

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**Université Frères Mentouri Constantine 1**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Appliquée**

## *Mémoire*

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant**  
**Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle**

**Par : M<sup>elle</sup>. BOUCENANE Kenza**

## *Thème*

**Etude de processus de fabrication et de contrôle  
qualité d'une forme liquide, sirop antitussif  
« Eupnex »**

**Jury d'évaluation :**

**Président de jury: M. HAMIDECHI A M**  
**Rapporteur : Mme. AZZOUZ S**  
**Examineur: M. Dinar K**

**Prof. UFM. Constantine 1.**  
**Dr. UFM. Constantine 1.**  
**Dr. UFM. Constantine 1.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018**

# DÉDICACE

*Je dédie ce modeste travail, qui est le fruit de ma  
profonde reconnaissance :*

*A mon père bien-aimé pour son amour, ses efforts et son  
soutien.*

*En hommage à ma grande défunte mère, que Dieu ait  
son âme.*

*A ma marâtre : Razika*

*A mon frère adorable : Chabane et sa femme : Loubna.*

*A mes très chères sœurs : Sarah, Hadjer et Kaouther.*

*A mes neveux mignons : Skander, Racha et Iyad.*

*A mes chères amies : Sissou, Imene, Houda, Wissem,  
Maria et Sarah pour leurs encouragements continus.*

## *REMERCIEMENTS*

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, je remercie mon encadrante Mme. AZZOUZ Sarah, pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel, ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Je remercie monsieur HAMIDECHI Abdelhafid M, président de jury.

Je remercie monsieur DINAR Karim, membre de jury.

Je remercie également tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près, en particulier, mon chef de département M. KACEM CHAOUICHE Nouredine, et tous mes professeurs.

Mes remerciements vont aussi au chef de laboratoire contrôle qualité M. SEDRATI Cherif.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille et mes proches, qui m'ont toujours encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

**Merci à tous et à toutes.**

# Liste des figures

## Chapitre 01

<b>Figure.1</b> : Extraction de la morphine.....	4
<b>Figure.2</b> : Production de l'insuline par génie génétique.....	5
<b>Figure.3</b> : Compte-gouttes avec pipette. ....	11
<b>Figure.4</b> : Flacon d'une suspension buvable.....	12
<b>Figure.5</b> : Flacon d'un sirop. ....	12
<b>Figure.6</b> : Schéma représentant la vie d'un médicament.....	20

## Chapitre 02

<b>Figure.1</b> : Formule chimique d'oxéladine.....	22
<b>Figure.2</b> : Formule chimique de methyl paraben.....	23
<b>Figure.3</b> : Formule chimique du Saccharose.....	24
<b>Figure.4</b> : Formule chimique de vanilline.....	25
<b>Figure.5</b> :Formule chimique de chloroforme.....	25
<b>Figure.6</b> :Formule chimique du jaune orangé.S.....	26
<b>Figure.7</b> : Boite et flacon du sirop « Eupnex ».....	26

## Chapitre 03

<b>Figure.1</b> : Répartition géographique des unités SAIDAL.....	31
---	----

## Chapitre 04

<b>Figure.1</b> : Le diagramme d'Ishikawa (règle des 5M).....	35
<b>Figure.2</b> : Représentation d'un processus d'amélioration de la qualité : La roue de Deming.....	36

## Chapitre 05

<b>Figure.1</b> : Processus de purification.....	42
<b>Figure.2</b> : Cuve de stockage.....	45

<b>Figure.3</b> : Flacon du sirop Eupnex.....	46
<b>Figure.4</b> : Emballage du sirop Eupnex « boîte en carton ».....	47
<b>Figure.5</b> : Notice du sirop Eupnex .....	47

### **Chapitre 06**

<b>Figure.1:</b> HPLC waters alliance 2695.....	48
<b>Figure.2</b> : Schéma général d'un système HPLC.....	52
<b>Figure.3</b> : Spectrophotomètre infrarouge Perkin Elmer.....	52
<b>Figure.4</b> : Schéma général d'un système IR.....	53
<b>Figure.5</b> : Enceinte climatique.....	54
<b>Figure.6</b> : Bacilles d' <i>Escherichia coli</i> .....	64

### **Chapitre 07**

<b>Figure.1</b> : Spectre IR de l'oxéladine citrate.....	65
<b>Figure.2</b> : Chromatogramme d'oxéladine citrate.....	66
<b>Figure.3</b> : Chromatogramme d'oxéladine citrate Standard.....	66
<b>Figure.4</b> : Chromatogramme d'oxéladine citrate et le standard.....	67
<b>Figure.5</b> : Spectre IR du conservateur Methylparaben.....	68
<b>Figure.6</b> : Chromatogramme de Nipagine (échantillon).....	69
<b>Figure.7</b> : Chromatogramme de Nipagine (standard).....	69
<b>Figure.8</b> : Chromatogramme du standard et de l'échantillon (Nipagine).....	70
<b>Figure.9</b> : Représentant l'aspect organoleptique du sirop Eupnex.....	72

## Liste des abréviations

pH = Potentiel Hydrogène.

°C = Degré Celsius.

DCI = Dénomination Commune Internationale.

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché.

IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemists.

DA = Dinar Algérien.

PCA = Pharmacie Centrale Algérienne.

CRD = Centre de Recherche et de Développement.

AFNOR = Association Française de Normalisation

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

PDCA = Plan, Do, Check, Act.

ISO = Organisation International de Standardisation.

BPL = Bonnes Pratiques de Laboratoires.

PPI = Eau Pour Préparation Injectable.

PA = Principe Actif.

m<sup>3</sup> = Mètre cube.

µm = Micromètre.

GTA = Germe Total Aérobie.

UV = Ultraviolet.

DDF = Date de Fabrication.

DDP = Date de péremption

HPLC =High Performance Liquid Chromatography.

$\mu\text{l}$  = Microlitre.

min = Minutes.

IR = Infrarouge.

COT = Carbone Organique Total.

$\text{cm}^2$  = Centimètre cube.

$\mu\text{S}/\text{cm}$  = Micro Siemens par Centimètre.

M = Molaire.

Pb = Plomb.

IV = Intraveineuse.

*E.coli* = Escherichia coli

UFC = Unité Formant Colonie

# Résumé

Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, il doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; Il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de contrôles de la qualité portant sur toute la chaîne de production. Les risques médicamenteux constituent un problème majeur de santé publique tant sur le plan clinique que sur celui des coûts.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production du sirop « Eupnex », fabriqué par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL Constantine. Et, de suivre également le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du sirop.

Toutes les analyses physico-chimiques effectuées sur chacun des paramètres des matières premières et du produit fini, ont donné des valeurs conformes.

L'identification des molécules du principe actif et de conservateur par spectroscopie infrarouge montre que le produit est conforme. Le dosage par HPLC du principe actif et de conservateur a donné des résultats conformes. L'analyse microbiologique a révélé l'absence d'*E.coli* dans le produit fini.

Le médicament « Eupnex » est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique.

## **Mots clés :**

Eupnex, SAIDAL, processus, qualité, microbiologique, physicochimique, norme.

## **Abstract**

A drug is a product like no other whose composition has healing and preventive properties against diseases; it must meet five fundamental requirements: quality, efficiency, purity, identity and safety. It can only be put into circulation after quality checks covering the entire production chain, drug risks are a major public health problem both in clinical and cost terms.

The purpose of this study is to follow the production steps of the syrup "Eupnex", manufactured by the pharmaceutical enterprise SAIDAL Constantine. Thus, to follow the physico-chemical and microbiological quality control of the syrup.

All the physico-chemical analyses carried out on each of the parameters of the raw materials and of the finished product, gave conformal values.

The identification of the molecules of the active ingredient and preservative by infrared spectroscopy is consistent. The HPLC assay of the active ingredient and preservative is compliant. Microbiological analysis revealed the absence of E. coli in the finished product.

The drug "Eupnex" is therefore considered of good pharmaceutical quality.

### **Key words:**

Eupnex, SAIDAL, process, quality, microbiological, physicochemical, standard.

## ملخص

الدواء هو منتج لا مثيل له وله خصائصه العلاجية والوقائية ضد الأمراض التي يجب أن تلبى خمسة متطلبات أساسية: الجودة والكفاءة والنقاء والهوية والسلامة. ولا يمكن وضعه إلا بعد ضوابط الجودة التي تغطي سلسلة الإنتاج بأكملها ، وتعتبر مخاطر الأدوية مشكلة صحية عمومية رئيسية على حد سواء سريرياً وتكلفة.

الهدف من هذه الدراسة هو اتباع خطوات إنتاج شراب "Eupnex" الذي تصنعه شركة صيدال قسنطينة. وهكذا ، لمتابعة مراقبة الجودة الكيميائية- الفيزيائية والميكروبيولوجية للشراب.

جميع التحاليل الفيزيائية الكيميائية التي أجريت على خصائص كل من المواد الخام والمنتج النهائي، أعطت القيم المطابقة.

إن تحديد جزيئات المكون النشط والمواد الحافظة بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء مطابق للمعايير. إن فحص HPLC للعنصر النشط والمواد الحافظة مطابق للمعايير. كشف التحليل الميكروبيولوجي عن غياب *E. coli* في المنتج النهائي.

و بالتالي يعتبر عقار "Eupnex" ذو جودة صيدلانية جيدة.

### الكلمات المفتاحية :

Eupnex، صيدال ، عملية ، الجودة ، الميكروبيولوجية ،الكيميائية- الفيزيائية ، المعيار.

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## Chapitre 01

1	La pharmacologie.....	2
1.1	Définition.....	2
1.2	Branches et divisions de la pharmacologie.....	2
2	Le médicament.....	3
2.1	Définition.....	3
2.2	Origine du médicament .....	3
2.2.1	Exemples d'origine du médicament.....	4
2.3	Composition d'un médicament.....	5
2.3.1	Principe actif .....	5
2.3.2	Excipients .....	6
2.4	Différentes formes des médicaments.....	8
2.4.1	La forme solide.....	8
2.4.2	La forme liquide .....	11
2.5	Les différentes voies d'administration des médicaments .....	13
2.5.1	Voie orale .....	13
2.5.2	Voie parentérale ou voie injectable.....	14
2.5.3	Voie rectale .....	14
2.5.4	Voie cutanée et percutanée .....	14
2.5.5	Voie nasale.....	14
2.4.6	Voie oculaire.....	15
2.6	L'élimination du médicament.....	15
2.6.1	Elimination rénale :.....	15
2.6.2	Elimination digestive .....	15
2.6.3	Autre voies d'élimination .....	15
2.7	Le mode thérapeutique des médicaments .....	16
2.8	Les différents types de médicaments.....	16
2.8.1	Le princeps.....	16
2.8.2	Le générique.....	16

2.8.3 Le placebo .....	16
2.9 Classification des médicaments .....	16
2.10 Type de préparations des médicaments .....	17
2.10.1 Préparation magistral : .....	17
2.10.2 Préparation hospitalière : .....	17
2.10.3 Groupe générique : .....	17
2.10.4 Préparation officinale : .....	18
2.10.5 Médicaments biologiques : .....	18
2.11 La dénomination du médicament .....	18
2.12 Vie d'un médicament.....	19
2.12.1 Les différentes étapes de développement d'un médicament.....	20

## **Chapitre 02**

1. Définition de la toux.....	21
2. Les antitussifs.....	21
3. Le principe actif « Oxéladine » (HYDROGÉNOCITRATE D').....	22
4. Les excipients du sirop « Eupnex » .....	23
4.1 Le conservateur « Méthyle de parabène (Nipagine) ».....	23
4.2 Le Saccharose .....	23
4.3 Ethanol.....	24
4.4 Vanilline .....	24
4.5 Eau purifiée.....	25
4.6 Chloroforme.....	25
4.7 Jaune orange. S .....	26
4.8 Extrait aux oranges .....	26
5. Présentation du sirop antitussif « Eupnex » .....	26

## **Chapitre 03**

1 L'industrie pharmaceutique .....	29
1.1 Définition .....	29
1.2 L'industrie pharmaceutique en Algérie .....	29
2 Présentation de l'entreprise « SAIDAL » .....	29
2.1 Historique .....	29
2.2 Préambule .....	30

2.3	Présentation des filiales .....	30
3	Centre de recherche et de développement.....	32
4	Mission et activité.....	32
5	L'espace commercial .....	33
6	La qualité du produit, au cœur du management.....	33

## **Chapitre 04**

1	La qualité .....	34
1.1	Définition.....	34
1.2	La qualité pharmaceutique.....	34
1.3	Assurance qualité.....	35
2	Définition de la norme .....	36
2.1	Les normes ISO .....	36
2.2	Les normes 9001.....	36
3	Les Bonnes Pratiques de Laboratoire.....	37
3.1	Définition.....	37
3.2	Processus des inspections BPL.....	37
4	Les Bonnes Pratiques de Fabrication .....	37
4.1	Définition .....	37
4.2	Les objectifs des BPF .....	38
5	La pharmacopée .....	38
5.1	Définition.....	38
5.2	Pharmacopée européenne .....	38
6	Contrôle qualité des médicaments .....	39
6.1	Tests physico-chimiques.....	39
6.2	Tests microbiologiques.....	39

## **Chapitre 05**

1	Eau à usage pharmaceutique .....	40
1.1	Définition.....	40
1.2	Importance de l'eau à usage pharmaceutique.....	40
1.3	Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut.....	41
2	Production d'eau purifiée.....	41
2.1	Le processus de production de l'eau purifiée .....	41
3	Production du sirop « Eupnex ».....	43

3.1 Vérification de la conformité des matières premières .....	43
3.2 Ordonnancement.....	43
3.3 Pesée .....	43
3.4 Atelier de fabrication .....	43
3.4.1 Préparation de la solution A dans un conge de 10 litres .....	43
3.4.2 Préparation de la solution B dans un conge de 50litres .....	44
3.4.3 Préparation de la solution C .....	44
3.4.4 Préparation de la solution D dans un conge de 10 litres .....	44
3.4.5 Préparation du mélange final dans la cuve de 3000 litres.....	44
3.5 Laboratoire en « process ».....	44
3.6 Filtration .....	45
3.7 Cuve de stockage .....	45
3.8 Conditionnement .....	45

## Chapitre 06

1 Contrôle qualité physico-chimique .....	48
1.1 Matériels .....	48
1.1.1Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) .....	48
1.1.2 Spectroscopie Infrarouge (IR).....	52
1.1.3 Enceinte climatique.....	54
1.1.4 COT Analyseur .....	54
1.2 Méthodes .....	55
1.2.1 Analyse d'eau purifiée .....	55
1.2.2 Identification des matières premières .....	57
1.2.3 Etude de la stabilité.....	60
2 Contrôle qualité microbiologique .....	60
2.1 Méthodes .....	60
2.2 Matériels .....	62
2.2.1 Milieu de culture .....	62
2.3 Les principaux critères de la bactérie <i>Escherichia coli</i> .....	64
2.3.1 Définition .....	64
2.3.2 Classification.....	64

## Chapitre 07

1	Contrôle qualité physico-chimique .....	65
1.1	Eau purifiée.....	65
1.1.1	La Conductivité.....	65
1.1.2	Les Nitrates .....	65
1.1.3	Les Métaux lourds.....	65
1.2	Les matières premières .....	65
1.2.1	Le principe actif : Oxéladine citrate.....	65
1.2.2	Le conservateur Methylparaben « Nipagine » .....	68
1.3	Les caractères organoleptiques des matières premières .....	71
1.4	Certificat d'analyse du sirop Eupnex .....	72
2	Contrôle qualité microbiologique .....	73
2.1	Contrôle microbiologique du produit fini.....	73
	<b>Conclusion .....</b>	<b>74</b>
	<b>Références bibliographique .....</b>	<b>75</b>

### Annexes

# ***INTRODUCTION***

## Introduction

---

Avant, l'être humain a utilisé des plantes, des minéraux ou des glandes animales comme remède. Ces substances naturelles avec l'apparition des maladies graves sont devenues inefficaces, ce qui a permis l'évolution des nouveaux médicaments d'origine, de formes et de spécificités différentes.

Les médicaments sont des substances administrées ayant pour action de prévenir ou de traiter les maladies. Les médicaments possèdent des actions pharmacologiques, et ont pour but de corriger les différentes fonctions anormales de l'organisme causées par une maladie.

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

En Algérie, comme partout dans le monde, l'industrie pharmaceutique est une branche particulièrement sensible de l'économie. Elle connaît actuellement de profondes évolutions. On considère que le premier fabricant « SAIDAL » a conquis le marché algérien par ses médicaments de différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide).

Le présent travail est une étude qui concerne le suivi de fabrication d'un sirop antitussif «Eupnex », avec le contrôle qualité.

L'étude est détaillée dans ce manuscrit, composé de deux parties : une synthèse bibliographique qui comprend, le chapitre 1 représente les généralités sur les médicaments. Le 2<sup>ème</sup> chapitre, représente une fiche technique sur le médicament « Eupnex », et pour tous ces constituants. Le 3<sup>ème</sup> chapitre représente toutes les informations sur l'unité de production « SAIDAL ». Le 4<sup>ème</sup> chapitre décrit l'assurance et le contrôle qualité. Une partie expérimentale qui comprend le 5<sup>ème</sup> chapitre, qui traite les étapes de fabrication de l'eau purifiée et du sirop « Eupnex ». Le 6<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> chapitre représentent les méthodes et les analyses effectuées sur l'eau purifiée, matières premières et produit fini.

Je termine ce travail par une conclusion, qui m'a permis de suivre le processus de fabrication et de commercialisation du médicament.

**Partie I :**

**SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**



**Chapitre 01 :**  
**PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE**

## 1. La pharmacologie générale

### 1.1 Définition

La pharmacologie est définie comme la science qui étudie les interactions entre toute substance sur tout système biologique, à des fins d'applications thérapeutiques, ou d'une meilleure compréhension de la physiologie normale ou pathologique. Elle s'intéresse donc à l'ensemble des substances chimiques, naturelles ou synthétiques capables d'induire une réponse biologique (1).

Autrement dit la pharmacologie est la branche des sciences médicales permettant l'étude des propriétés chimiques des médicaments ainsi que leur classification. La pharmacologie relève aussi bien du pharmacien que du médecin (prescription) (2).

### 1.2 Branches et divisions de la pharmacologie

Le champ de la pharmacologie peut être étendu puisqu'elle étudie également les moyens d'administration des médicaments, les interactions médicamenteuses et les effets néfastes de ces médicaments (3).

La pharmacologie comprend plusieurs disciplines :

- **Pharmacodynamie** : C'est l'étude de ce que le médicament fait à l'organisme qui le reçoit (4). Elle étudie les effets du médicament, dépendant de sa dose dans l'organisme. Ainsi, un médicament peut être responsable d'un ou plusieurs effets pharmacodynamiques, pour des doses qui peuvent être variables (1).
- **Pharmacocinétique** : La pharmacocinétique repose sur l'étude de la variation de la concentration plasmatique du médicament, seul paramètre facilement accessible. La connaissance des paramètres pharmacocinétiques du médicament participe à l'évaluation de la dose de médicament à administrer et de la fréquence des administrations (5).
- **Pharmacovigilance** : La pharmacovigilance consiste à suivre, tout au long de la commercialisation d'un médicament, les effets indésirables qu'il peut induire (6).
- **Pharmacogénétique** : Initialement définie comme l'étude des modifications des réponses pharmacologiques sous l'influence de l'hérédité. L'EMA la définit comme « l'étude des variations interindividuelle dans les séquences d'ADN relatives à une réponse à un médicament » (1).
- **Pharmaco économie** : C'est l'étude des prix des médicaments (4).

## 2. Le médicament

### 2.1 Définition

Le médicament selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) est toute substance ou produit qui est utilisée pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance (7).

La définition actuelle du médicament de la transposition de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 par la loi du 26 février 2007 ainsi est énoncée l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» (3).

### 2.2 Origine du médicament

L'origine du médicament dépend de la substance active (principe actif) appropriée. Les médicaments utilisés pour le traitement étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci, peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique, mais aussi des composés toxiques (8). L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal « Organothérapie ou Opothérapie » est aussi ancienne que le traitement des maladies (9). Une variété d'éléments simples ou leurs sels comme le soufre, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc., qui servaient autrefois comme remède font toujours partie de l'arsenal thérapeutique (10).

Actuellement, les médicaments commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par synthèse totale ou héli synthèse. Aussi, les méthodes de génie génétique « Biogénétique » sont les dernières venues pour l'obtention de médicaments à partir des cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes) (11).

