Grande vitesse de séparation
- ✓ Abaissement du seuil de détection
- ✓ Utilisation à haute température
- ✓ Précision du volume d'injection
- ✓ Grande fiabilité

La plupart des colonnes actuelles utilisées en HPLC sont peu polaires et hydrophobes. Elles sont dites à phase inverse.

Parmi elles, les colonnes de type C18 sont les plus courantes. Le terme C18 correspond à un greffage d'une chaîne carbonée de 18 carbones  $(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$  sur le gel de silice. Les phases stationnaires C8, un peu moins apolaires sont également très largement utilisées.

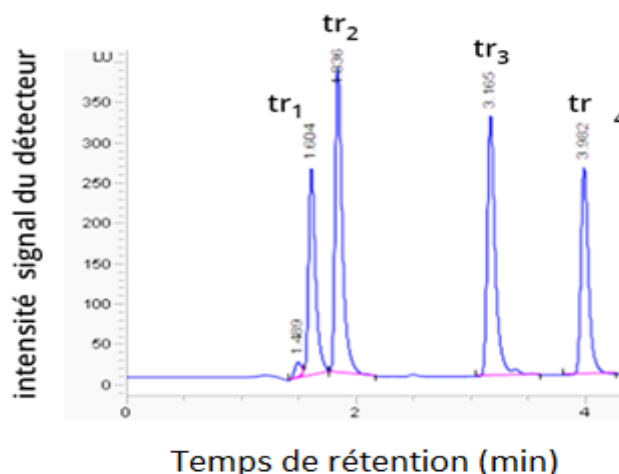
Elles se présentent sous la forme d'un tube d'une dizaine de cm en acier d'un diamètre de 2 à 5 mm [11]



**Figure 6: Différent colonnes de la chromatographie HPLC**

Le résultat d'une HPLC est présenté sous forme d'un chromatogramme. L'abscisse correspond au temps de rétention. On peut donc en déduire la quantité totale de la molécule dans le mélange en calculant l'aire du pic correspondant. [11]

Le temps de rétention est le temps nécessaire à un composé pour éluer de la colonne et être détecté. Conventionnellement, le temps de rétention est déterminé au sommet du pic chromatographique qui correspond généralement à la moitié de l'éluion du composé. [12]

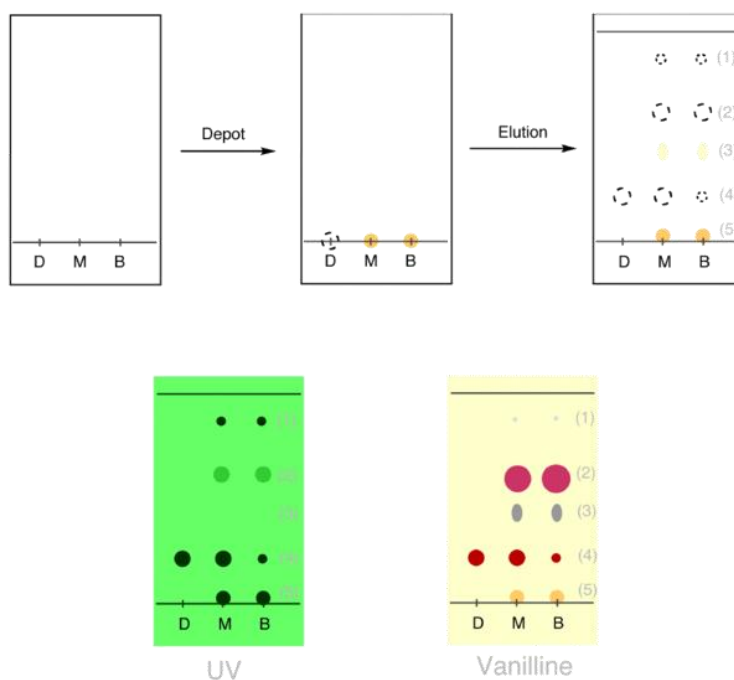


**Figure 7 : LE TEMPS DE RETENTION (TR)**

### II-3-4-5-LA CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse qui s'appuie sur les différences d'affinités de substances chimiques entre une phase fixe, la plaque, et une phase mobile, l'éluant. Cette différence va permettre la séparation de ces différentes substances sur la plaque.

L'identification de chaque espèce chimique s'élève à une hauteur spécifique, c'est ce qui permet de l'identifier par comparaison avec l'élévation d'une espèce témoin. [13]



**Figure 8: CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE**

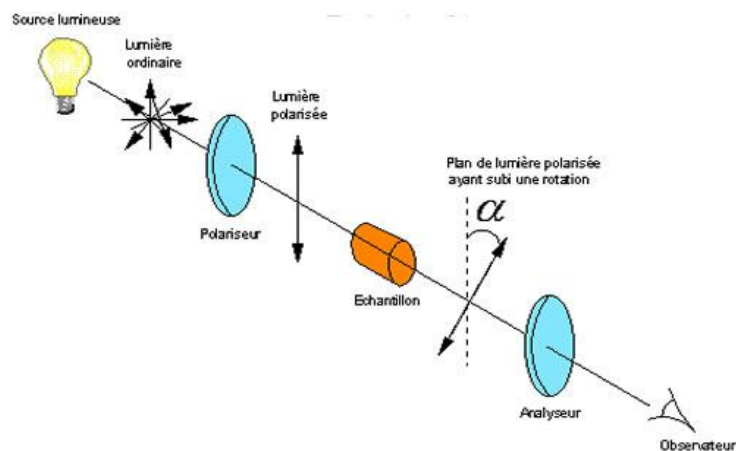
### II-3-4-6-ROTATION DE LA LUMIERE

La polarimétrie est une technique expérimentale basée sur la mesure de la déviation du plan de polarisation d'une lumière polarisée traversant une solution composée d'une ou de plusieurs molécules chirales.

Les substances dextrogyres font dévier le plan de polarisation vers la droite.

Les substances lévogyres font dévier le plan de polarisation vers la gauche. [14]





**Figure 9 : LE POLARIMETRE**

### II-3-4-7-LA CONDUCTIVITE ELECTRIQUE

La conductivité électrique définit la capacité d'un matériau ou d'une solution d'électrolytes à laisser passer le courant électrique. [15]

La conductivité mesure la facilité avec laquelle l'électricité circule dans l'eau. Tout comme le métal, l'eau peut conduire (transporter) l'électricité. Ceci est en raison du fait qu'il y a des sels dissous dans l'eau. Si vous avez de l'eau pure sans sels, la conductivité sera pratiquement nulle. [16]

La conductivité électrique est définie en siemens par mètre (S.m-1).

On mesure la conductivité électrique avec un conductimètre.



**Figure 10 : CONDUCTIMETRE**

**II-3-4-8-POINT DE FUSION**

Le point de fusion d'un élément représente la température à laquelle il fond.

L'appareil détermine le moment précis où l'élément passe d'un état solide à un état liquide.

Les appareils permettant de mesurer le point de fusion reposent sur la découverte d'un gradient de température. Ils peuvent être constitués soit d'une plaque métallique chauffante, soit d'un bain d'huile. [17]

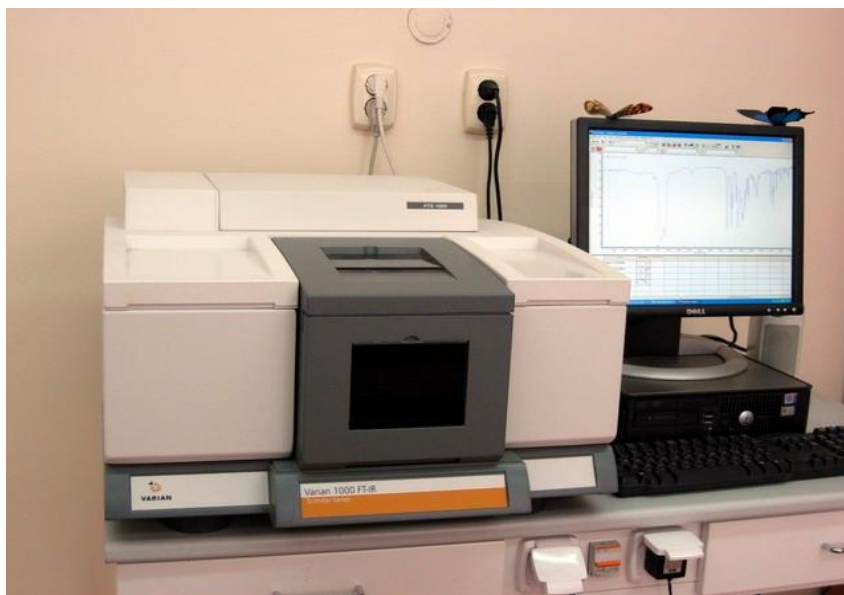


**Figure 11 : FUSIOMETRE**

**II-3-4-9-L'INFRAROUGE**

La spectroscopie infrarouge est une des méthodes utilisées pour l'identification des molécules organiques et inorganiques à partir de leurs propriétés vibrationnelles (les méthodes principales restent la RMN et la spectrométrie de masse). En effet, le rayonnement infrarouge excite des modes de vibration (déformation, élongation) spécifiques de liaisons chimiques.

La comparaison entre rayonnement incident et transmis à travers l'échantillon suffit par conséquent à déterminer les principales fonctions chimiques présentes dans l'échantillon. [18]



**Figure 12: SPECTROSCOPIE INFRAROUGE**

#### **II-3-4-LES TESTS MICROBIOLOGIQUES**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement.

Parmi les tests qui doivent comporter un médicament

- ❖ Le dénombrement des germes aérobies viables totaux :  
Recherche des :
  - Bactéries viables totales ;
  - Levures et moisissures.
  
