

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISRTÈRE DE L'ENSEGNEMENT SUPRÉIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie appliquée

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم : البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle (BAC)

Intitulé :

**Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique
d'un sirop neuroleptique « SULPUREN 0,5% »**

Date de soutenance: 13/ 07/ 2021

Présenté par :

Remita Meriem

et

Bouzaher Sana Aya

Devant le jury :

Présidente : Dr. HARZALLAH Besma

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : Dr. CHERFIA Radia

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examineur : Dr. GHERBOUDJ Ouisssem

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire 2020 - 2021

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadrant **Dr. Cherfia Radia**, enseignante au département de Biologie Appliquée, Faculté des SNV- Université FMCI, et nous voulons également lui témoigner de notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port.*

*Nos vifs remerciements vont également aux deux membres du jury Madame la présidente **Dr. Harzallah Besma**, enseignante au département de Biologie Appliquée, Faculté des SNV- Université FMCI; et Madame l'examinatrice **Dr. Gherboudj Ouissem**, enseignante au département de biologie appliquée, Faculté des SNV- Université FMCI, pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leur proposition.*

Nous tenons enfin à remercier tout particulièrement nos famille surtout nos chers parents et aussi à toute personne qui a cru en nous.

Merci...



Dédicaces

A mes chers parents : Ma mère Djamila et mon père Noureddine

A mes deux grands frères : Achraf et Ninou

A ma chère sœur : Sara

A ma grand-mère : Zoubeida

A la mémoire de mes défunts grands-parents : Abd el Hamid et Zoulikha

A toute la famille Bouzaher

A toute la famille Benkhalifa

A mes cousins et cousines

A mon adorable amie Bimo

A l'agréable et sérieuse coéquipière que j'aime et je respecte

A tous mes ami(e)s que j'aime

Un grand merci à vous tous pour votre amour et grand soutien

Sana Aya.



Dédicaces

Je dédie ce travail :

❖ *A mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel et ma gratitude pour tout ce que vous avez sacrifié pour ma construction et mon bien être.*

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien, l'amour et l'attention que vous me portez depuis mon enfance. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux et le fruit de vos sacrifices.

Puisse dieu, le très haut vous garder toujours à mes côtés.

❖ *A mes frères Seif et Ayoub qui ont été de tout temps là pour moi, fier de vous avoir dans ma vie. Je vous aime.*

A mes chers tantes et oncles, Samira, Khadidja, Kamel, Hacene, Ahmed, Mouhamed Lamine et Mouhamed Salah, que j'aime infiniment.

❖ *A mes cousines Safa, Kahina, Asma, Hounaida, Nada, Rima et Kaouthar, que je considère comme des sœurs. Merci pour tout votre amour et soutien. Je ne pourrai jamais vous exprimer l'amour sincère que j'ai pour chaque une d'entre vous.*

❖ *A mes amies Bouchra et Emma, je vous aime éternellement et j'espère vous avoir toujours dans ma vie. Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les moments de joie, d'amour et de folie qu'on a vécu ensemble. Merci d'être ce genre d'amies sur qui je peux toujours compter.*

❖ *A la mémoire de tous les membres de ma famille qui nous ont quittés trop tôt, je ne vous oublierai jamais, et j'espère vous revoir là au paradis.*

❖ *A ma partenaire dans ce travail, merci pour ta confiance et tes efforts, je te tiens tout l'amour et le respect et je te souhaite une vie pleine de sucée.*

❖ *A toutes les personnes qui me sont chers.*

Meriem.

Table des matières

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.	01
1- Revue bibliographique.	03
1.1- Médicament.	03
1.1.1- Composés d'un médicament.	03
1.1.1.1- Principe actif (PA).	03
1.1.1.2- Excipient.	03
1.1.2- Origines d'un médicament.	04
1.1.2.1- Origine naturelle.	04
1.1.2.2- Origine synthétique.	04
1.1.3- Types des médicaments.	04
1.1.3.1- Médicament princeps.	04
1.1.3.2- Médicament générique.	05
1.1.4- Nomenclature des médicaments.	05
1.1.4.1- Nom chimique.	05
1.1.4.2- Dénomination Commune Internationale (DCI).	05
1.1.4.3- Nom commercial.	05
1.1.5- Voies d'administration et formes pharmaceutiques des médicaments.	05
1.1.5.1- Voie orale	05
• Formes orales liquides.	05
• Formes orales solides (comprimés).	06
1.1.5.2- Voie parentérale « Préparations injectables ».	06
1.1.5.3- Voie rectale «Suppositoire ».	07
1.1.5.4- Voie ophtalmique «Collyre ».	07
1.1.5.5- Voie percutanée «Pommade ».	07
1.2- SULPUREN 0,5 %.	07
1.2.1- Médicaments neuroleptiques.	07