De nouvelles origines prometteuses, les océans qui recèlent une multitude d'organismes plus étonnants les uns que les autres. L'étude de leurs propriétés n'en est qu'à ses débuts, mais il semblerait qu'elle soit de bon augure pour l'industrie pharmaceutique. La recherche de

principes actifs dans les océans ne date que de quelques 25 ans mais elle se révèle déjà particulièrement prometteuse (12).

### 2.2.1 Exemples d'origine du médicament

**La morphine :** De l'opium, a été extraite par le pharmacien Friedrich Sertuner en 1805 (5). Son effet thérapeutique est de soulager la douleur et trouver des sensations de bonheur (13).

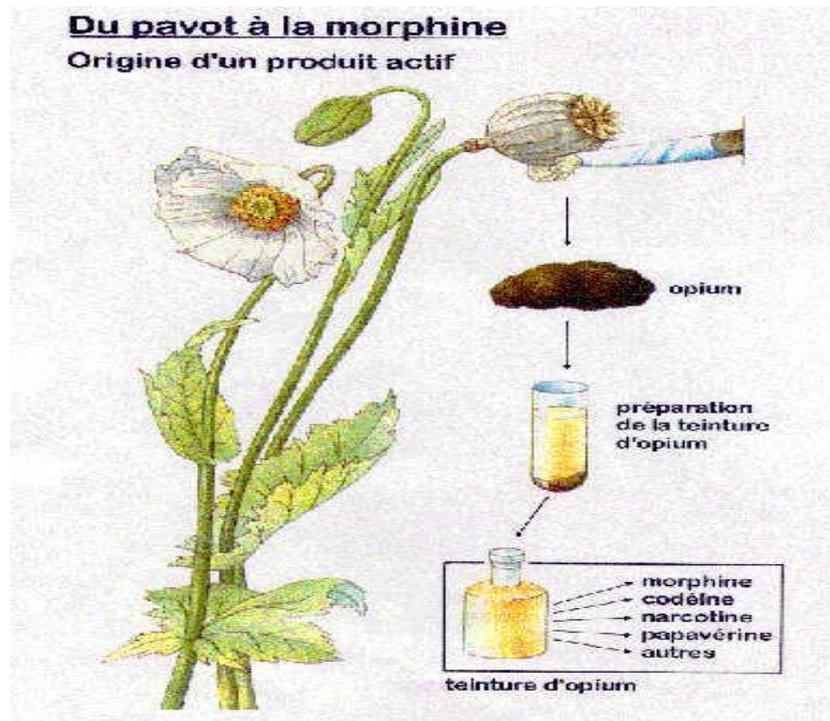


Figure 1. Extraction de la morphine

**L'insuline :** Bien qu'initialement extraite du pancréas de mammifère, l'insuline, considérée comme agent hypoglycémiant, existe, comme l'ont démontré Charles H. Best (1899-1978) et ses collaborateurs, dans d'autres tissus glandulaires animaux et même un peu partout chez le vivant – animaux, végétaux comme la betterave (14). Dès les débuts du génie génétique, l'insuline humaine figura parmi les premières protéines susceptibles d'être produites dans la bactérie *Escherichia coli*. En 1978, la compagnie Eli Lilly réussit à faire produire à la bactérie *E.coli* une insuline humaine (15).

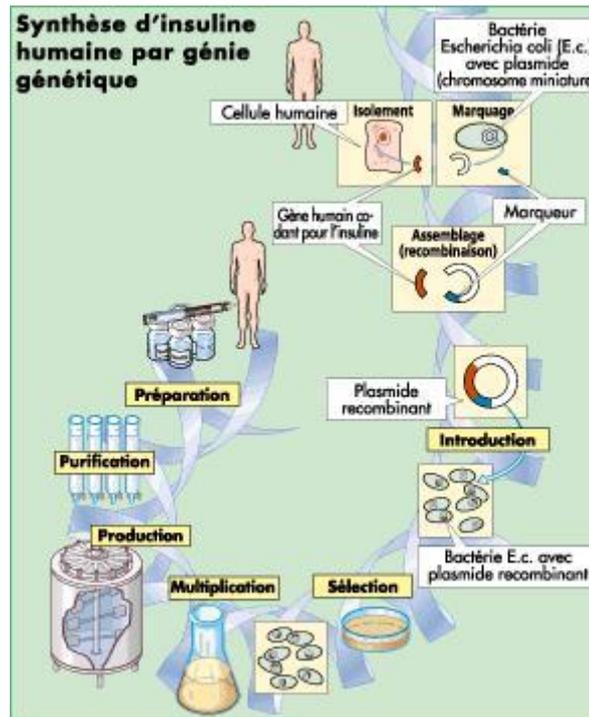


Figure 2. Production de l'insuline par génie génétique

**Le bicarbonate de sodium :** Utilisé comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique (12).

## 2.3 Composition d'un médicament

Un médicament est une composition d'une molécule biologiquement active dite « **principe actif** » avec d'autres substances appelées « **excipients** » qui permettent l'obtention de sa forme finale, diffusion dans l'organisme et sa conservation.

### 2.3.1 Principe actif

Est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique (16).

On distingue différentes origines pour le principe actif : végétale, animale, microbiologique et biotechnologique et synthétique. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité (17).

### 2.3.2 Excipients

Selon The National Formulary Admission Policy de 1994, les excipients sont définis comme étant « Tout composé autre que la substance active ajouté intentionnellement à la formulation» (18).

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif (3).

#### 2.3.2.1 Les différents types d'excipients

Ils sont classés selon leur fonction et apportent au principe actif les qualités qui lui manquent. Souvent un excipient peut réunir plusieurs propriétés à la fois. On distingue: les diluants, les liants, les lubrifiants, les aromatisants, les mouillants, les substances tampons, les colorants, les édulcorants et les conservateurs (19).

- **Les diluants :** Poudres généralement inertes, ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille suffisante. A titre d'exemple citons : les sucres (lactose, mannitol, saccharose), les sels (phosphate dicalcique, tricalcique, sulfate de calcium, carbonate de calcium, chlorure de sodium), amidons natifs et la cellulose microcristalline.
- **Les désagrégeants ou délitants :** Ils accélèrent la désintégration du comprimé en fragments et particules, exposant et dispersant ainsi une certaine quantité du principe actif dans le milieu physiologique (eau et suc gastrique) (21). Exemple de l'amidon, de la gélatine. Ils aident donc à la libération du principe actif.
- **Les lubrifiants :** Ils sont ajoutés en phase externe, ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés Leur dose d'utilisation est généralement faible : 0,2 à 5%. Ils jouent un rôle sur les propriétés rhéologiques des granulés et sur les opérations de compression. Les lubrifiants les plus couramment utilisés sont: le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, les dérivés glycéridiques, l'huile de coton hydrogéné, la paraffine solide, le polytétrafluoroéthylène, le talc, l'huile de ricin hydrogénée, le lauryl sulfate de sodium et la silice pure colloïdale (20).
- **Les agglutinants ou liants :** Ils combinent les particules du comprimé, la quantité du liant varie selon sa nature et celle du principe actif. Ex : gomme arabique, gélatine, sorbitol en solution, etc (22).

- **Les adjuvants divers :**
- **Les mouillons :** compensent les propriétés hydrofuges de certains constituants.
- **Les substances tampons:** ont pour rôle de protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation. Exemple, le citrate ou phosphate de calcium.
- **Les conservateurs:** permettent la conservation du comprimé et donc d'augmenter sa durée de vie en retardant l'oxydation du principe actif et des excipients ainsi que la prolifération microbienne. Ce sont essentiellement des antioxydants et antimicrobiens. Leur usage est limité (20).
- **Les colorants:** améliorent l'aspect et évitent des confusions entre comprimés différents.
- **Les aromatisants et les édulcorants:** atténuent les saveurs désagréables.
- **Les absorbants et adsorbants :** retiennent certains principes actifs (22).

### 2.3.2.2 Origine des excipients

Les excipients sont d'origine soit, naturelle, soit synthétique ou semi synthétique (17).

- Excipients d'origine minérale
  - Excipients minéraux liquides et semi solides
  - Excipients minéraux solides
- Excipients d'origine organique (23).

### 2.3.2.3 Principaux rôles des excipients

Les principales qualités attendues des très nombreux excipients présents dans les médicaments permettent :

- La réalisation technique de la forme galénique en fonction de la voie d'administration. (liants, diluants...).
- De stabiliser le principe actif (conservateurs, antioxydants...).
- De solubiliser le principe actif s'il est hydrophobe (huiles, émulsions...).
- D'assurer une dissolution dans un milieu particulier, verre, bouche, estomac ou intestin ce qui conditionne notablement la biodisponibilité du principe actif (délimitant...).
- D'assurer pour les formes à voie orale, un goût et un aspect si possible agréable (édulcorant, colorants...).
- D'être dénués d'effets toxiques aux doses utilisées, ce qui doit être inclus dans les études toxicologiques pour tout nouvel excipient ; en effet, de nombreux excipients couramment utilisés ont des effets propres défavorables, ou effets notoires chez certains patients (5).

### 2.3.2.4 Caractère d'inertie des excipients

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

- **Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif**

Inertie physico-chimique : exigée pour éviter toute dégradation ou modification du P.A, susceptible d'altérer son action ou induire une toxicité... (produits de dégradation toxiques)

- **Inertie vis-à-vis du malade ou du patient**

Exigence d'une totale absence d'activité pharmacologique de l'excipient

- **Inertie vis-à-vis du conditionnement**

Inertie à considérer dans les deux sens : pas d'attaque du conditionnement primaire par l'excipient et pas de relargage des composants du conditionnement primaire vers le médicament (23).

## 2.4 Différentes formes des médicaments

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes galéniques, solide, liquide et semi solide.

### 2.4.1 La forme solide

Les formes solides sont, les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées(8). Les formes solides supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence de l'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués (17).

#### 2.4.1.1 Les comprimés

##### a. Définition

Selon la Pharmacopée française, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché (24).

Les comprimés sont des objets cylindriques formés par compression d'un mélange contenant la substance active, un excipient et divers additifs. L'excipient a pour fonction de

donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement (8).

### **b. Les différents types de comprimés**

Il existe plusieurs types de comprimés dont on distingue :

#### **- Les comprimés non enrobés :**

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

#### **- Les comprimés enrobés :**

Ce sont des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses comme les résines, les gommes, la gélatine, les sucres, les cires, les polyols et les colorants (24).

#### **- Les comprimés effervescents :**

Ils sont dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration, l'effervescence est obtenue par action de l'eau sur un mélange d'acide citrique ou d'acide tartrique et un carbonate ou bicarbonate qui se traduit par un dégagement de  $\text{CO}_2$  dans un milieu aqueux (humidité  $< 40\%$ , température  $< 20^\circ\text{C}$ ) (25).

#### **- Les comprimés gastro-résistants :**

Ce sont des comprimés à libération modifiée, destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer le ou les principes actifs dans les sucs intestinaux. Ils sont obtenus soit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant, soit en les préparant à partir de granulés déjà recouverts par une couche protectrice. Ils sont utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac ou ceux qui peuvent s'altérer en milieu acide (26).

### c. Formes de libération des comprimés

- **Libération accélérée :** Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. La vitesse de libération est plus élevée que celle d'une forme à libération immédiate. (comprimés effervescents, lyophilisats oraux (LYOC), comprimés solubles, comprimés dispersibles, comprimés orodispersibles). Leur but est d'assurer une plus grande rapidité d'action et/ou une meilleure biodisponibilité, de faciliter la prise du médicament, en cas de problème de déglutition (27).
- **Libération différée :** Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils ne doivent pas être écrasés. Une libération différée du principe actif dans l'intestin peut être obtenue soit en enrobant le comprimé d'un film gastrorésistant, soit par des technologies pharmaceutiques plus sophistiquées (28).
- **Libération prolongée cas des comprimés matrices :** La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement (29).
- **Libération ralentie et répétée :** une dose rapide, une dose lente (comprimés multicouche)

#### 2.4.1.2 Les gélules

Les gélules se composent en général d'une enveloppe de forme ovale, constituée le plus souvent de gélatine, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granulés ou plus rarement sous forme d'une solution (8). Ces capsules de gélatine permettant d'administrer facilement des poudres ou des granules. Certaines peuvent permettre une libération prolongée (5).

#### 2.4.1.3 Les dragées

Sont des comprimés recouverts d'un revêtement. Le noyau de la dragée, comprimé est recouvert par exemple de cire qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la prise et permet d'apposer une marque colorée (8).

#### 2.4.1.4 Autres formes

-**Granulés** : administrés à la cuillère ou dissous dans l'eau.

-**Poudres** : en sachets dose ou en flacons multi doses à remettre en suspension dans un liquide (agiter le flacon avant emploi, conservation limitée (après reconstitution)) (30).

-**Pâtes et gommes à mâcher**

#### 2.4.2 La forme liquide

Les formes liquides peuvent être des solutions, des suspensions (dispersion dans l'eau de petites particules d'une substance insoluble) ou des émulsions (dispersion de fines gouttelettes d'une solution dans un autre liquide : par exemple l'eau dans l'huile). Comme pendant le stockage, les suspensions peuvent sédimenter et les émulsions se séparer, on aura tendance à préférer une solution du principe actif. Si la substance est en solution dans un volume de liquide plus important, on parle d'habitude d'un sirop ou d'une potion, la dose individuelle étant mesurée avec une cuillère à soupe (=15ml) ou une cuillère à café (5ml) compte tenu des différences de taille des cuillères du commerce, on ne connaît cependant pas les doses individuelles avec une grande précision (8).

##### 2.4.2.1 Les gouttes buvables

Ce sont des solutions relativement concentrées, contenant un ou plusieurs principes actifs dissous dans un solvant approprié, par une dissolution simple. Elles sont administrées par un compte-gouttes incorporé dans le bouchon ou remplacé par une seringue graduée ou pipette (31).



Figure 3. Compte-gouttes avec pipette

### 2.4.2.2 Les suspensions buvables

Les suspensions sont des préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion encore appelé phase dispersante ou externe ou continue (32).



Figure 4. Flacon d'une suspension buvable

### 2.4.2.3 Les sirops

#### A/ Définition :

Selon la pharmacopée européenne, un sirop est une forme galénique liquide qui contient au moins un principe actif administré par voie orale. Les sirops sont des solutions aqueuses contenant du sucre et au moins un principe actif soluble dans l'eau (3). Ils sont préparés par une dissolution d'une forte proportion de sucre dans un liquide aqueux (31).



Figure 5. Flacon d'un sirop

**B/ Préparation :**

- **Le véhicule :** c'est le liquide dans lequel le sucre sera dissous (ex : eau purifiée).
- **Le sucre :** le sucre utilisé est le saccharose (sucre blanc), la pharmacopée admet qu'un soluté soit appelé sirop à partir de la concentration de 45% de sucre (31). Le sucre a pour rôle de conserver le sirop, l'aider à masquer le goût désagréable des principes actifs et excipients (amélioration du goût) et améliorer la consistance (3).
- **Préparation à froid :** ce mode est préférable afin d'éviter les risques d'altération, et pour les matières premières qui sont facilement dissous dans l'eau purifiée. Les cuves utilisées sont généralement en inox.
- **Préparation à chaud :** ce type de préparation est utilisé quand les matières premières sont difficilement solubles dans le solvant.
- **La cuite du sirop :** c'est l'opération qui permet d'amener le sirop à une concentration telle qu'il contient le sucre et l'eau dans des proportions voulues. Ces proportions sont mesurées par un densimètre. Un sirop doit avoir une densité de 1.32 à froid et de 1.26 à ébullition.

**C/ Avantages**

- La conservation des substances médicamenteuses par l'intermédiaire de sucre.
- Administration facile
- Le sirop peut être aussi un excipient (sirop obtenu par addition du principe actif au sirop de sucre) (31).

**D/ Inconvénients**

- Décomposition possible par hydrolyse.
- Déconseillé pour les patients diabétiques (33).

**2.5 Les différentes voies d'administration des médicaments**

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme. L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe. Elle est :

**Directe :** quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)

**Indirecte :** quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) (34).

### **2.5.1 Voie orale (buccale, per os)**

La voie orale est la plus utilisée (70% à 80% des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et delà les organes pour son action thérapeutique (34). Elle implique que la forme galénique soit ingérée c'est-à-dire déglutie. Plusieurs formes galéniques permettent une administration per os : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistants, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules buvables, sirops, gels...(1).

### **2.5.2 Voie parentérale ou voie injectable**

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides : solutions, émulsions, suspensions. Ou solides : les implants (34).

### **2.5.3 Voie rectale**

La voie rectale permet également d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique (1).

### **2.5.4 Voie cutanée et percutanée**

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieur et extérieur. Dans le cas contraire (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

### **2.5.5 Voie nasale**

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasal (poudres, pommades, solutions).

### 2.5.6 Voie oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques inserts ophtalmiques) (34).

## 2.6 L'élimination du médicament

L'élimination du médicament et de ses métabolites est assurée essentiellement par voie rénale, et minoritairement par voie digestive (élimination biliaire), pulmonaire et autres voies comme la voie sudorale et lactée.

### 2.6.1 Elimination rénale :

La clairance rénale du médicament, est réduite au cours de l'insuffisance rénale et s'altère avec l'âge. La connaissance de la clairance plasmatique de la créatinine (composé endogène imidazolé) permet d'évaluer le degré d'insuffisance rénale et de réduire la posologie des médicaments (5). L'unité fonctionnelle du rein, assurant la filtration est « le néphron », chacun des deux reins en possède plus d'un million.

### 2.6.2 Elimination digestive

Le tube digestif a un rôle d'absorption des médicaments et aussi considéré comme deuxième source de leur excrétion, qui peut avoir lieu le long du tube digestif en particulier par la voie biliaire débouchant dans les matières fécales (1).

### 2.6.3 Autres voies d'élimination

- Elimination sudorale : négligeable
- Elimination pulmonaire : pour quelques médicaments, elle représente la voie principale d'élimination
- Elimination dans le lait : (voie accessoire) pour les femmes allaitantes, mais elle constitue un danger pour le nouveau-né (5).

## 2.7 Le mode thérapeutique des médicaments

### Homéopathie :

**Loi des similitudes** : si une substance capable de provoquer des réactions chez un sujet, on considère qu'elle peut faire disparaître des symptômes chez quelqu'un de malade.

Exemple : sulfate de sodium : -grande quantité → diarrhée

- petite quantité → efficace

### Allopathie :

**Loi des contraires** : maladie + substance = guérison (35).

## 2.8 Les différents types de médicaments

### 2.8.1 Le princeps

Le produit pharmaceutique original, est celui qui a fait l'objet d'un brevet tombé dans le domaine public, appelé également spécialité, princeps, ou encore référence (36).

### 2.8.2 Le générique

Le Code de la Santé Publique (Art. L.521-1) définit le médicament générique comme une spécialité « qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... » (37).

### 2.8.3 Le placebo

Un placebo est un procédé thérapeutique n'ayant pas d'efficacité spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes psychologique et physiologiques. Il existe diverses formes de placebo (médicamenteuses, physiques, chirurgicales, etc.). Dans le domaine du médicament, un placebo pur est un traitement sans aucune substance active ; un placebo impur est un produit actif sur le plan pharmacologique mais dépourvu d'effet sur la pathologie traitée, ou bien dont l'efficacité a été insuffisamment démontrée (3).

## 2.9 Classification des médicaments

**Le tableau A** comprend les produits toxiques, telle que la digitaline ; l'ordonnance n'est pas renouvelable.

Au **tableau B** figurent les stupéfiants, tels que l'opium, la morphine et ses sels ; l'ordonnance, qui doit être établie sur un carnet à souches délivré par l'ordre des médecins, est soumise à des limitations de durée ( **Groupe I** : limité à 7 jours « règle des 7 jours » et débute le jour de la

prescription. Si le malade réagit mal, nouvelle prescription (nouveau dosage) précisant l'annulation ou complétant la première. **Groupe II** : limité à 60 jours) et n'est pas renouvelable.

Le **tableau C** regroupe les substances dangereuses, tels que les barbituriques et les sulfamides ; l'ordonnance est éventuellement renouvelable (38).

**Tableau 1** : Classification des médicaments (35).

Listes	Ancienne dénomination	Ordonnance
Liste 1	Tableau A	<b>Médicale Obligatoire</b>
Liste 2	Tableau C	
Liste 3	Tableau B	

## 2.10 Type de préparations des médicaments

### 2.10.1 Préparation magistral :

Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux [articles L. 5121-9-1](#) et [L. 5121-12](#), d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à [l'article L. 5125-1](#) ou à [l'article L. 5126-6](#).

### 2.10.2 Préparation hospitalière :

A l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à [l'article L. 5121-5](#), en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux [articles L. 5121-9-1](#) et [L. 5121-12](#).