- ❖ La recherche des micro-organismes spécifiques :  
Recherche des :
  - Entérobactéries ;
  - Escherichia Coli ;
  - Staphylococcus aureus ;
  - Pseudomonas aeruginosa. [7]

## LISTE DES REFERANCES

---

### LISTE DES REFERANCES

- [1]-Pharmacopée européenne.
- [2]-Pharmacologie et thérapeutiques ; Françoise goirand et marc bardou; Editeur Elsevier-masson .
- [3]-Traité spécial de pharmacie, par J.P. J.GAY, volume 2, PP 2-3.
- [4]-<https://www.fourni-labo.fr/sous-rubrique/fabrication-de-sirop> consulté le: 12/05/2023.
- [5]-Pharmacie galénique.
- [6]-L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- [7]-Méthode interne de Sidal.
- [8]-Pharmacopée Européenne.
- [9]-<https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-ph-222>. Consulté le : 14/05/2023.
- [10]-<https://www.cnrtl.fr/definition/densit%C3%A9> .consulté le 13 /05 /2023.
- [11]-CUQ J.-L. (2007) Cours sur la Chromatographie liquide. Université de Montpellier 2 science et technique.
- [12]-<http://chimactiv.agroparistech.fr/fr/bases/hplc/theorie-illustree/4>. Consulté le 15 /05/2023.
- [13]-<https://www.lelivrescolaire.fr/page/6226010> consulté le : 17 /05/2023.
- [14]-<http://www.perso.univ-rennes1.fr/patrick.bauchate> consulté le 15/05/2023.
- [15]- <https://www.totalenergies.fr/particuliers/parlons-energie/dossiers-energie/logement/la-conductivite-electrique-tout-savoir> consulté le 17/05/2023.
- [16]-<https://datastream.org/fr/guide/conductivity> consulté le 17/05/2023.
- [17]-[https://jeulin.com/lelaborantin\\_fr/le-laborantin/equipement-de-laboratoire/point-de-fusion.html?product\\_list\\_dir=desc](https://jeulin.com/lelaborantin_fr/le-laborantin/equipement-de-laboratoire/point-de-fusion.html?product_list_dir=desc) consulté le 17/05/2023.
- [18]-<https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Infrarouge.html> consulté le 17/05/2023.

# **Chapitre III : PARTIE EXPERIMENTALE**

## CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE MATÉRIEL ET MÉTHODES

### I. DEFINITION

L'allergie se présente comme une maladie dont la cause est la défaillance du système immunitaire. Ce dernier a pour fonction de combattre toutes les agressions extérieures telles que les microbes, les bactéries et les virus. Il arrive parfois que le système immunitaire travaille trop en réagissant contre des substances inoffensives (allergènes) comme le parfum, l'aliment, la poussière, les pollens... En effet, des anticorps spécifiques à l'allergie se mettent à produire. Afin de diminuer ou d'éradiquer les symptômes de l'allergie, le médecin prescrit un médicament allergie à son patient. [1]

#### I.1. UN MEDICAMENT ANTIHISTAMINIQUE

Un antihistaminique est un médicament contre les allergies. Son rôle principal est de bloquer l'effet de l'histamine, la substance à l'origine des réactions allergiques. Celles-ci se manifestent généralement par un écoulement nasal, un larmoiement des yeux ou des démangeaisons, etc. [1]

#### I.2. FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT

##### I.1.1. FORMES ET PRÉSENTATIONS



**Figure 13: ALLERTINE® 0,1% sirop**

ALLERTINE® 0,1% suspension buvable, flacon de 60 ml avec gobelet doseur gradué en ml est un médicament générique de la classe II.

## **COMPOSITION**

Principe actif : loratadine (DCI) 0,1g.

Chaque 1ml de sirop contient 1mg de loratadine. [2]

## **EXCIPIENTS**

Saccharose, propylène glycol, glycérol, benzoate de sodium, acide citrique monohydraté, arôme pêche (substances aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, propylène glycol(E1520), alcool benzylique), eau purifiée. [2]

## **CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

Ce médicament appartient à la classe des antihistaminiques. Les antihistaminiques permettent de réduire les symptômes de l'allergie en prévenant les effets d'une substance, l'histamine, qui est produite par votre organisme lorsque vous faites une réaction allergique. [2]

## **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

ALLERTINE® 0,1%, sirop est indiqué pour soulager les symptômes associés à la rhinite allergique tels que les éternuements, le nez coule ou qui démange, les yeux qui démangent ou larmoient.

ALLERTINE® 0,1%, sirop est aussi utilisé pour soulager les symptômes associés à l'urticaire chronique idiopathique (démangeaisons, rougeurs, et nombre et taille des plaques des d'urticaire). [2]

## **CONDITIONS DE CONSERVATION**

- ✓ Durée de conservation : 24 mois.
  - ✓ Après la première ouverture, le sirop est stable pendant 1 mois.
  - ✓ Ne pas congeler.
  - ✓ Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- [2]

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

10 mg une fois par jour, soit 10 ml de sirop une fois par jour. Le sirop peut être pris indifféremment par rapport aux repas.

Enfant de 2 à 12 ans :

- ✓ Poids corporel de plus de 30 kg : 10 ml (10 mg) une fois par jour.
- ✓ Poids corporel de moins de 30 kg : 5 ml (5 mg) une fois par jour.

L'efficacité et l'innocuité de l'Allertine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans. [2]

#### **INSUFFISANT HEPATIQUE SEVERE :**

La dose devra être diminuée en raison d'un risque de clairance réduite de la loratadine. Une dose initiale de 10 mg tous les deux jours est recommandée pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg ; pour l'enfant de 30 kg ou moins, une dose de 5 ml (5 mg) tous les 2 jours est recommandée.

Sujet âgé ou insuffisant rénal :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. [2]

#### **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Allertine doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique sévère.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/ isomaltase.

Tenir compte, dans la ration journalière, de la teneur en saccharose, notamment chez les patients diabétiques.

L'administration de l'Allertine doit être interrompue au moins 48 heures avant de pratiquer des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie car les antihistaminiques peuvent inhiber ou réduire la réponse cutanée. [2]

#### **INTERACTIONS**

Interactions médicamenteuses :

Des études de performances psychomotrices n'ont pas mis en évidence de potentialisation des effets d'Allertine lors de l'administration simultanée d'alcool.

Le risque d'interactions avec les inhibiteurs des cytochromes CYP3A4 ou CYP2D6 entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine peut majorer le risque de survenue d'effets indésirables. [2]



### **GROSSESSE/ALLAITEMENT**

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas de grossesse et en cas d'allaitement. [2]

### **CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES**

Lors des études cliniques évaluant l'aptitude à conduire des véhicules, aucun effet délétère n'a été observé chez les patients recevant de la loratadine. Cependant, les patients doivent être informés que très rarement chez certaines personnes il a été décrit une somnolence qui pourrait affecter leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. [2]

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

• Lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique, chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, les effets indésirables fréquents rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient :

Céphalées (2,7 %),

Nervosité (2,3 %) et fatigue (1%).

Lors des études cliniques menées chez les adultes et adolescents dans les indications « rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique », à la dose recommandée de 10 mg, les effets indésirables avec la loratadine ont été rapportés chez 2 % de patients de plus que ceux traités par placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient : somnolence (1,2%), céphalées (0,6 %), augmentation de l'appétit (0,5 %) et insomnie (0,1 %).

Les autres effets indésirables très rarement rapportés depuis la commercialisation sont :

- ✓ Affections du système immunitaire : anaphylaxie.
- ✓ Affections du système nerveux : vertiges.
- ✓ Affections cardiaques : tachycardie, palpitations.
- ✓ Affections gastro-intestinales : nausées, bouche sèche, gastrite.
- ✓ Affections hépatobiliaires : troubles des fonctions hépatiques.
- ✓ Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, alopecie.
- ✓ Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue. [2]

## II. DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU SIROP ALLERTINE DE SAIDAL

### II-1-Substance active (PA)

#### ❖ Description

La loratadine est une benzocycloheptapyridine qui est la 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo [5,6] cycloheptal[1,2-b]pyridin-11-ylidène)-1-pipéridine carboxylate d'éthyle. C'est un antagoniste des récepteurs H1 couramment utilisé dans le traitement des troubles allergiques. Il a un rôle de géoprotecteur, d'antagoniste des récepteurs H1, d'agent anti-allergique et d'antagoniste cholinergique. C'est un ester éthylique, une N-acylpipéridine, un carboxamide tertiaire, un composé organochloré et une benzocycloheptapyridine. Il est fonctionnellement lié à une desloratadine.