1.2.2- Anxiété.	08
1.2.3- Schizophrénie.....	08
1.2.4- Fiche technique du Sulpuren 0.5%.	08
1.2.5- Eau à usage pharmaceutique.	10
1.2.5.1- Eau purifiée (EP).....	10
1.2.5.2- Eau pour préparations injectables (EPPI).....	10
1.2.6- Fabrication du Sulpuren 0,5%.	11
1.2.7- Groupe SAIDAL.	12
1.3 - Contrôle de qualité.	12
1.3.1- Qualité.	12
1.3.2- Assurance qualité.	13
1.3.3- Contrôle physico-chimique.	13
1.3.3.1- Matériels analytiques du contrôle physico-chimique.	13
1.3.4- Contrôle microbiologique.	21
1.3.4.1- Microorganismes recherchés.	22
1.3.5- Références de la qualité d'un médicament.	24
1.3.5.1- Norme « ISO9001 ».	24
1.3.5.2- Pharmacopée européenne.	25
1.3.5.3- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).	25
1.3.5.4- Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).	25
1.3.5.5- Bonnes Pratiques de Fabrication(BPF).....	25
2- Matériel et méthodes.	26
2.1- Contrôle qualité physico-chimique.	26
2.1.1- Analyse de l'eau purifiée.	26
2.1.1.1- Aspect.	26
2.1.1.2- Conductivité.	26
2.1.1.3- Substances oxydables (réaction colorimétrique).	27
2.1.1.4- Nitrate (test semi-quantitatif).	27
2.1.2- Identification de la matière première (Sulpiride) par IR.	28
2.1.3- Analyse du produit fini.	29
2.1.3.1- Analyses primaires.	29
2.1.3.2- Identification et dosage du principe actif par UV visible.	30
2.1.3.3- Identification et dosage des conservateurs par HPLC.	30
2.2- Contrôle qualité microbiologique.	31

2.2.1- Milieux de culture utilisés.	31
2.2.2- Mode opératoire.	32
3- Résultats et discussion.	34
3.1- Contrôle qualité physico-chimique.	34
3.1.1- Analyse de l'eau purifiée.	34
3.1.1.1- Aspect.	34
3.1.1.2- Conductivité.	34
3.1.1.3- Substances oxydables (réaction colorimétrique).	34.
3.1.1.4- Nitrate (test semi-quantitatif).	35
3.1.2- Identification de la matière première (sulpiride) par IR.	36
3.1.3- Analyse du produit fini.	38
3.1.3.1- Analyses primaires.	38
3.1.3.2- Identification et dosage du principe actif par UV visible.	39
3.1.3.3- Identification et dosage des conservateurs par HPLC.	41
3.2- Contrôle qualité microbiologique.....	44
4- Conclusion et perspectives	46
5- Références bibliographiques	47

Résumés

ملخص

Abstract

Annexes

Liste des abréviations

A : Absorbance.

AgCl : Chlorure d'Argent.

AMM : Autorisation de Mise sur Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments.

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire.

BNDS : Bibliothèque National de Droit de la Santé.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire.

CE : Conductivité Electrique.

C₁₂H₁₁N : Diphényle amine.

CIP : Contrôle In Process.

CNFCE : Centre National de la Formation Conseil en Entreprise.

d : densité.

DAD : Détecteur à barrette de diodes.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

Dg : Dosage en gramme.

DO : Densité Optique.

dp : diamètre des particules.

E. coli: Escherichia coli.

EMA: European Medicine Agency.

EP : Eau Purifiée.

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable.

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.

HEPA: High Efficiency Particulate Air.

H₂SO₄: Acide sulfurique.