### 2.10.3 Groupe générique :

Le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente la même composition qualitative en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique dans

les limites prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant, et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

#### **2.10.4 Préparation officinale :**

Tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie.

#### **2.10.5 Médicaments biologiques :**

Tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle (39).

### **2.11 La dénomination du médicament**

Il est important de connaître les noms des médicaments et de s'en souvenir, même s'ils sont longs et difficiles à prononcer. Dire 'les comprimés blancs' ou 'le sirop rose' peut entraîner de graves erreurs. Des médicaments qui se ressemblent peuvent contenir des ingrédients très différents et certains d'entre eux qui ont l'air différents peuvent être composés des mêmes substances chimiques. Tous les médicaments auront au moins un ou deux noms.

- **Un nom chimique :** c'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque (7).
- **Un nom générique :** La dénomination commune internationale (DCI) est comme son nom l'indique le nom qui désigne un médicament dans le monde entier. C'est l'Organisation Mondiale de la Santé qui attribue les DCI, depuis 1953 (40).
- **Un nom de marque ou spécialité pharmaceutique :** c'est le nom choisi par le producteur du médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament (7).

- Exemple :
  - **Nom générique** : Oxéladine
  - **Nom de marque** : Eupnex, Paxeladine

## 2.12 Vie d'un médicament

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par trois grandes étapes : Conception, Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et Fabrication.

- **La conception** : elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot prototype appelé lot pilote, dont les unités serviront aux essais cliniques (36).
- **L'AMM** : la notion d'autorisation de mise sur le marché date en France de 1941, on appelait alors cette autorisation un visa. L'AMM est une autorisation administrative obligatoire pour qu'un médicament puisse être commercialisé sur le marché européen. Le non-respect de cette obligation est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30000 € d'amende (article L.5421-2 du Code de la Santé publique) (1).
- **Fabrication** : dans le cas de l'acceptation de la demande d'AMM, le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle « scale-up ». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le dossier d'AMM, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité ait été jugée satisfaisante (36).

2.12.1 Les différentes étapes de développement d'un médicament (41).

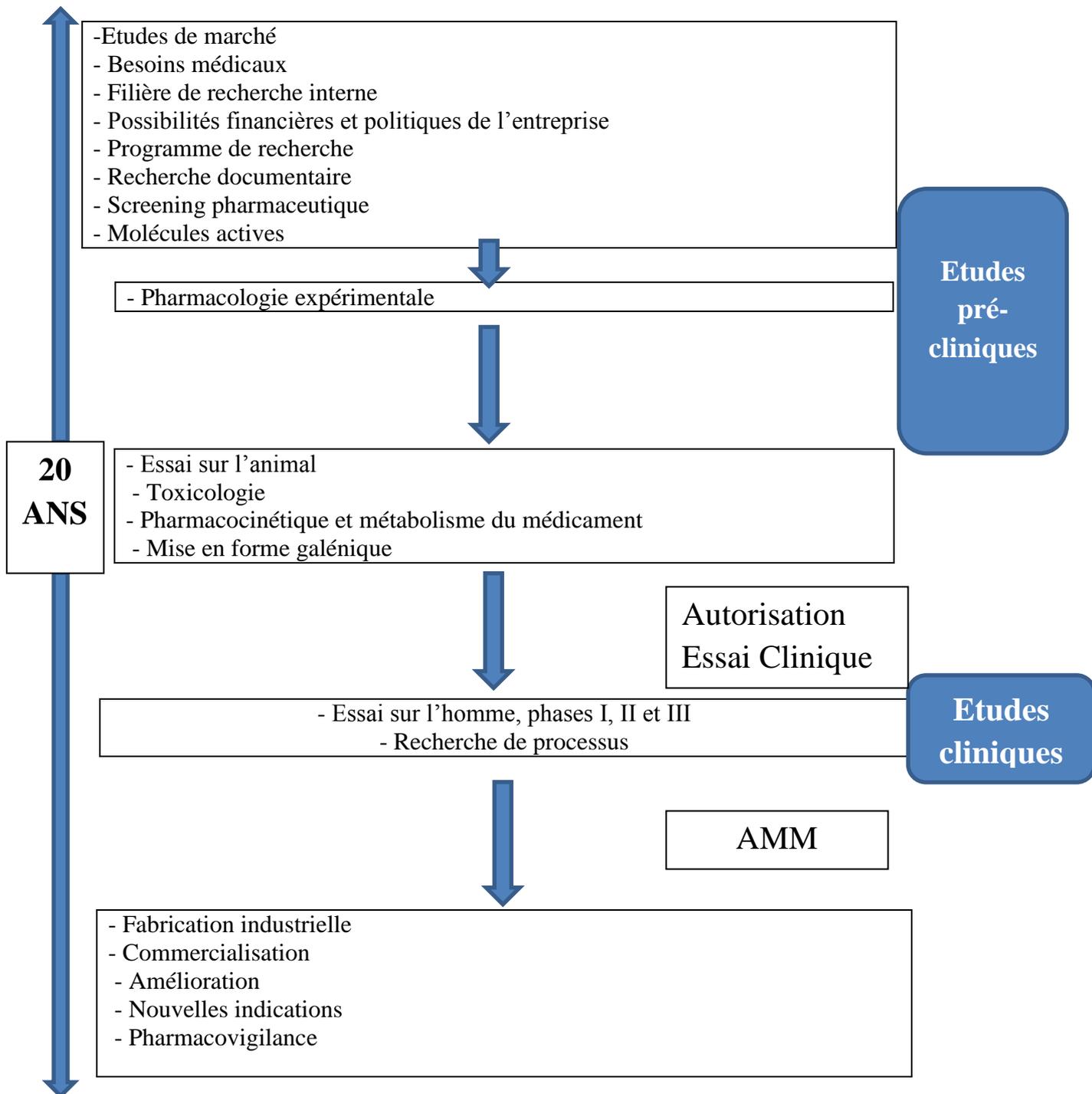


Figure 6. Schéma représentant la vie d'un médicament

**Chapitre 02 :**  
**SIROP EUPNEX**

Un antitussif ou médicament antitussif est un médicament censé arrêter la toux. ... Les toux productives ou toux grasses (toux associées à des expectorations)

## 1. Définition de la toux

C'est une expiration brusque et bruyante, réflexe ou volontaire, assurant l'expulsion de l'air contenu dans les poumons.

**Causes :** on distingue :

- **Les toux aiguës :** d'origine le plus souvent infectieuses
- **Les toux chroniques :** dont les principales causes sont bénignes (asthme, reflux gastro-œsophagien, rhinite chronique, bronchite chronique). Les autres étiologies sont broncho-pulmonaires (trachéite, cancer broncho-pulmonaire, inhalation d'un corps étranger, dilatation des bronches, mucoviscidose, tuberculose, tuberculose, pneumopathie), oto-rhino-laryngologiques (otite, rhinopharyngite, sinusite), pleurales (Pleurésie, pneumothorax), cardiaque (insuffisance cardiaque gauche), et par élimination psychogène.

**Symptômes et signes :** on distingue deux sortes de toux :

- **Toux grasse :** qui est suivie d'expectoration
- **Toux sèche :** sans expectoration

Une toux peut être aiguë ou chronique lorsqu'elle dure plusieurs semaines.

## Traitement :

La toux n'étant que le symptôme d'une maladie, on ne la traite pour elle-même, par des médicaments antitussifs, que si elle est sèche et très gênante.

En revanche, les antitussifs sont contre-indiqués en cas de toux grasse, car, en supprimant la toux, il serait susceptible de provoquer une accumulation de sécrétions dans les bronches et les poumons et d'aggraver la gêne respiratoire (42).

## 2. Les antitussifs

Ce sont des principes actifs qui agissent sur les centres bulbaire et médullaire de la toux par dépression du centre de la toux, c'est-à-dire par élévation du seuil de perception des stimuli provenant des zones tussigènes.

Après avoir défini le type de toux et son étiologie le choix d'un antitussif doit être fondé sur la connaissance de son mode d'action et sur celle de ses effets secondaires.

Un antitussif agira :

-Soit en déprimant le centre de la toux.

- Soit en interrompant l'influx au niveau des voies afférentes vagues.
- Soit en s'opposant à la bronchoconstriction.
- Soit en supprimant l'irritation ou ses causes au niveau des zones réflexogènes ou en diminuant leur stabilité.

Il existe quatre catégories d'antitussifs :

- ✓ **Les antitussifs narcotiques, opiacés ;**
- ✓ **Les antitussifs non narcotiques, opiacés ;**
- ✓ **Les antitussifs antihistaminiques non opiacés ;**
- ✓ **Les antitussifs non antihistaminiques, non opiacés (43).**

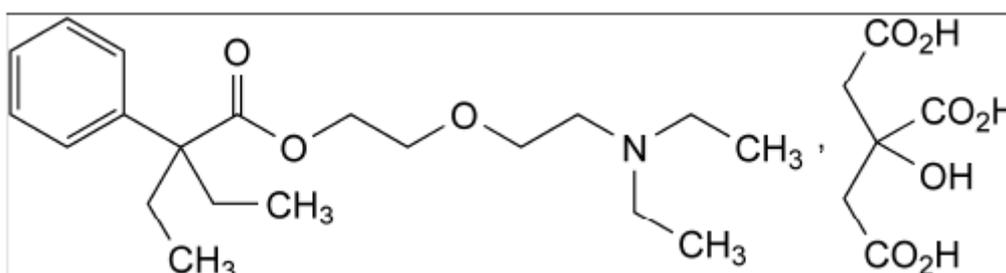
Le médicament « Eupnex » est classé parmi la dernière catégorie.

### 3. Le principe actif « Oxéladine » (HYDROGÉNOCITRATE D')

Est une substance dérivée de la Pentoxyvérine. Elle a une action élective au niveau du centre de la toux, et une action antitussive plus faible que la codéine, sans somnolence ni dépression respiratoire à dose usuelle, avec un effet eupnéique (respiration normale) (44).

**Nom IUPAC :**

Dihydrogéo-2-hydroxypropane-1, 2,3-tricarboxylate de 2-éthyl-2-phénylbutanoate de 2-[2-(diéthylamino)éthoxy]-éthyle.



**Figure 1. Formule chimique d'oxéladine**

**Formule brute :** C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>10</sub>

**Caractères :**

- Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble à très peu soluble dans l'acétate d'éthyle.
- L'hydrogénocitrate d'oxéladine présente le phénomène du polymorphisme.

## 4. Les excipients du sirop « Eupnex »

### 4.1 Le conservateur « Méthyle de parabène (Nipagine) »

Les parabènes sont une famille de conservateurs chimiques regroupant :

- Les parabènes ;
- Les méthylparabens ou Parahydroxybenzoate de méthyle ( Nipagine).
- Les éthylparabens ou Parahydroxybenzoate d'éthyle ;
- Les propylparabens ou Parahydroxybenzoate de propyle.

#### Caractères :

- Aspect : poudre cristalline blanche ou cristaux incolores.
- Solubilité : Soluble dans l'eau, alcool.

#### Utilisation et intérêts :

- Agent conservateur, antioxydant, antibactérien, antifongique.
- Entre dans la composition de l'Aqua Conservans.
- Excipient des actifs anioniques.
- Excipient des produits cosmétiques (shampooing, crème ...) (45).

**Nom IUPAC :** 4-hydroxybenzoate de méthyle

**Synonyme :** Méthylparabène, Parahydroxybenzoate de méthyle

**Formule brute :**  $C_8H_8O_3$

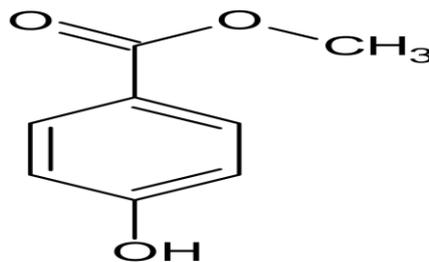


Figure 2. Formule chimique de méthylparabène

### 4.2 Le Saccharose

Il permet de donner un goût amer-sucré du sirop. Il ne contient aucun additif.

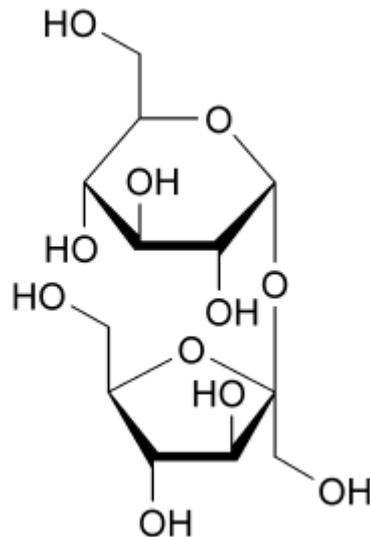
**Nom IUPAC :**  $\alpha$ -D-Glucopyranoside de  $\beta$ -D-fructofuranosyle.

**Formule brute :**  $C_{12}H_{22}O_{11}$ .

**Caractères :**

-Aspect: poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.

-Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.



**Figure 3. Formule chimique du Saccharose**

**4.3 Ethanol**

C'est un alcool, un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes les proportions. L'éthanol est utilisé par l'industrie agroalimentaire (pour la production de spiritueux notamment), la parfumerie et la pharmacie galénique (comme solvant) ainsi qu'en biocarburant (bioéthanol) (3).

**Nom IUPAC :** Ethanol.

**Formule brute :** C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

**Caractères :**

- Aspect: liquide incolore, limpide, volatil et inflammable hygroscopique.

- Solubilité: miscible à l'eau et au chlorure de méthylène. L'éthanol à 96 % brûle avec une flamme bleue, sans fumée.

**4.4 Vanilline**

La vanilline est un aldéhyde aromatique naturel qui se développe dans les gousses de vanille lors de la préparation de celles-ci comme épice (3).

**Nom IUPAC :** 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde.

**Formule brute :** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>.

**Caractères :**

- Aspect : poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre ou aiguilles Cristallines.
- Solubilité : peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool et dans le méthanol. La vanilline se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

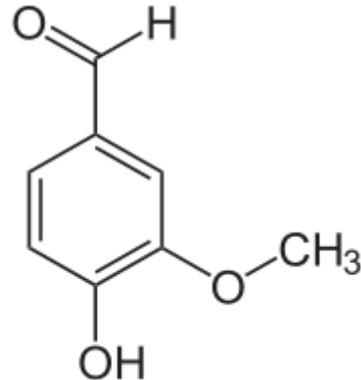


Figure 4. Formule chimique de vanilline

**4.5 Eau purifiée**

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

**Formule brute :** H<sub>2</sub>O (44).

**4.6 Chloroforme**

Le chloroforme est aussi connu sous le nom de trichlorométhane, sert à la fabrication d'autres substances chimiques et comme solvant (46).

**Formule brute :** CHCl<sub>3</sub>

**Caractères :**

- Aspect : liquide clair incolore, volatil.
- Solubilité : miscible dans nombreux solvants organiques. Soluble dans l'eau.

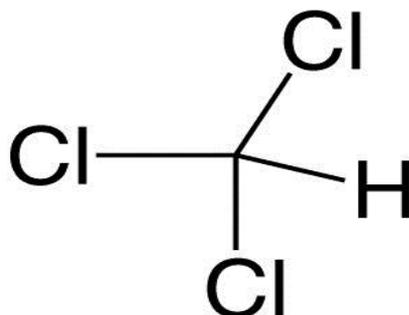


Figure 5. Formule chimique de chloroforme

#### 4.7 Jaune orange. S

Le « jaune orangé sunset », est responsable de la couleur orangée du sirop Eupnex. C'est un dérivé sulfonaté du colorant Sudan (3).

##### Caractère :

-Aspect : poudre orangée rougeâtre.

-Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu à pratiquement insoluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène (47).

**Nom IUPAC :** 6-hydroxy-5-[(4-sulfonatophényl)azo]naphtalène-2-sulfonate de disodium.

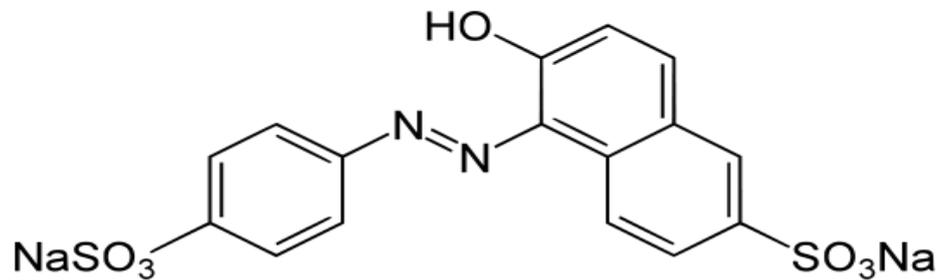


Figure 6. Formule chimique du jaune orangé.S

#### 4.8 Extrait aux oranges

C'est un liquide limpide de couleur jaune, responsable de l'odeur aromatique d'orange. (47)

### 5. Présentation du sirop antitussif « Eupnex »

**EUPNEX® 10 mg/ 5 ml**



Figure 7. Boite et flacon du sirop « Eupnex »

**DCI:** Oxéladine

**Dosage :** 10 mg/ 5 ml

**Prix :** 180 DA.

**Formes et présentations :** Sirop. Flacon de 180 ml.

**Classe pharmaco-thérapeutiques :** Pneumologie : Antitussifs non opiacés.

**Indications :** Il est utilisé dans le traitement symptomatique des toux sèches.

**Posologie:**

- Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
- Ce médicament doit être pris au moment où survient la toux. Respecter un intervalle de 4 heures minimum entre les prises.

**Posologie usuelle :**

- Adulte : 3 à 4 cuillères à café par jour
- Enfant de 30 à 50 kg (environ 10 à 15 ans) : 1 cuillère à café, 3 à 4 fois par jour.
- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 1 cuillère à café, 2 à 3 fois par jour (48).

**Mode d'action du principe actif :**

Action antitussive élective sur le centre de la toux, sans effets sédatifs, ni dépresseur respiratoire (49).

**Les effets secondaires du sirop « Eupnex » :**

Si le patient est allergique à l'un des constituants du sirop, cela cause une hypersensibilité.

**Précautions d'emploi :**

- En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, il faut tenir compte de la teneur en saccharose. (3.3 g/cuillère à café).
- Ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 30 mois en l'absence de données étayant l'efficacité et la sécurité dans cette tranche d'âge (50).

**Grossesse et allaitement :**

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse pertinente chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au citrate d'oxéladine est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament chez la femme qui allaite.

**Surdosage :**

En cas de prise massive, il est conseillé d'hospitaliser le sujet et de surveiller attentivement ses fonctions respiratoires et cardiovasculaires. Il n'y a pas d'antidote connu.

**Conditions particulières de conservation :**

A conserver à une température inférieure à 25 °C (50).

**Chapitre 03 :**  
**UNITÉ DE PRODUCTION « SAÏDAL »**

## 1. L'industrie pharmaceutique

### 1.1 Définition

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est le premier marché économique mondial. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie (3).

### 1.2 L'industrie pharmaceutique en Algérie

En Algérie, comme partout dans le monde, l'industrie pharmaceutique est une branche particulièrement sensible de l'économie. Elle connaît actuellement de profondes évolutions.

## 2. Présentation de l'entreprise « SAIDAL »



### 2.1 Historique

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

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

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

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

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

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

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption à la fusion de ses filiales détendues à 100% : Pharmal, Antibiotical et Biotic (48).

## 2.2 Préambule

En 1989, suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique de l'autonomie de gestion et fut choisie, parmi les premières entreprises nationales, pour acquérir le statut de société par actions, au capital de 2.500.000.000 Dinars algériens, dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Le groupe SAIDAL, dispose de sept usines de formulation et conditionnement, un complexe de fabrication Antibiotiques, trois centres de distribution et un centre de recherche et de développement (47).

## 2.3 Présentation des filiales

### • Antibiotical

Située à Médéa. La filiale ANTIBIOTICAL est spécialisée dans la production des Antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée des installations nécessaires à la fabrication du médicament depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique (47).