La loratadine est un antihistaminique de deuxième génération utilisé pour gérer les symptômes de la rhinite allergique. L'absence d'effets sédatifs et indésirables sur le SNC rend la loratadine, ainsi que d'autres antihistaminiques de deuxième génération, préférables à leurs homologues de 1ère génération dans de nombreuses situations cliniques. [3]

#### • Formule chimique

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

#### • Structure chimique

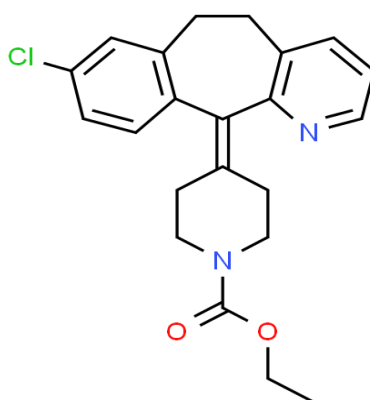


Figure 14 : LORATADINE

#### • Nom IUPAC

Ethyl 4-(13-chloro-4-azatricyclo[9.4.0.0<sup>3,8</sup>]pentadeca-1(11),3(8),4,6,12,14-hexaen-2-ylidène)piperidine-1-carboxylate . [3]

## II-2-Les excipients

Le tableau ci-dessous regroupe les excipients dans l'ALLERTINE 0,1%.

Les excipients	Fonction
BENZOATE DE SODIUM	Conservateur
ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE	Correcteur du pH
GLYCEROL 99,5%	Epaississant
PROPYLENE GLYCOL	Solvant
SACCHAROSE	Edulcorant
AROME DE PECHE E-312685	Aromatisant
EAU PURIFIEE	Solvant

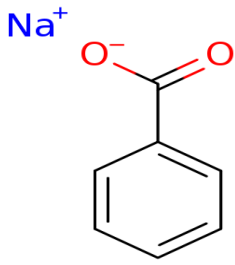
**Tableau 2: Les excipients et leurs rôles dans l'ALLERTINE 0,1%**

Les excipients et le conservateur que nous allons voir dans notre étude :

### II-2-1-BENZOATE DE SODIUM

Quelques propriétés physico-chimiques du conservateur «benzoate de sodium»:

Nom commercial	Benzoate de sodium
Nom chimique	Benzoate de sodium ou <b>E211</b>
Description	Poudre de couleur blanche avec odeur légèrement perceptible
Formule chimique	$C_7H_5NaO_2$
Conditionnement standard	Flacon en verre de 150 ml

Rôle	<p>Le benzoate de sodium est un agent antimicrobien utilisé principalement comme agent de conservation dans l'alimentation.</p> <p>Il est aussi utilisé comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conservateur antifongique et bactériostatique dans les produits pharmaceutiques</li> <li>• Inhibiteur de rouille et de moisissure</li> </ul>
Structure chimique	

**Tableau 3: Propriétés physico-chimiques de benzoate de sodium**

### II-3-L'eau à usage pharmaceutique :

L'eau purifiée (EP) est définie comme l'eau destinée à la préparation des médicaments non obligatoirement stériles (sirop).

C'est une eau qui a été filtrée ou traitée mécaniquement afin d'éliminer les impuretés et la rendre utile. Elle est produite généralement à partir de l'eau potable

#### II-3-1-MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'EAU :

##### II-3-1-1-La filtration :

###### A-Sur sable :

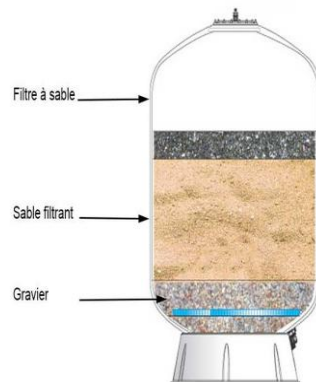
La filtration à sable est une méthode d'épuration biologique qui consiste à faire passer l'eau à traiter à travers un lit de matériau filtrant le plus approprié c'est le sable.

Au cours de ce passage, la qualité de l'eau s'améliore considérablement par la diminution du nombre de micro-organismes, par l'élimination de matières en suspension et colloïdales et par des changements dans sa composition chimique.

**B-sur charbon actif :**

La filtration sur charbon actif consiste à biodégrader et oxyder les matières organiques, et faire adsorber le chlore. [13]

L'eau passe par une autre filtration de 25 µm qui représente l'osmose inverse, et par un dernier filtre Electro déionisation pour éliminer les ions d'ordre de 10 µm, avant d'atteindre à la cuve de stockage d'eau prétraitée de 2000 litres de type « Veolia ».



**Figure 15: FILTRATION SUR SABLE ET SUR CHARBON ACTIF**

**C-Le traitement déminéralisation :**

Dans cette étape, l'eau prétraitée doit subir un autre traitement physico-chimique par des résines échangeuses d'ions (les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H<sup>+</sup> et OH<sup>-</sup>, ceux-ci vont se recombiner pour former de nouvelles molécules d'eau), ce traitement va réguler sa conductivité.

L'eau va passer par un filtre à charbon actif pour faire adsorber le chlore. L'eau passe par un autre préfiltre de 25 µm, et par un dernier filtre à charbon actif de 10 µm, avant d'atteindre à la cuve de stockage d'eau prétraitée de 2000 litres

Puis, un traitement microbiologique qui doit s'effectuer par une lampe UV pour l'élimination des micro-organismes avant l'arrivée à la cuve de stockage de l'eau purifiée.

Tous les cations et anions de l'eau seront donc échangés, et le résultat net est une "disparition" quasi-totale des contaminants ionisés. [13]

II-3-2-La distribution :

Avant que l'eau purifiée soit distribuée, un prélèvement d'eau traitée a été effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour assurer leur conformité dans un laboratoire d'analyses physico-chimiques et microbiologiques. Si tous les résultats sont conformes aux normes, l'eau purifiée est distribuée aux quatre points d'épuisement : Atelier de fabrication du sirop, distillateurs, salle de blanchissement des vêtements et générateur de vapeur. [13]

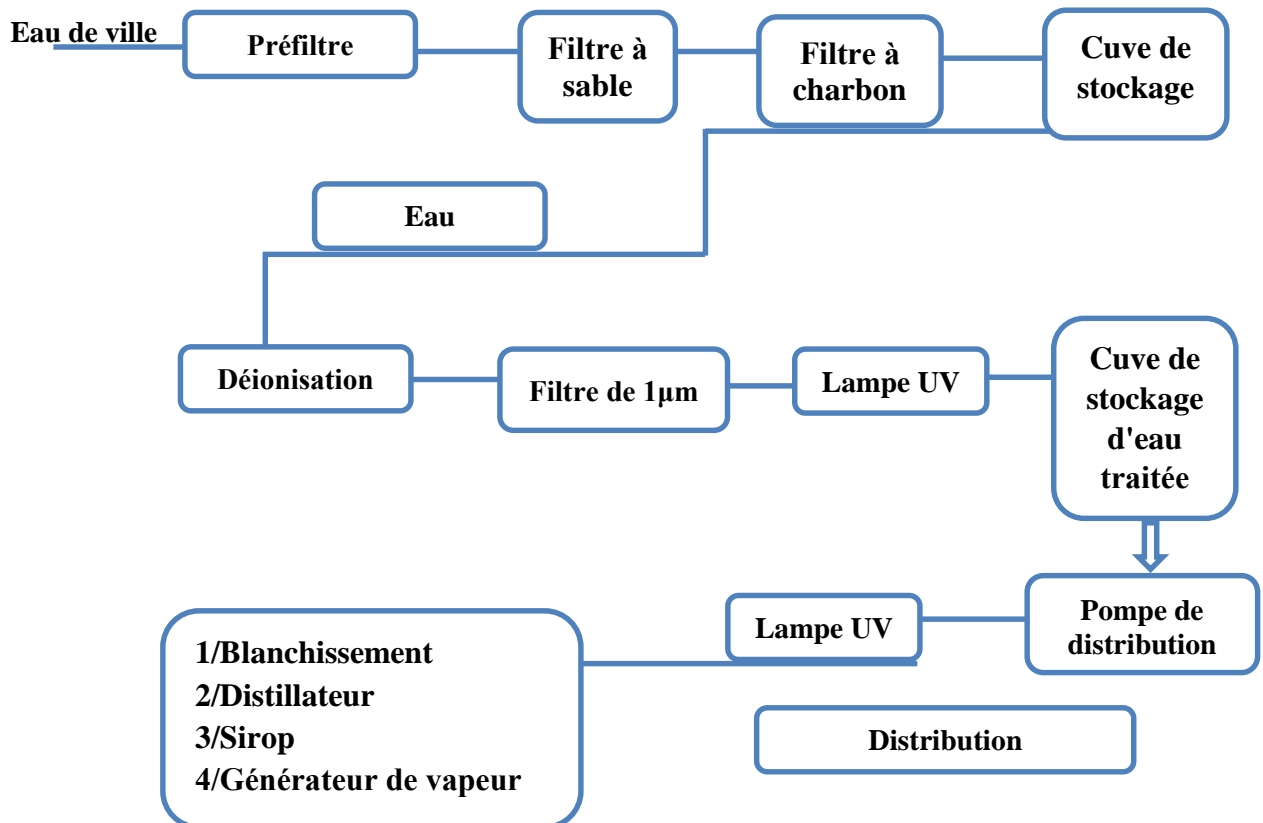


Schéma 2: PROCÉDE DE PURIFICATION DE L'EAU

II-4-PROCÉDE DE FABRICATION DE L'ALLERTINE® 0,1%

II-4-1-La vérification :

Avant le démarrage de 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 au protocole de pesée ALLERTINE.

Néanmoins d'autres vérifications de conformité sont prises en considération tels que :

- La présence de l'étiquette conforme sur les contenants des matières premières du lot après la pesée.
- 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 le protocole de pesée.
- Les visas de l'opérateur (zone blanche) et le technicien du CIP, sont obligatoires pour la suite de la fabrication. [11]

#### **II-4-2-La préparation :**

##### **A/ Équipement et matériel utilisés :**

- Cuve de préparation 6000 litres.
- Cuve mobile 600 litres.
- Conge de pré mélange 50 litres.
- Conge de pré mélange de 10 litres.
- Agitateur mobile.
- Pompe de transfert mobile.
- Cuve de stockage 6000 litres.

