

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE 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

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnel
Filière : Sciences biologiques,
Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle

Par :

GUEMRAOUI Marwa
LALOUI Rana

Thème

*Contrôle physico-chimique et microbiologique de
L'ISOBUTALINE® 150 ml*

Jury d'évaluation :

Président : Mr. KACEM CHAOUCHEN
Rapporteur : Mme GHERBOUDJ.O
Examinatrice : Mme NEMOUCHI. S
Maitre de stage : Mme RAMOUL ZEYNEB.

Pr. UFM Constantine 1.
Dr. UFM Constantine 1.
Dr. UFM Constantine 1.
Responsable contrôle qualité ISOPHARM.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2019-2020

Remerciement

Notre prophète a dit : « Celui qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Allah »

Nous tenons tout d'abord à remercier le Dieu tout puissant, et qui nous a donné la santé et la volonté.

*Ainsi que toutes personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail
En particulier à :*

Mr. CHRIET NADIR,

*Directeur de laboratoire **ISOPHARM** et tout qui nous a permis d'effectuer notre stage dans les meilleures conditions.*

Mm GHERBOUDJ OUISSEM

Dr à l'Université Frères Mentouri Constantine 1 pour son encadrement et son aide précieuse, ainsi que les conseils qu'elle nous a prodigué et qui nous ont beaucoup facilité notre travail.

*Le personnel de laboratoire **ISOPHARM** : en tête Mm **RAMOUL ZEYNEB** notre maître de stage, Mm **RIACHI, LEYLA ET MARWA** pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés durant toute la période du stage.*

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

- **Pr KACEM CHAOUCH.N** pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.*
- **Dr NAMOUCHI** d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.*

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

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A mes très chers parents Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que

J'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et bien-être, ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes chers Sœurs et frères :Ahlem , Nour el houda , Tayoub, Radiah et Waeil pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A mes petites princesses Meriem ,Ilyne ,Ghina , Talya et Alaa,ainsi qu'a mes petits anges Ayoub , Fahd et Barae .

A mon adorable binôme MARWA .

A tout mes amies plus particulièrement : Dounia et Oumeima.

RANA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :

[A Dieu tout puissant.](#)

A ma mère, à qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a prodigué ; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'elle a consentis à mon égard...que dieu la garde.

A mon frère Oussama, pour son soutien et support.

A mon adorable binôme Rana.

A tous mes amis, plus particulièrement : Kahina et Wissem.

A mes grands-parents et toute ma famille.

A la mémoire de mon grand-père.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures.

MAROUA.....

Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Listes des figures

Introduction

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1.	Généralité sur les médicaments	3
1.1	Définition du médicament	3
1.2	La composition d'un médicament	3
1.2.1	Principe actif	3
1.2.2	La préparation du principe actif	4
1.2.3	Excipients	4
1.3	Dénominations des médicaments	5
1.4	Origines des médicaments	5
1.4.1	Origine végétale	5
1.4.2	Origine microbiologique	6
1.4.3	Origine animale	6
1.4.4	Origine minérale.....	6
1.4.5	Origine synthétique	7
1.4.6	Origine biotechnologique	7
1.5	Les Différentes catégories des médicaments.....	7
1.5.1	Les médicaments officinaux.....	7
1.5.2	Les préparations hospitalières	8
1.5.3	Les spécialités pharmaceutiques	8
1.5.4	Les médicaments génériques.....	8
1.6	Les Différentes Formes des médicaments	8
1.6.1	La pharmacie galénique	8
1.6.2	La forme galénique.....	8
2	Le contrôle qualité d'un médicament.....	13

2.1	La qualité	13
2.1.1	Définition	13
2.1.2	L'assurance qualité.....	13
2.2	Les bonnes pratiques de fabrication BPF	14
2.3	Les bonnes pratiques de laboratoire	15
2.4	Le contrôle qualité	15
2.4.1	But du contrôle de la qualité	16
2.4.2	Contrôle de la qualité dans l'industrie	16
2.4.3	Niveau de contrôle	16
2.5	Les références de la qualité d'un médicament.....	24
2.5.1	La pharmacopée européenne	24
2.5.2	L'autorisation de la mise sur marché AMM	25
3	Présentation de l'isobutaline fabriqué à ISOPHARM.....	26
3.1	Présentation d'Isopharm	26
3.2	Identification du médicament	27
3.2.1	Informations sur l'isobutaline	27
3.2.2	Principe actif de l'isobutaline : « terbutaline de sulfate ».....	27
3.2.3	Les excipients de l'isobutaline	28
3.3	Le procédé de fabrication d'ISOBUTALINE®	32

Chapitre II : Matériel et méthodes

1	Le contrôle physico-chimique	33
1.1	Contrôle physico-chimique de la matière première.....	33
1.1.1	Principe actif (terbutaline de sulfate)	33
1.1.2	Excipient : MACROGOL « PEG400 ».....	34
1.2	Analyse physico-chimique de l'eau purifié	38
1.2.1	La conductivité	38
1.2.2	Test des substances oxydables	38
1.2.3	Les métaux lourds	38
1.3	Contrôle du produit isobutaline semi-fini (avant le conditionnement).....	39
1.3.1	Dosage du principe actif la terbutaline sulfate par HPLC.....	40
1.3.2	Identification du conservateur Méthyleparaben par CCM.....	42
1.3.3	Aspect.....	43
1.3.4	Mesure de densité.....	43

1.3.5	Mesure de PH	44
1.4	Contrôle physico-chimique de l'Isobutaline (produit fini).....	44
1.4.1	Caractère organoleptique.....	45
1.4.2	Mesure du PH.....	45
1.4.3	Mesure de la densité.....	45
1.4.4	Mesure de volume	45
2	Contrôle microbiologique d'ISOBUTALINE® 150ml	Erreur ! Signet non défini.
2.1	Analyse microbiologique de l'eau purifiée	Erreur ! Signet non défini.
2.2	Analyse microbiologique du produit fini.....	47
2.2.1	Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	47
2.2.2	Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)	47
2.2.3	Préparations des milieux de culture	47
2.2.4	Recherche d'Escherichia coli	50

Chapitre III : Résultats et discussion

1	Résultats et discussion.....	54
1.1	Contrôle physico-chimique d'ISOBUTALINE ® 150ml.....	54
1.1.1	Contrôle physico-chimique de la matière première	54
1.1.2	Contrôle physico-chimique du produit semi fini.....	56
1.1.3	Contrôle physico-chimique d'ISOBUTALINE ®150 ml (produit fini)	60
1.2	Control microbiologique d'ISOBUTALINE® 150 ml.....	61
1.2.1	Contrôle microbiologique d'eau purifiée	61
1.2.2	Contrôle microbiologique du produit fini	61
	Conclusion.....	63
	Abstract	65
	ملخص.....	66
	Références bibliographique	67
	Résumé	

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de la Mise sur Marché.

AQ : Assurance Qualité

BP : Pharmacopée Britannique

BPCO : la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

°C : degré Celsius.

CAL : Calibration

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de la Santé Publique.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totales

ED : Eau Distillée

HPLC: High Performance Liquid Chromatography.

IR : Infra Rouge

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

ISO :Organisation Internationale de Normalisation

JP : Pharmacopée Japonaise

KF : Karl Fischer

LP : Libération prolongé

MCA : Milieu gélosé de Mac ConKey

MCB : Milieu liquide de Mac ConKey

NPP : le Nombre le Plus Probable.

R2A :Reasoner's 2A Agar

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PA : Principe Actif

PEG : Polyéthylène glycol

PPM : Partie Par Million

PH : Potentiel Hydrogène

PH. EUR : Pharmacopée Européenne

RSD : Relative Standard déviation

SAQ : Système Assurance Qualité.

SCR : Substance Chimique de Référence

SDA : Milieu SabouraudDextrosé Gélosé

SR : Substance de Référence

Tr : Temps de rétention

TR : Terbutaline

TSA : TrypticSoy Agar, Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

TSB : TrypticSoyBroth, Milieu liquide aux peptones de caséine et du soja

TSE : Solution Tampon peptonée au Chlorure de sodium

UFC : Unité Formant Colonie.

USP : Pharmacopée Américaine

UV/Vis : Ultraviolet /Visible

Liste des tableaux

Tableau (1) : Les différentes catégories d'excipients.....	4
Tableau (2) : la règle des 4 P.....	14
Tableau (3) : Caractéristiques des principaux germes spécifiés	18
Tableau 4 : les propriétés physiques et chimiques essentielles de « Polyéthylène glycol 400 ».....	34
Tableau (5) : Résultats d'identification d'excipient PEG400 dulot30010626.....	55
Tableau (6) : Essais physico-chimiques d'eau purifiée.....	56
Tableau (7) : Dosage de la terbutaline de sulfate (PA) par l'HPLC.....	59
Tableau (8) : essais sur le produit semi-fini.....	60
Tableau (9) : Tests du produit fini ISOBUTALINE® 150ml.....	60
Tableau(10) : Analyses microbiologiques du produit ISOBUTALINE® 150ml.....	61

Liste des figures

Figure 1 : Schéma représentant les origines des principes actifs.....	3
Figure 2 : Forme liquide des médicaments.....	9
Figure 3 : Forme solide des médicaments.....	11
Figure 4 : Forme semi-solide des médicaments.....	12
Figure 5 : Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge.....	20
Figure 6 : Principe de fonctionnement spectroscopie ultraviolet-visible.....	21
Figure 7 : Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	22
Figure 8 : Localisation géométrique de l'industrie pharmaceutique ISOPHARM.....	26
Figure 9 : Flacon du sirop « isobutaline 150ml».....	27
Figure10 : Structure chimique de terbutaline de sulfate.....	28
Figure 11 : Structure chimique de Méthyleparaben.....	29
Figure12 : Structure chimique de Méthyleparaben.....	30
Figure13 : Structure chimique de l'acide citrique	30
Figure14 : Structure chimique de Polyéthylène glycol.....	31
Figure 15 : Structure chimique de l'éthanol.....	31
Figure 16 : Diagramme de fabrication et conditionnement d'ISOBUTALINE® 150ml.....	32
Figure 17 : Flacon contient la terbutaline de sulfate.....	33
Figure 18 : Spectrophotomètre Infrarouge.....	34
Figure 19 : Flacon contient l'excipient MACROGOL.....	34
Figure 20 : viscosimètre de type BROOKFIELD MODEL DV.□.....	35
Figure 21 : Préparation de la solution témoin 2 ppm en Pb.....	36
Figure22 : Schéma récapitulatif du test des métaux lourds dans l'excipient PEG400.....	37
Figure 23 : Potentiomètre.....	37
Figure 24 : Le conductimètre (METTLER TOLEDO SEVNEASY.....	38
Figure 25 : Préparation de la solution témoin 1 ppm en Pb.....	39
Figure 26 : La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).....	40
Figure 27 : La cuve de CCM.....	42
Figure 28 : Hôte chimique.....	43
Figure 29 : Spectrophotomètre UV.....	43
Figure 30 : Le pycnomètre.....	44

Figure 31 : pH-mètre.....	44
Figure 32 : Densimètre.....	45
Figure33 : Schéma de dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT) et de dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) dans l'ISOBUTALINE 150ml.....	50
Figure 34 : L'essai blanc pour les milieux (SDA et TSA).....	50
Figure 35 : Recherche d' <i>Escherichia coli</i> dans l'ISOBUTALINE® 150ml.....	52
Figure 36 : Spectre Infrarouge de Terbutaline de sulfate.....	54
Figure 37 : Spectre Infrarouge de SCR Terbutaline de sulfate.....	54
Figure 38 : Résultat d'essai des substances oxydables.....	56
Figure 39 : les chromatogrammes obtenus après 1 ^{ère} et 2 ^{ème} injection du produit semi-fini..	57
Figure 40 : le chromatogramme obtenu après 3 ^{ème} injection du produit semi-fini et les aires du standard.....	58
Figure 41 : La plaque de CCM pour le produit semi fini.....	59
Figure 42 : Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux,(A) :produit fini ;(B) : Témoin.....	61
Figure 43 : Dénombrement des levures et moisissures totales ; (A) : produit fini ; (B) : Témoin.....	62
Figure 44 :Recherche d' <i>Escherichia coli</i> ;(A) : produit fini ; (B) :témoin.....	62

Introduction

Introduction

Dans le monde entier l'industrie pharmaceutique est 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. Elle repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers (GENNARO, 1990).

L'innovation des médicaments, quel que soit ses origines, est liée essentiellement aux besoins de la société, dans ce cas les besoins de la santé publique, à le réalisme économique dans la production et la commercialisation et aussi à l'évolution des sciences et des techniques.

L'invention, la mise au point et la diffusion sur le marché d'innovations thérapeutiques a pris un essor 1940. En effet, la pharmacie est entrée, à ce moment, dans son ère de production industrielle plutôt qu'artisanale (Miquel *et al.*, 1990).

Les médicaments génériques sont de plus en plus distribués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps (DJIANE *et al.*, 2001). Cependant, pour avoir une qualité d'un médicament définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique, des procédures de contrôles sont nécessaires. Ces procédures s'appuient notamment sur le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique des substances formant le médicament en les comparant aux exigences prescrites par la Pharmacopée Européenne-ouvrage de référence servant à définir les spécifications légalement requise (Le Hir *et al.*, 2009).

L'Algérie veut développer son industrie pharmaceutique locale, afin d'augmenter leur bénéfice, réduire la facture des importations, répondre à la demande des patients et devenir ainsi une plate-forme de production de génériques. Actuellement, un large part du marché repose sur les importations.

Vu la grande importance qu'occupe le marché pharmaceutique dans le secteur industriel, nous avons choisi d'effectuer notre stage de fin d'étude au sein de la Société ISOPHARM contribuant à la production de la forme liquide, afin d'obtenir le diplôme de master en Bioindustrie Analyse et Contrôle

L'objectif de ce travail est de répondre à la problématique suivante : comment se fait un contrôle qualité d'une production pharmaceutique afin de servir un produit fini destiné à la

Introduction

consommation humaine et répondant aux normes internationales. Afin de répondre à cette problématique nous détaillerons trois grands chapitres :

Chapitre1 : Synthèse bibliographique : comprend 3grands titres : le premier traite des généralités sur les médicaments ; et le second est consacré au contrôle de qualité des médicaments, le troisième comporte une description et présentation du médicament étudié.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes : dans lequel on a élaboré le contrôle physico-chimique et microbiologique des matières premières, produit semi-fini et produit fini, ainsi qu'une présentation de l'entreprise ISOPHARM.

Chapitre3 : Résultats et discussion : dans lequel on a exposé les résultats obtenus ainsi que leur discussion.

Nous concluons notre étude par une conclusion générale.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1. Généralité sur les médicaments

1.1 Définition du médicament

L'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» (Willoquet *et al.*, 2015).

1.2 La composition d'un médicament

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, C'est les matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments C'est-à-dire : les substances actives et excipients (Housson, 2011).

1.2.1 Principe actif

C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique, peut être administrée sans addition d'excipient (AIACH *et al.*, 2001).

Ces espèces chimiques peuvent être de nature ionique ou moléculaire et elles sont censées réagir au sein du corps humain avec organes ou éléments précis. Les principes actifs sont toujours indiqués sur les notices des médicaments. On distingue différentes origines pour les produits actifs (**figure1**).

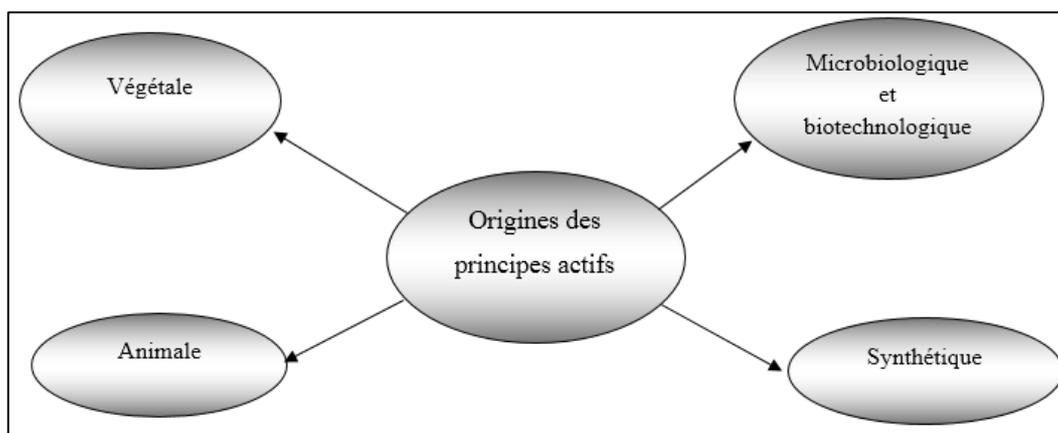


Figure (1) : Schéma représentant les origines des principes actifs.

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, qui se nomme la dénomination commune internationale ou DCI et qui est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Anonyme 1, 2017).

1.2.2 La préparation du principe actif

Les principes actifs peuvent être préparés par synthèse chimique, par synthèse issue des biotechnologies, Ces substances peuvent ensuite être mélangées ou associées avec des adjuvants. Cette fabrication doit être standardisée car la production de médicaments doit être reproductible. Les principes actifs peuvent se trouver sous plusieurs formes : poudres, extraits, hydrolés, sirops, atomisât, alcoolats, teintures, essences (Anonyme 1, 2017).

1.2.3 Excipients

Substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament, elles sont constituées d'une matière ou d'un mélange de matière inactive sur la pathologie donc ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (LE HIR, 2001).

Les excipients sont indispensables au bon fonctionnement du médicament car ils ont des rôles indispensables parmi lesquels :

- ✚ Ils assurent la conservation des médicaments.
- ✚ Ils donnent au médicament leur forme (identifiable) : comprimé, poudre, sirop...
- ✚ Ils donnent un goût tolérable au médicament.

On trouve de nombreuses catégories d'excipients (**Tableau 1**) :

Tableau (1) : Les différentes catégories d'excipients. (Anonyme 1, 2017)

Catégories	Rôle
Les agrégats	Permettent la cohésion d'un mélange de poudres.
Les diluants	Permettent la dilution et de compléter un volume.
Les intermèdes	Peuvent stabiliser le médicament et permettre de le fabriquer.
Les colorants	Servent pour l'identification d'un médicament.
Les édulcorants (correctifs)	Donnent un goût acceptable voire agréable.
Les conservateurs	Empêchent la dégradation des médicaments. Empêchent également la prolifération de micro-organismes.