### • Pharmal

Pharmal SPA, est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en Groupe Industriel le 02 Février 1998. Pharmal dispose de trois usines de production :

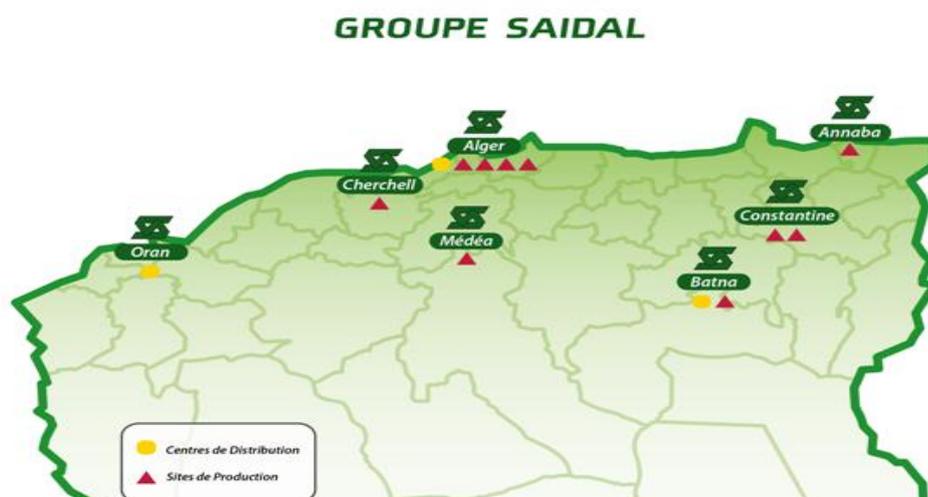
- **Usine de Dar El Baida** : est la plus ancienne des unités de Pharmal. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation. L'activité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques. Actuellement, cette usine fabrique plusieurs médicaments de différentes formes (comprimés, sirops, lotion, solutés buvables, pommades).
- **Usine de Constantine** : elle a été transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'ENCOPHARM en date de 31.12.1997. Elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. Elle est dotée de deux ateliers de sirops avec une capacité de production de 20.000 Unités de Ventes par jour et d'un laboratoire de contrôle qualité qui assure des présentations de services pour des organismes publics et privés. L'usine emploie 260 personnes dont 69 cadres, 88 agents de maîtrise et 104 agents d'exécution.

- **Usine d'Annaba** : elle a été transférée à Pharmal en 1997. Elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules). Elle se compose d'un atelier des secs avec une capacité de production 8.000.000 Unités de Vents par an (47).

- **Biotic**

Biotic est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en Groupe Industriel le 2 Février 1998. Sa longue expérience et son savoir-faire éprouvé dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes lui permettent d'offrir un large éventail de médicaments. La filiale Biotic dispose de trois usines de production :

- **Gué de Constantine** : Avec une capacité de production de plus de 18 millions unités de vente. Producteur algérien unique de solutés massifs, elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques ; suppositoires, ampoules et comprimés. L'autre, dotée d'une technologie très récente et spécialisé dans la production des solutés massifs ; poches et flacons. Cette usine se compose d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée de l'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire et de cinq ateliers de production (47).
- **El Harrach** : avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente. L'usine El Harrach se compose d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée de l'analyse physico-chimique et de la gestion technique et documentaire et de cinq ateliers de production.
- **Cherchell** : unique producteur algérien du « concentré d'hémodialyse ». L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production avec une capacité de production de plus de 2.007.00 unités de vente et un laboratoire contrôle de la qualité chargée de l'analyse physico-chimique, microbiologique et pharmaco-toxicologique (47).



### 3. Centre de recherche et de développement

En 1975, un Laboratoire de Recherche et de Développement est créé par la pharmacie centrale algérienne, entreprise nationale détenant le monopole de l'importation, de la distribution, de la production des médicaments et des produits pharmaceutiques.

Les missions principales de ce laboratoire sont la formulation des formes pommades et comprimés et les études de faisabilité sur sites de certains médicaments fabriqués sous licence.

Cette entité scientifique est chargée notamment de la recherche et du développement des médicaments et des techniques pharmaceutiques par :

- La formulation des médicaments génériques répondant aux besoins de santé publique ;
- L'intégration des matières premières locales (d'origine chimique et végétale) et des produits des industries nationales ;
- Le développement des techniques de fabrication et des méthodes de contrôle en vue d'assurer la qualité du produit pharmaceutique national ;
- Le suivi permanent des médicaments fabriqués par l'entreprise et la diffusion des renseignements économiques et scientifiques les concernant ;
- La contribution à l'élaboration d'une pharmacopée nationale ;
- La contribution à la formation graduée et post-graduée et aux actions de recyclage de perfectionnement.

### 4. Mission et activité

Le CRD est chargé principalement de :

- L'élaboration de la politique du développement des axes de recherche en rapport avec les missions stratégiques de SAIDAL dans le domaine des sciences médicales, plus particulièrement dans l'innovation pharmaceutique ;
- La participation à l'élaboration de la politique de développement des médicaments du groupe SAIDAL ;
- La conception et le développement industriel des médicaments génériques au profit du groupe SAIDAL ;
- L'assistance technique aux filiales de production ;
- La collecte, le traitement et la capitalisation de l'information scientifique et technique en rapport avec son domaine d'activité et les missions du groupe, il en assure la conservation et la diffusion et en facilite la consultation ;

- La participation à la formation et aux actions de recyclage et de perfectionnement du personnel technique et scientifique du groupe ;
- Les prestations de contrôle de qualité physico-chimique, pharmaco technique, pharmaco toxicologique et microbiologique ;
- La promotion, la valorisation et la diffusion des travaux techniques et scientifiques et des résultats de la recherche ;
- La réalisation de travaux de prospection et d'études permettant à SAIDAL d'établir des alliances et/ou des partenariats stratégiques et profitables (47).

## **5. L'espace commercial**

L'unité commerciale centre a été créée en 1996 en vue de stocker et d'unifier la commercialisation des produits du groupe SAIDAL et assurer un meilleur service aux clients (plus de 300 entre secteur public et privé).

Pour se rapprocher de ses clients, deux unités commerciales ont été construites :

- En 1999, l'unité commerciale Est à Batna avec un effectif de 50 personnes ;
- En 2000, l'unité commerciale Ouest à Oran avec un effectif de 40 personnes.

## **6. La qualité du produit, au cœur du management**

Le groupe SAIDAL, acteur et instrument de la politique nationale de santé publique, a pour ambition de conforter sa position de leader dans le marché du médicament et de constituer un acteur de référence dans un environnement fortement concurrentiel ouvert aux nouvelles technologies et aux innovations, avec le souci de préserver son image de marque et sa pérennité.

Dans la stratégie du groupe, la qualité est positionnée comme l'axe central autour duquel sont articulées toutes les actions de management afin d'assurer :

- La mise sur le marché de produits conformes aux exigences légales et réglementaires, notamment en termes d'innocuité, de sécurité et d'efficacité.
- Le bien-être des patients.

Les objectifs du groupe sont mis en œuvre en observant constamment les valeurs fondamentales constitutives de sa responsabilité sociétale :

- La solidarité citoyenne
- L'équité
- L'intégrité
- La transparence
- L'engagement (48).

**Chapitre 04 :**  
**ASSURANCE QUALITÉ**

## 1. La qualité

### 1.1 Définition

La qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de la Normalisation) comme étant « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs ». (51) En résumé, la qualité résulte de la mise sur le marché d'un produit, performant, disponible à un prix raisonnable et auquel sont associées des présentations de service satisfaisantes (52).

### 1.2 La qualité pharmaceutique

Appliquée au domaine pharmaceutique, la notion de la qualité est équivalente à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments (53).

La qualité pour un médicament, est définie dans un dossier d'AMM. Elle comprend :

- La qualité de conception
- La qualité de l'exécution
- La qualité de suivi (54).

Chaque industrie pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit :

- **Milieu** (maîtrise de l'environnement selon sa criticité)
- **Main d'œuvre** (qualification, motivation, formation des opérateurs...)
- **Méthodes** (importance de la documentation écrite)
- **Matériel** (importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils)
- **Matières** (approvisionnements) (19).

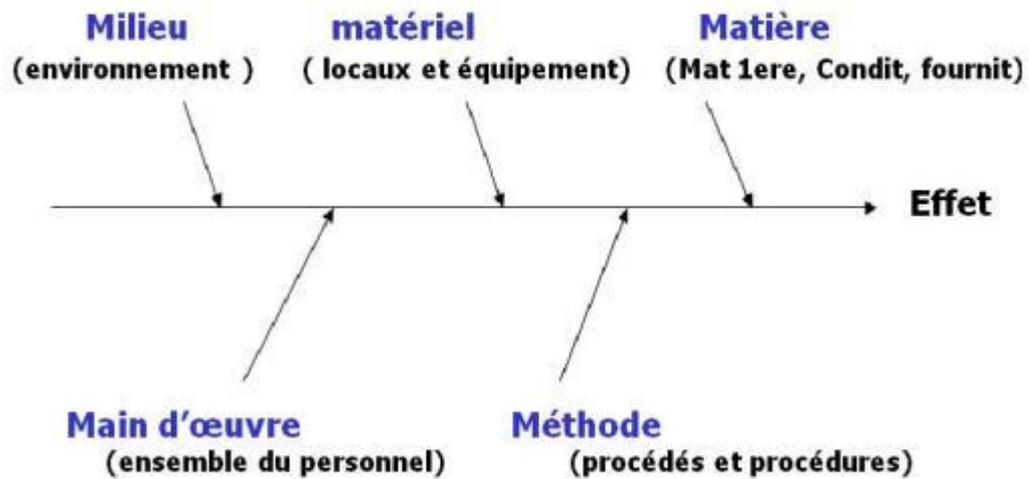


Figure 1. Le diagramme d'Ishikawa (règle des 5M)

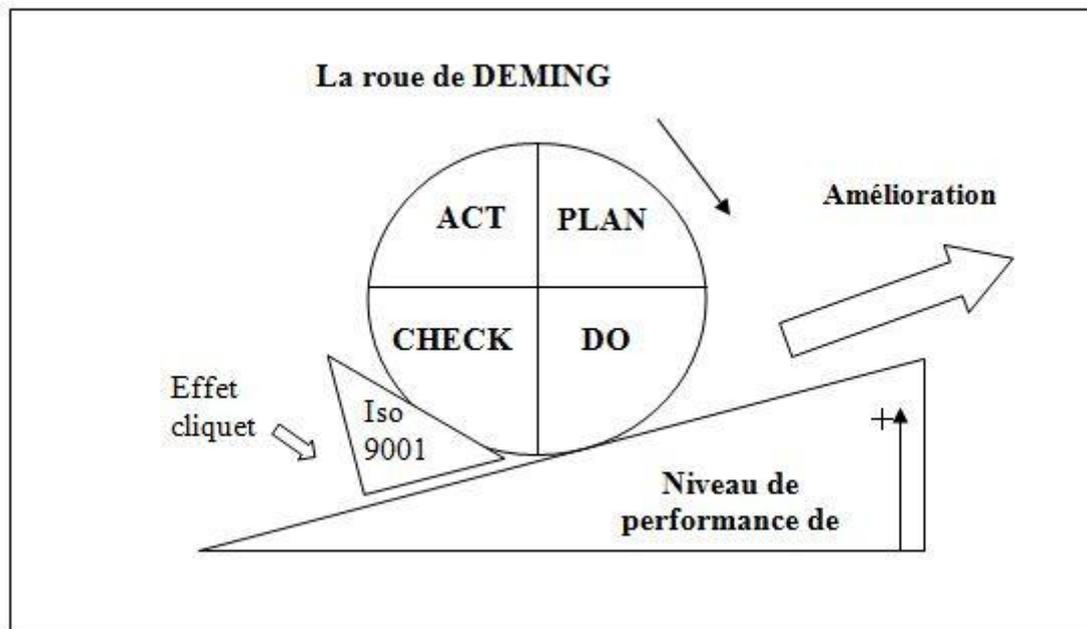
### 1.3 Assurance qualité

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'assurance qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit » (55).

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité comme : « un ensemble d'activités préétablies et systématiquement mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » (56).

L'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant un cycle, illustré par la roue de Deming ou cycle PDCA (57) :

- **Plan** : préparer, planifier, comprendre (engagement, planification)
- **Do** : faire, exécuter, mettre en forme (implantation et mise en œuvre)
- **Check** : contrôler, vérifier, faire le suivi (mesure et évaluation)
- **Act** : agir, améliorer, réagir (la revue, l'amélioration)



**Figure 2. Représentation d'un processus d'amélioration de la qualité : La roue de Deming**

## 2. Définition de la norme

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international (58).

### 2.1 Les normes ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 161 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux (58).

#### 2.1.1 Les normes 9001

Ce référentiel concerne l'entreprise dans sa globalité, y compris sa fonction de conception et de développement de nouveaux produits. La conformité du système qualité d'une entreprise à ce référentiel atteste de sa capacité à concevoir de nouveaux produits et à les fabriquer. L'entreprise, par sa fonction de développement et de recherche, a en quelque sorte, le potentiel pour s'adapter à de nouvelles situations.

En général, la norme ISO 9001 s'applique plutôt aux entreprises de produits complexes conçus et adaptés à chaque besoin ou de produits susceptibles d'être nocifs (59).

### **3. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire**

#### **3.1 Définition**

Les bonnes pratiques de laboratoire ou BPL sont un ensemble de règles à respecter lors d'essais non-cliniques (précliniques), c'est-à-dire sur l'animal, afin de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des résultats obtenus. Ces études concernent l'efficacité et la sécurité des substances chimiques ou biologiques dans différents domaines comme la santé (humaine ou animale) ou l'environnement (3).

#### **3.2 Processus des inspections BPL**

Des inspections sont réalisées de façon régulière, en principe tous les deux ans, pour constituer et tenir à jour les documents sur le respect des BPL des installations d'essai (60) :

- Entrée dans le programme d'inspection
- Notification d'inspection
- Inspection sur site
- Rapport d'inspection
- Conclusion de l'inspection sur le respect des BPL

### **4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication**

#### **4.1 Définition**

Les BPF sont définies comme une partie de l'assurance qualité qui assure que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique conformément aux standards de qualité appropriés pour leurs usages. Les fabricants sont dans l'obligation de se conformer aux exigences des BPF pour la fabrication des médicaments. Ces recommandations décrivent les différents objectifs minimums à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel et de locaux, de matières premières, de méthodes ainsi que les modalités de contrôles nécessaires : contrôle de matière première, en cours de fabrication et produits finis (61).

## 4.2 Les objectifs des BPF

L'objectif premier des BPF, est la parfaite maîtrise de la qualité des médicaments. De plus, il s'agit de faciliter l'inventaire des moyens permettant de réaliser dans de bonnes conditions de la fabrication des produits pharmaceutiques. D'autre part, les BPF constituent une référence à laquelle peuvent se reporter tous ceux qui, à tous les échelons, sont responsable de la qualité du médicament. Les BPF sont revues régulièrement et les nouvelles lignes directrices sont publiées (62).

## 5. La pharmacopée

### 5.1 Définition

Ensemble de textes précisant le mode de préparation et les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (5).

### 5.2 Pharmacopée européenne

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001 du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire. La Pharmacopée Européenne est largement utilisée à l'échelle internationale. La Commission souhaite travailler en collaboration étroite avec tous les utilisateurs afin de mieux répondre à leurs besoins et de faciliter leur coopération. A cet effet, elle œuvre à la mise en place de procédures mieux adaptées, à la fois pour l'organisation de consultations sur les priorités d'élaboration de nouvelles monographies et pour l'amélioration de la qualité de la Pharmacopée Européenne (44).

## 6. Contrôle qualité des médicaments

Le contrôle de la qualité consiste à vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies. Il se fait :

- En amont, sur les intrants (les matières premières).
- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (le sirop avant l'étape de stockage).
- En fin de fabrication, sur le produit fini (63).

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs (64).

### 6.1 Tests physico-chimiques

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (acidité/alcalinité, densité, taille des particules...). Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles) (65).

### 6.2 Tests microbiologiques

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué (stérilité, contamination biologique, recherche des endotoxines...). De plus, ils doivent permettre de minimiser 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 (66).

La présence de certains micro-organismes dans des préparations non-stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (biocharge) dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les BPF au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques (44).

## Partie II :

# **MATÉRIELS ET MÉTHODES**



## **Chapitre 05 :**

### **PRODUCTION DU SIROP « EUPNEX »**

## 1. Eau à usage pharmaceutique

### 1.1 Définition

L'eau est l'utilité la plus consommée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse d'un principe actif ou de la formulation d'un produit fini, comme l'élément principal ou comme solvant dans le nettoyage des contenants, des équipements ou des conditionnements primaires. L'eau intervient également dans la stérilisation des équipements et la sanitisation des systèmes (stérilisation à la vapeur ou sanitisation à l'eau surchauffée). Elle entre donc en contact direct ou indirect avec le produit qui sera administré au patient et c'est à ce titre que le législateur a imposé un cadre réglementaire. D'une part, les bonnes pratiques de fabrication européennes (BPF) exposent les préceptes à appliquer dans l'exploitation, la maintenance et le suivi des systèmes d'eaux à usage pharmaceutique et impose la soumission de ces systèmes au processus de qualification (67).

L'eau à usage pharmaceutique peut avoir différents noms et différentes caractéristiques selon l'industrie et l'application. On cite :

**Eau purifiée (*Aqua purificata*) :** L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.

**Eau hautement purifiée (*Aqua valdepurificata*) :** Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis.

**Eau pour préparations injectables « PPI » (*Aqua ad iniectabilia*) :** Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables) (44).

### 1.2 Importance de l'eau à usage pharmaceutique

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments.

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.

Les différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique (68).

### **1.3 Les principaux contaminants de l'eau à l'état brut**

-Les particules en suspension.

- Les inorganiques dissous : qui sont responsables de la dureté de l'eau. Ils proviennent de sels minéraux.

- Les organiques dissous : sont des impuretés qui résultent des déchets industriels et domestiques, des pesticides et herbicides, et de la dégradation des végétaux.

- Les microorganismes : les eaux de surface contiennent de nombreux microorganismes : amibes, bactéries, algues.

- Les gaz dissous O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> en plus de NH<sub>3</sub> (69).

## **2. Production d'eau purifiée**

L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente. Elle est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. Il faut :

-Prendre des mesures appropriées pour garantir que le nombre de GTA est convenablement contrôlé et maîtrisé.

-Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable.

-Doit être conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination (69).

### **2.1 Le processus de production de l'eau purifiée**

#### **-Prétraitement**

L'eau de ville stockée dans une bache à eau de 70 m<sup>3</sup> est arrivée à la station de purification, elle passe par un préfiltre de 25µm qui va éliminer les grosses molécules, on remarque un petit changement de couleur à la sortie du filtre. Ensuite, elle passe dans un filtre à sable, à l'aide du gravier et du sable qui sont positionnés verticalement en couches, et une crépine de très petits pores, les particules solides sont retenues. Puis, l'eau va passer par un filtre à

charbon actif pour faire adsorber le chlore. L'eau passe par un autre préfiltre de 25  $\mu\text{m}$ , et par un dernier filtre à charbon actif de 10  $\mu\text{m}$ , avant d'atteindre à la cuve de stockage d'eau prétraitée de 2000 litres de type « Veolia ».

### -Traitement

Après l'étape de prétraitement, l'eau prétraitée doit passer par la déionisation, qui va réguler sa conductivité à l'aide d'une résine de cations et une résine d'anions. Puis, un traitement microbiologique doit s'effectuer par une lampe UV avant de venir à la cuve de stockage de l'eau purifiée.

### -Distribution

Avant que l'eau purifiée soit distribuée, un deuxième traitement microbiologique est effectué. Et enfin, l'eau est distribuée aux quatre points d'épuisement : atelier de fabrication du sirop, distillateurs, salle de blanchissement des vêtements et générateur de vapeur.