##### **B/ Les matières premières utilisé :**

- Loratadine.
- Benzoate de sodium.
- Glycérol 99,5%.
- Acide citrique monohydrate.
- Propylène glycol.
- Saccharose.
- Arôme de pêche.
- L'eau purifiée.

##### **C/ Préparation :**

- Tarer la cuve de préparation de 6000 litres.
- Tarer la cuve de stockage 6000 litres.
- Toutes les étapes de production se font sous barbotage d'azote pour prévenir contre toute oxydation du mélange.

❖ **Étape 01 : Préparation du mélange I**

➤ **dans un conge :**

- Dissoudre progressivement dans 30 litres d'eau purifiée la quantité pesée du benzoate de sodium.
- Le mélange se fait à froid sous agitation (agitateur mobile) pendant 10 minutes.

❖ **Étape 02 : Préparation du mélange II**

➤ Dans la cuve de préparation de la solution mère 6000 litres :

- Mettre une quantité de 700 kg d'eau purifiée, puis transférer la solution du benzoate de sodium.
- Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéisation.
- Transférer la quantité pesée du saccharose.
- Chauffer la cuve à 60°C et laisser sous agitation jusqu'à parfaite dissolution.

**Étape 03 : Préparation du mélange III**

➤ **Dans la cuve de 600 litres :**

- Transférer la quantité pesée du propylène glycol.
- Mettre la cuve sous agitation.
- Chauffer la cuve mobile à 60°C.
- Rajouter la quantité pesée de loratadine progressivement sous agitation.
- Laisser sous agitation jusqu'à dissolution complète (20 minutes).
- Refroidir le mélange jusqu'à 35°C.

❖ **Étape 04 : préparation de la solution d'acide citrique**

➤ Dans un conge :

- Dissoudre dans 50 litres d'eau purifiée la quantité pesée de l'acide citrique monohydrate.
- Le mélange se fait à froid sous agitation jusqu'à parfaite dissolution.
- Introduire la solution de l'acide citrique dans la cuve mobile 600 litres.

❖ **Étape 05 : transfère du mélange de la cuve mobile vers la cuve de préparation :**

- Transférer le mélange de la cuve mobile 600 litres vers la cuve de préparation 6000 litres.
- Rincer la cuve mobile avec de l'eau purifiée environ (10 à 40 litres) et le transférer vers la cuve de préparation 6000 litres.
- Laisser sous agitation.



❖ **Étape 06 : Rajout de la quantité du glycérol :**

- Dans la cuve 6000 litres :
  - Introduire sous agitation la quantité pesée du glycérol.
  - Laisser sous agitation pendant 10 minutes.

❖ **Étape 07 : Aromatisation :**

- Introduire dans la cuve 6000 litres sous agitation la quantité pesée d'arôme de pêche.
- Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéisation (10 minutes).
- Arrêter l'agitation.

**Étape 08 : Mélange final :**

- Dans la cuve 6000 litres :
  - Compléter le volume final avec de l'eau purifiée jusqu'à 3000 litres.
  - Laisser sous agitation et homogénéisation environ 30 minutes.

**Étape 09 : prélèvement des échantillons :**

- Heure de prélèvement...
- Volume prélevé:...

**Étape 10 : Déblocage du produit intermédiaire :**

- Heure de déblocage :...

**Le prélèvement des échantillons pour la mesure de l'aspect, pH et de la densité :**

Il faut faire une demande de prélèvement pour le contrôle in process des paramètres : Aspect, pH, Densité.

**Étape 10: Filtration et transfert du sirop vers la cuve de stockage 6000 litres :**

- Filtrer le produit à travers le filtre à cartouche 55 µm.
- Transférer le sirop vers la cuve de stockage.
  - Heure fin de la fabrication :... [11]

**II-4-2-Le conditionnement :**

**A/ Conditionnement primaire :**

Le conditionnement primaire de « ALLERTINE 0,1% » suit les étapes suivantes :

1. Les flacons vides en verre sont mis en position.
2. soufflage des flacons vide avec l'air comprimé.
3. Le remplissage : une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons selon la quantité demandée.

4. Le sertissage : une sertisseuse de huit têtes qui font serrer les bouchons des flacons.  
Avant de passer au conditionnement secondaire, 9 flacons sont pris pour calculer leurs volumes (V max et V min).



**Figure 16: remplissage de sirop dans les flacons.**

**B/ Conditionnement secondaire :**

Le conditionnement secondaire est effectué en deux étapes principales :

▪ **La 1ère étape :**

- **L'étiquetage :**

Une étiqueteuse fait coller l'étiquette sur les flacons.

▪ **La 2ème étape :**

- Vérification du numéro de lot, DDF et DDP.

- Encartonneuse 01 : Fait la mise en étui avec la notice, caractères (DDF, DDP, N° de lot 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. [11]

**III-Le contrôle de qualité de sirop ALLERTINE 0,1% :**

L'objectif de ce travail qui a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle qualité du groupe pharmaceutique « SAIDAL- Constantine » est le contrôle de la qualité et l'analyse physico-chimique et microbiologique d'un sirop «ALLERTINE 0,1%», depuis la réception de la matière première jusqu'à l'obtention du produit fini.

Pour cela, plusieurs tests sont obligatoirement réalisés selon le dossier technique de notre produit, ces tests sont les suivants :

### **III-1- Contrôle de qualité de l'eau purifiée et du principe actif ainsi le conservateur dans le produit fini:**

#### **III-1-1- Contrôle de l'eau purifiée :**

##### **A. Prélèvement de l'eau purifiée :**

###### **➤ Méthode :**

Dans des conditions d'asepsie rigoureuse et dans un flacon muni d'un bouchon le prélèvement de l'eau purifiée est effectué de la manière suivante :

- Rincer les mains avec l'alcool.
- Rincer le flacon destiné au prélèvement avec l'eau destiné à examiner.
- Remplir le flacon destiné au prélèvement puis le fermer par un bouchon.
- Mentionner sur le flacon les renseignements concernant l'eau prélevée (la date de prélèvement et la quantité prélevée).
- Le temps entre le prélèvement et l'analyse ne dépasse pas les 8 heures.

##### **B. le contrôle physico-chimique :**

###### **❖ Caractères organoleptiques :**

- **Aspect :** un liquide limpide incolore.

###### **❖ Détermination de pH :**

###### **1. Principe :**

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 hydroxyde ( $OH^-$ ) contenus dans la substance. [14]

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.

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

- Après calibrage de l'appareil avec des solutions tampon ;

- Rinçage de l'électrode du pH- mètre avec l'eau purifiée ;
- Plonger l'électrode dans un bécher contenant l'eau purifiée à analyser ;
- Lecture de valeur de pH. [11]

**Norme**

**5 à 7**

## La conductivité :

### 1. Principe :

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 ( $\text{Ca}^{2+}$ ), le magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), le sodium ( $\text{Na}^+$ ), le potassium ( $\text{K}^+$ ), le bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ), le sulfate ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) et le chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), plus elle est capable de conduire un courant électrique et plus la conductivité mesurée est élevée. [15]

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 17: Mesure de Conductivité.**

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

- Après calibrage de l'appareil avec une solution tampon ;
- Rincer l'électrode du conductimètre avec l'eau purifiée ;
- Plonger l'électrode dans un bécher contenant l'eau purifiée à analyser ;

- Lire la valeur de la conductivité indiquée sur l'écran d'affichage. [11]

Norme	$\leq 3,6 \mu\text{S/cm}$ à $10^\circ\text{C}$
	$\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$ à $20^\circ\text{C}$
	$\leq 5,1 \mu\text{S/cm}$ à $25^\circ\text{C}$

### **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. [3]

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

#### **1. Préparation du témoin :**

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

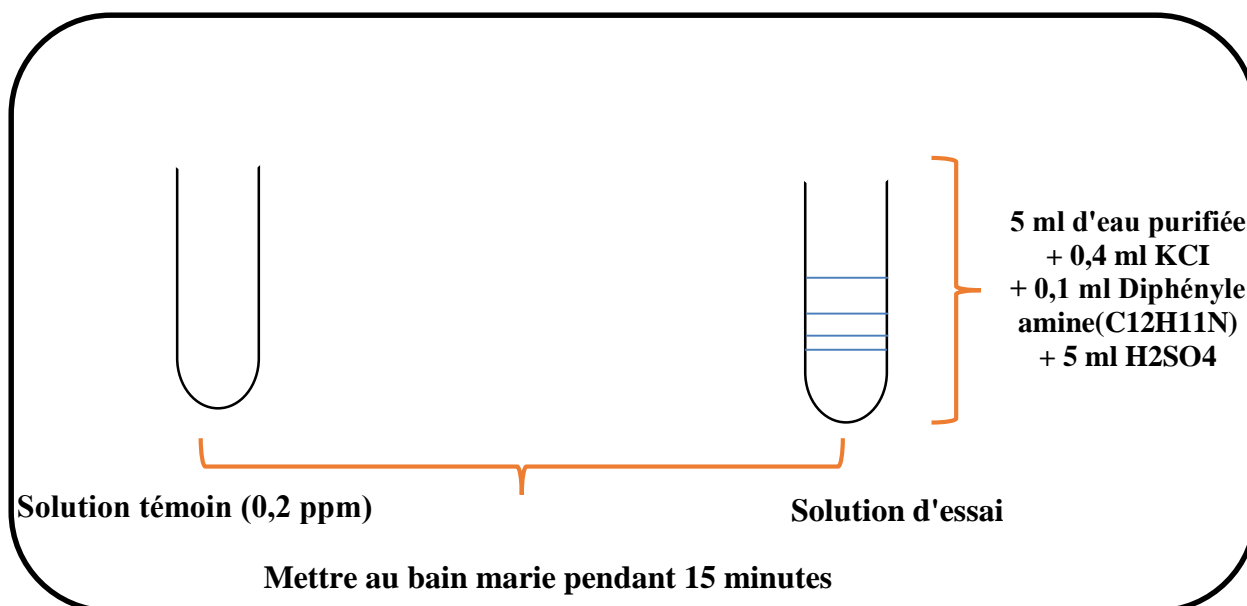


Figure 18: Test de Nitrate

## 2. 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 minutes.

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

Norme

≤ 0,2 ppm

## C. Les analyses microbiologiques :

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 Saidal 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 19: Analyse microbiologique de l'eau purifiée**