1.3 Dénominations des médicaments

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents :

- ✓ **Nom chimique** : qui correspond à la formule chimique du PA, ce nom n'apparaît pas sur le conditionnement du médicament.
- ✓ **Nom commercial, ou nom protégé** : C'est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée est variable suivant les pays (de 10 à 99 ans). Le nom commercial s'écrit avec un ® (Helali, 1994).
- ✓ **Dénomination Commune Internationale** : la DCI, correspond au nom de la substance active contenue dans un médicament. Elle est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et permet d'éviter tout risque de confusion. Elle sert de langage commun à l'ensemble des professionnels de santé et des patients, quel que soit leur pays (Anonyme 2). La DCI permet tout d'abord d'éviter le risque de surdosage : en faisant apparaître systématiquement le nom de la molécule, on évite de prendre deux fois le même médicament. Car les médicaments ont des noms commerciaux parfois très différents alors qu'il s'agit de la même molécule.

Faire apparaître le DCI permet également de diminuer le risque d'accident d'allergie vis à vis d'un composé : la substance active étant parfaitement identifiée. Cela permet également d'éviter toute interaction médicamenteuse avec un autre traitement.

Enfin, ce code étant international, il est particulièrement pratique pour prendre son traitement quand on voyage ou quand on vit à l'étranger : le traitement habituel est facilement reconnaissable quel que soit la langue. Actuellement les professionnels de santé font en sorte de prescrire la plupart du temps le nom DCI sur les ordonnances afin de faciliter la prise de médicaments (Anonyme 1, 2017).

1.4 Origines des médicaments

1.4.1 Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public (Anonyme 3, 2016).

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : tels que la quinine, strychnine morphine ;
- Les gommes : tels que les gommes pour suspension (arabique, adragante) ;
- Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques, tels que la digitoxine (MOULIN *et al.*, 2002).

1.4.2 Origine microbiologique

Les vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués et conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes, sont classés dans cette catégorie : Vaccine BCG (tuberculoses), vaccine antigrippale. Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent diverses substances utilisées en thérapeutique :

- Antibiotique : la première découverte par Fleming en 1929 pénicilline extraite d'une culture de champignon du genre *Penicillium* (MOULIN *et al.*, 2002).

Origine animale

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches vers la fin du XIX^{ème} siècle a ouvert la voie à l'opothérapie. On utilise actuellement en thérapeutique :

- Organes, glandes ou tissus humains ou animaux : Emploi en régression (poudre de glande thyroïde), mis à part bien sûr, le sang et ses éléments considérés comme de véritables tissus (sang et plasmas humains, médicaments dérivés du sang) (Anonyme 3, 2016).
- Principes actifs obtenus par extraction :
 - Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline.
 - Enzymes : tels que la trypsine, et les kinases (MOULIN *et al.*, 2002).

Ils existent des excipients pharmaceutiques tels que la lanoline.

1.4.3 Origine minérale

De nombreux minéraux ont été, comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique; Certains d'entre eux, qu'ils soient des produits

naturels purifiés ou obtenus par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments.

- Eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium.... (Anonyme 3, 2016).

1.4.4 Origine synthétique

La chimie organique représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse des molécules complexe nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée. Il est possible dans certains cas de « partir » de molécules déjà connues, d'origine naturelle ou synthétique, et de les transformer pour aboutir à de nouvelles molécules dites hémi synthétiques (Anonyme 3, 2016).

1.4.5 Origine biotechnologique

Il s'agit de méthodes de synthèses très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique. Le but est d'isoler des cellules vivantes (micro-organismes) et de leur faire produire des produits d'intérêt thérapeutiques qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal. Les « ordres » sont donnés à la cellule productive sous la forme d'ADN recombiné et injecté.

- Interféron, insuline humaine, hormone de croissance recombinante, vaccin contre l'hépatite B...(Anonyme 3, 2016).

1.5 Les Différentes catégories des médicaments

Il existe plusieurs catégories de médicaments :

Les médicaments magistraux

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 (code de la santé publique, 2020).

1.5.1 Les médicaments officinaux

Sont des médicaments disponibles sans ordonnance pour des pathologies par nature bénignes et facilement diagnostiquables par le patient. Comme tous les médicaments, ils ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) (Chaubet, 2014).

1.5.2 Les préparations hospitalières

Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées. En raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (code de la santé publique, 2020).

1.5.3 Les spécialités pharmaceutiques

Sont des « médicaments préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale ». Elles sont réalisées dans un établissement pharmaceutique industriel, sous la responsabilité d'un pharmacien (Chaubet, 2014).

1.5.4 Les médicaments génériques

Sont la copie de la molécule d'une spécialité pharmaceutique dont le brevet est tombé dans le domaine public (au bout de 27 ans à partir de son AMM s'il n'y a pas eu de recherche sur le médicament) (Chaubet, 2014).

1.6 Les Différentes Formes des médicaments

1.6.1 La pharmacie galénique

« Science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments » (LE HIR, 2009).

La pharmacie galénique peut être définie comme la science de la transformation des substances actives en médicaments à l'aide d'excipients appropriés, d'une technologie adaptée, d'un conditionnement voire d'un dispositif d'administration tout en assurant leur contrôle selon la réglementation en vigueur (Anonyme 4, 2018).

1.6.2 La forme galénique

➤ Définition

La forme galénique correspond à la forme donnée à un médicament, il peut s'agir d'un comprimé, d'une poudre, d'un sirop ... Elle est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés, elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes

particulière d'un patient. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés (Anonyme 5, 2016).

Il existe des formes divisées où le médicament est présenté en doses unitaires correspondant à une prise ; et des formes à diviser pour lesquelles le malade doit prélever à chaque fois la quantité à prendre.

Selon la forme physique du médicament, on distingue : Les formes liquides, solides, semi-solides et les formes nouvelles (Warolin,1997).

1.6.2.1 Les Formes Liquides

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux acceptées (Anonyme 6, 2014).



Figure (2) : Forme liquide des médicaments (Anonyme 7, 2014).

➤ **Solution**

Une solution est un mélange homogène (constitué d'une seule phase) résultant de la dissolution d'un ou plusieurs principes actifs dans un ou plusieurs solvants miscible. Le solvant est généralement de l'eau distillée mais peut être également de l'huile ou de l'alcool.

- ✚ **Potions** : préparations aqueuses sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées.
- ✚ **Sirops** : sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre. Celui-ci est généralement du saccharose, plus rarement du glucose. Les sirops permettent de masquer une saveur désagréable. Leur concentration élevée en sucre en facilite la conservation et leur goût sucré en facilite l'administration chez les enfants.
- ✚ **Suspension** : une suspension est la dispersion d'un solide (poudre) insoluble et finement divisé Dans un milieu liquide. On retrouve ce type de formulation dans des formes à usage externe (lotions, collyres) et à usage Interne (pour voie orale ou parentérale).

- ✚ **Emulsion** : système galénique à deux phases non miscibles, aqueuses et huileuses, dont la stabilité est assurée par des émulsifiants. En fonction de la nature des phases dispersées et dispersantes, les émulsions sont de type huile dans eau (H/E) ou de type eau dans huile (E/H). Les dénominations lait ou crème sont fonction de la consistance du produit.

En cosmétologie, toutes les crèmes cosmétiques sont des émulsions.

- ✚ **Préparations Injectables** : ce sont des solutions, des émulsions et des suspensions, stériles, destinées à être introduites dans l'organisme par voie intramusculaire, intraveineuse, sous cutanée ou intradermique. Elles sont conditionnées dans des récipients clos et transparents. On peut leur ajouter les poudres destinées à être mises en solution ou en suspension au moment de l'emploi.
- ✚ **Ampoules de Soluté Buvable** : elles sont intéressantes lorsqu'on a affaire à des liquides altérables tels que ceux à base d'extraits d'organes ou de vitamines car elles en permettent la conservation. Le verre de ces ampoules doit être coloré.
- ✚ **Gargarisme** : est une forme de médicament liquide avec lequel le patient doit se gargariser la bouche, c'est-à-dire laver l'intérieur de la bouche ainsi que la partie haute de la gorge sans avaler le liquide.
- ✚ **Bains de Bouche** : sont des formes liquides aqueuses ou alcooliques. Elles sont destinées au lavage de la cavité buccale, et doivent être recrachées. Le médicament peut être utilisé pur ou dilué dans de l'eau froide ou tiède.
- ✚ **Collyres** : sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à la voie oculaire.
- ✚ **Gouttes nasales** : sont des solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, destinées à être instillées ou pulvérisées dans les cavités nasales. Elles sont conditionnées dans des flacons en verre ou en plastique avec compte-gouttes.
- ✚ **Gouttes auriculaires** : sont des solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, destinées à être instillées ou pulvérisées dans le conduit auditif. Elles sont conditionnées dans des flacons en verre ou en plastique avec compte-gouttes (Anonyme 4, 2018).

1.6.2.2 Les Formes Solides



Figure (3) : Forme solide des médicaments (Anonyme 1, 2017).

- ✚ **Poudre** : est un état fractionné de la matière. Il s'agit d'un solide présent sous forme de petits morceaux, en général de taille inférieure au dixième de millimètre (100 μm). Elle est destinée à l'administration par voie orale (après reconstitution) et cutanée (lubrifiante ou desséchante).
- ✚ **Gélule et Capsule** : une gélule, ou capsule à enveloppe dure, est une sorte de petit réservoir de gélatine contenant un médicament liquide ou en poudre. Le contenu de la gélule est la partie active du médicament et peut être : la substance active seule, une poudre contenant excipient(s) et substance active, ou encore des micro granules.
- ✚ **Comprimé** : est une forme pharmaceutique solide, destinée à la voie orale, équivalent à une dose qui peut contenir une ou plusieurs substances actives. Les comprimés sont obtenus en agglomérant par compression un volume de particules (poudre ou granule). Il en existe de différentes sortes :
 - Les comprimés Gastro-résistants
 - Les comprimés à libération accélérée
 - Les comprimés à libération prolongée (LP)
 - Pilule : Les Pilules sont de petits comprimés de forme sphérique destinées à être avalées.
 - Dragée : Les dragées sont des comprimés enrobés de sucre.
- ✚ **Suppositoire** : un suppositoire est une forme galénique de médicament destinée à être introduite dans le rectum. Le suppositoire fond doucement dans le rectum grâce à un excipient gras qui fond à la température corporelle.

Il existe aussi des capsules et des pommades rectales, mais aussi des lavements évacuateurs et nutritifs.

- ✚ **Ovule, Capsule et Comprimé Vaginaux** : elles sont destinées à la voie vaginale pour exercer une action locale. Les ovules sont de forme ovoïde, lisses, pesant de 1g à 15g, leur préparation ressemble à celle des suppositoires. Les capsules vaginales se présentent comme des capsules à enveloppe molle, de forme ovoïde, lisses. Les comprimés vaginaux sont des comprimés non enrobés de dimensions et de masse plus élevées que les comprimés destinés à la voie orale. Ils doivent se déliter dans une très petite quantité d'eau (Anonyme 4, 2018).

1.6.2.3 Les Formes Semi-solides



Figure (4) : Forme semi-solide des médicaments (Võsumägi, 2016).

- ✚ **Pâtes** : sont des préparations semi-solides contenant de très fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient. Elles sont utilisées pour des propriétés absorbantes, émoullientes et protectrices.
- ✚ **Pommade** : est une forme galénique semi-solide dans lequel le principe actif est dissous ou dispersé. Il existe des pommades le plus souvent lipophiles mais aussi des pommades hydrophiles, dans lesquelles une petite quantité d'eau peut être incorporée grâce à certains excipients spécifiques.
- ✚ **Crèmes** : sont des émulsions, composées d'une phase huileuse et d'une phase aqueuse, de consistance plus molle que la pommade. On distingue :
 - les crèmes lipophiles (E/H).
 - les crèmes hydrophiles (H/L).
- ✚ **Gel** : est une forme galénique transparente dont la consistance est obtenue par addition de gélifiants. Il existe des gels aqueux et huileux (Anonyme 4, 2018).

2 Le contrôle qualité d'un médicament

2.1 La qualité

2.1.1 Définition

La définition internationale de la qualité est donnée par ISO, la norme ISO 8402 « La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » (Willy, 1996).

La qualité, c'est :

- ✚ La conformité d'un produit, d'un service, d'une organisation par rapport aux attentes implicites et explicites d'un client.
- ✚ Faire bien dès la première fois, en recherchant toujours l'amélioration, et en satisfaisant toujours le client.
- ✚ Un atout essentiel pour pérenniser les contrats et un avantage concurrentiel pour obtenir de nouveaux marchés.
- ✚ Satisfaire les clients tout en cherchant à s'améliorer (Anonyme 8, 2008).

2.1.2 L'assurance qualité

2.1.2.1 Définition

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » (Keravec 2004) Est un vaste concept. C'est la somme des mesures organisées prises pour que les drogues soient de la qualité requise pour répondre à leur utilisation (Anonyme 9).

Pour atteindre les objectifs que sont la satisfaction des besoins des clients et la réduction des coûts internes deux conditions sont nécessaires :

- ✚ la qualité nominale des produits et/ou des services offerts aux clients (adéquation des produits et/ou des services aux besoins du client) ;

- ✚ la régularité de la qualité qui est indispensable pour obtenir la confiance des clients, pour réduire les frais des clients et pour réduire les coûts internes (réduction des défauts et/ou des dysfonctionnements) (Pasquali, 1998).

2.1.2.2 Rôle de l'assurance qualité

L'« assurance qualité » a pour mission de fiabiliser chaque étape du processus d'une activité allant de la prise de commande en passant par la mise sur le marché, le service après-vente, jusqu'au soutien après la vente...

La « démarche d'assurance qualité » consiste à prévenir systématiquement et méthodiquement tout dysfonctionnement source de non-qualité ; c'est le passage d'une logique curative à une logique préventive des erreurs (Pasquali, 1998).

2.1.2.3 Mise en place d'un système assurance qualité

Le Système Assurance Qualité (SAQ) est l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, processus et moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité.

Le SAQ est régi par la règle des 4 P (**Tableau 2**).

Tableau (2) : la règle des 4 P (Walk, 2004).

Règle	Procédure
Préétablir	Formaliser et écrire les procédures de travail
Pratiquer	Dérouler l'action conformément aux procédures
Prouver	Démontrer que l'action s'est déroulée comme prévue
Progresser	Corriger l'action en vue d'amélioration

2.2 Les bonnes pratiques de fabrication BPF

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (ANSM, 2013).

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication :

- ✚ un processus de fabrication déterminé ;

- ✚ des étapes de fabrication critiques validées ;
- ✚ des locaux, un stockage et un transport convenables ;
- ✚ un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné ;
- ✚ des installations de laboratoire suffisantes ;
- ✚ des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ;
- ✚ des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ;
- ✚ la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots ;
- ✚ des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes (Wehrlé , 2012).

Le principe directeur des BPF, c'est que la qualité doit être un élément intrinsèque du produit et non une simple caractéristique révélée par des tests. Il en résulte que le produit doit non seulement répondre aux spécifications finales, mais également être fabriqué dans les mêmes conditions et en suivant les mêmes procédures à chaque fois. Il y a de nombreux moyens de contrôler ce point – la validation dans le cadre des BPF consiste à s'assurer que les établissements, leurs systèmes, leur matériel, les procédés et les méthodes d'essai sont bien contrôlés pour pouvoir fabriquer uniformément des produits de qualité (Gillian *et al*, 1997).

2.3 Les bonnes pratiques de laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées (Direction de l'Environnement, 1997).

Les BPL visent :

- A garantir la conformité des résultats d'une étude et en assurer leur traçabilité.
- A promouvoir la reconnaissance sur le plan international des études réalisées dans un pays membre afin d'en éviter la répétition et d'en garantir la crédibilité (Anonyme 10, 2014).

2.4 Le contrôle qualité

Le contrôle qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client (ROUSE, 2016).

Le contrôle de la qualité est un élément des BPF au cours duquel des échantillons de médicament sont testés par rapport à des normes de qualité spécifiques. Les échantillons sont testés au laboratoire par le fabricant au cours du processus de fabrication (le laboratoire délivre alors un certificat d'analyse pour chaque lot). Des essais peuvent être réalisés par l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique au cours du processus d'homologation. Ils peuvent aussi être réalisés par l'acheteur après réception des produits. La présence à ce stade d'échantillons non conformes et de mauvaise qualité peut être due à diverses causes telles que de mauvaises conditions de fabrication, de stockage ou de manipulation (Holloway, 2005).

2.4.1 But du contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (Anonyme 11, 2015).

2.4.2 Contrôle de la qualité dans l'industrie

Le contrôle de la qualité dans l'industrie fait appel à des techniques scientifiques pour déterminer les possibilités d'un produit et d'un service, pour permettre à une organisation de fournir de façon économique le produit ou le service approprié. L'objectif d'un bon programme de contrôle de la qualité est de s'assurer que toutes les personnes et toutes les machines concernées font leur travail correctement dès le départ et de garantir au consommateur que tel est bien le cas.

Les techniques particulières varient d'un produit et d'un service à l'autre, mais les principes de base restent les mêmes : connaître les exigences du produit, du service ou du procédé vérifier qu'on peut atteindre ces exigences, les maintenir ou les améliorer et apporter les correctifs qui s'imposent (Mills, 2006).

2.4.3 Niveau de contrôle

2.4.3.1 Contrôle microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. 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 (Scriban, 1999).

- **Qualité hygiénique** : une altération de la qualité hygiénique met en cause la santé du consommateur, le produit altéré conduisant à des intoxications alimentaires de gravité diverse suivant la nature des microorganismes en cause. Cette altération est généralement invisible. Elle est due à un développement de microorganismes pathogènes produisant des toxines.
- **Qualité marchande** : Une altération de la qualité marchande modifie la texture et la qualité organoleptique du produit. Cette altération bien que généralement non dangereuse pour la santé du consommateur, rend le produit non commercialisable (Haichour, 2019).

a) Pour les produits obligatoirement stériles

Le test de stérilité

Le test de stérilité est pratiqué sur des produits finis (vaccins, produits injectables, etc...), provenant de productions avec un remplissage aseptique ou après une stérilisation finale. Il permet de déterminer que le produit final est bien stérile. Or, dans la majorité des laboratoires, le test de stérilité est effectué dans un isolateur. En méthode traditionnelle, les essais de stérilité sont effectués en milieux liquides et incubés pendant 14 jours (Ph. Eur, 2016).