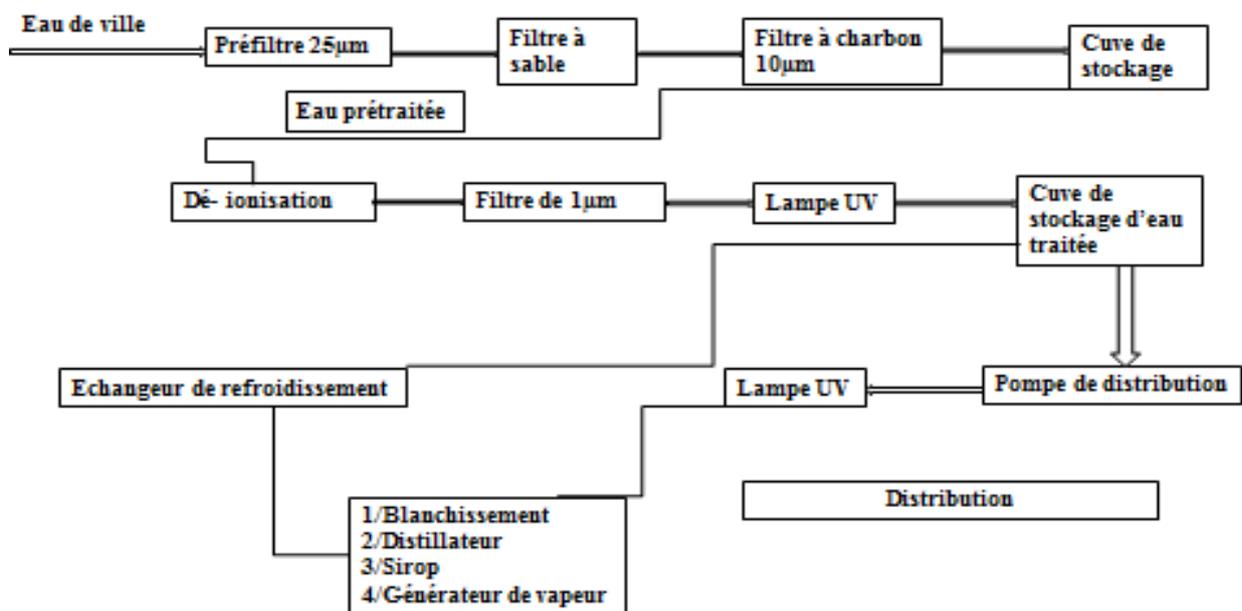


Figure 1. Processus de purification

### **3. Production du sirop « Eupnex »**

#### **3.1 Vérification de la conformité des matières premières**

On doit vérifier le diagramme de T° du réfrigérateur de transport, l'étiquette d'identification du produit, l'absence de mélange, la correspondance, bon de livraison/étiquette fournisseur, la propreté, l'intégrité et la fermeture des emballages, la présence de la date de fabrication, la présence de la date de péremption, le certificat d'analyse fournisseur, l'appartenance à la pharmacopée et les caractères organoleptiques (aspect, couleur, odeur).

Cette vérification est effectuée à l'arrivée des matières premières (PA et excipients), pour avoir leurs conformités avant de passer à la pesée.

#### **3.2 Ordonnancement**

Après avoir constaté la conformité des matières premières, les quantités de ces dernières sont calculées selon la pharmacopée, et on passe à la pesée.

#### **3.3 Pesée**

Lorsque les quantités sont précises, un certificat est rempli par les informations suivantes :

« Ordre de pesée – Salle de pesée – Equipement – Produit (DDF, DDP) et la Date de pesée ».

La pesée est réalisée par un professionnel, qui doit porter tout habillement nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur chaussures...), pour éviter toutes contaminations des matières premières.

Une balance du type « SARTORIUS » est utilisée pour la pesée, équipée avec une hotte pour absorber toute poussière.

#### **3.4 Atelier de fabrication**

##### **3.4.1 Préparation de la solution A dans un conge de 10 litres**

On met 9.5 litres d'alcool éthylique, et on rajoute la quantité de pesée du parahydroxy benzoate de méthyl. « **On joint le ticket de balance** »

### 3.4.2 Préparation de la solution B dans un conge de 50 litres

On met 50 litres d'eau déminéralisée, et on rajoute la quantité pesée de l'oxéladine citrate sans agitation jusqu'à dissolution complète du principe actif. On conserve le mélange à l'abri de la lumière.

### 3.4.3 Préparation de la solution C

On met la quantité pesée de la vanilline dans le reste de l'alcool éthylique pesé, et on agite jusqu'à dissolution complète. « **On joint le ticket de balance** »

### 3.4.4 Préparation de la solution D dans un conge de 10 litres

On met 8 litres d'eau déminéralisée avec la quantité pesée du chloroforme et on mélange jusqu'à l'obtention d'une émulsion.

### 3.4.5 Préparation du mélange final dans la cuve de 3000 litres

On met 1200 litres d'eau déminéralisée (purifiée) dans la cuve, on agite. Puis on rajoute la quantité pesée du saccharose, et la quantité du jaune orange préparée préalablement dans 8 litres d'eau purifiée. Après, on verse le mélange de la solution A. On verse le mélange de la solution B. On verse le mélange de la solution C. On verse le mélange de la solution D. Ensuite on met la quantité pesée de l'extrait aux oranges. Enfin on complète jusqu'à 2500 litres avec l'eau purifiée et on laisse agiter pendant 1h30mn.

## 3.5 Laboratoire en « process »

Avant de faire passer le sirop aux cuves de stockage, le pH et la densité doivent être mesurés juste après l'agitation, on prend un volume de 180 ml. Une fois les résultats sont conformes, le sirop est passé au conditionnement.

Selon la pharmacopée européenne, les valeurs du pH et la densité ne dépassent pas ces intervalles :

-pH : [3.5-5.0] est mesuré avec un pH mètre.

-Densité : [1.2-1.3], la densité est calculée à partir de cette loi :

$$D = \frac{X-P1}{P2-P1}$$

Dont :

X : Poids de la fiole avec liquide (sirop)

$P_1$  : Poids de la fiole vide

$P_2$  : Poids de fiole avec l'eau distillée

### 3.6 Filtration

Après l'obtention du mélange, le produit fini est passé par un filtre avec pompe de type K900 (Filtre presse) pour éliminer les impuretés qui peuvent être produites lors de la production et l'agitation.

### 3.7 Cuve de stockage

Cette cuve permet de transporter le produit fini « Sirop » vers la salle de conditionnement.

Trois cuves de stockage pour chaque lot de 2500 litres.



Figure 2. Cuve de stockage

### 3.8 Conditionnement

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit en vrac en vue d'obtenir un produit fini.

La machine du type « IMA » utilisée dans le conditionnement comporte trois disques :

#### 1<sup>er</sup> Disque :

- Les flacons vides en verre sont mis en position ;
- Le remplissage** : une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons ;

- **La sertisseuse** : comporte huit têtes, comme son nom l'indique, son rôle est de serrer les bouchons des flacons.

Avant de passer au deuxième disque, 12 flacons sont pris pour calculer leurs volumes (V max et V min)

### 2<sup>ème</sup> Disque :

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



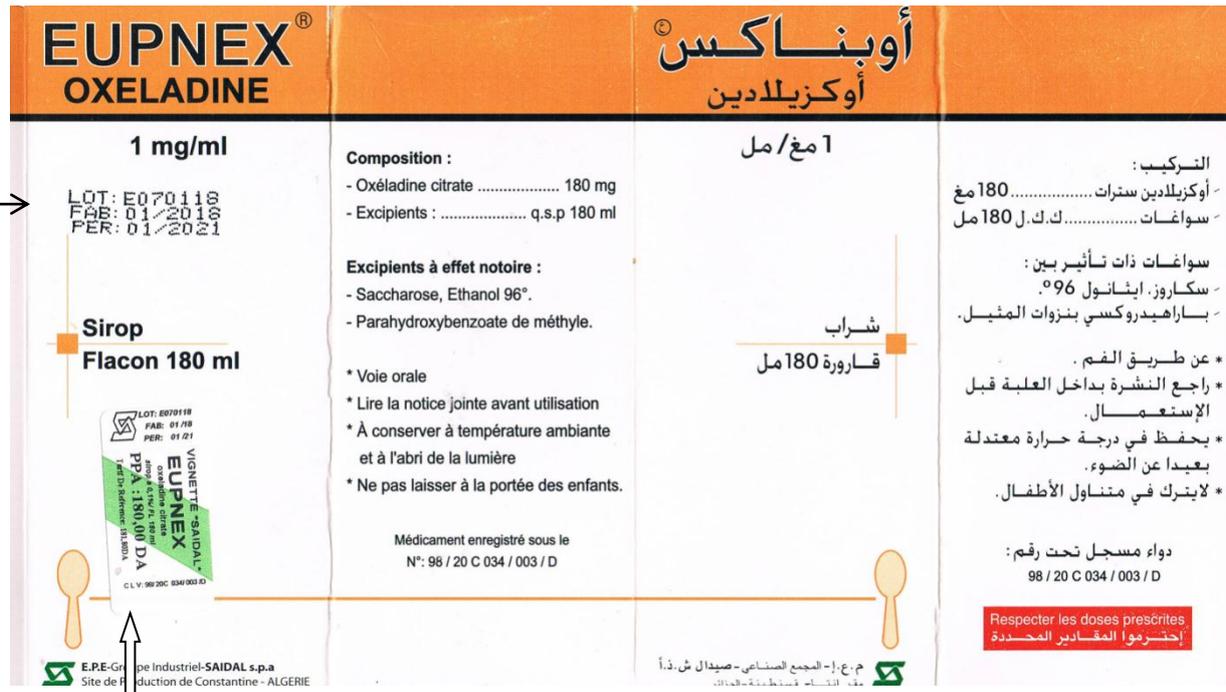
**Figure 3. Flacon du sirop Eupnex**

### 3<sup>ème</sup> Disque :

-Vérification du numéro de lot, DDF et DDP.

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

Caractère



Etayuse

Vignette

Figure 4. Emballage du sirop Eupnex « boîte en carton »

Notice :



Figure 5. Notice du sirop Eupnex

**Chapitre 06 :**  
**CONTRÔLE DE QUALITÉ**

## 1. Contrôle qualité physico-chimique

### 1.1 Matériels

#### 1.1.1 Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

##### 1.1.1.1 Définition

La chromatographie liquide à haute performance est une forme moderne des méthodes chromatographiques, dont les intitulés sont rassemblés sous le vocable général de chromatographie liquide sur colonne, qui, quel que soit le phénomène physique invoqué (adsorption, partage, échanges d'ions...). L'HPLC a la possibilité de séparer et d'identifier les composés qui sont présents dans tout échantillon qui peuvent être dissous dans un liquide en concentrations infimes de l'ordre de parties par millier. Cette versatilité permet d'utiliser l'HPLC dans une variété d'applications industrielles et scientifiques comme, les produits pharmaceutiques, l'environnement, la médecine légale et les produits chimiques (70).



**Figure 1. HPLC waters alliance 2695**

##### 1.1.1.2 Principe

L'HPLC fait intervenir deux variables dans la séparation d'un mélange, la phase stationnaire c'est-à-dire la colonne, et la phase mobile c'est-à-dire le ou les solvants. Les interactions entre notre mélange, les particules de la colonne et les solvants employés vont permettre une séparation qui pourra être optimisée en faisant varier surtout la composition de notre phase

mobile. Cette dernière est poussée avec pression (pompe) sur la colonne, entraînant le mélange à séparer, et c'est cette pression qui permet de faire passer le solvant à travers de très petites particules à une vitesse raisonnable, ce qui permet d'obtenir une haute résolution (71).

### 1.1.1.3 Appareillage

Un chromatographe liquide haute pression comporte une ou plusieurs pompes qui propulsent l'éluant dans une colonne analytique. L'injection de l'échantillon à analyser est pratiquée en introduisant un faible volume de produit (quelques  $\mu\text{l}$ ) dans l'éluant sous pression. Après leur séparation, les différents constituants de l'échantillon sont détectés en sortie de colonne. Un logiciel assure l'acquisition et le traitement des données (72).

#### 1.1.1.3.1 Un réservoir de solvant (éluant)

Il contient la phase mobile en quantité suffisante. La phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants qui doit être de pureté analytique et filtré pour éliminer les particules solides qui risqueraient d'endommager la pompe ou de bloquer la colonne. Le filtre, en acier inoxydable d'une porosité de 2  $\mu\text{m}$ , est placé à l'extrémité dans le réservoir à solvant (73). Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'élution (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse (74).

**Tableau 1** : Principaux solvants en HPLC (73).

Phénomène	Solvants
Adsorption	Hexane, méthanol, acétonitrile dichlorométhane, chloroforme
Partition	Méthanol- eau, acétonitrile- eau
Echange d'ions	Solution tampon (PH contrôlé)
Exclusion	Tétrahydrofurane, toluène

#### 1.1.1.3.2 La pompe

Elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler :

- **En mode isocratique**, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse, on utilise une pompe simple, réglable en pression, ou en débit.

- **En mode gradient** (de polarité, de force ionique, ou de pH), c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant.

Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques  $\mu\text{l}$  à plusieurs ml/min (72).

### 1.1.1.3.3 L'injecteur

L'injection de l'échantillon se fait de deux manières :

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

-**Automatique** : l'injection se fait automatiquement, l'injecteur utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe, cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne (75).

### 1.1.1.3.4 La colonne

La colonne est la partie la plus importante du système, puisque c'est à cet endroit que se fait la séparation des composés. Les colonnes sont en acier inoxydable, de longueur variant de 5 à 25 cm avec un diamètre interne de 4 à 4,6 mm. Ces colonnes sont remplies de la phase stationnaire, dont le diamètre des particules varie de 3 à 10  $\mu\text{m}$ . Des compagnies se spécialisent dans la vente de colonnes pour HPLC (73).

### 1.1.1.3.5 Phase stationnaire

La phase stationnaire est maintenue entre deux disques frittés, on distingue deux types de phase stationnaire (75) :

- **La phase stationnaire normale** : La phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête (76).
- **La phase stationnaire inversée** : La phase inverse est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C8 et C18). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire tels que l'acétonitrile, le méthanol et l'eau. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en

premier. Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante. L'augmentation du nombre de chaîne greffé par unité de surface fait diminuer le temps de rétention et augmenter la séparation des signaux ainsi que le facteur de la sélectivité. A des pH supérieur à 8, les greffons se trouvent instables. Pour les composés ionisés, il faut ajuster le pH pour que les composés gardent leur forme neutre nécessaire à leur rétention par la colonne (76).

#### 1.1.1.3.6 La phase mobile

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

- Si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale ;
- Si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention  $k$  des composés (74).

#### 1.1.1.3.7 Le détecteur

C'est un élément essentiel d'un système HPLC, il permet de suivre en continu la séparation et de mesurer la concentration instantanée des solutés (70).

Les principaux détecteurs utilisés en HPLC sont :

- **Détecteur UV- visible** : il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne (72).
- **Détecteur à indice de réfraction** : il mesure en continue la différence d'indice de réfraction entre la phase mobile et l'effluent de la colonne (70).

#### 1.1.1.3.8 L'enregistreur

L'enregistreur reçoit un signal électrique proportionnel à la concentration de l'analyte qui traverse le détecteur. Ce signal est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme (77).

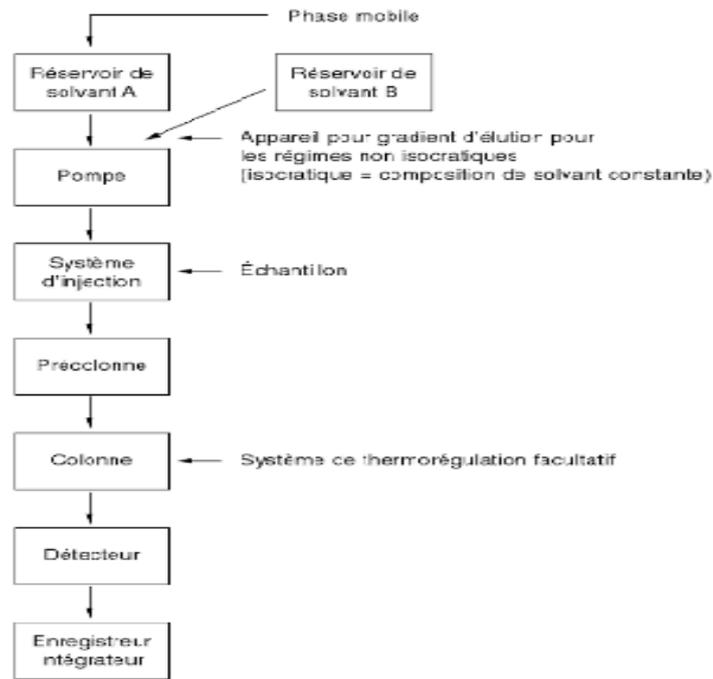


Figure 2. Schéma général d'un système HPLC

## 1.1.2 Spectroscopie Infrarouge (IR)

### 1.1.2.1 Définition

La spectroscopie d'absorption infrarouge, étudie les vibrations et les rotations des molécules, lorsqu'elles sont irradiées par une onde électromagnétique de fréquence comprise dans le domaine d'IR. La spectroscopie IR est une technique d'analyse qualitative d'une molécule, en déterminant la nature des liaisons chimiques présentes dans la molécule.



Figure 3. Spectrophotomètre infrarouge Perkin Elmer

### 1.1.2.2 Principe

Dans les molécules, les liaisons vibrent à une fréquence bien déterminée qui dépend des atomes de la liaison mais aussi de l'environnement de la liaison. Pour une fréquence donnée, ces liaisons rentrent en résonance : l'énergie apportée est alors consommée : les molécules absorbent et la transmission diminue. Si on représente sur un graphe l'évolution de la transmission en fonction de la fréquence, ou plus généralement du nombre d'onde, on observe des variations. Chaque pic (chaque absorption) est donc caractéristique d'un certain type de liaison (78).

### 1.1.1.3 Appareillage

Les éléments d'un spectromètre IR sont une source de rayonnement infrarouge, un système de séparation des rayonnements (monochromateur) et un détecteur du signal.

- **La source** : le spectromètre est équipé de source thermique ;
- **Porte échantillon** ;
- **Le monochromateur** ;
- **Le détecteur** : la détection du signal a lieu par conversion de la radiation incidente en un signal électrique. Le détecteur utilisé est de type thermique. Il détecte les variations de température et les transforme en variations d'intensité. ;
- **L'enregistreur** : permet l'enregistrement des spectres.

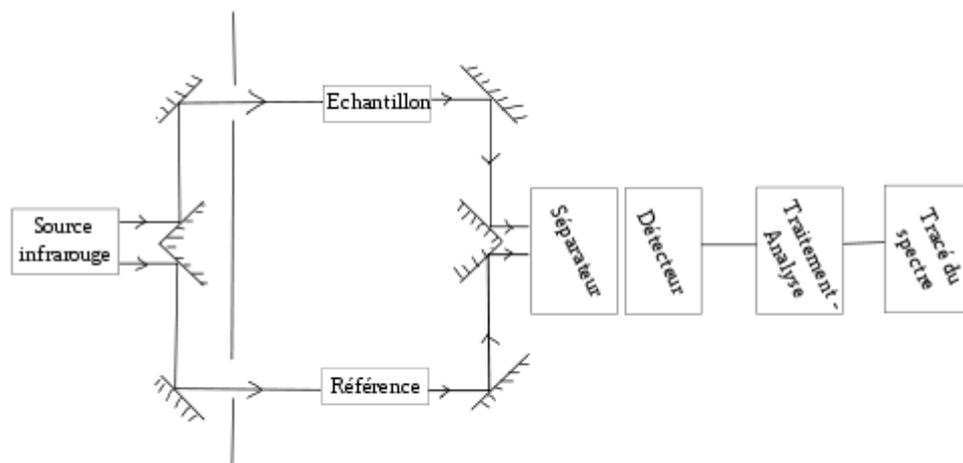


Figure 4. Schéma général d'un système IR

### 1.1.3 Enceinte climatique

Une enceinte est un espace clos dans lequel un ou plusieurs paramètres d'environnement sont contrôlés :

- L'enceinte thermostatique est une enceinte dont la valeur de la température de l'air est contrôlée ;
- L'enceinte climatique est une enceinte dont les valeurs de la température et de l'humidité de l'air sont contrôlées.

Cela permet donc d'y entreposer des échantillons de médicaments dans le cadre d'études de stabilité (79).



**Figure 5. Enceinte climatique.**

### 1.1.4 COT Analyseur

A la différence des techniques de spectroscopie, l'analyseur du COT (Carbone Organique Total) est un appareil non spécifique, il mesure la valeur du COT (Carbone Organique Total) qui indique la teneur en composé organique, sans aucune indication sur la nature des composés organiques, sans différenciation (80).

## 1.2 Méthodes

### 1.2.1 Analyse d'eau purifiée

#### 1.2.1.1 La conductivité

La conductivité électrique de l'eau est la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm<sup>2</sup> de surface et séparées l'une de l'autre de 1 cm. La mesure de la conductivité électrique permet d'évaluer rapidement mais très approximativement la minéralisation globale de l'eau (81).

L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau suivant

**Tableau 2 :** Température et exigences de conductivité (44).

Température (C°)	Conductivité ( $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ )
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre. L'appareil est préalablement étalonné avec une solution de référence de 84  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

### 1.2.1.2 Les Nitrates

#### a. Définition

Substances chimiques naturelles qui entrent dans le cycle de l'azote. Le nitrate est beaucoup utilisé dans les engrais inorganiques et les explosifs, comme agent de conservation des aliments et comme substance chimique brute dans divers procédés industriels.

Le nitrate représente la plus stable des deux formes de l'azote, mais sous l'action microbienne, il peut être réduit en nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ), qui est la forme la plus toxique (82).