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

- Devant un bec bunsen et sur une paille javeillée :
- Laver et stériliser l'équipement de filtration par flambage
- Mise en place de pompe à vide.
- Mise en place d'une membrane filtrante stérile déposée sur le support de filtre, cette dernière prise du bord à l'aide d'une pince stérilisée déjà par flambage.
- Placer l'entonnoir sur le support et fixer le fermement.
- Verser un volume de 100 ml de l'échantillon dans chaque entonnoir.
- Faire le vide jusqu'à filtration totale de l'échantillon.
- Retirer l'entonnoir et déposer la membrane filtrante dans une boîte de pétri qui contienne un milieu adapte les bactéries recherchées à l'aide d'une pince stérile.
- Déposer la membrane et la dérouler pour tenir un contact étroit avec la gélose (La présence de bulles d'air est signalée par des taches blanches)
- Sur la boîte de pétri inscrire le numéro de l'échantillon et la date de filtration.
- Placer les boîtes de pétri en position inverse.
- Flamber le dispositif par le bec bunsen après chaque opération afin d'éviter toute contamination possible.
- Chaque germe à une durée spécifique pour faire pousser. [11]

### **III-1-2-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 :** liquide limpide, 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 [2.2 à 3.1]. [11]**

➤ **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 [1.15-1.35] à 20°C. [11]**

- ✓ d : densité
- ✓ p : masse volumétrique



➤ **Le volume moyen (ml) :**

Le volume moyen des flacons du produit fini ALLERTINE 0.1% est déterminé sur 10 flacons à l'aide d'une éprouvette graduée

**\*Norme : Le volume moyen est**

- cas de 10 flacons :  $57\text{ml} < V_m \leq 60 \text{ ml}$

- cas de 30 flacons :  $57\text{ml} < V_m \leq 60 \text{ ml}$ . [6]

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

**a. Dosage du principe actif**

Le dosage se fait par chromatographie liquide à haute performance à une longueur d'onde spécifique de 254nm.

Conditions opératoires :

- Colonne : C18 (15 cm /5 $\mu$ m)
- Phase mobile : Méthanol-eau (70 – 30% v/v)
- Longueur d'onde : 254nm
- Volume d'injection : 20 $\mu$ l
- Débit : 1 ml/min
- Température ambiante
- Solvant de dilution : Méthanol pour HPLC.

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

✓ Solution échantillon :

Prélever l'équivalent de 5 mg en principe actif , soit 5 ml du produit fini Loratadine sirop introduire cette quantité dans une fiole de 10 ml.

Diluer avec du Méthanol et bien agiter.

Compléter au volume avec le même solvant.

✓ Solution standard :

Prélever une solution à 0,5 mg/ml de Loratadine matière première titrée dans du Méthanol.

La teneur en principe actif de l'Alertine sirop examinée en gramme par 100ml est donné par formule suivante :

$$T = \frac{S_{\text{échant}}}{S_{\text{étalon}}} \times \frac{PE_{\text{étalon}}}{PE_{\text{échant}}} \times \text{Dilution} \times \text{titre}$$

$S_{\text{échant}}$  : surface de la solution échantillon.

$S_{\text{étalon}}$  : surface de la solution standard.

$PE_{\text{étalon}}$  : prise d'essai étalon.

$PE_{\text{échant}}$  : prise d'essai échantillon.

**\*Norme : La teneur en principe actif doit être comprise entre :**

**0,090 g/100 ml à 0,110 g/100 ml**

Soit théoriquement 0,10 g/100 ml  $\pm$  10%

Soit en pourcentage entre 90 % et 100%.

**b. Dosage de conservateur :**

La technique utilisée pour le dosage du conservateur «Benzoate de sodium » dans le produit ALLERTINE sirop 0,1% est une méthode chromatographique «HPLC ».

Conditions opératoires :

- Régime isocratique ;
- Diluent : phase mobile ;
- Colonne : C18 (25 cm  $\times$  4,6 mm  $\times$  5 $\mu$ m) ;
- Longueur d'onde : 221 nm ;
- Volume d'injection : 20  $\mu$ l.
- Débit : 1,0 ml/min ;
- Température de la colonne : 30°C.

Réactifs et solutions préparés :

- ✓ Phase mobile : à 800 ml d'eau distillée acidifiée à pH=3,0 avec de l'acide Trifluoacétique, ajouter 200 ml d'acétonitrile. Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0,45  $\mu$ m ensuite dégazer pendant 15 min.

✓ Solution standard :

- Dans une fiole de 100 ml, dissoudre une quantité exacte de 93,0 mg du Benzoate de sodium (matière première titrée) dans le diluent, compléter au volume avec le même solvant, bien agiter.

- Diluer 5 ml de cette solution à 50 ml avec le diluent.

✓ Solution à examiner :

- Transférer 5 ml du produit ALLERTINE sirop à 0,1% dans une fiole de 50 ml.

- Ajouter 20 ml du diluent, agiter pendant 2 min.

- Compléter au volume avec le diluent.

- Bien agiter.

Formule de calcul :

$$\text{Teneur en benzoate de sodium en g/100ml} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution st}} \times \frac{\text{Dilution st}}{V \text{ sirop}} \times \text{pureté}$$

- $S_e$  : Surface du benzoate de sodium dans la solution à examiner.
- $S_{st}$  : Surface du benzoate de sodium dans la solution standard.
- $P_{st}$  : Prise d'essai du benzoate de sodium 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
- $V_{\text{sirop}}$  : volume prélevé du produit fini, en ml
- **Pureté** : Pureté du benzoate de sodium (matière première titrée), en %

\*Norme : Teneur en benzoate de sodium est de :

**0.093mg±10 % (0,0837 – 0,1023) mg pour la libération du produit**

**0.093mg±15 % (0,0795 – 0,1069) mg pour le produit en stabilité. [11]**

**c. Préparation des solutions :**

**Hydroxyde de sodium 1M :** Dissolvez 42 g d'hydroxyde de sodium R de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 1000,0 ml le même solvant.

**Hydroxyde de sodium 0,2M :** Prélevez 200,0 ml d'hydroxyde de sodium 1M et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R.

**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 .
- 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 des matières premières.

- Effectuer un mélange moyen à partir des 5 flacons des 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 :**

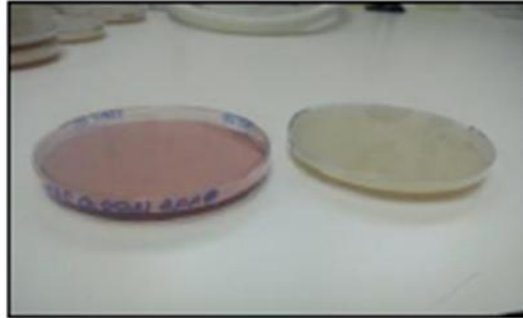
#### **C.5.1. Ensemencement en profondeur :**

- 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 paillasse 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 3-5 jours.

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



**Figure 04 :** Les milieux de cultures utilisés.

**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.
- **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.

## LISTE DES REFERANCES

---

- [1]-[https://www.pharmashopi.com/medicament-allergie-pxl-178\\_706\\_709.html](https://www.pharmashopi.com/medicament-allergie-pxl-178_706_709.html)  
consulté le 23/05/2023.
- [2]-Notice ALLERTINE.
- [3]-<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Loratadine> consulté le 23/05/2023.
- [4]-Dossier technique de sirop ALLERTINE Sidal Constantine 2
- [5]-[https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no\\_produit=5603](https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=5603)  
consulté le 23/05/2023.
- [6]-<https://www.pharmashopi.com/acide-citrique-rr-30-1845.html>
- [7]-<https://www.arcane-direct.com/fr/77-glycerine-vegetale-usp-glycerol-995-cas-n-56-81-5.html> consulté le 23/05/2023.
- [8]-<https://incibeauty.com/blog/178-tout-savoir-sur-le-propylene-glycol> consulté le 24/05/2023.
- [9]-[https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=saccharose\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=saccharose_nu) consulté le 24/05/2023
- [10]-<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ar%C3%B4me#Chimie> consulté le 27/05/2023
- [11]-Méthode interne de Sidal Constantine.
- [12]- <https://fr.hach.com/parameters/nitrate> consulté le 25 /05/2023
- [13]- méthode de traitement au niveau de station d'adoucissement de l'eau Sidal
- [14]. Guide ; CONTRÔLE ET SUIVI DE LA QUALITÉ DES EAUX USÉES PROTOCOLE DE DETERMINATION DES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES ET BACTERIOLOGIQUES.2007.
- [15]. [http://crelaurentides.org/wp-content/uploads/2021/10/fiche\\_conductivite.pdf](http://crelaurentides.org/wp-content/uploads/2021/10/fiche_conductivite.pdf) 24/05/2023