- Recherche de microorganismes
- Recherche d'endotoxines

b) Pour les produits non obligatoirement stériles

Les analyses effectuées sur ces produits non obligatoirement stériles permettent de déterminer si le produit est conforme aux exigences microbiologiques de sa catégorie. Ainsi, deux types de tests sont effectués :

Le dénombrement de bactéries, levures et moisissures

Le but des techniques de numération (ou dénombrement) est de déterminer la concentration en bactéries contenues dans une préparation initiale. Elles nécessitent une ou plusieurs dilutions décimales (au dixième).

Elles peuvent se réaliser :

- **En milieu solide** : Les bactéries à dénombrer présentent dans l'inoculum sont introduites soit à la surface, soit dans la masse d'un milieu gélosé. Chaque bactérie isolée donne naissance à une colonie ou UFC pour « unité formant colonie ». En effet, plusieurs bactéries peuvent être à l'origine de la formation d'une seule colonie qui ne peut plus être qualifiée de colonie (pas de clone) mais alors d'UFC (Larcher, 2016).

• **En milieu liquide : La méthode du nombre le plus probable (NPP)**

La technique du Nombre le Plus probable (NPP) est basée sur l'hypothèse de la répartition homogène des microorganismes dans le milieu, ce qui n'est jamais le cas. Ceci, souligne donc, la nécessité d'une bonne homogénéisation du milieu et l'existence d'une incertitude lors de la détermination du nombre caractéristique.

Le principe de cette méthode repose sur des dilutions successives de la matrice à analyser. Un volume connu de chaque dilution est inoculé dans un milieu nutritif. Pour chacune des dilutions, l'observation d'un développement bactérien dans le milieu de culture confirme alors la présence d'au moins un germe (Amiaud, 2005).

✚ **La détection de microorganismes spécifiés, pouvant être des pathogènes pour l'homme**

Les méthodes de détection classiques ou rapides reposent sur les différences qui peuvent exister entre les familles, genres et espèces bactériens. Ces différences, des plus grossières aux plus fines, correspondent aux critères morphologiques, biochimiques, immunologiques et génétiques.

Les critères classiques en microbiologie sont les critères morphologiques (taille, flagelle, forme des colonies) et biochimiques (type respiratoire, paroi, métabolisme). Il existe des kits qui économisent temps, espace et matériel pour effectuer une série de tests biochimiques d'identification (API). Les techniques rapides utilisent des critères génétiques ou immunologiques (Anonyme 12, 2009).

Tableau (3) : Caractéristiques des principaux germes spécifiés (Ph. Eur, 2016).

Genre	Caractéristiques	Milieu sélectif	Température d'incubation	Aspect des colonies
<i>E. coli</i>	Bacille Gram -	Mac Conkey	43°C	Colonies rouges entourées d'un halo opaque de la même couleur
<i>S. aureus</i>	Coque Gram +	Chapman	35°C	Colonies pigmentées en jaunes entourées d'une auréole jaune
<i>P. aerogenosa</i>	Bacille Gram -	Cétrémide	35°C	Colonies verdâtre et fluorescente

<i>C. albicans</i>	Levure Blastoconidie	Sabouraud	35°C	Colonies convexe et crémeuse de couleur blanche ou crémeuse
Entérobactéries	Bacille Gram -	Bile-violet- rouge	35°C	Colonies rouges avec halorougeâtre résistantes aux sels biliaires
Salomonelles	Bacille Gram -	Xylose- lysinedésoxy- cholate (XLD)	35°C	Colonies rouge bien développées avec ou sans centre noir

2.4.3.2 Contrôle physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Ph. Eur, 2013).

Ce contrôle consiste à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (Présentation, couleur...);
- Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification ;
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, os molalité, taille des particules) (Bouchard, 2009).

a) Les Propriétés organoleptiques

Les propriétés organoleptiques d'un produit peuvent être définies comme l'ensemble de ses caractéristiques perçues et évaluées par les sens du consommateur ou par ceux d'un expert. Les propriétés organoleptiques d'un produit jouent un rôle primordial dans sa perception avant usage ou consommation et dans son appréciation lorsqu'il est consommé ou utilisé.

Les principaux éléments contribuant à la qualité organoleptique sont :

- l'aspect visuel (forme, couleur,...).
- la texture.
- le goût.
- l'odeur.
- les arômes.

Les propriétés organoleptiques peuvent être évaluées lors d'une analyse sensorielle et donner lieu à l'établissement d'un profil sensoriel (Bathelot, 2016).

b) Spectroscopie

■ Spectroscopie infrarouge

Les vibrations moléculaires sont à l'origine de l'absorption du rayonnement infrarouge (IR) par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique. La partie infrarouge du rayonnement électromagnétique est partagée en trois domaines : le proche infrarouge (le plus énergétique) qui s'étend de 14 000 à 4000 cm^{-1} (0,7-2,5 μm en longueurs d'onde) ; l'infrarouge moyen qui va de 4000 à 400 cm^{-1} (2,5-25 μm) et enfin l'infrarouge lointain, qui couvre le domaine spectral de 400 à 10 cm^{-1} (25-1000 μm). La mise en œuvre de l'interaction d'un rayonnement infrarouge avec un échantillon, puis la détection et l'analyse spectrale (par transmission ou par réflexion) de ce rayonnement après qu'il ait interagi avec la matière est l'objet de la spectroscopie infrarouge (**figure5**). Cette spectroscopie, très sélective, est couramment utilisée pour l'identification de composés mais elle permet également d'obtenir des informations très importantes sur les interactions inter- et/ou intramoléculaires, sur la conformation des molécules, sur l'organisation de la matière... (SERVANT, 2011).

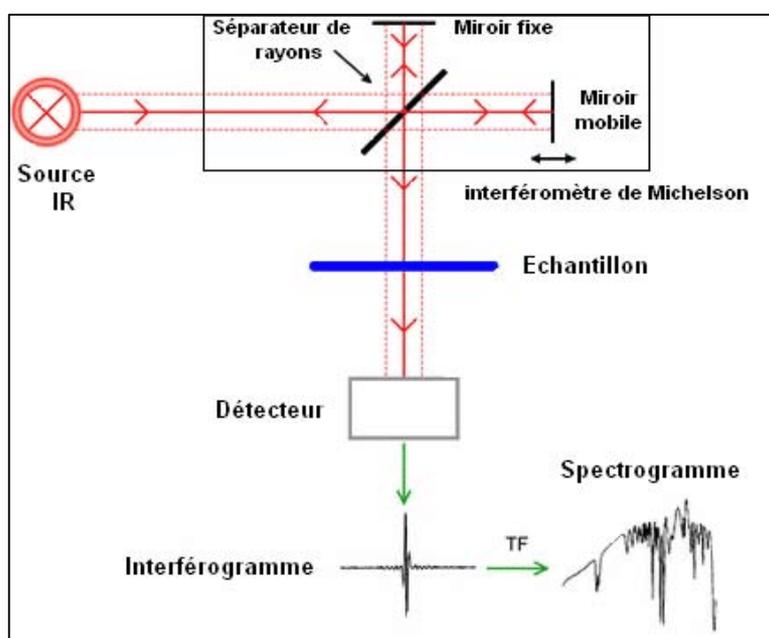


Figure (5) : Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption infrarouge (WOJTKOWIAK *et al.*, 1977).

✚ Spectroscopie ultraviolet-visible (UV-Vis)

Spectroscopie ultraviolet-visible (UV-Vis) est une des techniques analytiques plus populaires, car il est très polyvalent et capable de détecter presque chaque molécule. Avec la spectroscopie UV-Vis, la lumière UV-Vis est passée à travers un échantillon et la transmission de la lumière par un échantillon est mesurée (**figure6**). De la transmission (T), l'absorption peut être calculée comme $A = -\log(T)$. Un spectre d'absorbance qui montre l'absorbance d'un composé à différentes longueurs d'onde est obtenu. Le montant de l'absorbance à une longueur d'onde est dû à la structure chimique de la molécule.

UV-visible peut être utilisé de manière qualitative, pour identifier les groupes fonctionnels ou de confirmer l'identité d'un composé en comparant le spectre d'absorbance. Il peut également être utilisé de manière quantitative, comme concentration de l'analyse est liée à l'absorption à l'aide de la Loi de Beer. Spectroscopie ultraviolet-visible est utilisée pour quantifier la quantité d'ADN ou de protéines dans un échantillon pour analyse de l'eau et comme un détecteur pour de nombreux types de chromatographie. Cinétique des réactions chimiques sont également mesurées par spectroscopie UV-visible en prenant des mesures répétées de l'UV-visible au fil du temps. UV-Vis sont généralement pris avec un spectrophotomètre. UV-Vis est également un détecteur très populaire pour les autres techniques d'analyse, comme la chromatographie, parce qu'il peut détecter de nombreux composés (Anonyme 13, 2017).

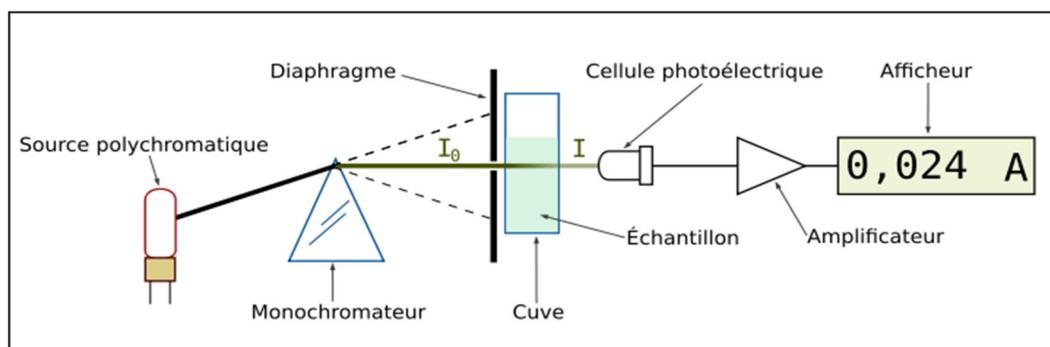


Figure (6) : Principe de fonctionnement spectroscopie ultraviolet-visible.

- Loi de Beer-Lambert

L'absorption suit la Loi de Beer : $A = \epsilon bC$ où ϵ est le coefficient d'atténuation molaire, b est la longueur du trajet, et C est la concentration. Le coefficient d'atténuation molaire est la caractéristique d'un composé individuel d'absorber à une longueur d'onde donnée et cette propriété est due à des groupes fonctionnels, conjugaison,... etc. Si un composé n'a pas un fort

coefficient d'atténuation, il pourrait être marqué avec un ensemble approprié d'augmenter son absorption. Longueur de chemin d'accès est généralement liée à la taille de la cuve et 1 cm de spectrophotomètres standards (Rouessac, 2004).

c) Chromatographie

🚦 La chromatographie en phase liquide (HPLC)

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...).

- Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic (**figure7**). L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (Anonyme 14, 2010).

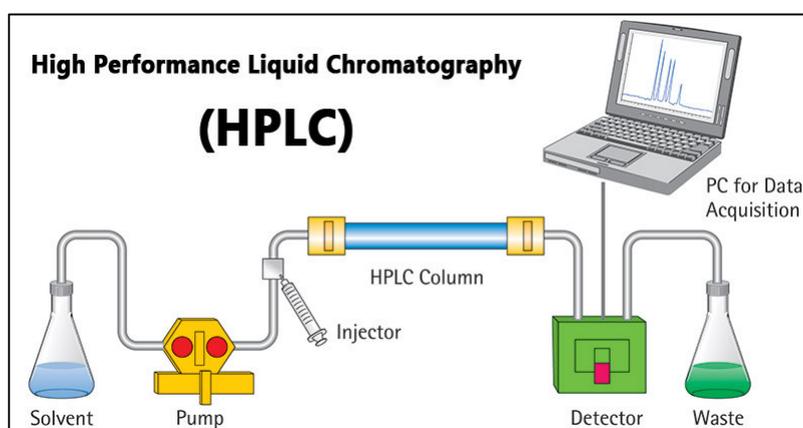


Figure (7) : Principe de fonctionnement de l'HPLC (Anonyme 15, 2018).

Chromatographie sur couche mince (CCM)

- **Principe**

La chromatographie sur couche mince s'effectue généralement sur une fine couche de silice (phase stationnaire) déposée sur un support. Le mélange à étudier est ensuite posé à l'aide d'un capillaire à environ 1 cm du bord puis placé dans une cuve contenant l'éluant. Le niveau de l'éluant devant être en dessous du produit déposé. La cuve de chromatographie est ensuite refermée par un couvercle. Pour une meilleure séparation, on peut placer un papier filtre sur toute la hauteur de la cuve. Celui-ci se charge de solvant par capillarité ce qui permet une meilleure saturation de la cuve.

L'éluant migre sur la plaque de silice par capillarité et entraîne les composés du mélange étudié. Si les vitesses de migration des composés sont différentes, ils seront séparés. La plaque de chromatographie est ensuite lue directement si les composés sont visibles, ou placée sous une lumière UV. Ils peuvent également être révélés en pulvérisant une solution d'acide sulfurique puis chauffé dans une étuve. Des plaques avec révélateurs à la fluorescéine sont également disponibles. Placées sous la lumière UV, les taches apparaissent sans avoir besoin d'avoir recours à un révélateur. Ne pas oublier de tracer le front du solvant dès la sortie de la plaque de la cuve avant son évaporation (Anonyme 16).

d) Autres essais

Mesure de PH

Le terme pH est l'abréviation de "pondus Hydrogenium": le poids de l'hydrogène.

Le pH d'une solution donne une indication sur sa teneur en ion hydrogène, responsable de l'acidité. Le pH est la valeur du logarithme de la concentration (mole/litre) en ion H⁺. C'est un nombre sans dimension (Anonyme 17).

$$PH = -\log [H^+]$$

- Le pH est mesuré par : un Ph mètre utilisant une électrode sensible
- un indicateur coloré en solution ou déposé sur un papier

La densité

La densité d'une substance est égale à la masse volumique de la substance divisée par la masse volumique du corps de référence à la même température. Pour les liquides et les solides, l'eau

est utilisée comme référence, pour les gaz, la mesure s'effectue par rapport à l'air. Elle est notée d et n'a pas d'unité (grandeur physique sans dimension).

$$d = \frac{\rho_{\text{substance}}}{\rho_{\text{eau}}}$$

La masse volumique de l'eau est mesurée à la température de 4°C, qui correspond à une température où sa masse volumique passe par un maximum. On indique cette température de référence en mettant 4 en indice. La notation devient alors d_4 . Pour des raisons pratique, la mesure de la masse volumique de la substance s'effectue à la température ambiante et généralement à 20°C. Il est donc usuel de noter la densité d'un solide ou d'un liquide en indiquant les 2 températures :

d_4^{20} qui signifie donc «densité de la substance à 20°C par rapport à de l'eau à 4°C» (Anonyme 18, 2017).

2.5 Les références de la qualité d'un médicament

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM (Koissi, 2008).

2.5.1 La pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition.

Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité. On peut définir La pharmacopée comme un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- ✓ Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- ✓ Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- ✓ Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.

- ✓ L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.
- ✓ Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.
- ✓ Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions : Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc (Ph. Eur, 2014).

2.5.2 L'autorisation de la mise sur marché AMM

Document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci (Koissi, 2008).

3 Présentation de l'isobutaline fabriqué à ISOPHARM

3.1 Présentation d'Isopharm

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire ISOPHARM .Constantine



Figure (8): Localisation géométrique de l'industrie pharmaceutique ISOPHARM

Les laboratoires Isopharm Algérie Sarl au capital social de 250.000.000 DA ; Fondés en 1996 par deux pharmaciens ; agréés par le Ministère de la santé et de la population en date du 13 Octobre 1997, et certifiés B.P.F (Bonnes Pratiques de Fabrication) selon les normes de l'O.M.S (Organisation Mondiale de la Santé), en date du 13 Octobre 1997. Emploi 86 personnes : pharmaciens, Médecins, Docteurs vétérinaires, Ingénieurs,...

Sur un terrain de 5500m², la structure d'Isopharm Algérie comporte trois bâtiments :

- Technique (1200m² sur 04 niveaux) – Total: 4800 m².
- Administratif (300m² sur 02 niveaux) – Total: 600 m².
- Stock produits finis, semi-finis & articles : 600 m².

Dans le cadre de son développement continu et afin de répondre aux besoins du marché national, les Laboratoires ISOPHARM-ALGERIE Sarl ont comme projet d'investissement, l'extension de leur unité de production formes liquides, et le lancement du projet de fabrication des formes sèches.

Le matériel utilisé est des plus sophistiqués, l'équipe a été spécialement formée pour fournir un travail de professionnels.

3.2 Identification du médicament

3.2.1 Informations sur l'isobutaline

Le produit choisi pour notre stage est l'isobutaline qui se présente sous forme de sirop :



- ✓ Nom Commercial : ISOBUTALINE
- ✓ Dosage : 0,3MG/ML
- ✓ Forme : SOLUTION BUVABLE SANS SUCRE
- ✓ Laboratoire : ISOPHARM
- ✓ Classe thérapeutique : PNEUMOLOGIE
- ✓ Classe pharmacologique :
BRONCHODILATATEURS & ANTI-ASTHMATIQUES
- ✓ Conditionnement : FL/150ML
- ✓ Commercialisation : OUI
- ✓ Type: Générique
- ✓ Remboursable : oui
- ✓ Liste: Liste I.

Figure (9) : Flacon du sirop « Isobutaline 150 ml»

L'isobutaline est un agoniste sélectif de β_2 -adrénergique recommandé pour le soulagement et la prévention du bronchospasme dans l'asthme bronchique et d'autres désordres broncho-pulmonaires dans lesquels le bronchospasme est un facteur compliquant. Les bronchodilatateurs sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir la bronchoconstriction, c'est-à-dire la contraction anormale ou pathologique des muscles de la paroi des bronches. C'est le cas par exemple, dans des maladies telles que l'asthme, la pneumonie ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les bronchodilatateurs dilatent les bronches donc, de façon à améliorer la fonction respiratoire (Brogden, 1973).

3.2.2 Principe actif de l'isobutaline : « terbutaline de sulfate »

La terbutaline est un médicament sympathicomimétique agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, utilisé comme bronchodilatateur à action rapide et pour retarder l'accouchement prématuré (Nanda *et al.*, 2002).

Ce médicament présente une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta2 en particulier bronchiques. La terbutaline exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta2 du

muscle lisse bronchique assurant ainsi une broncho dilatation rapide, significative en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures (Anonyme 19).