#### b. Préparation

Deux solutions sont préparées. Une solution essai et une solution témoin afin d'avoir une comparaison colorimétrique.

- **Solution essai** : un tube à essai contenant 5 ml d'eau analysée a été placé dans de l'eau glacé avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de solution de diphenylamine, puis goutte à goutte on a rajouté 5ml d'acide sulfurique exempt d'azote.

- **Solution témoin** : contient 4.5ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 2ppm de nitrate, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de solution de diphenylamine (1g et on complète à 1000 ml avec acide sulfurique de 95%-97%).

### 1.2.1.3 Les métaux lourds

#### a. Définition

Éléments naturellement présents dans les sols dont certains sont indispensables aux plantes. Ils font partie des oligo-éléments et des éléments Traces. On utilise également l'expression métaux lourds, qui correspond à une définition physique (masse volumique supérieure à 5  $\text{g}/\text{cm}^3$ ) ou bien oligo-éléments. Les métaux lourds les plus connus pour leur dangerosité sont le plomb (Pb), le mercure (Hg), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le nickel (Ni), le zinc (Zn) (83).

Dans le cas où la conductivité de l'eau purifiée est supérieure de 1.3  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . On doit effectuer des analyses pour chercher les métaux lourds.

### **b. Dosage du plomb**

Trois solutions sont préparées : solution essai, solution témoin et solution à blanc à partir d'une solution concentrée. La préparation de cette dernière consiste à rajouter à 200 ml d'eau à analyser, 0.15 ml acide nitrique 0,1M, puis le mélange est chauffé au bain-marie jusqu'à réduction du volume à 20 ml.

**La solution d'essai**, ne contient que 12 ml de la solution concentrée.

**La solution témoin**, est constituée de 2 ml de la solution concentrée, 10 ml de la solution 1 ppm de Pb et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M

**La solution à blanc**, renferme 2 ml de la solution concentrée, 10 ml d'eau distillée et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M.

A chaque solution, 2 ml du tampon pH 3.5 et 1.2 ml de réactif au thioacétamide sont ajoutés, puis mélangés immédiatement. L'examen des solutions se fait après 2 min.

#### **1.2.1.4 Carbone Organique Total (COT)**

Le COT c'est la quantité de carbone contenue dans l'eau, dans les matières organiques dissoutes ou en suspension dans l'eau. Une oxydation par combustion, adjonction d'oxydants appropriés ou irradiation aux ultraviolets du carbone organique de l'eau le transforme en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Le CO<sub>2</sub> se forme par oxydation et il est ensuite dosé par spectrométrie infrarouge.

L'aiguille de l'appareil passe par 5 flacons : l'initial clean, le blanc, le saccharose, le benzoquinone et le past clean. Puis, elle est introduite dans les 5 flacons de l'échantillon d'eau purifiée. Après, elle est passée par : le past sample clean, le blanc, le saccharose, le benzoquinone et le final clean.

### **1.2.2 Identification des matières premières**

#### **1.2.2.1 Oxéladine citrate**

##### **1.2.2.1.1 Méthode spectroscopie dans l'infrarouge**

Préparation de l'échantillon en pastille de KBr : l'échantillon en poudre est incorporé à un support qui n'absorbe pas dans l'IR moyen, ici le bromure de potassium.

Un mélange homogène à environ 1% de poudre (de 0,5 à 1,5 mg d'échantillon et 100 mg de KBr) échantillon /poudre KBr est préparé puis finement broyé. Il est déposé dans un moule, puis soumis à une très forte pression dans une presse hydraulique. Il est ensuite extrait du moule sous la forme d'une pastille.

Le porte-échantillon contenant la pastille KBr/produit est placé dans le compartiment de mesure du spectre sur le trajet du faisceau incident.

### 1.2.2.1.2 Dosage par HPLC

L'identification et le dosage du principe actif oxéladine citrate se font par chromatographie à haute performance (HPLC) à la longueur d'onde 220 nm. Le volume injecté est 20 µl et le Débit d'injection est de 1ml/min. Le solvant de dilution est l'éthanol à 40 % et cela se fait à une température ambiante. L'échantillon est prélevé à partir du produit fini (le sirop), et on effectue 3 essais pour chaque lot.

#### Préparation des solutions :

##### - Phase mobile :

-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.1 M : on introduit 13,609 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dans une fiole de 1000 ml, et on complète le volume avec de l'eau distillée.

-Ethanol à 40 % : on introduit 42 ml d'éthanol à 96% dans une fiole de 100 ml et on complète le même volume avec de l'eau distillée.

##### - Solution standard :

On introduit une prise d'essai de 40 mg de citrate d'oxéladine (matière première) dans une fiole jaugée de 100 ml. Puis on ajoute 10 ml d'éthanol à 40% et on le met dans l'ultrason pendant 2 min. On laisse refroidir après on ajuste le volume avec de l'éthanol à 40%. On agite pendant 15 min. On transfère 5 ml de cette solution dans une fiole de 20 ml. Et on ajuste le volume avec de l'éthanol à 40%. La concentration finale ainsi obtenue est de 0.1 mg/ml.

##### - Solution à examiner :

On introduit 2 ml de sirop dans une fiole jaugée de 20 ml, on complète le volume avec de l'éthanol, le temps de rétention du principe actif oxéladine citrate dans la solution à examiner correspond à celui d'oxéladine citrate dans la solution standard à 40%. La concentration finale est donc de 0.1 mg /ml.

##### - Formule de Calcul :

Formule de calcul simplifié :

$$\text{Teneur en principe actif en mg par 100 ml} = \frac{\text{Soxe} \times \text{Pst (mg)} \times 0.02}{\text{Soxs}} \times \text{Pureté}$$

Avec :

Soxe : surface du pic correspondant à l'oxéladine citrate dans la solution à examiner

PST : prise d'essai de l'oxéladine citrate dans la solution standard

Soxs : surface du pic correspondant à l'oxéladine citrate dans la solution standard

Pureté : pureté en % d'oxéladine citrate (matière première titrée)

### 1.2.2.2 Identification de la Nipagine

#### 1.2.2.2.1 Méthode spectroscopie dans l'infrarouge

La même méthode que le principe actif est utilisée pour le conservateur Nipagine (methylparaben).

#### 1.2.2.2.2 Dosage par HPLC

##### Préparation des solutions :

##### - Phase mobile :

Même phase que celle de l'oxéladine.

##### - Solution standard :

On introduit une prise d'essai de 50 mg de Nipagine dans une fiole jaugée de 50 ml. Cette solution a suivi les mêmes étapes que celle de l'analyse de l'oxéladine. 9 ml de cette solution ont été transférées dans une fiole de 50 ml et le volume est ajusté avec de l'éthanol à 40%. La concentration finale ainsi obtenue est de 0.180 mg/ml.

##### - Solution à examiner :

On introduit 8ml de sirop dans une fiole jaugée de 10 ml, puis on complète au volume avec de l'éthanol à 40%. La concentration finale est donc de 0.180 mg/ml.

##### - Formule de Calcul :

Formule de calcul simplifié

$$\text{Teneur en conservateur en mg par 100 ml} = \frac{\text{SHBE} \times \text{Pst}(\text{mg}) \times 2.5 \times 10^{-5}}{\text{SHBS}} \times \text{Pureté}$$

Avec :

SHBE : Surface du pic correspondant au Parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution à examiner

PST : Prise d'essai de Parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution standard

SHBS : Surface du pic correspondant au Parahydroxybenzoate de méthyle la solution standard

Pureté : Pureté en % du Parahydroxybenzoate de méthyle (matière première titrée)

### 1.2.3 Etude de la stabilité

Pour l'étude de la stabilité, on utilise 9 flacons du sirop « Eupnex » dans l'enceinte climatique dans deux conditions, réelles et accélérées pendant 3mois, 6mois, 9mois, 12 mois et 18 mois.

**Tableau 3** : Les conditions de l'étude de la stabilité

Conditions	Température	Humidité
Réelles	25 °C ( $\pm 2$ )	65% ( $\pm 5$ )
Accélérées	40 °C ( $\pm 2$ )	75% ( $\pm 5$ )

## 2. Contrôle qualité microbiologique

### 2.1 Méthodes

Les préparations pharmaceutiques devraient satisfaire aux essais spécifiés de la pharmacopée européenne. On distingue 4 catégories :

- **Catégorie 1 « Les préparations obligatoirement stériles »**

Elle comprend :

- Les formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale (Préparations injectables, préparations pour perfusions I.V, poudres pour injection ou perfusion I.V et les Implants).
- Les formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire (collyre, les solutions pour lavage oculaire).

Une préparation injectable ne doit pas contenir de micro-organisme vivant qui provoquerait une infection lors de l'injection. Un essai de stérilité et l'absence de pyrogène (substance qui provoque l'excès de la fièvre) sont obligatoires.

- **Catégorie 2 « Les formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire »**

Elle comprend :

- Liquides pour nébulisation ;
- Inhalateurs pressurisés à valve doseuse ;
- Inhalateurs à poudre sèche.

Dans ce cas il faut faire les tests microbiologiques suivants :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux au maximum  $10^2$  micro-organismes (bactéries aérobies plus moisissures et levures).
- Absence d'entérobactéries.
- Absence de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Absence de *Staphylococcus aureus*.

- **Catégorie 3**

- **« A : Préparations pour administration par voie orale ou rectale »**

Dans ce cas il faut faire les tests microbiologiques suivants :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux (Au maximum  $10^3$  bactéries et  $10^2$  moisissures et levures).
- Absence d'*Escherichia coli* (1 g ou 1 ml).

Elle comprend :

- Les formes pharmaceutiques destinées à la voir rectale (les suppositoires, suspensions et solutions à usage rectales).
- Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale :

**Les formes solides :** poudres orales, formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes (les sachets, les gélules ou capsules dures), formes obtenues par traitement des poudres (comprimés, granulés) et les capsules molles.

**Les formes liquides :** sirops, liquides pour admission orale.

- **« B : Préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale) ».**

Lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'autorité compétente admet une contamination microbienne des matières premières supérieure à  $10^3$  micro-organismes viables par gramme ou par millilitre.

- **Catégories 4 « Médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entière, en fragments ou en poudre) »**

Elle comprend les médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entière, en fragments ou en poudre).

Dans ce cas il faut faire les tests microbiologiques suivants :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux. Au maximum  $10^4$  bactéries et  $10^2$  moisissures et levures /g ou /ml.

- Entérobactéries et certaines autres bactéries gram-négatives. Au maximum  $10^2$  bactéries par gramme ou par millilitre.
- Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml).
- Absence d'*Escherichia coli* (1 g ou 1 ml).
- Absence de *Staphylococcus aureus* (1 g ou 1 ml).

**Le sirop « Eupnex » est classé dans la catégorie 3.** Donc, pour son analyse microbiologique, il faut prendre 5 flacons de chaque lot.

On prend de chaque flacon une quantité que l'on introduit dans un bécher et on obtient un volume moyen. On prend 1ml de ce dernier, on le met dans le milieu d'enrichissement TSB (Bouillon Tryptone Soja), puis on l'incube à 30-35°C pendant 24h.

On prend 10 ml de volume moyen puis on rajoute 90 ml de la solution tampon pH=7. On prélève quelques gouttes à l'aide d'une pipette pasteur, on les ensemence dans les boites de pétri, en faisant des stries serrées dans le milieu TSA (gélose trypto-caséine soja), et des stries éloignées dans le milieu Sabouraud. On incube les boites à 30-35°C pour le milieu de culture TSA et 20-25°C pour le milieu Sabouraud pendant 5 jours.

Après l'incubation du milieu TSB, on prend 1 ml et on le met dans le bouillon de Mac Conkey, on l'incube à 40-45°C pendant 24-48h. Après l'incubation on prend quelques gouttes pour l'ensemencement dans le milieu Mac Conkey gélosé, on l'incube pendant 48-72h à 30-35°C.

## 2.2 Matériels

### 2.2.1 Milieu de culture

- **Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB)**, milieu pour chercher la flore totale (les germes exigeants). Composition du milieu :
  - Peptone pancréatique de caséine 17,0 g
  - Peptone papaïque de soja 3,0 g
  - Chlorure de sodium 5,0 g
  - Phosphate dipotassique 2,5 g
  - Glucose monohydraté 2,5 g
  - Eau purifiée 1000 ml
- **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA)**, milieu pour le dénombrement des germes aérobies totaux. Sa composition :
  - Peptone pancréatique de caséine 15,0 g
  - Peptone papaïque de soja 5,0 g

- Chlorure de sodium 5,0 g
- Gélose 15,0 g
- Eau purifiée 1000 ml
- **Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé (Sab)**, milieu pour le dénombrement des levures et moisissures. Sa composition :
  - Dextrose 40,0 g
  - Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine 10g
  - Gélose 15,0 g
  - Eau purifiée 1000 ml
- **Milieu liquide de MacConkey**, milieu d'isolement sélectif aux entérobactéries. Sa composition :
  - Hydrolysate pancréatique de gélatine 20,0 g
  - Lactose monohydraté 10,0 g
  - Bile de boeuf déshydratée 5,0 g
  - Pourpre de bromocrésol 10 mg
  - Eau purifiée
- **Milieu gélosé de MacConkey**, milieu sélectif pour l'E.coli. Sa composition :
  - Hydrolysate pancréatique de gélatine 17,0 g
  - Peptones de viande et de caséine 3,0 g
  - Lactose monohydraté 10,0 g
  - Chlorure de sodium 5,0 g
  - Sels biliaires 1,5 g
  - Gélose 13,5 g
  - Rouge neutre 30,0 mg
  - Violet cristallisé 1 mg
  - Eau purifiée 1000 ml
- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7**, Composition de la solution :
  - Phosphate monopotassique 3,6 g
  - Phosphate disodique dihydraté 7,2 g équivalent à 0,067 M de phosphate
  - Chlorure de sodium 4,3 g
  - Peptone de viande ou de caséine 1,0 g
  - Eau purifiée 1000 ml

## 2.3 Les principaux critères de la bactérie *Escherichia coli*

### 2.3.1 Définition

*Escherichia coli* ou colibacilles, est une bactérie à Gram négatif, elle se présente sous forme de bacilles (3). Elle est regroupée dans la famille des entérobactéries, qui ont ces caractères communs suivants : mobiles, bacilles à Gram -, oxydase (-), elles fermentent le glucose avec ou sans production de gaz et elles réduisent les nitrates en nitrites (84).

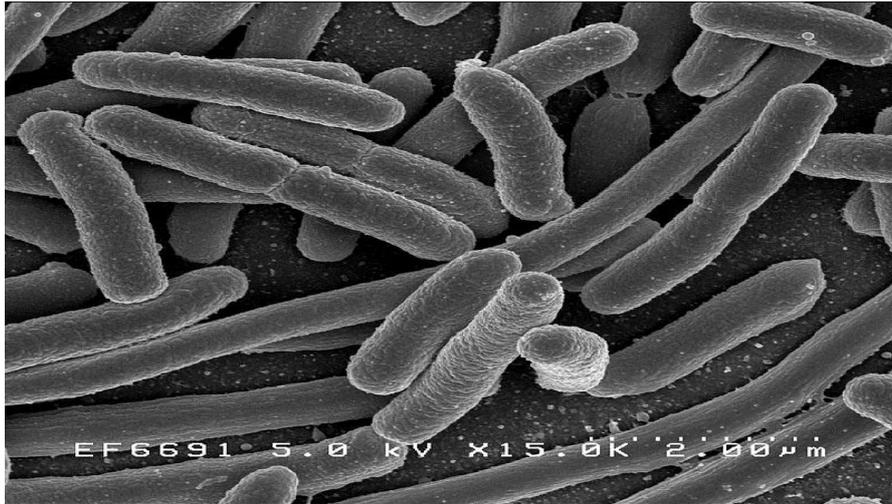


Figure 6. Bacilles d'*Escherichia coli*

### 2.3.2 Classification

- Règne : Bacteria
- Embranchement : Proteobacteria
- Classe : Gamma Proteobacteria
- Ordre : Enterobacterales
- Famille : Enterobacteriaceae
- Genre : Escherichia

**Chapitre 07 :**  
**RÉSULTATS ET DISCUSSIONS**

## 1. Contrôle qualité physico-chimique

### 1.1 Eau purifiée

#### 1.1.1 La Conductivité

Le résultat de la conductivité de l'eau purifiée à 25°C, est conforme car elle n'a pas dépassé la valeur normale ( $\leq 4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ ).

#### 1.1.2 Les Nitrates

Après 15 minutes, on retire les tubes du 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, de ce fait le résultat est conforme.

#### 1.1.3 Les Métaux lourds

Après l'agitation, une couleur brune apparait dans le tube du témoin, ce qui explique la présence du plomb. Par contre le tube de la solution à examiner est de couleur moins intense que le témoin. On déduit donc la conformité du produit à analyser

## 1.2 Les matières premières

### 1.2.1 Le principe actif : Oxéladine citrate

#### 1.2.1.1 Spectroscopie infrarouge

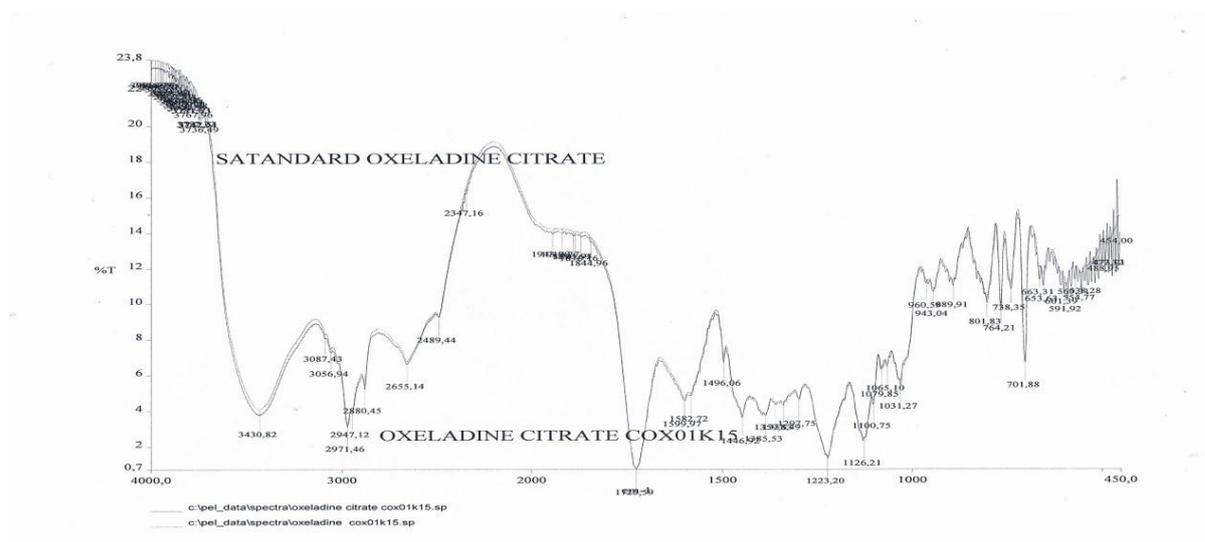


Figure 1. Spectre IR de l'oxéladine citrate

On remarque que les deux spectres : standard oxéladine citrate et oxéladine citrate échantillon sont superposables. Le produit analysé (PA : Oxéladine citrate) est conforme. D'après le spectre IR, on peut citer quelques bandes :

- 3430.82 : N-H amines et amides primaires et secondaires.

-2971.46 : C-H alcanes.

-3056.94 : Cycle aromatique.

-1725.59 : Cétone C-O.