# **CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS**

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS

### IV-RESULTAT ET DISCUSSIONS

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

##### IV-1- 1-RESULTATS D'ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES :

Dans le tableau ci-joint le résultat des différents paramètres de l'eau purifiée :

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques	Limpide et incolore	Conforme
pH	5 à 7	6,8
Conductivité ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	$\leq 3,6$ à $10\text{ }^\circ\text{C}$ $\leq 4,3$ à $20\text{ }^\circ\text{C}$ $\leq 5,1$ à $25\text{ }^\circ\text{C}$	0,8 à $20,6\text{ }^\circ\text{C}$ 2,2 à $20,1\text{ }^\circ\text{C}$ 2,7 à $20,3\text{ }^\circ\text{C}$ 1,0 à $20,3\text{ }^\circ\text{C}$ 1,1 à $20,4\text{ }^\circ\text{C}$
Substances oxydables	Solution légèrement rose	Conforme
Nitrates (ppm)	Le témoin est de couleur bleue plus intense que celle de la solution à examiner $X \leq 0.2$ ppm	Conforme

**Tableau 4: les paramètres de l'eau purifiée**

#### La discussion :

##### a- Caractères organoleptiques :

- L'aspect représente que l'eau est un liquide, incolore, inodore et insipide ce qui correspond à la norme donc le résultat est conforme.

**b-Conductivité :**

- L'eau prélevé de cinq points de prélèvement donne le résultat dans le tableau suivant qui correspond à la norme.

Point	Résultat
1	0,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20,6°C
2	2,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20,1°C
3	2,7 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20,3°C
4	1,0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20,3°C
5	1,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20,4°C

**Tableau 5: Resultat De La Conductivite**

Ce qui interprète que le résultat est conforme.

**- Nitrates :**

Dans le test sur les nitrates, Après 15 minutes, on retire les tubes des eaux prélevé de cinq points de prélèvement de Bain-marie, on remarque que le témoin est de couleur bleue plus intense que celle de la solution à examiner. Cela signifie que l'eau examinée ne contient pas un taux élevé de nitrate.

- Correspond à la norme exigée par la pharmacopée européenne donc le résultat est conforme.

**IV-1- 2-Résultats d'analyses microbiologiques :**

Le tableau ci-joint résume tous les résultats d'analyses microbiologiques de l'eau purifiée.

Les germes recherchés	Norme (UFC/g)	Résultats (UFC/g)	Interprétation
Bactéries aérobies viables totaux	$\leq 100$	00	Conforme
Levures et moisissures	$\leq 10$	00	Conforme

<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence	Conforme
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence	Absence	Conforme

**Tableau 6: les résultats d'analyses microbiologiques de l'eau purifiée**

Les résultats sur les tests microbiologiques effectués au niveau du département 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.

➤ **Normes du contrôle microbiologique de l'ALLERTINE 0.1% :**

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

- Germes aérobies totaux (GAT) :  $\leq 100 \text{ UFC/ml}$ .
- Levures et moisissures totales (MLT) :  $\leq 10 \text{ UFC/ml}$ .
- Absence d'*Escherichia Coli* : 00 UFC/ml. [11]

**IV-2- LES RESULTATS PHYSICO- CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DU PRODUIT FINI ALLERTINE 0,1%**

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

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Liquide limpide, légèrement jaunâtre	Conforme
Identification : Identification par HPLC	Le temps de rétention du Loratadine dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du Loratadine dans la solution standard.	Conforme

Essais :		
-pH	2.2 à 3.1	2.8
-Densité	1.15 à 1.36	1.27
-Volume moyen (ml)	$57 \leq V \leq 60$	Conforme
Dosage :		
Loratadine par HPLC (%)	90 à 110	110
Benzoate de sodium par HPLC (g/100ml)	0.0837 à 0.1023	0.10005

#### Tableau 7:les paramètres physico-chimiques et organoleptiques du produit fini

- ❖ L'aspect de notre sirop est conforme aux caractères organoleptiques exigés par le dossier technique de l'**ALLERTINE 0.1%**.
- ❖ La valeur du pH était de 2.8 elle est comprise dans l'intervalle d'acceptation de dossier technique du produit fini.
- ❖ Le temps de rétention du loratadine dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du loratadine dans la solution standard, chose qui nous a permis d'identifier notre PA.
- ❖ Le volume moyen de 10 flacons de notre sirop était comprise entre  $57 \leq V \leq 60$  ml, cette moyenne respecte la norme de la pharmacopée Européenne
- ❖ Le dosage par HPLC du PA a donné un pourcentage égal à 110%, valeur inclus dans l'intervalle de la norme limité de 90 % à 110 %.

#### IV-3-LES RESULTATS DU DOSAGE DE LORATADINE ET BENZOATE DE SODIUM PAR HPLC :

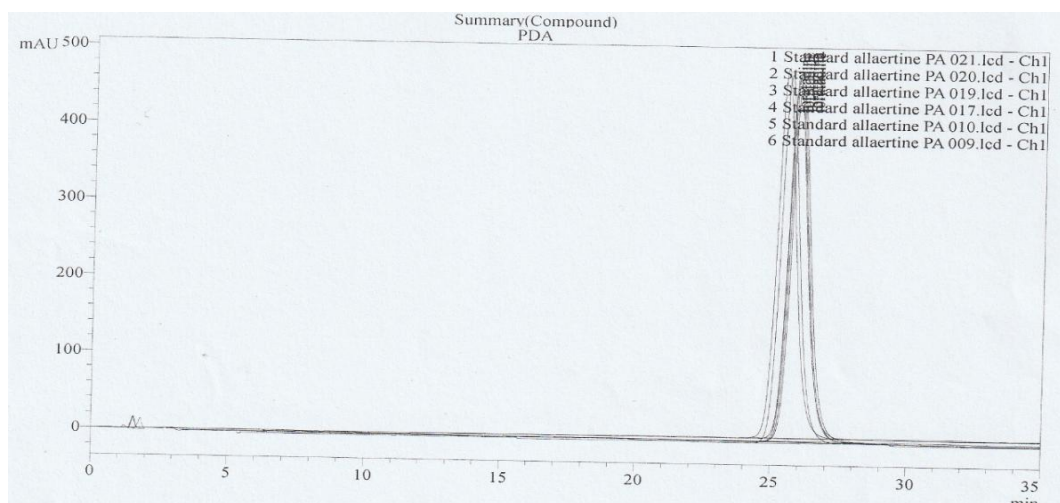
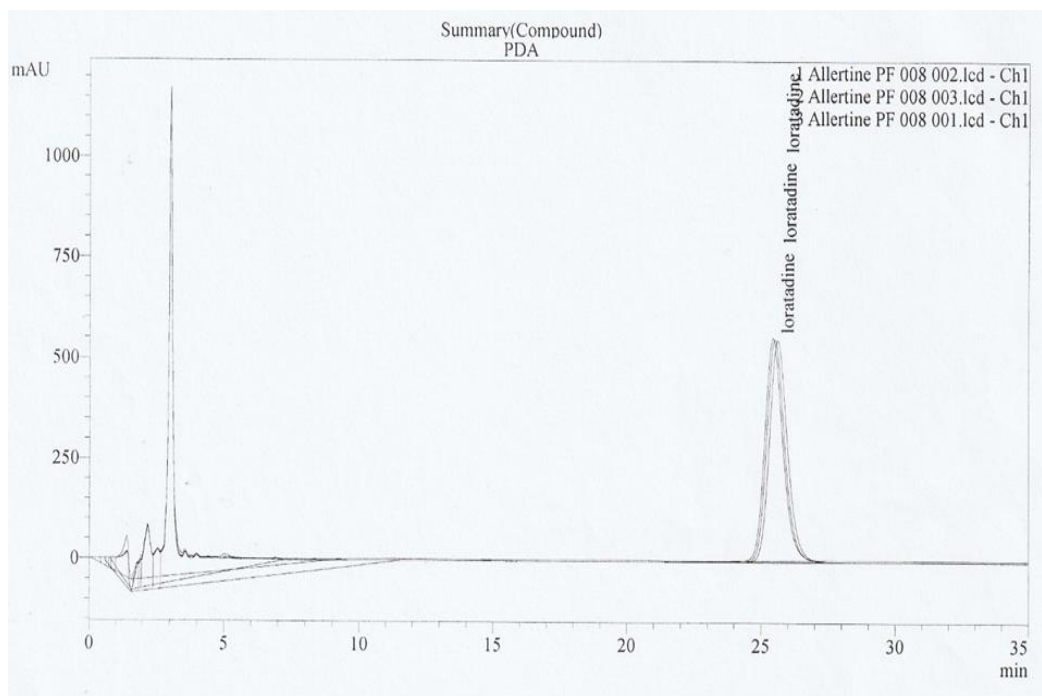


Figure 20: Chromatogramme de benzoate de sodium standard



**Figure 21: Chromatogramme de Loratadine produit fini**

**Interprétation :**

- Le chromatogramme de l'échantillon «ALLERTINE», montre que les 3 pics des 3 essais ont un temps de rétention (Tr) presque identique.
- Également pour leurs aires (Figure 23).
- La même remarque pour le chromatogramme d'ALLERTINE standard (Figure 22).
- Cela signifie la conformité de ce principe actif «LORATADINE».
- Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en principe actif en mg/100 ml.
- Selon cette relation

$$\text{Teneur en loratadine} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution } st} \times \frac{\text{Dilution } e}{V_{sirop}} \times \frac{\text{Pureté}}{0,2} \times 100$$

Avec :

- $S_e$  : surface de loratadine dans la solution examinée.
- $S_{st}$  : surface de loratadine dans la solution standard.
- $P_{st}$  : prise d'essai de loratadine 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 loratadine (matière première traitée) exprimé en %.