Cette molécule présente les effets pharmacologiques suivants :

- ✚ Dans le poumon : broncho dilatation, augmenter dans le dégagement muco ciliaire suppression d'œdème et d'effets anti allergique (PERRY, 2009).
- ✓ Dans le muscle le muscle utérine : inhibition des contractions utérines.
- ✓ Dans le système nerveux central : faible pénétration de la barrière hémato méningée aux doses thérapeutiques, dues à la nature fortement hydrophile de la molécule (Nanda *et al.*, 2002).

Le sulfate de Terbutaline contient au minimum 98.0 % au maximum l'équivalent de 101.0% de sulfate de bis [(1RS)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl) amino]éthanol], calculer par rapport à la substance desséchée.

La formule chimique brute de la terbutaline de sulfate est de $C_{24}H_{40}N_2O_{10}S$ avec une masse molaire $M = 548,7 \text{ g/mol}$.

Son nom selon l'UICPA est : [(1RS)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol] (Ph.Eur, 2002).

Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (**Figure 10**).

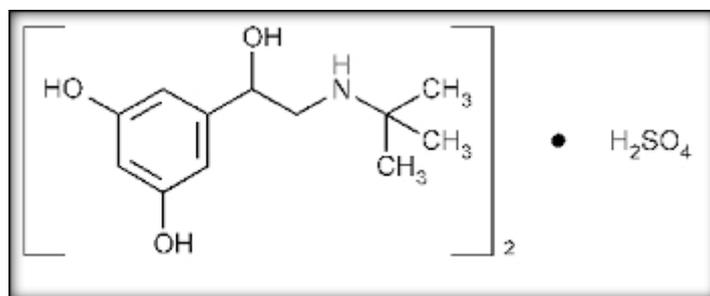


Figure (10) : Structure chimique de terbutaline de sulfate.

3.2.3 Les excipients de l'isobutaline

3.2.3.1 Méthyleparaben (conservateur)

Le parahydroxybenzoate de méthyle (Méthyleparaben) est un ester méthylique de l'acide parahydrobenzoïque. Il se présente sous forme d'une fine poudre cristalline, inodore, sans goût et non irritante très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol. C'est un composé stable et non volatil utilisé comme conservateur antimicrobien dans les aliments, les médicaments et les cosmétiques depuis plus de 50 ans. Le méthyl paraben est

facilement et complètement absorbé par la peau et par le tractus gastro-intestinal. Il est hydrolysé en l'acide -hydroxybenzoïque, conjugué, et les conjugués sont rapidement excrétés dans l'urine. Il n'y a aucune preuve d'accumulation. Les études de toxicité aiguë chez l'animal indiquent que le Méthyleparaben est pratiquement non toxique tant par voie orale que parentérale. Dans une population à peau normale, le Méthyleparaben est pratiquement non irritant et non sensibilisant Les liens de l'auteur ouvrent le panneau de superposition (Soni *et al.*, 2002).

Le parahydroxybenzoate de méthyle contient au minimum 99,0 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle.

Sa formule chimique est $C_8H_8O_3$ avec un poids moléculaire pour une poudre pure est de 152,1 Daltons. Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (**Figure11**) (Ph.Eur, 2002).

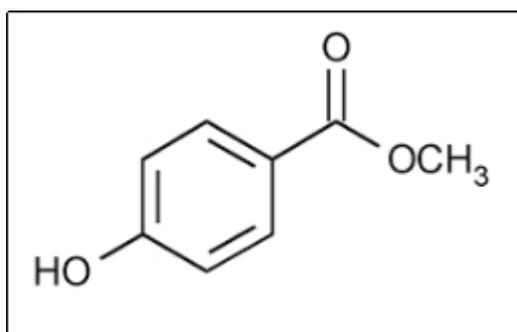


Figure (11) : Structure chimique de Méthyleparaben.

3.2.3.2 Sorbitol

Le sorbitol ou glucitol est un polyol naturel, au pouvoir sucrant deux fois plus faible que le saccharose. À la différence des oses, sa structure ne renferme aucune fonction cétone ou aldéhyde. Il est principalement utilisé comme édulcorant de masse pour remplacer le saccharose.

Il a été utilisé comme excipient dans des formulations de divers médicaments. Bien que du point de vue de l'innocuité, la présence de sorbitol dans les formulations médicamenteuses ne soulève pas de préoccupation, des rapports ont émergé et ceux-ci suggèrent que le sorbitol dans les formulations médicamenteuses peut modifier l'absorption orale et la biodisponibilité de certains médicaments (Ranjeet *et al.*, 2019).

Il est métabolisé lentement par l'organisme et apporte peu de calories. C'est aussi un laxatif lorsqu'il est consommé à haute dose.

Sa formule chimique est $C_6H_{14}O_6$ dont la masse molaire $M=182,1718 \pm 0,0076$ g/mol. Sa nomenclature selon l'UICPA est : (2S,3R,4R,5R)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol.

Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (**Figure 12**) (Ph.Eur, 2002).

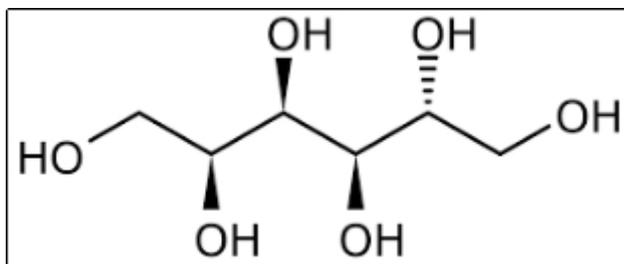


Figure (12) : Structure chimique de Méthyleparaben.

3.2.3.3 Acide citrique

L'acide citrique est un acide tricarboxylique α -hydroxylé présent en abondance dans le citron, d'où son nom. Il s'agit d'un acide faible qui joue un rôle important en biochimie comme métabolite du cycle de Krebs, une voie métabolique majeure chez tous les organismes aérobies. Les citrates émis par les racines de certaines plantes jouent aussi un rôle important en écologie et agro écologie, car ils rendent le phosphore plus facilement bio assimilable par les plantes. Plus d'un million de tonnes d'acide citrique de synthèse sont produites industriellement chaque année. Il est largement utilisé comme exhausteur de goût, comme régulateur alimentaire de pH et comme chélateur.

Sa formule chimique est $C_6H_8O_7$ dont la masse molaire $M=192,1235 \pm 0,0075$ g/mol.

Son nom selon l'UICPA est : acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique.

Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (**Figure 13**) (Ph.Eur, 2002).

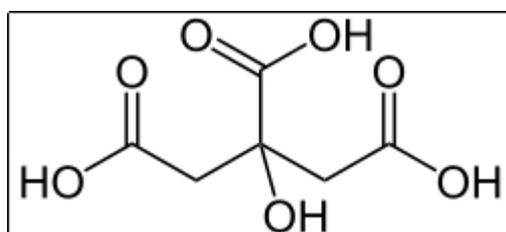


Figure (13) : Structure chimique de l'acide citrique

3.2.3.4 Polyéthylène glycol (PEG 400) : (stabilisant)

On appelle polyéthylène glycol ou PEG des polyéthers linéaires de masse molaire inférieure à 20 000 g·mol⁻¹ fabriqués à partir de monomères d'éthylène glycol. Leurs propriétés

hydrosolubles et liposolubles en font des produits utilisés dans un grand nombre d'industries (médical, cosmétique, etc.).

On les appelle également macrogol dans le domaine médical (Anonyme 20).

Sa formule chimique est C_2H_4O dont la masse molaire $M=44,0526 \pm 0,0022$ g/mol

Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (**Figure 14**) (Ph.Eur, 2002).

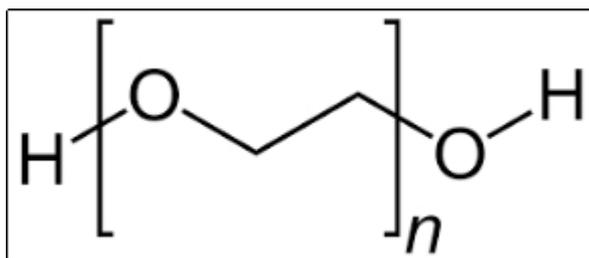


Figure (14) : Structure chimique de Polyéthylène glycol

3.2.3.5 Ethanol

L'éthanol, ou alcool éthylique, est un alcool de formule semi-développée CH_3-CH_2-OH . C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes proportions. C'est un psychotrope, et l'une des plus anciennes drogues récréatives, sous la forme de boisson alcoolisée. 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). Il est en outre utilisé dans les thermomètres à alcool.

Sa formule chimique est C_2H_6O dont la masse molaire $M= 46,0684 \pm 0,0023$ g/mol

Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous (**Figure 15**) ((Ph.Eur, 2002).

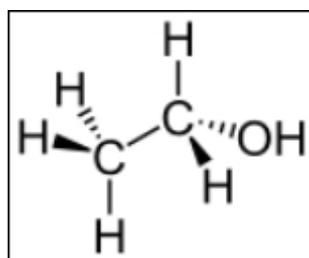


Figure (15) : Structure chimique de l'éthanol

3.2.3.6 L'eau déminéralisée (purifiée)

Eau destinée à la préparation de médicament autre que ceux qui doivent être stérile de pyrogènes sauf exception justifiée et autorisée (Ph.Eur, 2002).

3.3 Le procédé de fabrication d'ISOBUTALINE®

La fabrication est l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Toutes les industries fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF.

La production d'ISOBUTALINE® 150ml comprennent plusieurs étapes (**figure16**) :

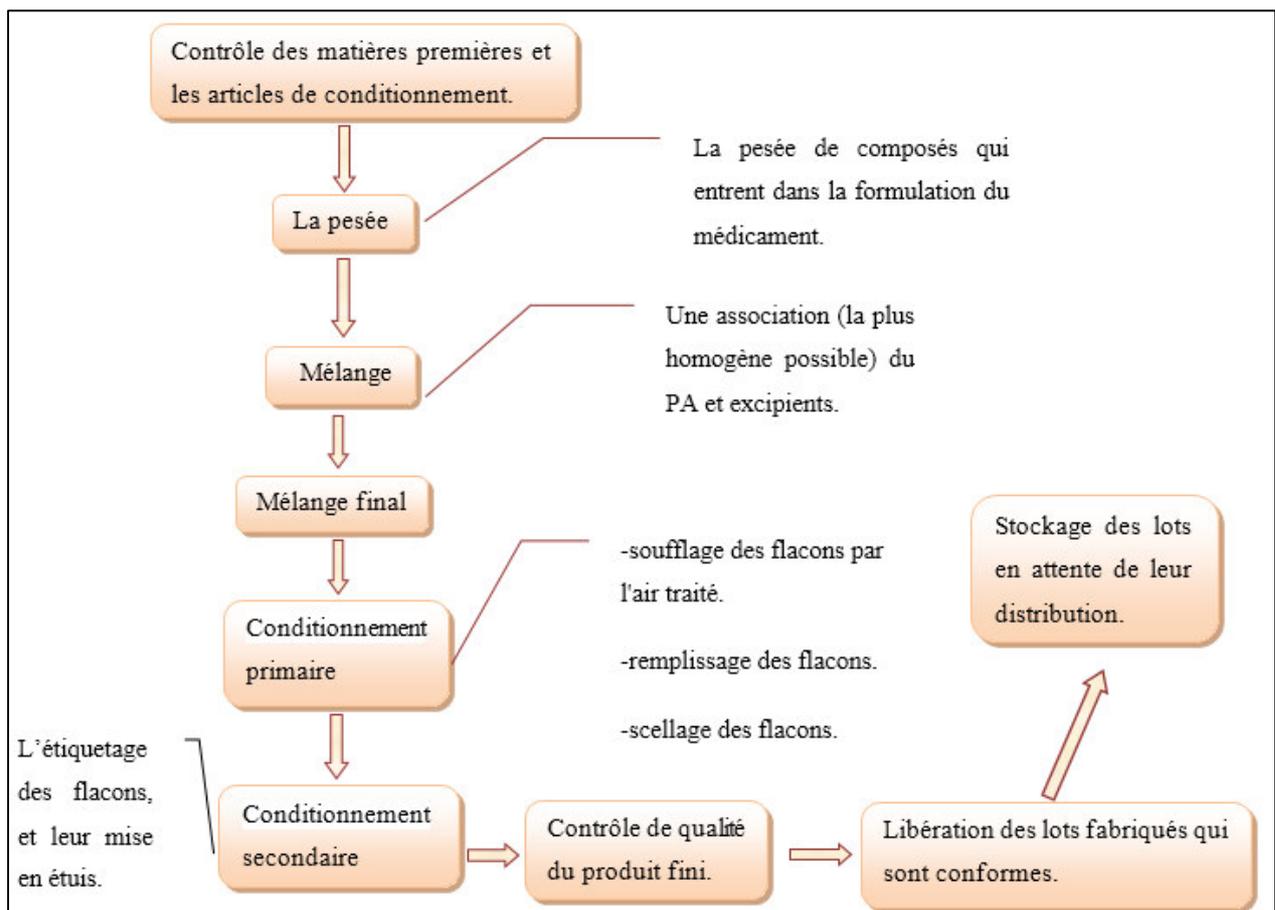


Figure (16) : Diagramme de fabrication et conditionnement d'ISOBUTALINE® 150ml.

Chapitre II : Matériel et méthodes

Le présent travail porte sur le suivi de toutes les étapes de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de l'ISOBUTALINE ® 150ml.

Le développement de cette étude a eu lieu au sein de laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique, et microbiologique de l'unité ISOPHARM.

1 Le contrôle physico-chimique

Le contrôle de qualité physico-chimique d'ISOBUTALINE ® 150ml a été réalisé sur les matières premières, le produit semi fini et le produit fini afin de garantir la conformité réglementaire du produit aux normes décrites dans la pharmacopée européenne 4^{ème} édition (2002).

1.1 Contrôle physico-chimique de la matière première

Le contrôle physico-chimique de la matière première a été effectué en utilisant des tests d'identification (Spectroscopie IR, teneur en eau), ainsi que d'autres essais tel que les métaux lourds, la viscosité... etc.

1.1.1 Principe actif (terbutaline de sulfate)



Figure (17) : Flacon contient la terbutaline de sulfate

➤ Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

L'identification du principe actif (terbutaline de sulfate en poudre) a été réalisée à l'aide de Spectrophotomètre Infrarouge (Figure 18). Le spectre IR de la poudre peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de KBr afin de le comparer à celui de la substance de Référence (SR) ou standard qui est déjà préparée dans les mêmes conditions auparavant et enregistrés dans le système.

Pour ce faire, Un mélange homogène de l'échantillon /poudre KBr est préparé puis finement broyé. Ce mélange est ensuite pressé afin d'obtenir une fine pastille transparente. Les

substances transformées en pastilles sont analysées et les spectres obtenus sont comparés avec celle du standard.



Figure (18) : Spectrophotomètre Infrarouge

1.1.2 Excipient : MACROGOL « PEG400 »

L'ISOBUTALINE ® comporte 3 excipients en l'occurrence. En effet, l'analyse d'un seul excipient est présentée dans ce travail qui est le PEG 400. (Lot30010626)

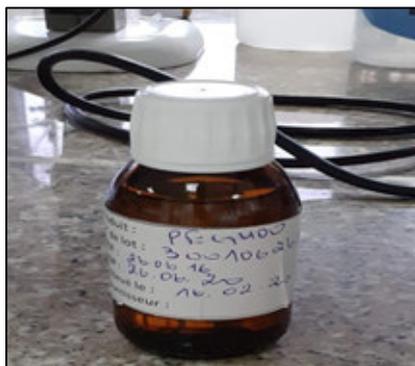


Figure (19) : Flacon contient l'excipient MACROGOL

Tableau (4) : les propriétés physiques et chimiques essentielles de « Polyéthylène glycol 400 »

Aspect	Solubilité	PH	Point de fusion
Liquide limpide visqueux hygroscopique incolore	Miscible à l'eau, très soluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et les huiles minérales.	Entre 5 et 7	4 - 6 °C

1.1.2.1 Aspect de la solution

On Pèse 12.5g de la solution PEG400 (Lot30010626), puis on complète par l'eau distillée jusqu'à 50ml et on agite. La Préparation du témoin se faire dans les mêmes conditions opératoires.

L'aspect de la PEG 400 (Lot30010626), a été vérifié à l'œil nu, en comparant avec la solution témoin.

1.1.2.2 Essai de la viscosité

La mesure de la viscosité a été réalisé par un viscosimètre de type BROOKFIELD MODEL DV.III (figure 20).

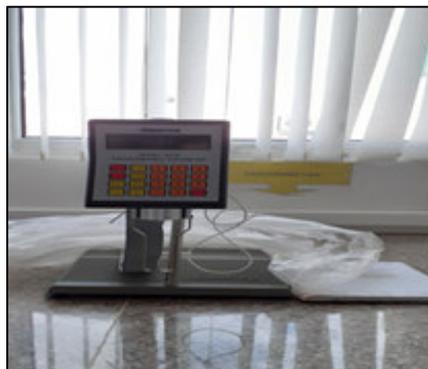


Figure (20) : viscosimètre de type BROOKFIELD MODEL DV.III

On fait plonger la sonde appropriée du viscosimètre dans la solution à examiner (PEG400), et le résultat s'affiche. La température de mesure est indiquée dans la monographie.

1.1.2.3 Métaux lourds

La méthode de dosage des métaux lourds se base sur la formation d'un précipité M-S « métal sulfite » caractérisé par une coloration spécifique à chaque métal. Cette réaction se fait à pH de 3,5 en présence de Thioacétamide. L'essai consiste à comparer la coloration développée pour la substance à examiner et le témoin de plomb d'une concentration bien définie.

- **Préparation d'acide chlorhydrique R1**

On Pèse 70g d'HCl dans une fiole jaugée, on complète avec l'eau distillée jusqu'à 100ml.

- **Préparation d'ammoniaque diluée**

Contient au minimum 170 g/l et au maximum 180 g/l gaz ammoniac NH_3 (M. 17,03).

On prélève 67 g d'ammoniaque concentrée R et on complète à 100 ml par de l'eau distillée.

- **Préparation de la solution tampon pH=3.5**

On mélange 25g d'acétate d'ammonium avec 25ml d'eau distillée puis on ajoute 38ml d'acide chlorhydrique R1

La mesure du pH doit être égale à 3,5, on ajuste par l'ajout si nécessaire l'acide chlorhydrique dilué R ou l'ammoniaque dilué et on complète par l'eau distillée jusqu'à 100ml.