### 1.2.1.2 Dosage par HPLC

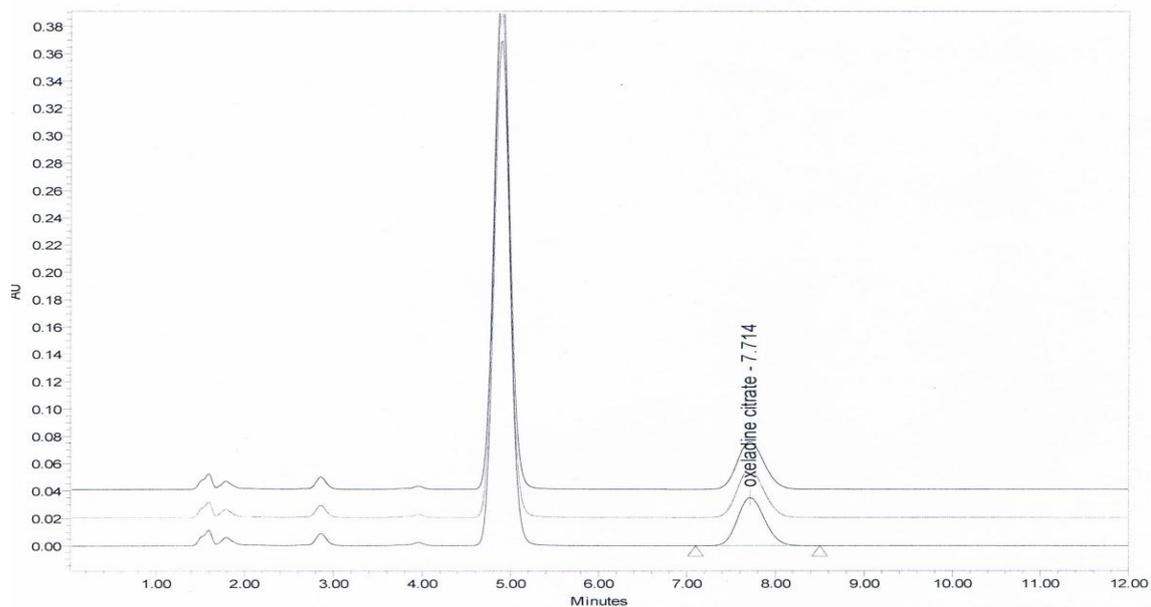


Figure 2. Chromatogramme d'oxéladine citrate

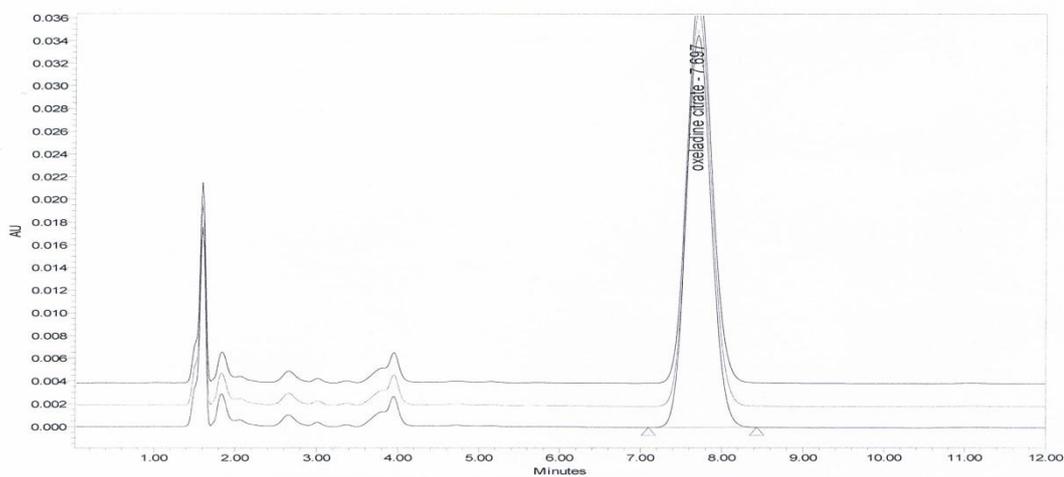
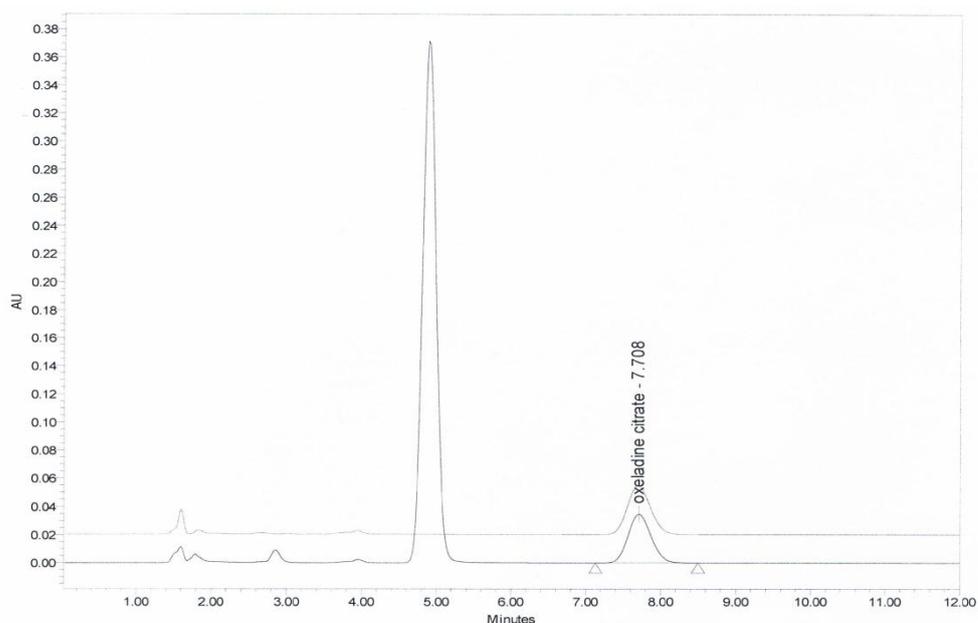


Figure 3. Chromatogramme d'oxéladine citrate Standard



**Figure 4. Chromatogramme d'oxéladine citrate et le standard**

Le chromatogramme de l'échantillon « oxéladine citrate », montre que les 3 pics, des 3 essais ont un temps de rétention (Tr) presque identique qui varie entre [Tr (min) : 7.714-7.708 et 7.707] également pour leurs tailles (**Figure 2**). Même remarque pour le chromatogramme de l'oxéladine citrate standard [Tr (min) : 7.697, 7.703 et 7.702] (**Figure 3**). Pour le deuxième pic qui apparaît dans le chromatogramme de l'échantillon et absent dans celui de standard, est le pic du conservateur « Nipagine », puisque le prélèvement de l'échantillon (oxéladine citrate) a été pris à partir du produit fini (le sirop) qui contient toutes les matières premières bien évidemment (**Figure 4**).

La comparaison entre les deux chromatogrammes de l'échantillon et le standard est représentée (**Figure 4**), montre que les pics ont un temps de rétention très proche (7.697 min pour le standard et 7.708 min pour l'échantillon). Et ils ont également la même taille. Cela signifie la similarité des deux principes actifs chimiquement.

Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en principe actif en mg/100ml :

Selon cette relation :

$$\text{Teneur en principe actif en mg /100ml} = \frac{\text{Soxe} \times \text{Pst (mg)} \times 0.02}{\text{Soxs}} \times \text{Pureté}$$

La norme de la teneur en P.A en mg/100ml est comprise entre [90-110] mg/ml.

Tableau 1 : Calcul de la teneur en P.A en mg/100ml

	Numéro d'essai	Soxe	Soxs	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat
Oxéladine citrate échantillon	1	743438		99.685	50	7.714	100.51 mg/100ml
	2	742014				7.708	
	3	745417				7.707	
		Moy =743623					
Oxéladine citrate Standard	1		737101	99.685	50	7.697	100.51 mg/100ml
	2		737582			7.703	
	3		737680			7.702	
			Moy=737454.33				

Le résultat de la teneur en P.a en mg /100ml intervient à l'intervalle de la norme. Donc le produit analysé est **Conforme**.

### 1.2.2 Le conservateur Methylparaben « Nipagine »

#### 1.2.2.1 Spectroscopie infrarouge IR

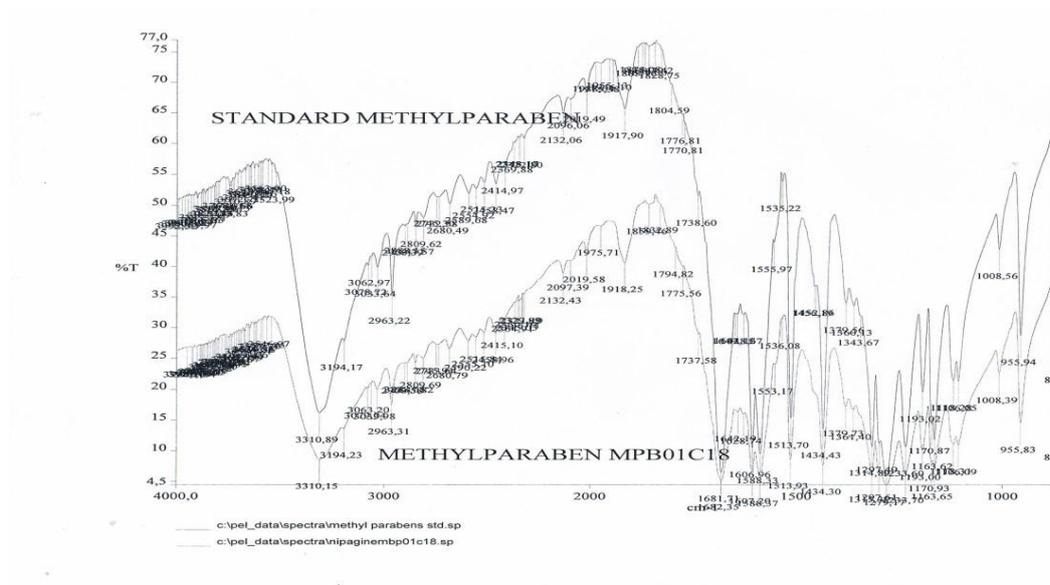


Figure 5. Spectre IR du conservateur Methylparaben

On remarque que les bandes des deux spectres: standard methylparaben et methylparaben échantillon sont superposables, avec une intensité différente. Le produit analysé (conservateur : methylparaben) est conforme).

### 1.2.2.2 Dosage par HPLC

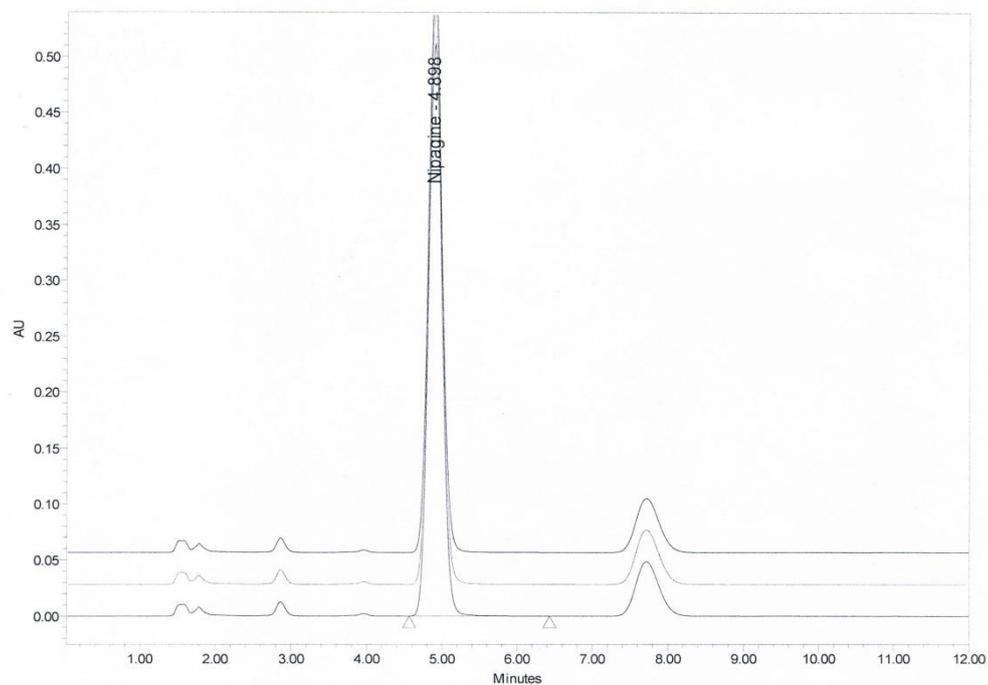


Figure 6. Chromatogramme de Nipagine (échantillon)

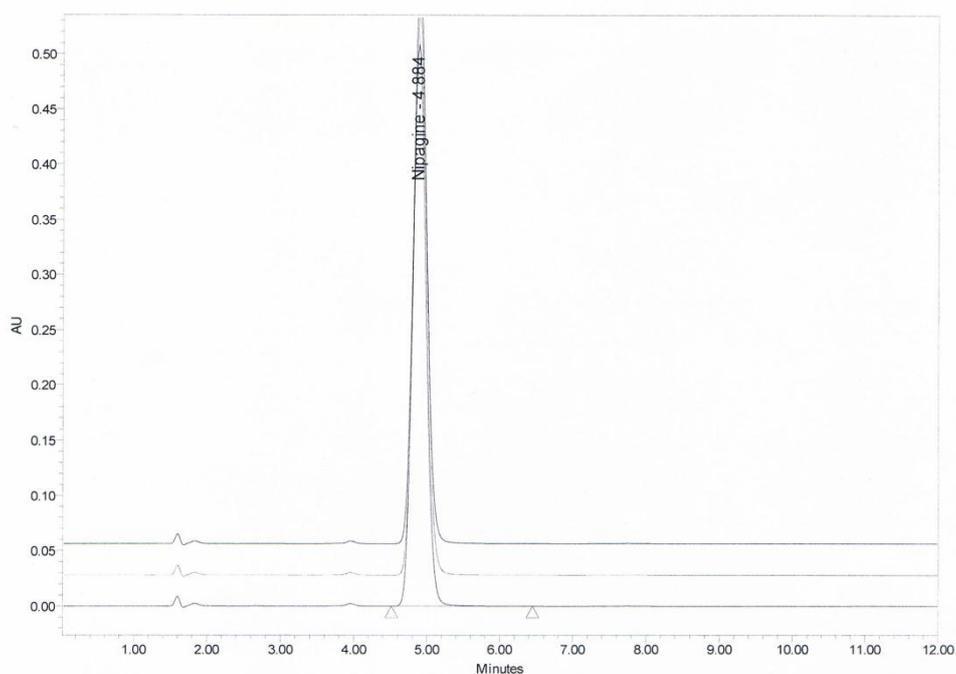
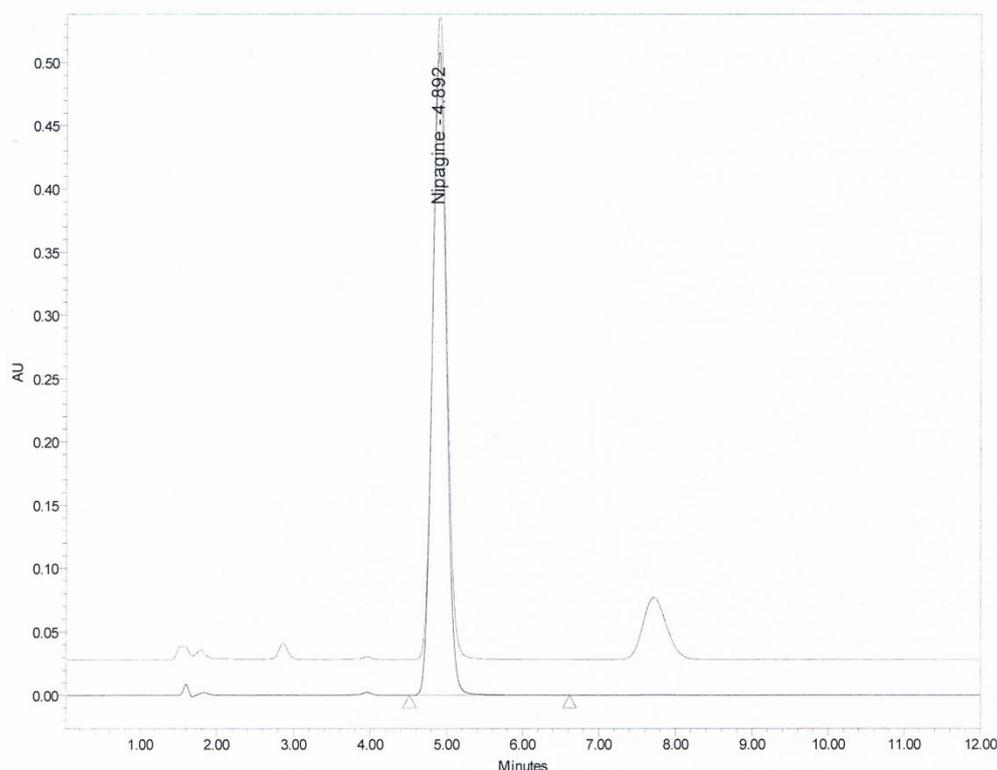


Figure 7. Chromatogramme de Nipagine (standard)



**Figure 8. Chromatogramme du standard et de l'échantillon (Nipagine)**

Les 3 pics des 3 essais relatif à l'échantillon nipagine sont superposables, avec des temps de rétentions très proches [Tr (mn) : 4.896, 4.898 et 4.897] ainsi que pour leurs tailles (**Figure 6**).

Les pics de nipagine standard sont superposables également [Tr (mn) : 4.884, 4.92 et 4.893] (**Figure 7**).

On remarque une superposition des deux pics, nipagine échantillon et nipagine standard (**Figure 8**). Cela signifie la conformité de cette matière première « Nipagine ». ceci est confirmé avec le calcul :

$$\text{Teneur en conservateur en mg par 100ml} = \frac{(SHBE \times Pst(mg) \times 2.5 \times 10^{-5})}{SHBS} \times \text{Pureté}$$

La norme de la teneur en conservateur en g/100ml est comprise entre [0.11 et 0.14] mg/100ml.

**Tableau 2 :** Calcul de la teneur en conservateur en mg/100ml

	Numéro d'essai	SHBE	SHBS	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat
<b>Nipagine échantillon</b>	1	6471623		99.3	50	4.896	0.12 g/100ml
	2	6464039				4.898	
	3	6479594				4.897	
		<b>Moy :</b> 6471752					
<b>Nipagine standard</b>	1		6516707	99.3	50	4.884	0.12 g/100ml
	2		6522008			4.892	
	3		6523836			4.893	
			<b>Moy :</b> 6520850.33				

Le résultat de la teneur en conservateur est aux normes donc le produit analysé est **Conforme**.

### 1.3 Les caractères organoleptiques des matières premières

**Tableau 3 :** Les caractères organoleptiques des matières premières.

Matière	Caractère	Résultats
<b>Oxéladine citrate</b>	Poudre blanche, inodore de goût amer.	<b>Conforme</b>
<b>Nipagine</b>	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolore.	<b>Conforme</b>
<b>Jaune orange</b>	Poudre orangée rougeâtre.	<b>Conforme</b>
<b>Sucre fin</b>	Poudre cristalline blanche, ou cristaux secs luisants incolores ou blancs, inodores.	<b>Conforme</b>
<b>Extrait aux oranges</b>	Liquide limpide de couleur jaune, odeur aromatique d'orange.	<b>Conforme</b>

### 1.4 Certificat d'analyse du sirop Eupnex

Tableau 4 : Certificat d'analyse du sirop Eupnex

Tests	Spécifications	Résultats
<b>Caractère organoleptiques</b>	Liquide sirupeux, limpide de goût amer sucré, de couleur orangé, odeur aromatique agréable.	conforme
<b>pH de la solution</b>	3.5 à 5.0 à 20°C	4.15 : conforme
<b>Densité de la solution</b>	1.20 à 1.30 à 20°C	1.2506 : conforme
<b>Identification :</b> Identification du principe actif et des conservateurs par HPLC à 220 nm	Le temps de rétention de la solution essai correspond au temps de rétention de la solution standard.	conforme
<b>Dosage du principe actif</b>	90 à 110 mg/100ml	100.51 mg/ml : conforme
<b>Dosage des conservateurs</b>	0.110 à 0.140 g/100ml	0.1231g/ml : conforme



Figure 9. Représentant l'aspect organoleptique du sirop Eupnex.

## 2. Contrôle qualité microbiologique

### 2.1 Contrôle microbiologique du produit fini

**Tableau 5** : Résultats du test microbiologique du sirop « Eupnex »

Milieu	TSA	Sab	Gélose MacConckey
Résultat	00 ufc/ml	00 ufc/ml	Absence d'E.coli
Norme	$\leq 5.10^3$ ufc/ml	$\leq 5.10^2$ ufc/ml	Absence d'E.coli

D'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, on peut dire que le produit fini, le sirop « Eupnex » est stérile et ne contient pas de contaminations microbiologiques. Cela signifie que ce produit est conforme et de bonne qualité hygiénique.

***CONCLUSION***

## **Conclusion**

---

Dans cette étude, au sein de l'unité SAIDAL Constantine, nous avons découvert les différentes étapes de fabrication de l'eau purifiée ainsi du médicament d'intérêt « Eupnex ». Le médicament subit une analyse durant le processus de fabrication, pour mesurer le pH et la densité qui doivent être aux normes de la pharmacopée, pour passer au conditionnement.