Les Tableaux représentent les temps de rétentions et les aires de pics pour le PA loratadine (examiner) et le conservateur benzoate de sodium (examiner) lors des dosages par HPLC qui sont identifiés comme suivant :

ID#1 Compound Name: loratadine						
Title	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	umber of Theoretical Plate(US)
Allertine PF 008 002.lcd	25.506	25873563	551867	0.110	g/100ml	7026
Allertine PF 008 003.lcd	25.610	25864224	549689	0.110	g/100ml	7036
Allertine PF 008 001.lcd	25.438	25903441	552235	0.110	g/100ml	6986
Average	25.518	25880409	551264	0.110		7016
%RSD	0.338	0.079	0.250	0.079		0.371

**Tableau 8 : loratadine produit fini**

ID#1 Compound Name: loratadine						
Title	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	umber of Theoretical Plate(US)
Standard allaertine PA 021.lcd	25.433	23188518	479955	0.0988	g/100ml	6563
Standard allaertine PA 020.lcd	25.564	23183410	478634	0.0988	g/100ml	6583
Standard allaertine PA 019.lcd	25.901	23215971	477936	0.0988	g/100ml	6719
Standard allaertine PA 017.lcd	25.840	23217217	472989	0.0988	g/100ml	6549
Standard allaertine PA 010.lcd	25.854	23358812	473246	0.0988	g/100ml	6533
Standard allaertine PA 009.lcd	25.964	23378184	475384	0.0988	g/100ml	6615
Average	25.759	23257019	476357	0.0988		6594
%RSD	0.818	0.377	0.613	0.000		1.026

**Tableau 9 : résultat de temps de rétention et aires des pics pour le PA loratadine (examiner) et le conservateur benzoate de sodium standard (examiner)**

$$\text{Teneur en Loratadine} = \frac{25880409}{23257019} \times \frac{0,050\text{g}}{100\text{ml}} \times \frac{10\text{ml}}{5\text{ml}} \times 98,9$$

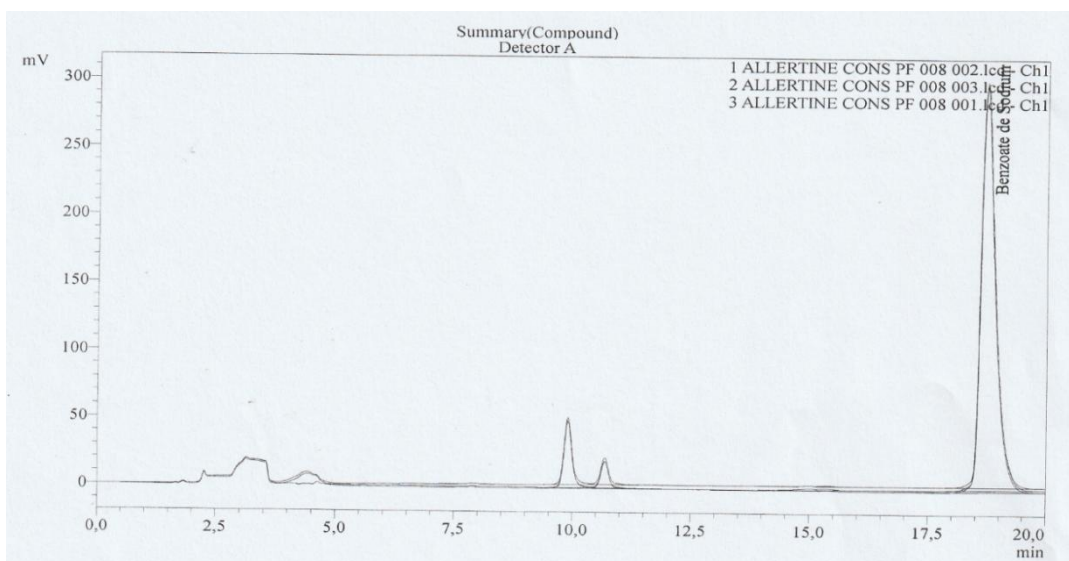
$$\text{Teneur en Loratadine} = \frac{25880409}{23257019} \times 0,0988$$

$$\text{Teneur en Loratadine} = 0,110 \frac{\text{g}}{100\text{ml}}$$

$$\text{Teneur en Loratadine} = 110\%$$

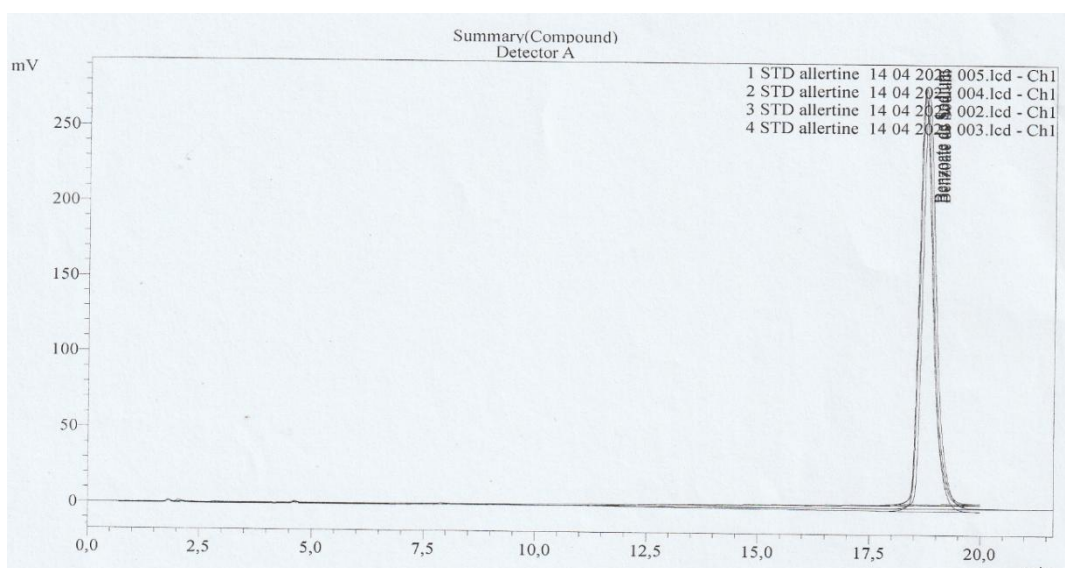


Les figures suivantes représentent les temps de rétentions et les aires des pics pour le PA LORATADINE (examiner) et le conservateur benzoate de sodium (examiner) lors des dosages par HPLC qui sont identifiés comme suivant :



**Figure 22: résultat de temps de rétention et l'aire de pic pour le PA loratadine (examiner) et le conservateur benzoate de sodium (examiner) lors de dosage par HPLC.**

La figure suivante représente le temps de rétention et surface de pics pour le PA loratadine (standard) et le conservateur benzoate de sodium (standard) lors des dosages par HPLC qui sont identifiés comme suivant :



**Figure 23: résultat de temps de rétention et l'aire de pic pour le PA loratadine (standard) et le conservateur benzoate de sodium (standard) lors de dosage par HPLC.**



➤ **Le conservateur : Benzoate de sodium (g/100ml)**

Dans les mêmes chromatogrammes : on remarque que les trois essais relatives à l'échantillon benzoate de sodium sont superposables, avec des temps de rétentions très proche. ainsi que pour leur taille (figure 24)

Cela signifie que la conformité de ce conservateur benzoate de sodium conforme avec le calcul :

$$\text{titre en benzoate de sodium} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst \times d}{Pe} \times T \times \frac{4}{50}$$

$$\text{titre en benzoate de sodium} = \frac{6434668}{5938315} \times \frac{0,093}{100} \times \frac{5}{50} \times \frac{50}{5} \times 99,7$$

titre en benzoate de sodium = 0,10005 mg/100ml

**La norme :** la teneur benzoate de sodium en mg/100ml est comprise entre 0.0837 à 0.1023

**Le résultat :**

titre en benzoate de sodium = 0,100%

ID#1 Compound Name: Benzoate de Sodium								
Title	Sample Name	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	constante	Tailing Factor	Unit
ALLERTINE CONS PF	ALLERTINE COI 2		20,0	18,712	6437146	0,1001	1,583	g/100ml
ALLERTINE CONS PF	ALLERTINE COI 2		20,0	18,719	6432970	0,1000	1,581	g/100ml
ALLERTINE CONS PF	ALLERTINE COI 2		20,0	18,703	6433889	0,1000	1,582	g/100ml
Average				18,711	6434668	0,1001	1,582	
%RSD				0,043	0,034	0,034	0,056	
Standard Deviation				0,008	2195	0,0000	0,001	

**Tableau 10 : benzoate de sodium produit fini**

ID#1 Compound Name: Benzoate de Sodium								
Title	Sample Name	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	constante	Tailing Factor	Unit
STD alertine 14 04 20	STD conservateur 1		20,0	18,700	5939839	0,0924	1,586	g/100ml
STD alertine 14 04 20	STD conservateur 1		20,0	18,702	5933403	0,0924	1,587	g/100ml
STD alertine 14 04 20	STD conservateur 1		20,0	18,780	5946007	0,0924	1,595	g/100ml
STD alertine 14 04 20	STD conservateur 1		20,0	18,725	5934010	0,0924	1,587	g/100ml
Average				18,727	5938315	0,0924	1,589	
%RSD				0,198	0,099	0,000	0,286	
Standard Deviation				0,037	5892	0,0000	0,005	

**Tableau 11 : résultat de temps de rétention et aires des pics pour le PA loratadine (standard) et le conservateur benzoate de sodium (standard)**

**Interprétation :**

L'intervalle d'acceptation selon le dossier pharmaceutique est 0.0837 à 0.1023 donc le résultat obtenu est acceptable aux normes.