- **Préparation du réactif Thioacétamide**

Le réactif Thioacétamide est préparé immédiatement avant l'utilisation, en milieu basique (NaOH), 20ml glycérol + 15ml NaOH 1M+ 5ml H₂O

On laisse le mélange préparé chauffer au bain marie (100°C) jusqu'à dissolution.

- **Préparation de la solution témoin 2ppm en Pb**

Diluez la solution à 10 ppm de plomb (Pb) R au 2ppm avec de l'eau distillée immédiatement avant l'emploi (**figure21**).

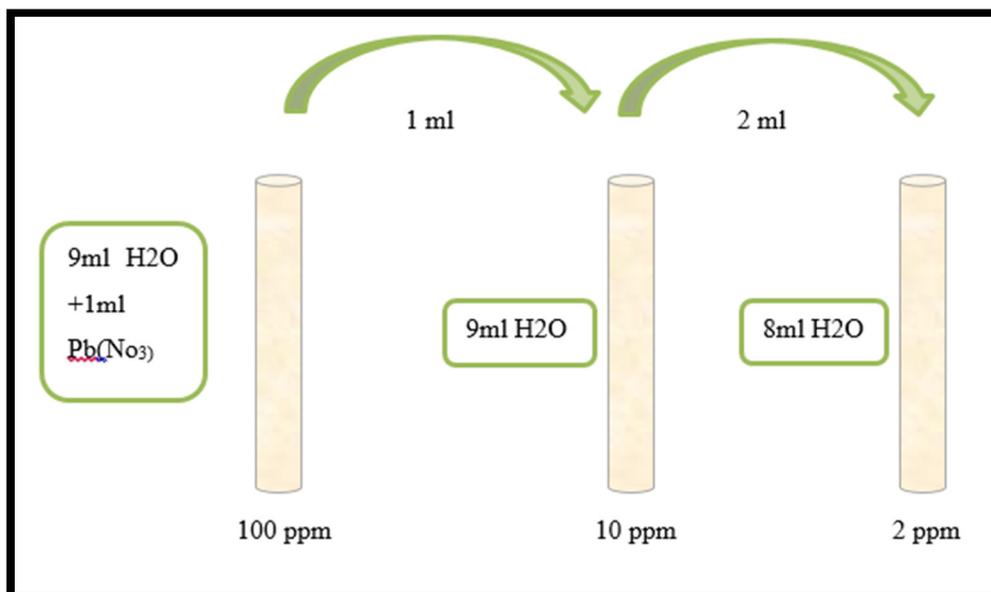


Figure (21) : Préparation de la solution témoin 2 ppm en Pb.

- **Préparation de la solution à examiner**

2g de la PEG400 en solution a été dilué par l'eau distillée jusqu'à 20 ml.

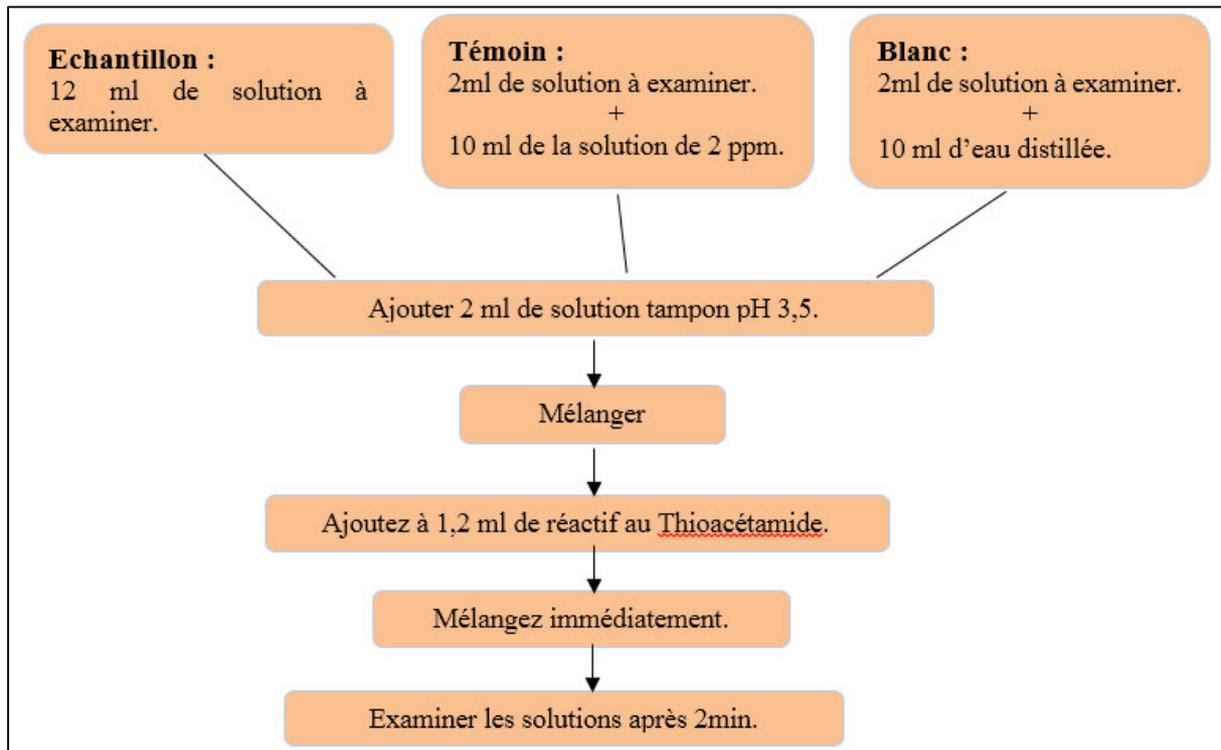


Figure (22) : Schéma récapitulatif du test des métaux lourds dans l'excipient PEG400.

1.1.2.4 La teneur en eau

Le dosage d'eau dans l'excipient suivant la méthode KARL-FISCHER :

Le réactif de Karl-Fischer (titrant) est composé de diiode et de dioxyde de soufre (I_2+SO_2).

En présence d'eau le diiode est réduite par le dioxyde de soufre dans une solution constituée de méthanol et d'une base suivant la réaction :



2,4 g de PEG 400 ont été introduits dans un godet contenant le méthanol puis le dosage se fait automatiquement par le titrateur. La teneur en eau a été affichée sur le potentiomètre Karl Fischer (KF).



Figure (23) : Potentiomètre.

1.2 Analyse physico-chimique de l'eau purifié

Ce travail a été réalisé afin de garantir que la qualité de l'eau purifiée utilisée pour la production est convenablement contrôlée. Pour cela plusieurs essais ont été effectués sur des d'échantillons d'eau purifiée.

1.2.1 La conductivité

Le principe de la conductivité électrique est basé sur la mesure de la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm^2 de surface et séparées l'une de l'autre de 1 cm.

La conductivité d'eau a été mesurée par le conductimètre (METTLER TOLEDO SEVNEASY) (figure24).



Figure (24) : Le conductimètre (METTLER TOLEDO SEVNEASY)

L'électrode de conductimètre a été plongée dans un bécher contenant l'eau

La lecture se fait directement sur l'afficheur du conductimètre à 20°C .

1.2.2 Test des substances oxydables

Pendant longtemps ce test était le seul essai qui pouvait tenter de prouver l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau pour l'usage pharmaceutique. Ensuite, l'essai de carbone organique total semblait remplacer complètement cet essai.

- **Méthode de test**

Dans un bécher on mélange 100ml d'eau et 10ml de l'acide sulfurique diluer R (H_2SO_4) puis en ajoute 0,1ml de KMnO_4 . Le mélange obtenu est chauffé à ébullition pendant 5 min. Si la solution reste légèrement rose après ébullition, donc elle est conforme et le test est validé.

1.2.3 Les métaux lourds

- **Préparation de la solution témoin 1 ppm en (Pb) :**

Selon la pharmacopée 4^{ème} édition : on prépare les dilutions : 1ppm, 10ppm, 100ppm

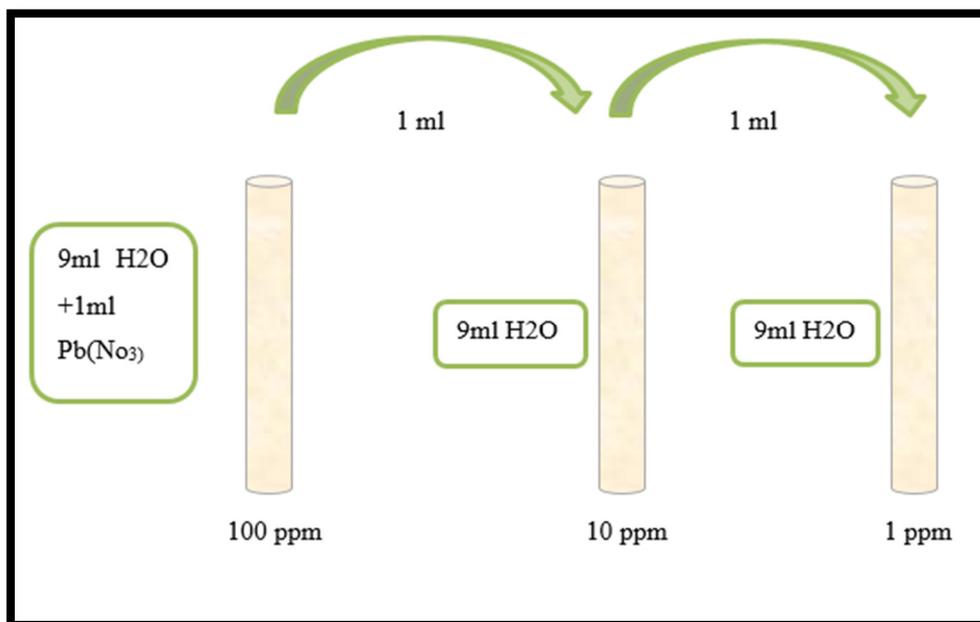


Figure (25) : Préparation de la solution témoin 1 ppm en Pb.

- **Préparation de l'essai A :**

0,15 ml d'acide nitrique 0,1 M ont été ajoutés à 100 ml d'eau purifié le mélange obtenu est chauffé au bain-marie dans une capsule de verre jusqu'à réduction du volume à 20 ml (la solution concentrée).

- **Mode opératoire :**

Trois solutions ont été préparées :

Tube A : échantillon : 12 ml de l'essai A + 2ml du tampon + 1,2ml du réactif Thioacétamide

Tube B : le blanc : 2ml de l'essai A + 2ml tampon + 10ml eau distillée + 0,075ml d'acide nitrique + 1,2 du réactif Thioacétamide.

Tube C : le témoin : 2ml de l'essai A + 2ml tampon + 0,075 acide nitrique + 10ml de la solution 1ppm + 1,2 du réactif Thioacétamide

L'examen des solutions se fait après 2 min à l'abri de la lumière.

1.3 Contrôle du produit isobutaline semi-fini (avant le conditionnement)

Les contrôles de qualité en cours de fabrication consistent à suivre et vérifier le cycle de production industriel d'ISOBUTALINE® du lot TR-02B20 aboutissant à un produit fini qui répond aux exigences du dossier techniques de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

1.3.1 Dosage du principe actif la terbutaline sulfate par HPLC

Ce test a été réalisé par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) dans le but d'identifier la molécule du principe actif, afin de s'assurer que la molécule est identique à la molécule de référence (terbutaline de sulfate SCR).



Figure (26) : La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)

- **Réactifs :**

- ✓ KH_2PO_4 à 0,025M PH $6,0 \pm 0,2$
- ✓ Acétonitrile pour HPLC
- ✓ Eau déminéralisée

- **Matériel :**

- ✓ HPLC shimadzu.
- ✓ Détecteur à barrette d'iode.
- ✓ Injecteur rhéodyne à boucle de 20 μL .

- **Conditions chromatographiques :**

- ✓ Colonne ODS (5 μm ,25 cm x 4,5 mm)
- ✓ Solvants :
 - Acétonitrile 10 %
 - KH_2PO_4 à 0.025 M (PH 6 ,0 \pm 0,2 ajustez avec du potassium hydroxyde) 90%
- ✓ Débit : 1ml / min.
- ✓ Détecteur : à 288nm.
- ✓ Volume injecté : 20 μL
- ✓ La phase stationnaire : apolaire \longrightarrow gel de silice.
- ✓ La phase mobile : 2 solvants \longrightarrow eau + Acétonitrile (éluant).

- **Mode opératoire :**

- a) **Préparation des solutions :**

- **La solution de rinçage de la colonne :**

On met dans une fiole de 250 ml 175ml de l'Acétonitrile et on complète le volume jusqu'à 250 ml avec de l'eau purifié (deminéralisée).

- **La solution de rinçage de la pompe :**

Dans une fiole de 250 ml on met 25ml de l'Acétonitrile et on complète le volume jusqu'à 250 ml avec de l'eau purifié (deminéralisée).

- **Solution de conservation de la colonne :** (pour augmenter la durée de vie de la colonne) solvant organique (méthanol)

- **La préparation de l'échantillon injecté : (produit semi fini dilué)**

On introduit 10ml de sirop dans une fiole de 50ml et on complète le volume avec l'eau purifié
On filtre la solution à l'aide d'une seringue (micro filtre) puis on élimine les bulles d'air dans un bain ultrason.

- b) **Préparation de la phase mobile**

Tampon 90% + solvants (Acétonitrile) 10%

- **Préparation du tampon**

Dans une fiole de 250 ml on mélange 20mg de KH_2PO_4 (0,025) avec 200ml d'eau.

Le pH de tampon est 4,46 .

Pour calibrer le pH du tampon on ajoute une base (KOH 0.025M) par micropipette jusqu'à 6 (le soluté dissout dans pH=6) selon le protocole.

On verse dans une fiole de 250ml et on complète par l'eau purifiée.

- Le solvant : on prélève 28 ml d'Acétonitrile (10%)

Mélanger les deux préparations (tampon et solvant) dans un ballon et agiter sur un agitateur chauffant.

-filtration sous vide de la phase mobile (pour éliminer les impuretés)

-ultra son (élimination des bulles d'air)

- **Préparation du standard**

On met dans une fiole de 250 ml 30g de principe actif (terbutaline sulfate) et on complète le volume avec l'eau purifié.

Les solutions préparées ont été filtrées, puis éliminées des bulles d'air dans un bain ultrason et enfin Placées dans HPLC pour l'analyse

- c) **Démarrage de l'analyse**

- purger : pour éliminer les bulles d'air,
- arrêter la purge
- Equilibrez la colonne avec la phase mobile et le débit indiqués, à température ambiante, jusqu'à obtention d'une ligne de base stable.
- Programmation des injections (3 injections de l'échantillon et 3 du standard), l'intervalle entre les injections (8min) selon la pharmacopée.
- rincer la boucle et la seringue à l'eau ultra pure (avant le changement vers l'échantillon)
- le volume de l'injection 20ul (on répète plusieurs fois)
- séquence : obtention surface d'aire par rapport à un seul pic.
- obtention de 3 graphes chaque un appartient à une injection d'échantillon.

1.3.2 Identification du conservateur Méthyleparaben par CCM

C'est une détermination qualitative des agents conservateurs dans ISOBUTALINE Solution buvable. Identification du conservateur par CCM (Chromatographie sur couche mince), se déroule en quatre étapes :

a) Préparation de la cuve

Une cuve de chromatographie se compose de la cuve et d'un couvercle (**figure27**). Le couvercle sert à éviter l'évaporation du solvant et à réaliser la CCM en atmosphère saturée :

Préparation de la phase mobile en respectant les proportions (un mélange hexane-Ether éthylique (40 : 60)), on Place la phase mobile dans la cuve et on ferme le couvercle.

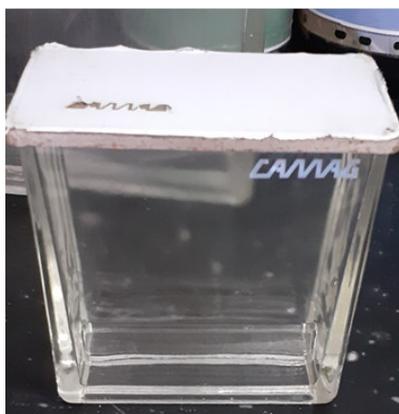


Figure (27) : La cuve de CCM.

b) Préparation de la plaque de silice

On découpe une plaque aux dimensions souhaitées.

On trace au crayon un trait à 1 cm du bas de la plaque, Sur ce trait on trace 2 petits points à 1 cm de distance et on identifie chaque point (échantillon et méthyle parabène).

c) Elution**• Préparation des solutions****Solution 1 :**

Dilution : 50 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sont dissous dans 100 ml d'un mélange eau-acétone (50:50)

Solution 2 :

Dilution : 20ml de Solution buvable sont bien agités avec 30 ml de mélange eau-acétone (50:50) et seront filtrés.

On dépose 05 μ l de chaque solution (1 et 2) par une micro seringue sur la plaque.

Séchage de la plaque au four pendant 30min.

On Place la plaque dans la cuve, on ferme et laisse l'éluant diffuser.

L'éluant est terminée lorsque le front d'éluant est arrivé à 1 cm du haut de la plaque.

On fait sortir la plaque et rapidement on trace au crayon le front de l'éluant

Enfin on laisse sécher sous l'hôte chimique (**figure28**).

La plaque est observée sous une lampe UV à 254 nm (**figure29**).



Figure (28) : Hôte chimique.



Figure (29) : Spectrophotomètre UV.

1.3.3 Aspect

On introduit dans un bécher un volume d'échantillon et on vérifie son aspect avec oeil nu sous la lumière directe.

1.3.4 Mesure de densité

C'est la masse volumique de la substance sur la masse volumique du corps de référence à 20°C.

Mesure de densité d'échantillon par pycnomètre (**figure30**), selon les étapes suivantes :



Figure (30) : Le pycnomètre.

Sur une balance de précision, on pèse :

- Le pycnomètre vide et sec, on tare son poids.
- Le pycnomètre rempli d'eau, jusqu'au trait de jauge.
- Le pycnomètre rempli de sirop, jusqu'au trait de jauge.
- On noter les résultats.

1.3.5 Mesure de PH

On utilise un PH mètre **mettlertoledoseveneasy** :



Figure (31) : pH-mètre.

Avant l'utilisation, calibration :

Rincer avec ED et essuie avec du papier, appuyer sur CAL et immerger dans une solution tampon 7 puis cal et immerger dans pH=4. Après appuyer Read pour mesurer.

Immerger la sonde dans le produit, après stabilisation noter les pH et comparer avec des références.