Les analyses physico-chimiques et microbiologiques qui sont effectuées sur les matières premières et le produit fini sont indispensables, car le déblocage des lots de médicaments est tributaire de la conformité des résultats de ces analyses.

On déduit donc, que l'unité SAIDAL produit des médicaments, en respectant les exigences de la pharmacopée, et les normes internationales.

***REFERENCES***

***BIBLIOGRAPHIQUES***

## Références bibliographiques

- (1) **Sébastien M., Mathieu G., Nicolas C.** 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.
- (2) [www.vulgaris-medical.com](http://www.vulgaris-medical.com)
- (3) [Fr.wikipedia.org](http://Fr.wikipedia.org)
- (4) **Aissa B.L.** 2014. Introduction à la pharmacologie : cours 3<sup>ème</sup> année médecine.
- (5) **Yves L.** 2010. Initiation à la connaissance du médicament. 2<sup>ème</sup> édition. Paris. Edisciences Dunod DL.
- (6) **Paul M. Tulkens, Méd., Lic. Sc. Méd., Agr. Ens. Sup.** 2012. Pharmacologie générale. Université de Louvain.
- (7) [www.who-int](http://www.who-int)
- (8) **Heinz L., Klaus M.** 2003. Atlas de poche de pharmacologie. 3<sup>ème</sup> édition. France. Flammarion SA.
- (9) **Gabriel G.** 2013. L'opothérapie thyroïdienne : thyroïde, parathyroïde et hypophyse. 2<sup>ème</sup> édition. Bailière, 1913.
- (10) **Boutamina Nas.** 2014. Les fondateurs de la pharmacologie : A.I.M. Al-Ghafiki - A.M.A. Ibn-Al-Baïtar - A.H. Al-Dinawari - M.I.Z. Ar-Razi [Rhazès] - A.H. Ibn-Sina [Avicenne]. 1<sup>ère</sup> édition. Books on Demand.
- (11) **Moulin M., Coquerel A.** 2002. Pharmacologie : connaissance et pratique. 2<sup>ème</sup> édition. Elsevier-Masson. Paris.
- (12) <http://drogues-medicaments.webnode.fr/substance-naturelles-aux-medicaments/> .
- (13) [Opiaces-tpe.e-monsite.com/pages/conclusion](http://Opiaces-tpe.e-monsite.com/pages/conclusion)
- (14) **André M.** 1889-1940. Thèse de doctorat : Opothérapie : émergence et développement d'une technique thérapeutique.
- (15) **Enzo R., David C.** 1996. Génie génétique : rêves et cauchemars. 1<sup>ère</sup> édition. Lausanne. PPUR.

- (16) **Talber M., Willoquet G.** 2017. Guide pharmaco clinique. 5<sup>ème</sup> édition. Le moniteur.
- (17) **A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard.** 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9<sup>ème</sup> édition. Paris. Elsevier-Masson.
- (18) USP Suncommitee on excipients, Pharm. Forum, 187, 1992, 4387.
- (19) **A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard.** 2001. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8<sup>ème</sup> édition. Paris. Elsevier-Masson.
- (20) **Djamila A.** 2010. Thèse de doctorat : Synthèse, étude physico-chimique et pré formulation d'un dérivé PYRIDO [3,2g] QUINOLEINE TRIMETHYLE. Marseille. Université de la Méditerranée.
- (21) **R Onahès., B Devaller.** 1988. Chimie générale. 4<sup>ème</sup> édition. Raymond.
- (22) [www.doc-etudiant.fr/Sciences/Pharmacie/Expose-Les-excipients pharmaceutiques-42048.html](http://www.doc-etudiant.fr/Sciences/Pharmacie/Expose-Les-excipients_pharmaceutiques-42048.html) .
- (23) **Dennis W D.** 2012. Cours de pharmacie : Etapes d'élaboration d'un médicament : du P.A. au produit fini Place de la pharmacie galénique origines & classification des excipients. Université Joseph Fourier de Grenoble.
- (24) **Wiam D.** 2013. Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle : études des interactions physico-chimiques des bétabloquants avec les excipients. Université de Carthage.
- (25) [www.magazinescience.com/Sciences-humaines-medicales/types-de-comprimés-pharmacie-galenique/](http://www.magazinescience.com/Sciences-humaines-medicales/types-de-comprimés-pharmacie-galenique/).
- (26) **Mathieu M., Jean F.** 2008. Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie. 2<sup>ème</sup> édition. France. Marie-José Mathieu.
- (27) **Bochot. A., Chambin. O., and Pillon. F.** 2011. "Améliorer la biodisponibilité pour la voie orale," Actualités Pharmaceutiques, vol. 50, no. 508, pp. 10–11.
- (28) l'Unité de gérontopharmacologie clinique et la Pharmacie des HUG. 2005. FORMES GALENIQUES SPECIALES CAPP INFO.

- (29) **Boudendouna A.** 2010. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse., Université de Toulouse.
- (30) **Bengeloun F.** 2015. Voies d'administration et formes pharmaceutiques.
- (31) <https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-iv-tome-1-formes-pharma>.
- (32) <http://ansm.sante.fr>.
- (33) **Farchid S.** Cours 2ème année master en pharmacie : Liquides oraux : solutions, sirops et suspensions. Ecole de pharmacie Genève- Lausanne.
- (34) **Goinard F., Bardou M.,** 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.
- (35) <https://www.infirmiers.com/pdf/classement-medicaments.pdf>.
- (36) **Miri F.** 2014. Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie. Université de Tlemcen.
- (37) Code de la santé publique.2005. 19<sup>ème</sup> édition. Paris. Edition Dalloz.
- (38). [www.larousse.fr/encyclopedie/divers/tableau\\_A\\_tableau\\_B\\_tableuC/95488](http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/tableau_A_tableau_B_tableuC/95488)
- (39) [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr).
- (40) **Fourrier P., Latry K., Daugouman J.** 2006. Pharmacologie générale. Edition 2006. Université Victor Segalen-Bordeaux.
- (41) **Aude R.** 2010. Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament. Université Henri Poincare - Nancy 1.
- (42) **Jean-Pierre W.** 2009. Larousse médical. Edition 2009. Larousse.
- (43) **Florence M.** 2000. Thèse : La toux : traitement et conseils du pharmacien. Université de Limoges.

- (44) Pharmacopée européenne. 6<sup>ème</sup> édition. Publiée en 2007.
- (45) **Drut-Grevoz. G., Laubriet. A.** 2007. Reconnaissance et preparation de medicaments à l'officine. Paris. Maloine.
- (46) Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999.
- (47) Documentation SAIDAL.
- (48) <https://www.saidalgroup.dz/fr/>
- (49) **Gacem.H., Gacem A.** Cours de pharmacie : les antitussifs.
- (50) Dictionnaire SAIDAL édition 2005.
- (51) **Feinberg M.** L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutiques. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Lavoisier Tec et Doc. 2001. P2-33, 55-64.
- (52) **Huberac J-P.** Guide des méthodes de la qualité. Paris : Maxima, 2001.p.23, 28.
- (53) Grepic., Agence du médicament., SNIP. Les ateliers nationaux de la qualité. Paris : John Libbey Eurotext, 1998. p. 15
- (54) **Berkebi N.** Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique. 2009. Thèse, Université HENRY POINCARE-NANCY.
- (55) Ministère du travail, de l'emploi et de la santé : agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel N°2011/8bis. Paris : 2011.
- (56) **Giesen E.** Démarche qualité et norme ISO 9001. IRD éditions.2008.p.20.
- (57) **Remed.** 1999. La qualité des médicaments : publication OMS assurance qualité des produits pharmaceutiques. Pp.12-13
- (58) [www.iso.org](http://www.iso.org)
- (59) ISO 9001 : 2008 : Les exigences du système de management de la qualité. 4<sup>ème</sup> édition.

(60) [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/3)

(61) World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, 2007. p.16-17.

(62) Organisation Mondiale de la Santé(OMS). Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication. Genève : 1997.p.2. Vol.1.

(63) **MATHIEU S., DEL CERRO C., NOTIS M-H. 1996.** Gérer et assurer la qualité, AFNOR, 6e édition, p.703

(64) **Anonyme. (1998).** Assurance qualité des produits pharmaceutiques, volume 1. Genève. p : 1-2.

(65) **AlbertL., CœurA., Lespagnol C., Lesieur D., (1974).** Chimie des médicaments. Tome 1. 1 ère édition. Maloine. Paris. p : 234-324-403.

(66) **Scriban., (1999).** Biotechnologie. 5ème édition. Tec&Doc. Paris. pp : 920-927.

(67) Processpropre.fr

(68) **Farchid S.** Cours 2<sup>ème</sup> année master en pharmacie : Eau pour l'usage pharmaceutique. Ecole de pharmacie Genève- Lausanne.

(69) **Cheikh.** Cours : Les eaux à usage pharmaceutique. Université d'Alger.

(70) **Gwenola B., Jean-Louis B.** 2011.Méthodes instrumentales d'analyse chimique. France : Lavoisier.

(71) **Yost, R.W., Ettre, L.S., Conlon, R.D.** 1980. Practical liquid chromatography. An introduction. Perkin-Elmer, U.S.A. 255 p.

(72) **Audigié CL, Dupont G, Zonszain F.** 1995. Principes des méthodes d'analyse biochimiques, Doin Editeurs Paris tome 1, p 44

(73) **Salghi R.** 2004. Cours d'analyses physico-chimiques des denrées alimentaires II, GPEE, ENSA Agadir. Ecole Nationale des Sciences Appliquées d'Agadir p 7

(74) Cours de chimie organique, minérale et structurale [www.a-c-nancy-metz.fr/enseign/Physique/CHIM/Jumber/Default.htm](http://www.a-c-nancy-metz.fr/enseign/Physique/CHIM/Jumber/Default.htm) - 17k.

(75) **Thierry B.** 2001. Professeur agrégé – Département de Chimie, Université de La Réunion, p44-45.p46.

(76) A. Coursimault, STP pharma pratiques, (1998), 2<sup>ème</sup> édition, P478-488

(77) **LATIFA B.** 2013. Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC: application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma. Université Tunis El Manar. Faculté des Sciences de Tunis.

(78) [http://www.sciences-en-ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi\\_gen/spectro/ir/spectro\\_ir.htm](http://www.sciences-en-ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/ir/spectro_ir.htm)

(79) **Louvel D, Barbier C, Baute B, Blanchin M-D, Bonenfant M-C, Durand D, et al.** 2011. confirmation métrologique d'enceintes climatiques et thermostatiques. STP Pharma Prat Vol 21, N°3.

(80) <https://www.htds.fr/fr/laboratoire/instrumentation-analytique/mesures-cot>.

(81) **Nisbet M et Verneaux J.,** 1970. Composantes chimiques des eaux courantes: discussion et proposition de classes en tant que base d'interprétation des analyses. Ann. De limnologie. Tome 6, n°2, 161-190.

(82) [https://www.dictionnaire-environnement.com/nitrate\\_no3-\\_ID292.html](https://www.dictionnaire-environnement.com/nitrate_no3-_ID292.html).

(83) [www.actuenvironnement.com/ae/dictionnaire\\_environnement/definition/elements\\_traces\\_metalliques\\_etm.php4](http://www.actuenvironnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/elements_traces_metalliques_etm.php4).

(84) **Camille D.** 2007. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Paris. Lavoisier.

**ANNEXE**

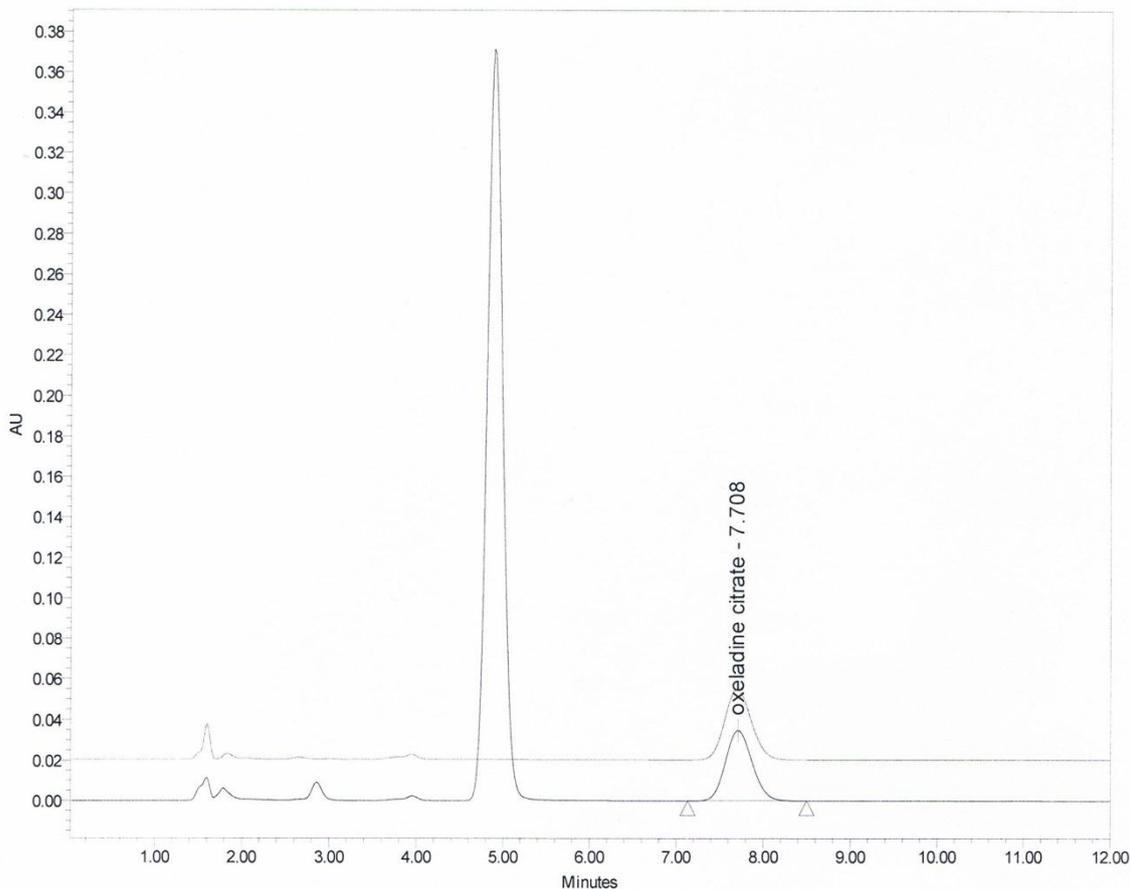
# Annexe 1 : Chromatogramme du principe actif



## Peak Summary Report

Reported by User: physico chimie (Analyste01)

Project Name: EUPNEX SIROP



— Sample Name: E070118 ; Date Acquired: 1/23/2018 12:00:02 PM CET; Vial: 3; Injection: 3  
 — Sample Name: STD oxeladine ; Date Acquired: 1/23/2018 1:47:56 PM CET; Vial: 1; Injection: 1

### Peak Summary with Statistics

Name: oxeladine citrate

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	STD oxeladine	1	1	oxeladine citrate	7.697	737101	100.00	34570
2	E070118	3	3	oxeladine citrate	7.708	742014	100.00	34886
Mean					7.703	739558		
Std. Dev.					0.008			
% RSD					0.10	0.47		

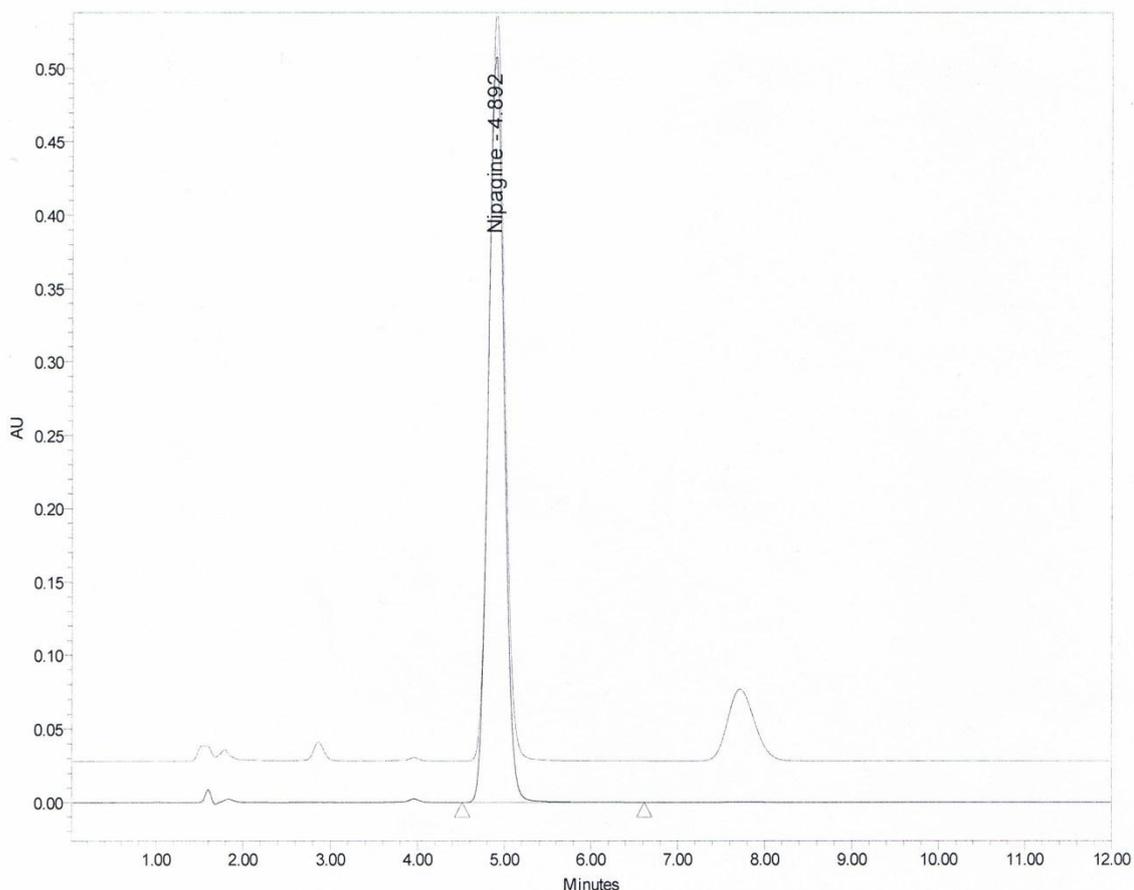
## Annexe 2: Chromatogramme du conservateur



### Peak Summary Report

Reported by User: physico chimie (Analyste01)

Project Name: EUPNEX SIROP



— Sample Name: STD nipagine ; Date Acquired: 1/24/2018 9:48:02 AM CET; Vial: 1; Injection: 3  
— Sample Name: E070118; Date Acquired: 1/24/2018 11:04:48 AM CET; Vial: 3; Injection: 1

#### Peak Summary with Statistics

##### Name: Nipagine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	STD nipagine	1	3	Nipagine	4.892	6522008	100.00	509693
2	E070118	3	1	Nipagine	4.898	6464039	100.00	511879
Mean					4.895	6493023		
Std. Dev.					0.004			
% RSD					0.08	0.63		

<b>Noms et Prénoms :</b> BOUCENANE Kenza	<b>Date de soutenance :</b> 27/06/2018
<p><b>Thème :</b> Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif « Eupnex »</p>	
<p><b>Résumé :</b> Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, il doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; Il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de contrôles de la qualité portant sur toute la chaîne de production, le risque médicamenteux constituent un problème majeur de santé publique tant sur le plan clinique que sur celui des coûts.</p> <p>L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production du sirop « Eupnex », fabriqués par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL Constantine. Ainsi, de suivre le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du sirop.</p> <p>Toutes les analyses physico-chimiques effectuées sur chacun des paramètres des matières premières et du produit fini, ont donné des valeurs conformes.</p> <p>L'identification des molécules du principe actif et de conservateur par spectroscopie infrarouge est conforme. Le dosage par HPLC du principe actif et de conservateur est conforme. L'analyse microbiologique a révélé l'absence d'<i>E.coli</i> dans le produit fini.</p> <p>« Le médicament « Eupnex » est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique ».</p>	
<p><b>Mot clés :</b> Eupnex, SAIDAL, processus, qualité, microbiologique, physicochimique, norme.</p>	
<p><b>Laboratoires :</b> SAIDAL groupe Constantine .</p>	
<p><b>Président de jury:</b> M. HAMIDECHI A  <b>Rapporteur :</b> Mme. AZZOUZ Sarah  <b>Examineur :</b> M. DINAR</p>	<p><b>Prof. UFM Constantine 1.</b>  <b>Dr. UFM. Constantine 1.</b>  <b>Dr. UFM. Constantine 1.</b></p>