- donc le produit analysé est conforme.

**Conclusion :**

Les contrôles appliqués sur notre produit fini ont abouti à des résultats qui répondent largement aux normes de la pharmacopée européenne. Ce qui permet de conclure que d'après les résultats présentés au-dessus, on peut dire que le produit fini «ALLERTINE® 0,1mg» est conforme et de bonne qualité.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

### Conclusion générale

Ce travail est effectué au niveau du site de production des solutions buvables de « SAIDAL », site de Constantine 2, il est porté sur le procédé de fabrication du sirop.

ALLERTINE 0.1% 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.

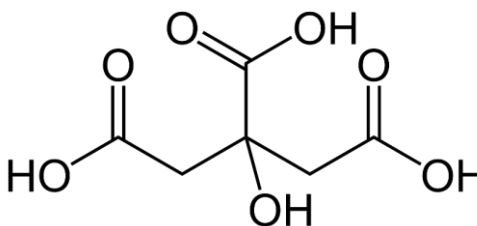
Les tests microbiologiques ont prouvé l'absence totale : des germes aérobiques, les levures et les moisissures, ainsi que la souche bactérienne Escherichia coli.

Tous les résultats des contrôles du produit fini du sirop ALLERTINE 0.1% ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne et le dossier technique du produit.

**Annexe**

**ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE**

Quelques propriétés physico-chimiques de l'acide citrique monohydrate :

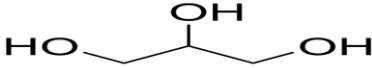
Nom commercial	Acide citrique monohydrate
Nom chimique	Acide citrique monohydrate ou E330
Description	Cristaux incolores ou poudre blanche granuleuse, fine, inodore, à saveur acide prononcée. Conforme aux critères de pureté de l'additif alimentaire E330, de la Pharmacopée Européenne, de la Pharmacopée Britannique et de l'USP.
Formule chimique	Acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique
Rôle	Correcteur du pH
Conditionnement standard	Sac de 25 kg
Structure chimique	 <p>The image shows the chemical structure of citric acid monohydrate. It consists of a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (-OH) and three carboxymethyl groups (-CH<sub>2</sub>COOH). The structure is drawn in a skeletal format with explicit hydrogen and oxygen atoms.</p>

**Tableau 12: Propriétés physico-chimiques de l'acide citrique**

**GLYCEROL 99,5%**

Quelques propriétés physico-chimiques de glycérol

Nom commercial	Glycérine E422
Nom chimique	Trihydroxypropane

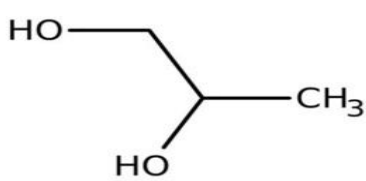
Description	Liquide incolore, visqueux et inodore au goût sucré, utilisé dans de nombreuses compositions pharmaceutiques.
Formule chimique	Propane-1,2,3-triol
Rôle	-En pharmacie pour améliorer l'onctuosité des préparations. - En cosmétique, c'est un agent hydratant, émoullient et protecteur.
Conditionnement standard	Flacon en verre 125ml
Structure chimique	

**Tableau 13: Propriétés physico-chimiques de la glycérine.**

### PROPYLENE GLYCOL

Quelques propriétés physico-chimiques de propylène glycol

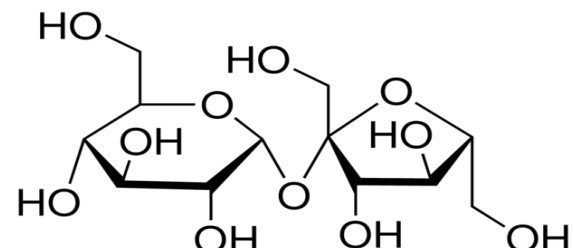
Nom commercial	Propylène glycol E1520
Nom chimique	Propane-1,2-diol
Description	-Liquide huileux, incolore et inodore, au goût légèrement sucré. -Il se caractérise par une viscosité élevée.
Formule chimique	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Rôle	Solvant de substances actives pour une bonne distribution dans les vaccins, les sirops contre la toux, les anesthésiques locaux, antiseptiques,

	vitamines et hormones.
Conditionnement standard	Flacon en verre de 125 ml
Structure chimique	

**Tableau 14: Propriétés physico-chimiques de la glycérine.**

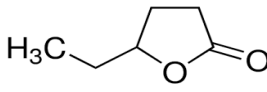
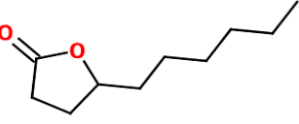
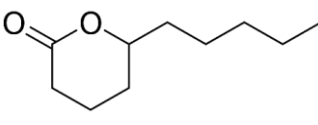
**SACCHAROSE**

Quelques propriétés physico-chimiques de saccharose

Nom commercial	Saccharose
Nom chimique	$\alpha$ -D-Glucopyranoside de $\beta$ -D-fructofuranosyle
Description	<p>-Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.</p> <p>-Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 %, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.</p>
Formule chimique	$C_{12}H_{22}O_{11}$
Rôle	Edulcorant
Conditionnement standard	Sac en plastique de 50 kg
Structure chimique	

**AROME DE PECHE E-312685**

Quelques propriétés physico-chimiques d'arôme de pêche

Nom commercial	Arôme de pêche
Nom chimique	Gamma-lactone
Description	<p>La pêche contient les arômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gamma-lactones en C6</li> <li>- (gamma-hexalactone), C8</li> <li>- C10 (gamma-decalactone),</li> <li>- delta-lactone en C10</li> <li>- (delta-decalactone), ainsi que divers esters, acides, alcools, et du benzaldéhyde.</li> </ul>
Formule chimique	Gamma-lactone
Rôle	La Pêche est un arôme de qualité alimentaire fabriqué en laboratoire avec les normes sanitaires les plus strictes.
Conditionnement standard	Fut de 20 kg
Structure chimique	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: flex-start;"> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 10px;">  <div style="margin-left: 20px;">gamma-hexalactone</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 10px;">  <div style="margin-left: 20px;">gamma-decalactone</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;">Delta-decalactone</div> </div> </div>



## Résumé

---

### Résumé

Notre travail est une étude sur le procédé de fabrication et du contrôle du sirop ALLERTINE 0.1% produit au niveau de Sidal Constantine 2, son principe actif est le

LORATADINE 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 ALLERTINE 0.1% 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 ALLERTINE 0.1%, la pharmacopée européenne, identification et dosage par HPLC, Escherichia coli.

### Summary

Our work is a study on the manufacturing process and control of ALLERTINE 0.1% syrup produced at Sidal Constantine2, its active ingredient is LORATADINE 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 ALLERTINE 0.1% syrup showed compliance with the standards required by the European Pharmacopoeia and the products 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:** ALLERTINE 0.1% syrup, European Pharmacopoeia, identification and assay by HPLC, Escherichia coli.

### ملخص

عملنا عبارة عن دراسة حول عملية التصنيع والتحكم في شراب 0.1% ALLERTINE المنتج في Sidal Constantine 2 ، المكون الفعال هو LORATADINE وهو مضاد للهستامين للاستخدام الجهازي.

مضادات الهستامين هي أدوية تحمي الخلايا من تأثيرات الحساسية الأخرى بسبب الهستامين فهي ترتبط بالمستقبلات وتمنعها من تثبيت الهستامين. نتيجة لذلك ، لم يعد بإمكان الهستامين أن يسبب تفاعلاً كيميائياً داخل الخلايا. ثم يتم القضاء على أعراض الحساسية.

أظهرت جميع نتائج الفحوصات على المنتج النهائي لشراب 0.1% ALLERTINE التوافق مع المعايير المطلوبة من قبل دستور الأدوية الأوروبي والملف الفني للمنتج.

قيم الأس الهيدروجيني والكثافة التي تم الحصول عليها تقع ضمن فترات التسامح المذكورة في الملف الفني لشرابنا. أعطى تحديد وجرعة المكون النشط وكذلك المادة الحافظة عبر HPLC نتائج وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي.

أثبتت الاختبارات الميكروبيولوجية الغياب التام لما يلي: الجراثيم الهوائية والخمائر والعفن وكذلك السلالة البكتيرية *Escherichia coli*.

**الكلمات المفتاحية:** الرتين 0.1% شراب ، دستور الأدوية الأوروبي ، التحديد والمعايرة بواسطة كروماتوغرافيا السوائل عالية الأداء