1.4 Contrôle physico-chimique de l'Isobutaline (produit fini)

Après le conditionnement du sirop ISOBUTALINE®, une série de test a été effectuée

Afin d'évaluer certaines qualités très importante à savoir ; les tests organoleptiques, mesure de pH, densité et le volume moyenne.

1.4.1 Caractère organoleptique

Le contrôle du caractère organoleptique est nécessaire pour chaque lot de production. Il est utilisé pour qualifier une substance qui favorise l'excitation d'un récepteur sensoriel. Ainsi le goût, la texture, l'odeur ou encore l'aspect visuel.

1.4.2 Mesure du PH

Après étalonnage du PH mètre la mesure du PH est effectuée sur notre échantillon de sirop.

1.4.3 Mesure de la densité

Mesure de densité des 8 échantillons (4 échantillons de chaque cuve) d'ISOBUTALINE® par densimètre de type KEM DA 100 :



Figure (32) : Densimètre.

- Allumer le densimètre, et attendre jusqu'à stabilisation à 20c°.
- Calibration.
- Injection du 1^{er} échantillon d'ISOBUTALINE® par seringue et appuyer mesure.
- Le résultat s'affiche.
- Répéter pour le reste des échantillons.

1.4.4 Mesure de volume

On verse chaque échantillon dans une éprouvette et on compare avec le volume noté sur l'emballage (150 ml).

2 Contrôle microbiologique d'ISOBUTALINE® 150ml

Le contrôle microbiologique d'ISOBUTALINE® a été effectué sur l'eau purifiée et le produit fini.

Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies totaux, le dénombrement des moisissures et levure ainsi que la recherche spécifique d'*Escherichia coli*, afin d'assurer une bonne qualité hygiénique et éviter le danger des contaminations microbiennes.

L'analyse microbiologique se fait en respectant les bonnes pratiques d'hygiène et en utilisant des instruments propres et stériles pour l'obtention d'un produit de bonne qualité microbiologique.

2.1 Analyse microbiologique de l'eau purifiée

Cette analyse a été effectuée dans le but de garantir que le nombre de germes microbiens contenant dans l'eau purifiée utilisée pour la production est convenablement contrôlé.

L'échantillon d'eau purifiée a été prélevé dans des flacons stériles, son contrôle se fait par filtration par membrane dont les pores des membranes est de diamètre 0.45µm.

➤ Mode opératoire :

- 1-Désinfection des surfaces et instruments.
- 2-Pomper.
- 3-Allumer la hotte microbiologique.
- 4-Enfiler des gants stériles.
- 5-Rinçage des entonnoirs de filtration par l'eau physiologique.
- 6-Pomper.
- 7-Enlever les entonnoirs et placer le filtre quadrillé.
- 8-Mettre en marche la pompe.
- 9-Placer les entonnoirs sur le support et déposer 10ml d'échantillon à l'aide d'une pipette.
- 10-Mettre la rampe en position 6H pour que l'échantillon sera filtré.
- 11-Laver les filtres par l'eau physiologique.
- 12-Arrêter la pompe.
- 13-Coulé les boîtes de pétri (identifié) par le milieu Reasoner's 2A Agar (R2A).
- 14-Déposer la membrane sur le milieu à l'aide d'une pince.
- 15-Incuber les boîtes pendant 5 jours à 30-35c°.

*Faire un essai blanc en suivant les mêmes étapes précédentes sans échantillon.

2.2 Analyse microbiologique du produit fini

L'analyse microbiologique du produit fini nécessite la préparation de la dilution suivante :

1ml d'ISOBUTALINE ® a été mélangé avec 9 ml du tampon peptoné au chlorure de sodium pH 7 (TSE). Le mélange obtenu a été homogénéisé en agitant au vortex pendant 30 secondes.

La dilution sera utilisée pour le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, dénombrement de moisissures et levures, ainsi la recherche d'*Escherichia coli*.

2.2.1 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

1 ml de la dilution préparée précédemment a été ensemencée en profondeur dans une boîte de pétri contenant le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA).

L'incubation été faite à 34°C pendant cinq jours.

Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées à l'aide du compteur de colonies.

2.2.2 Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)

1 ml de l'échantillon a été ensemencée en profondeur dans une boîte de pétri contenant le milieu Sabouraud Dextrosé Agar (SDA).

L'incubation a été faite à 23°C pendant sept jours.

Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées à l'aide du compteur de colonies.

2.2.3 Préparations des milieux de culture

• Milieu gélosé de Reasoner's 2A Agar R2A

Protéase peptone	0,50g
Pyruvate de sodium	0,30g
Extrait de levure	0,50g
Phosphate de dipotassium	0,30g
Hydrolysate acide de caséine	0,50g
Sulfate de magnésium	0,05g
Glucose	0,50g
Agar	15,00g
Amidon	0,50g

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation.

• **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja TSA**

Peptone pancréatique de caséine 15,0 g

Peptone papaique de soja 5,0 g

Chlorure de sodium 5,0 g

Gélose 1,0 g

Eau purifiée 1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation.

• **Milieu sabouraud dextrosé-gélosé SDA**

Dextrose 40,0 g

Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine 10,0 g

Gélose 15,0 g

Eau purifiée 1000 ml

Le pH est ajusté à 5,6 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation.

• **Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja TSB**

Peptone pancréatique de caséine 17,0 g

Peptone papaique de soja 3,0 g

Chlorure de sodium 4,3 g

Phosphate dipotassique 2,5 g

Glucose monohydraté 2,5 g

Eau purifiée 1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25°C après stérilisation.

• Milieu liquide de MacConKey MCB

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20,0 g
Lactose monohydraté	10,0 g
Bile de boeuf déshydraté	5,0 g
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 ml

Le pH est ajusté à 7,3 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation.

• Milieu gélosé de MacConKey MCA

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

Le pH est ajusté à 7,1 +/- 0,2 à 25 °C après stérilisation.

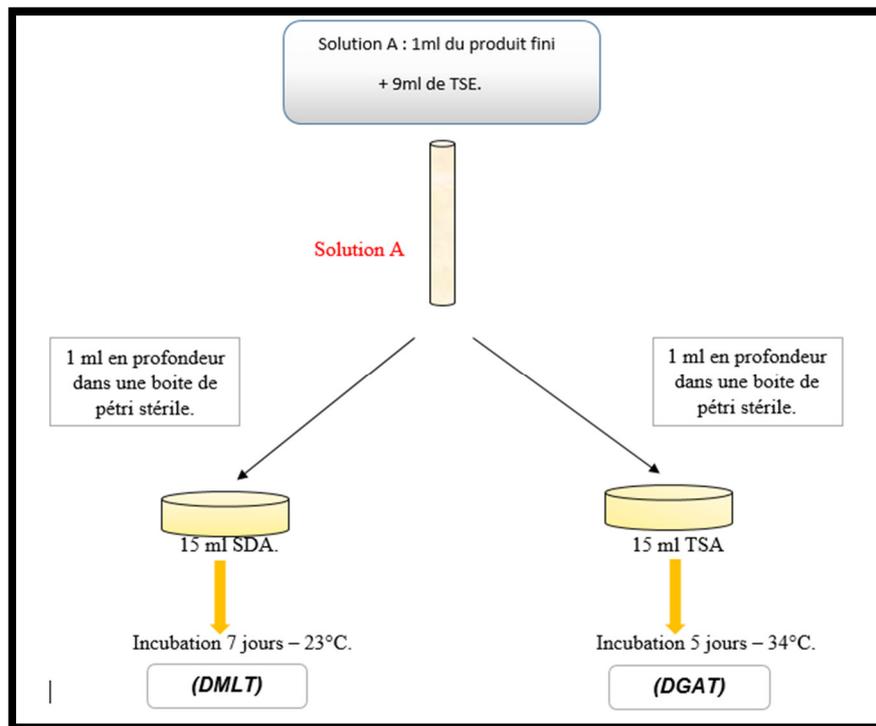


Figure (33) : Schéma de dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT) et de dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) dans l'ISOBUTALINE 150ml.

Essai blanc : un essai blanc a été effectué, il suffit de couler chaque milieu (SDA et TSA) dans une boîte de pétri stérile et vide puis l'incuber dans les mêmes conditions de DMLT et DGAT respectivement.

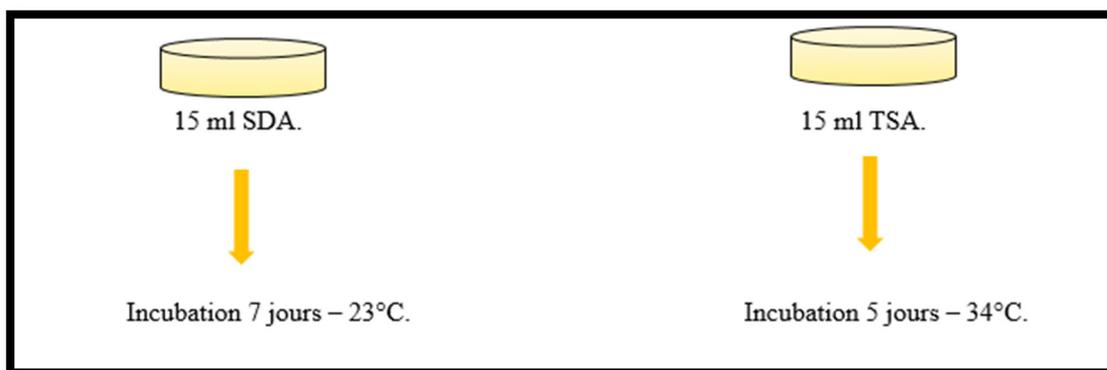


Figure (34) : L'essai blanc pour les milieux (SDA et TSA).

2.2.4 Recherche d'*Escherichiacoli*

Pour rechercher le germe pathogène *Escherichiacoli*, 1ml de l'échantillon a été transférées dans 9 ml du milieu d'enrichissement Bouillon Tryptone Soja (TSB) l'et l'incubées a été faite à 31°C pendant 24h.

Ensuite, 1ml de l'inoculum a été transféré à 9 ml du milieu MacConkeybouillon(MCB) et incubé à 43°C pendant 48h.

Après la période d'incubation, un ensemencement en profondeur a été réalisé dans une boîte de Pétri, contenant le milieu MacConkey agar (MCA).

L'incubation a été faite à 43°C pendant 72h. La présence possible d'*Escherichiacoli* est indiquée par la croissance de colonies rouge entourées d'un halo.

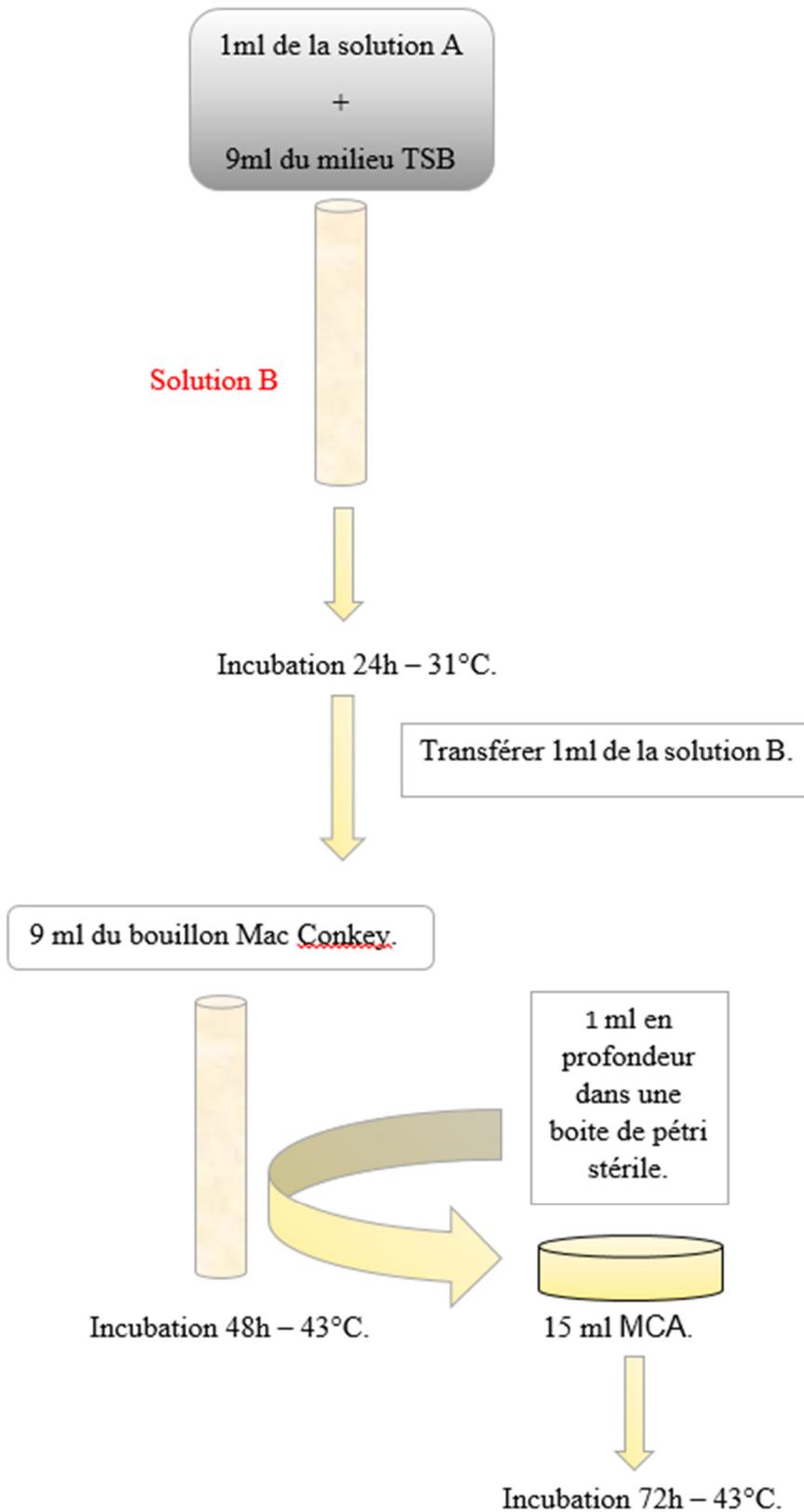


Figure (35) : Recherche d'Escherichia coli dans l'ISOBUTALINE® 150ml.

Essai blanc : il suffit de couler le milieu MCA dans une boîte de pétri stérile et vide puis l'incuber dans les mêmes conditions d'Escherichia. Coli.

Chapitre III
Résultats et discussion

1 Résultats et discussion

Le présent travail porte sur le suivi de toutes les étapes de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique du sirop ISOBUTALINE ® 150 ml, dans le but de confirmer sa qualité aux normes de la Pharmacopée Européenne 4ème édition.

1.1 Contrôle physico-chimique d'ISOBUTALINE ® 150ml

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec la norme de la pharmacopée européenne 4ème édition, afin de déterminer la conformité d'ISOBUTALINE ®.

1.1.1 Contrôle physico-chimique de la matière première

1.1.1.1 Principe actif (terbutaline de sulfate)

➤ Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Le spectre infrarouge relatif au principe actif(**figure36**) présente des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (SCR).

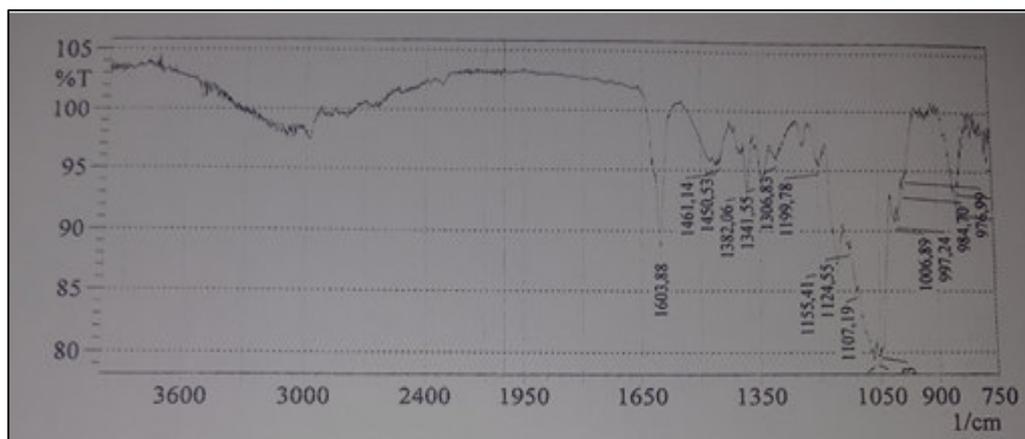


Figure (36) : Spectre Infrarouge de Terbutaline de sulfate

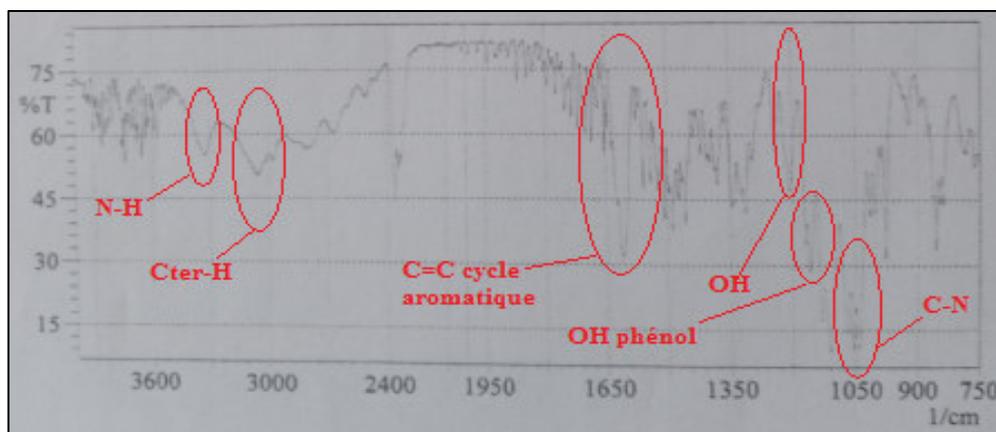


Figure (37) : Spectre Infrarouge de SCR Terbutaline de sulfate.

D'après la (**figure37**), la bande d'absorption observée à 3350 cm^{-1} , représente le groupement fonctionnel amine secondaire $\nu_{\text{N-H}}$.

La bande observée à 1050 cm^{-1} représente la vibration de la liaison $\nu_{\text{C-N}}$.

La bande observée près de 1120 cm^{-1} correspond au groupement fonctionnel OH secondaire $\delta_{\text{O-H}}$.

Une bande est observée à 3050 cm^{-1} indique la présence de groupement alcane $\nu_{\text{C-H}}$.

Les vibrations des liaisons C=C du cycle aromatique sont représentées par les bandes situées à l'intervalle $1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$.

Le groupement phénol est représenté par la bande située à 1200 cm^{-1} .

L'analyse des résultats obtenus montre que le principe actif (Terbutaline de sulfate) est pur et conforme par rapport aux normes de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition.

1.1.1.2 Excipient : MACROGOL « PEG400 »

Polyéthylène glycol 400 du lot 30010626 a été analysé pour déterminer leur conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

➤ Identification

Pour l'identification d'excipient plusieurs essais ont été effectués, les résultats sont illustrés dans le (**Tableau5**) :

Tableau (5) : Résultats d'identification d'excipient PEG400 du lot 30010626.

Essai	Résultat	Normes		Conformité
Couleur	Transparent	Légèrement Jaune		Conforme
La viscosité	111 mPa.s à 21,4 °C	105 -130 mPa.s à 21,4 °C		Conforme
Métaux lourds	Transparent	Témoin	Blanc	Conforme
		Légèrement brune	Transparent	
La teneur en eau	0,2 %	<2%		Conforme

D'après les résultats obtenus, l'échantillon lot 30010626 ne contient pas des impuretés et il est conforme par rapport aux normes de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition.

1.1.1.3 Eau purifiée

Les résultats des essais physico-chimiques d'eau purifiée sont présentés dans le (Tableau6) :

Tableau (6) : Essais physico-chimiques d'eau purifiée.

Tests	Résultat	Normes	Conformité
Substance oxydable	couleur rose	Couleur rose	Conformité
Conductivité	2,88 $\mu\text{S. cm}^{-1}$ à 20°C	$\leq 4,3 \mu\text{S. cm}^{-1}$ à 20°C	Conforme
Métaux lourds	Echantillon :	Témoin :	Coloration de l'échantillon moine intense que le témoin
	Transparent	légèrement brun	



Figure (38) : Résultat d'essai des substances oxydables.

Tous les essais sont conformes à la norme pharmacopée européenne version en vigueur, donc il peut être utilisé pour la production.

1.1.2 Contrôle physico-chimique du produit semi fini

1.1.2.1 Dosage du principe actif (Terbutaline de sulfate)

Ce contrôle consiste à doser le principe actif présent dans l'échantillon du produit semi-fini, les figures(39et40) présentent les chromatogrammes obtenus après injection de la solution standard et sirop. L'analyse des chromatogrammes montre un même temps de rétention d'environ 6,6 minutes pour la solution standard et la solution sirop. En outre, le Chromatogramme de sirop ne montre aucun autre pic, d'où la pureté est 100% du PA dans le sirop produit fini.

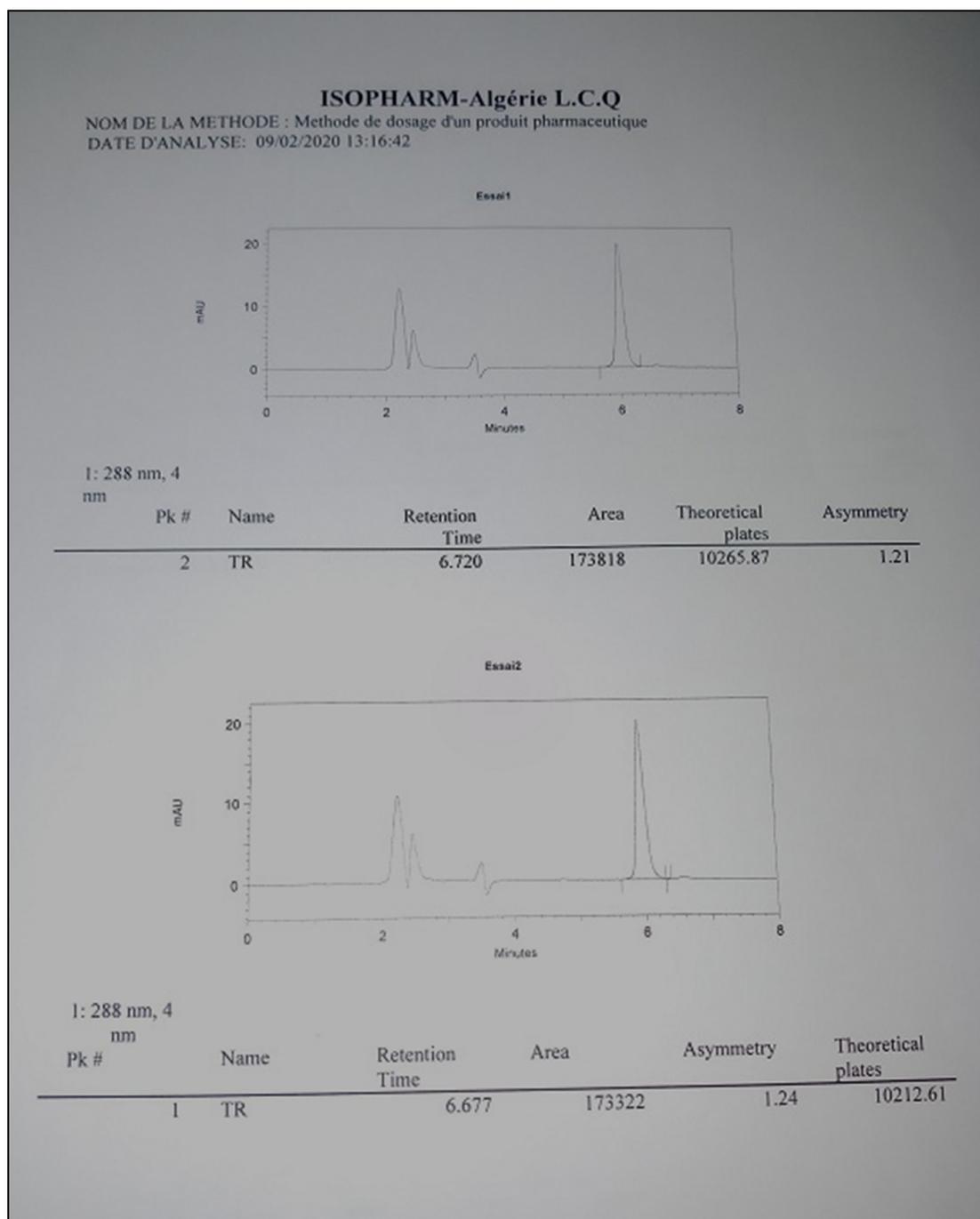


Figure (39) : les chromatogrammes obtenus après 1^{ère} et 2^{ème} injection du produit semi-fini.

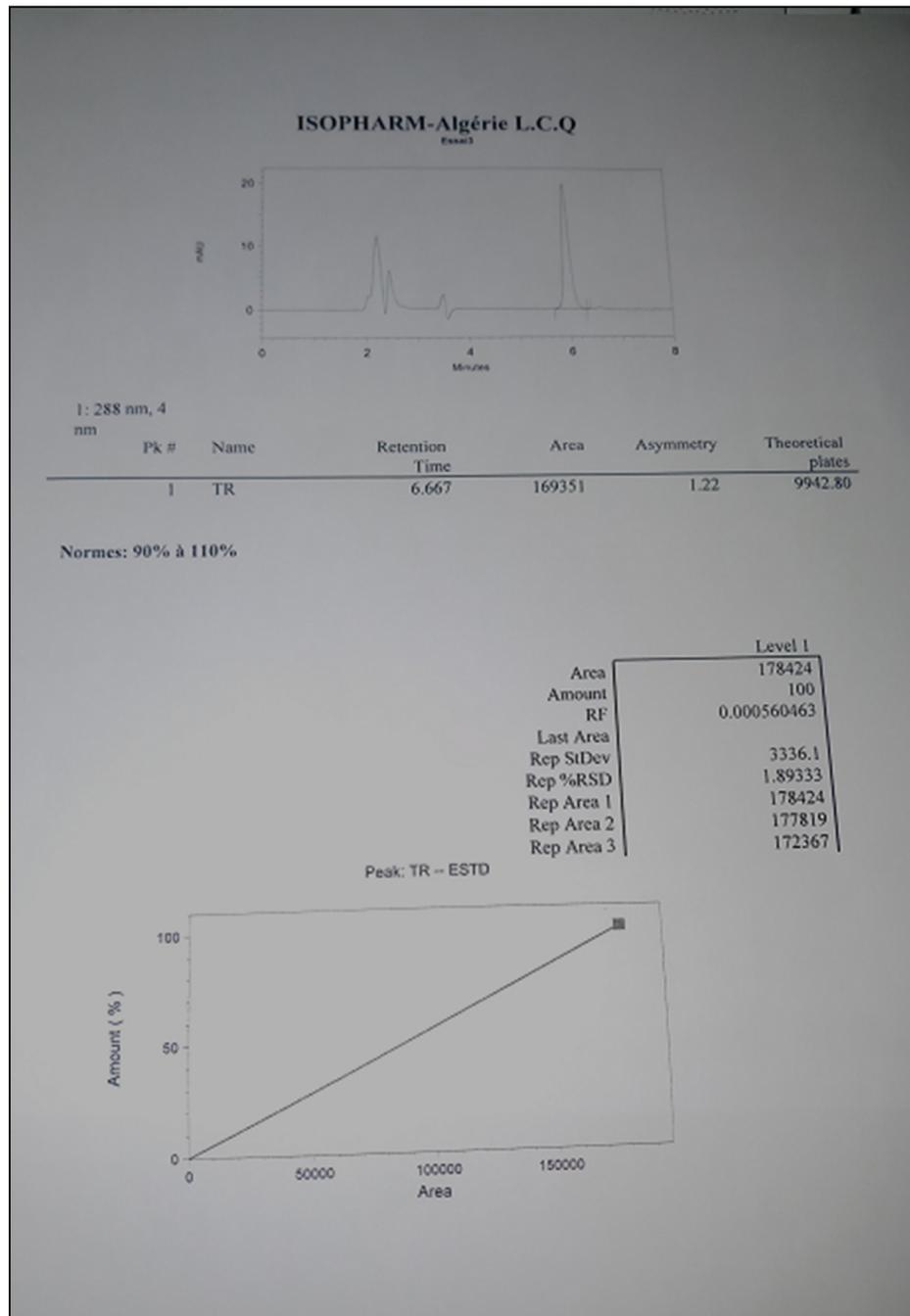


Figure (40) : le chromatogramme obtenu après 3^{ème} injection du produit semi-fini et les aires du standard.

➤ **Analyse quantitative**

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) lors du dosage de PA par HPLC sont rassemblés dans le **(Tableau7)**.

Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour l'essai et le standard

Tableau (7) : Dosage de la terbutaline de sulfate (PA) par l’HPLC.

	Répétabilité	Temps de rétention (min)	Temps de rétention moyen	Surface	Moyenne des surfaces
Standard	Injection 1	6,678	6,682	178424	176203,33
	Injection 2	6,702		177819	
	Injection 3	6,665		172367	
Essai	Injection 1	6,720	6,688	173818	172163,66
	Injection 2	6,677		173322	
	Injection 3	6,667		169351	

Spécification : La teneur en principe actif doit être comprise entre 90% et 110%

$$\% = \frac{\text{moyenne des surfaces de l'échantillon} \times 100}{\text{moyenne des surfaces du standard}}$$

$$\% = \frac{172163,66 \times 100}{176203,33} = 97,70\%$$

D’après le calcul, la teneur en principe actif est de 97,70%, ce résultat est conforme par rapport à la norme indiquée dans la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition.

1.1.2.2 Identification du conservateur par Chromatographie sur Couche Mince CCM

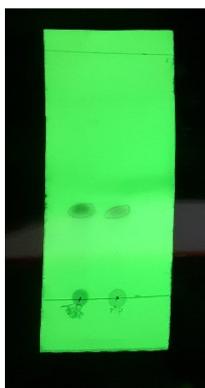


Figure (41): La plaque de CCM pour le produit semi fini.

La révélation sous U.V (**figure41**) montre la présence de deux spots de la même hauteur et de la même intensité, ce qui indique que la solution 2 correspond à la solution 1 (référence).

Donc cet essai confirme l'identité du conservateur (Méthyleparaben).

1.1.2.3 Essais

Les résultats obtenus des essais effectués sur le produit semi fini sont illustrés dans le (**Tableau8**) :

Tableau (8) : essais sur le produit semi-fini.

Essais	Lecture	Normes	Conformité
Aspect (couleur...)	Légèrement jaune	Légèrement jaune	Conforme
pH	3,60	[2.20-3.80]	
Densité	1,16	[1.15 - 1.25]	

Les résultats obtenus montrent que le produit semi fini répond aux normes de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition.

1.1.3 Contrôle physico-chimique d'ISOBUTALINE ®150 ml (produit fini)

Les résultats des tests d'ISOBUTALINE® sont présentés dans le (**Tableau9**) :

Tableau (9) : Tests du produit fini ISOBUTALINE® 150ml.

Teste	Résultat	Norme	Conformité
Caractère organoleptique	Solution claire limpide, incolore à légèrement jaunâtre, saveur douce, gout agréable, odeur banane.	Solution claire limpide, incolore à légèrement jaunâtre, saveur douce, gout agréable, odeur banane.	Conforme
pH moyen	3,6 à 23,7°C	2,20-3,80 à 23,7°C	Conforme
Densité moyenne	1,145 à 20°C	1,100-1,160 à 20°C	Conforme
Volume moyen	151 ml	146 -154 ml	Conforme

Le tableau ci-dessus montre que l'ISOBUTALINE® 150ml est conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition.

1.2 Control microbiologique d'ISOBUTALINE® 150 ml

1.2.1 Contrôle microbiologique d'eau purifiée

Le dénombrement microbien est inférieur à 100 UFC/ml dans l'échantillon.

Ce qui confirme que l'eau purifiée est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

1.2.2 Contrôle microbiologique du produit fini

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini ISOBUTALINE® 150ml sont présentés dans le (Tableau10) :

Tableau (10) : Analyses microbiologiques du produit ISOBUTALINE® 150ml.

Analyses	Résultats	Normes
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux	00 UFC/ml	≤10 UFC/ml
Dénombrement des levures et moisissures totales	00 UFC/ml	≤100UFC/ml
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence /ml	Absence /ml

Le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux et des levures et moisissures totales, montre une absence totale des colonies sur le milieu TSA et le milieu SDA.

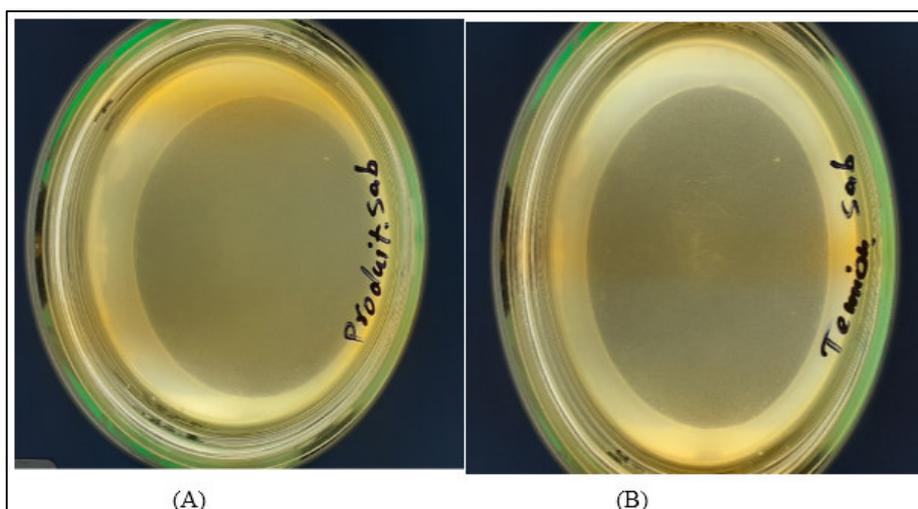


Figure (42) : Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux,(A) :produit fini ;(B) : Témoin.

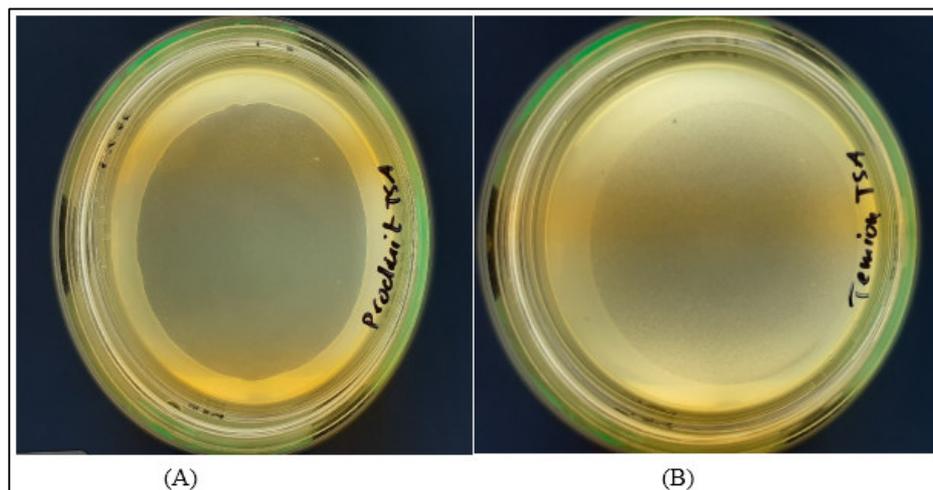


Figure (43) : Dénombrement des levures et moisissures totales ; (A) : produit fini ; (B) : Témoin.

L'absence totale des colonies rouge sur milieu MacConKey indique l'absence totale d'*Escherichia coli* dans le produit.

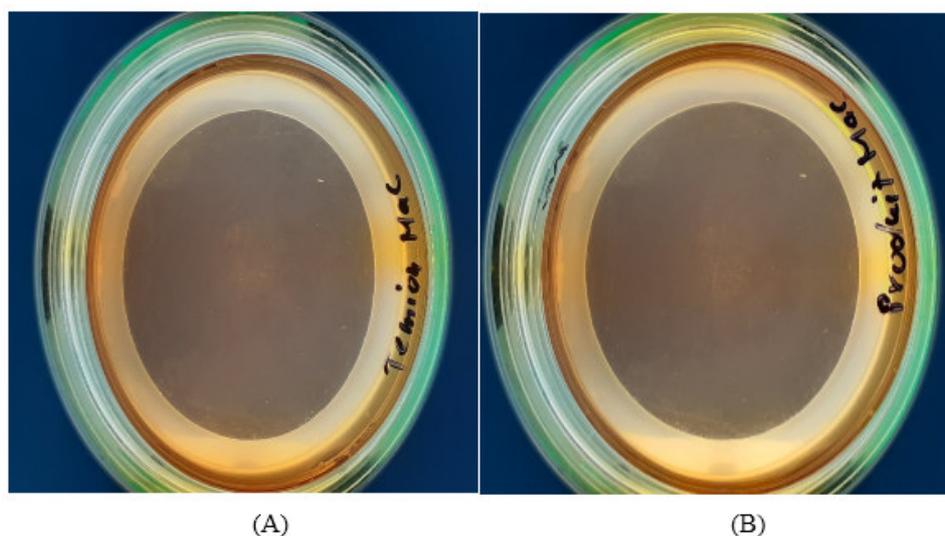


Figure (44) : Recherche d'*Escherichia coli* ; (A) : produit fini ; (B) : témoin.

Ces résultats répondent aux normes exigées par la pharmacopée européenne 4^{ème} édition, donc l'ISOBUTALINE ® est conforme.

Conclusion

Conclusion

Dans cette étude, nous avons effectué différentes analyses physicochimiques et microbiologiques réalisées au sein du laboratoire de contrôle ISOPHARM dont le but d'assurer la conformité de toutes les substances testées (principe actif et excipients) d'ISOBUTALINE® 30mg/100ml avec les normes de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

Dans une première partie nous avons effectué l'identification du principe actif (terbutaline de sulfate) par spectrophotométrie d'absorption par IR et l'identification de deux excipients (PEG400 et eau purifiée) par des essais physico-chimiques tel que la teneur en eau, mesure de viscosité, métaux lourds, conductivité et substances oxydables...

Dans la deuxième partie, nous avons vérifié la teneur en PA et la présence du conservateur (Méthyleparaben) dans le produit semi fini par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et chromatographie sur couche mince (CCM) respectivement ainsi la mesure du pH, densité et la vérification d'aspect. Ce qui confirme la présence du PA et conservateur en produit semi fini.

En dernier, dans le but d'assurer la qualité physico-chimique du produit fini, plusieurs analyses ont été réalisées à savoir : les caractères organoleptiques (odeur, aspect, couleur) du sirop, le pH, la densité relative à 20°C, et le volume moyen.

Par ailleurs, la qualité microbiologique de l'eau purifiée et du produit fini a été vérifiée au sein du laboratoire de microbiologie. Pour ce faire, plusieurs tests ont été réalisés dont, la filtration sur membrane d'eau purifiée, le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, le dénombrement des levures et des moisissures totales, et la recherche d'*Escherichia coli*. Les résultats obtenus indiquent l'absence totale de tous les germes, ce qui affirme la bonne qualité microbiologique de l'eau purifiée et du produit fini et sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

Tous les résultats des contrôles effectués ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 4^{ème} édition. Ce qui résume essentiellement que le produit peut être délivré aux patients sans aucun risque.

Durant notre stage au niveau d'ISOPHARM, nous avons appris que pour effectuer l'analyse des substances pharmaceutiques et pour obtenir de bons résultats il faut avoir : une bonne

Conclusion

préparation de l'échantillon, du matériel, de la référence et des réactifs, mode d'emploi de l'appareillage, étalonnage, formules pour le calcul des résultats...

Ainsi qu'il faut toujours être précis car c'est une grande responsabilité et c'est la santé humaine qui est en jeux.

Résumés

Abstract

In order to produce generic drugs of good pharmaceutical quality, the pharmaceutical industry implements more efficient methods of quality control of different substances forming this drug. The objective of this study consists in the physico-chemical and microbiological control of "ISOBUTALINE® 150ml" syrup manufactured by ISOPHARM company, Constantine, from the raw material to the finished product, to check the compliance of this medicine with the standards required by the European Pharmacopoeia 4th edition.

Our approach consists to conduct a qualitative and quantitative physico-chemical analysis to identify and dose of the chemical substances based on the physico-chemical test, analytical methods (HPLC), and spectroscopy (IR), the results obtained confirm the conformity of the substances tested with the standards required by the European Pharmacopoeia 4th edition.

The microbiological quality of the purified water and of the finished product was also investigated using membrane filtration and agar seeding. The control showed a total absence of viable total germs (DGAT and DMLT) and Escherichia coli, which confirms the good microbiological quality of the tested substances and their compliance with the standards of the European Pharmacopoeia 4th edition.

Finally, all the analyses performed during this study gave results that conformed to the standards required by the European Pharmacopoeia 4th edition as well as the technical dossier of the product. Therefore, ISOBUTALINE® 30mg/100ml syrup is a generic drug with a good pharmaceutical quality and suitable for consumption.

Key words: ISOBUTALINE, ISOPHARM, European Pharmacopoeia 4th edition, physico-chemical and microbiological quality control, active principle, quality, excipients.

ملخص

من أجل إنتاج أدوية جنيسة ذات جودة صيدلانية جيدة تقوم صناعة الأدوية بتطبيق طرق أكثر كفاءة لمراقبة جودة المواد المختلفة التي يتكون منها هذا الدواء.

تهدف هذه الدراسة إلى مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية للدواء إيزوبيتالين 150 ملل الذي ينتجه مختبر إيزوفارم قسنطينة ابتداءً من المواد الخام وصولاً إلى المنتج النهائي، وهذا من أجل التحقق من امتثاله للمعايير المطلوبة من قبل دستور الأدوية الأوروبي الطبعة الرابعة.

أتاحت التحليلات الفيزيوكيميائية النوعية والكمية تحديد ومعايرة المركبات الكيميائية المستخدمة في تصنيع شراب إيزوبيتالين باستخدام العديد من الاختبارات الفيزيوكيميائية والتحليلية (HPLC) والطيفية (IR). تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها مطابقة المواد المختبرة مع المعايير المطلوبة في الطبعة الرابعة من دستور الأدوية الأوروبي.

كما تم التحقق من الجودة الميكروبيولوجية للمياه النقية والمنتج النهائي باستخدام الترشيح الغشائي والتلقيح على وسط أجار. أظهرت المراقبة الغياب التام للجراثيم الكلية القابلة للحياة (عد الكائنات الحية المجهرية الحيوية الهوائية، تعداد الخمائر والعفن) وكذا غياب *Esherichia.Coli*، مما يؤكد الجودة الميكروبيولوجية الجيدة للمواد المختبرة وامتثالها لمعايير الإصدار الرابع من دستور الأدوية الأوروبي.

أخيراً أعطت جميع التحليلات التي تم إجراؤها خلال هذه الدراسة نتائج وفقاً للمعايير المطلوبة في الإصدار الرابع من دستور الأدوية الأوروبي بالإضافة إلى الملف الفني للمنتج لذا فإن إيزوبيتالين هو دواء جنيس له جودة دوائية جيدة ومناسب للاستهلاك.

الكلمات الرئيسية: إيزوفارم، إيزوبيتالين، دستور الأدوية الأوروبي الطبعة الرابعة، اختبار الجودة الفيزيوكيميائية و الميكروبيولوجية، المكون النشط، الجودة.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Aiache J.M, Aiache. S, Cohen. Y, Renoux. R.(2001).** Initiation à la connaissance du médicament. 4^{ème} .
- **Anonyme, 1. (2017).** Tout savoir sur la formulation d'un médicament
- <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/seconde/familles-chimiques/formulation-medicament.html>
- **Anonyme, 2. DCI ET GENERIQUE**
- http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5123.pdf
- **Anonyme, 3. (2016).** Pharmacologie. IFSI S1 ANGERS
- <https://docplayer.fr/22954478-Pharmacologie-origine-presentation-et-mode-d-administration-des-medicaments-ifs-s1-angers.html>
- **Anonyme, 4. (2018).** DR. Achour, Y. LES FORMES GALENIQUES DES MEDICAMENTS
- <https://www.studocu.com/fr/document/universite-mouloud-maameri-de-tizi-ouzou/pharmacologie/notes-de-cours/les-formes-galeniques-du-medicament/3017929/view>
- **Anonyme, 5. (2016).** physique et chimie.
- <http://webphysique.fr/forme-galenique-dun-medicament/>
- **Anonyme, 6. (2014).** LES DIFFERENTES FORMES DES MEDICAMENTS
- <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
- **Anonyme, 7. (2014).** Denis Tabler.
- https://img-3.journaldesfemmes.fr/M9lpewohqK6dSwdtZRqi7-8_jio=/910x607/smart/a7ac35415a504aea948029140f32a294/ccmcms-jdf/850228.jpg
- **Anonyme, 8. (2008).** LA QUALITE, L'ASSURANCE DE LA QUALITE ET LA CERTIFICATION.
- <http://www.codlor.com/img/fichiers/file/QUALITE/Definition.pdf>
- **Anonyme, 9.** Mettre en place une démarche qualité

- <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite>
- **Anonyme, 10. (2014).** BPL_BAUDASSE.pdf
- https://www.quares.fr/images/ecoles_precedentes/EQ2014/bpl_BAUDASSE.pdf
- **Anonyme, 11. (2015).** Contrôle microbiologique par forme pharmaceutique.
- https://www.easyfairs.com/fileadmin/groups/72/MAGHREB_PHARMA_Expo/Contrôle_microbiologique_par_forme_pharmaceutique__exigences_reglementaires_version_finale.pdf
- **Anonyme, 12. (2009).** Evaluation de la qualité microbiologique des aliments.
- https://tice.agrocampusouest.fr/pluginfile.php/29732/mod_resource/content/2/hygiene-alimentaire/html/d4e3125_d4e3594_2.html
- **Anonyme, 13. (2017).** Spectroscopie ultraviolette visible (UV-Vis)
- <https://www.jove.com/science-education/10204>
- **Anonyme, 14. (2010).** HPLC Principe et appareillage. Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen
- <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>
- **Anonyme, 15. (2018).** Principe de fonctionnement de l'HPLC.
- <https://microbenotes.com/high-performance-liquid-chromatography-hplc/>
- **Anonyme, 16.** Chromatographie sur couche mince
- <https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CCM/ccm.php>
- **Anonyme, 17.** Mesure du pH
- <http://processs.free.fr/Pages/VersionWeb.php?page=8101#menuright>
- **Anonyme, 18. (2017).** Densité des liquides, solides et gaz.
- <https://www.lachimie.fr/definitions/densite.php>
- **Anonyme, 19. Isobutaline.**
- <http://www.isopharm-algerie.com/iso/index.php/fr/produits-iso-2/branchodilatateur/39-isobutaline>
- **Anonyme, 20.**

- https://fr.wikipedia.org/wiki/Poly%C3%A9thyl%C3%A8ne_glycol
- **Amiaud, N. (2005).** Etalonnage de la méthode de dénombrement des Escherichia coli par impedancemètre. Institut Universitaire de Technologie de La Rochelle Département Génie biologique
- **ANSM. (2013).** Bonnes pratiques de fabrication.
- **Bathelot, B. (2016).** Propriétés organoleptiques.
- <https://www.definitions-marketing.com/definition/proprietes-organoleptiques/>.
- **Bouchard, J. (2009).** les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique : enjeux, défis et applications. PRESSES DE L'UNIVERSITE LAVAL
- **Brogden, R.N., Speight, T.M. et Avery, G.S. (1973).** « Terbutaline: un rapport préliminaire sur ses propriétés pharmacologiques et son efficacité thérapeutique dans l'asthme.».
- **Chaubet, J.P. (2014).** «Ifrass campus louis lareng.».
http://www.alternativeformation.fr/pluginfile.php/373/mod_resource/content/1/co/A1-Pharmacologie_web.html.
- **«Code de la santé publique.» (2020).**
- **Direction de l'Environnement. (1997).** Les Principes de L'OCDE de Bonnes pratiques de. paris, Organisation de Coopération et de Développement Economiques OLIS.
- **Gillian, C.L., Roger, A., Anik, E. (1997)** .Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication. Le Département Vaccins et produits biologiques.
- **Haichour, N. (2019).** Cours : Techniques de Contrôle Microbiologique. Université Ferhat Abbas Sétif 1 Faculté des Sciences de la Nature et De La Vie
- **Helali, A. (1994).** Pharmacologie: Fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine.
- **Holloway, K., Green, T. (2005).**«Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques: Guide pratique.».
Organisation mondiale de la Santé en collaboration avec Management Sciences for Health (Virginie, États - Unis)

WHO / EDM / PAR / 2004.1
152 p.

- **Housson, H. (2011).** matières premières pharmaceutiques.mondialisation et santé publique .académie nationale de santé.
- **Keravec, J. (2004).** Assurance qualité des médicaments. Management science for health.
- **Koissi, J.F. (2008).** Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique.
- **Larcher, C. (2016).** Techniques de dénombrement
- <http://christelle.larcher.free.fr/techniquesdenombrement.pdf>
- **LE HIR, A. (2001).** Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7^{ème} édition . paris.
- **Le Hir, A., Chaumeil, J.D. et Brossard, D. (2009).** Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. ELSEVIER/MASSON. 9^{ème} édition,
- **Mills, C.A. (2006).** «Contrôle de la qualité dans l'industrie.» L'encyclopédie canadienne.
- **MOULIN, M., COQUEREL, A. (2002).** pharmacologie. MASSON. 2^{ème} édition
- **Nanda, K., Cook, L.A., Gallo, M.F., Grimes, D.A. (2002).** «Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth.» Cochrane Database of Systematic Reviews., Issue 4. Art. No.: CD003933.
- **Pasquali, J.(1998).** «PLAN D'ASSURANCE QUALITE (PAQ) : UN OUTIL DE PARTENARIAT.». Division ST – Groupe Technical Facilities Management (ST/TFM) CERN, Genève, Suisse
- **PERRY, R.J., SMALDONE, G.C.(2009).** Effet des bronchodilatateurs sur la clairance mucociliaire chez l'adulte normal. Journal of Aerosol Medicine. VOL. 3.
- **Pharmacopée Européenne 4 ème edition .(2002).**

- **Pharmacopée Européenne . (2013).**
- **Pharmacopée Européen . (2014).**
- **Pharmacopée Européenne . (2016).**
- **Ranjeet, P.D., Nuggehally R.S et Jayachandra Babu, R. (2019).** « Utilisation du sorbitol comme excipient pharmaceutique dans les formulations actuelles - problèmes et défis pour l'absorption et la biodisponibilité des médicaments » . Développement de médicaments et pharmacie industrielle. Volume 45, Numéro 9, Pages 1421-1429
- **Rouessac, F., Rouessac, A., Cruché, F.R. (2004).** ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes .DUNOD. 6^{ème} édition .
- **ROUSE, M. (2016).** Controle qualité.
- <https://whatis.techtarget.com/fr/definition/Controle-qualite>
- **SCRIBAN, R. (1999).** Biotechnologie. Tec & Doc Lavoisier. 5^{ème} édition.
- **SERVANT, L., LE BOURDON, G., BUFFETEAU, T. (2011).** Comprendre la spectroscopie infrarouge: principes et mise en oeuvre . Institut des sciences moléculaires.
- **Soni, M.G., Taylor, S.L., Greenberg, N.A., Burdock, G.A. (2002).** «Évaluation des aspects sanitaires du méthyl paraben: une revue de la littérature publiée. Toxicologie alimentaire et chimique. Volume 40, numéro 10.» .
- **Tabler, Denis. (2014).**
- **Võsumägi ,T. (2016).** FORMES SEMI-SOLIDES.
- <http://www.synerlab.com/cdmo-services/production-pharmaceutique/semi-solides/>.
- **Walk, G. (2004).** «Assurance qualité.».
- http://promothee2004.free.fr/Documents/Assurance_Qualite.pdf.
- **Warolin, C. (1997).** «Un historique des formes galéniques :.Revue d'Histoire de la Pharmacie .».

- **Wehrlé, P. (2012).** Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique. MALOINE. 2^{ème} édition.
- **Willoquet, G., Talbert, M., Gervais, R. (2015).** Guide pharmaco chimique.
- **Willy, A.S.(1996).** Le manager, la qualité et les normes ISO. PARIS: Edition Masson.
- **Wojtkowiak, B et Chabanel, M. (1977).** Spectrochimie Moléculaire. Technique et documentation .

Nom et Prénom : GUEMRAOUI Maroua Nom et Prénom : LALOUI Rana	Date de soutenance : /
Thème : Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'ISOBUTALINE® 150ml	
<p>Résumé</p> <p>Dans le but de produire des médicaments génériques de bonne qualité pharmaceutique, l'industrie pharmaceutique met en œuvre des méthodes plus performantes de contrôle de qualité de différentes substances formant ce médicament.</p> <p>L'objectif de cette étude consiste en contrôle physico-chimique et microbiologique d'« ISOBUTALINE® 150ml» produit par l'entreprise pharmaceutique ISOPHARM Constantine., allant de la matière première jusqu'au produit fini, et ce dans le but de vérifier sa conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.</p> <p>Les analyses physico-chimiques qualitatives et quantitatives ont permis l'identification et le dosage des composés chimiques rentrant dans la fabrication du sirop ISOBUTALINE® en utilisant plusieurs essais physico-chimiques, des méthodes analytiques (HPLC) et spectroscopique (IR). Les résultats obtenus affirment la conformité des substances testées avec les normes exigées par la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.</p> <p>La qualité microbiologique de l'eau purifiée et du produit fini a également été investie en utilisant la filtration sur membrane et l'ensemencement sur milieu gélosé. Le contrôle a montré une absence totale de germes totaux viables (DGAT et DMLT) et d'<i>Escherichia coli</i>, ce qui confirme la bonne qualité microbiologique des substances testées et leur conformité avec les normes de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.</p> <p>Enfin, toutes les analyses effectuées lors de cette étude ont donné des résultats conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne 4^{ème} édition ainsi que le dossier technique du produit. Donc le sirop ISOBUTALINE® 30mg/100ml est un médicament générique qui présente une bonne qualité pharmaceutique et propre à la consommation.</p>	
<p>Mots clés : ISOBUTALINE, ISOPHARM, pharmacopée Européenne 4^{ème} édition, contrôle qualité physico-chimique et microbiologique, principe actif, qualité, excipients.</p>	
<p>Laboratoire de contrôle qualité ISOPHARM</p>	
<p>Président de jury : Mr. KACEM CHAOUCH.N Rapporteur : Mme. GHERBOUDJ.O Examinatrice : Mme. NEMOUCHI. S Maitre de stage : Mme RAMOUL.Z</p>	<p>Pr. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. Responsable contrôle qualité ISOPHARM.</p>