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

IR: Infrarouge.

ISO: International Organization for Standardization.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

JORA : Journal Officiel de la République Algérienne.

Kbr : Bromure de potassium.

KCl : Chlorure de potassium.

KMnO₄ : Permanganate de potassium.

Mg : Magnésium.

MP : Matière Première.

nm : nanomètre.

NO₃⁻ : Ion nitrate.

OMS : Organisation Mondial de la Santé.

PA : Principe Actif.

pH : potentiel hydrogène.

Pp_{eau} : Poids du pycnomètre avec l'eau.

Pp_{ech} : Poids du pycnomètre avec échantillon.

Ppm : Particule par million.

Pp_{vide} : Poids du pycnomètre vide.

QSP : Quantité Suffisante pour.

SAB : Sabouraud.

μS/cm : microsiemens par centimètre.

T⁻ : Témoin.

T° : Température.

%T : Pourcentage de Transmittance.

TSA : Trypto-Caséine SojaAgar.

TSB : BouillonTrypto-Caséine soja.

UFC : Unité Formant Colonies.

UV : Ultra-Violet.

V : Volte.

Liste des figures

Figure 1. Graines de pavot.	04
Figure 2. Structure chimique du sulpiride.	09
Figure 3. Différentes étapes de production du Sulpuren 0,5 %.....	11
Figure 4. Logo du groupe SAIDAL.	12
Figure 5. Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.....	14
Figure 6. Appareil HPLC waters 2695.	14
Figure 7. Spectrophotomètre Infrarouge IR.....	15
Figure 8. Principe du spectrophotomètre UV-visible.....	17
Figure 9. Spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer.	17
Figure 10. Principe du Conductimètre.	18
Figure 11. Conductimètre Seven compact METLER TOLEDO.	18
Figure 12. Schéma d'une chaîne de mesure électrométrique du pH.	19
Figure 13. pH mètre Metrohm TM.	20
Figure 14. Pycnomètre en verre.	20
Figure 15. Presse pastille Kbr.	21
Figure 16. Hotte à flux laminaire (Herasafe).	21
Figure 17. Aspect macroscopique d' <i>E. Coli</i> sur Macconkey.	22
Figure 18. Aspect macroscopique de levure sur milieu Sabouraud.	23
Figure 19. Exemple d'une moisissure.	24
Figure 20. Localisation de SAIDAL Constantine.	26
Figure 21. Préparation du témoin.	28
Figure 22. Préparation de la solution d'essai.	28
Figure 23. Préparation de paillasse pour l'analyse microbiologique.	32
Figure 24. Test des substances oxydables dans l'eau purifiée.....	34

Figure 25. Test de nitrate dans l'eau purifiée.	35
Figure 26. Spectre IR du sulpiride (matière première).	37
Figure 27. Densités optiques du standard et du PA à 291 nm par UV.	40
Figure 28. Spectre UV-visible du PA dans le Sulpuren 0,5%.	40
Figure 29. Chromatogrammes HPLC ; A) Standards conservateurs, B) Conservateurs dans le Sulpuren 0,5%.	42

Liste des tableaux

Tableau 1. Conservateurs et autres excipients, et leurs rôles dans le SULPUREN 0,5%.....	09
Tableau 2. Mode opératoire pour l'identification et le dosage du PA par UV-visible.	30
Tableau 3. Mode opératoire pour l'identification et le dosage des conservateurs par HPLC..	31
Tableau 4. Milieux de culture utilisés avec ses microorganismes recherchés.	32
Tableau 5. Analyses physicochimiques de l'eau purifiée.	35
Tableau 6. Bandes caractéristiques IR du sulpiride.	37
Tableau 7. Analyses des caractères organoleptiques, du pH et de la densité du produit fini..	38
Tableau 8. Teneurs des conservateurs dans le SULPUREN 0,5% par HPLC.	43
Tableau 9. Analyse microbiologique du produit fini.	44

Introduction

Introduction

Les produits pharmaceutiques, notamment les médicaments, sont un élément indispensable autant pour la médecine moderne que pour la médecine traditionnelle (Organisation Mondiale de la Santé (OMS)). Ces médicaments se différencient l'un de l'autre par leurs formes, leurs voies d'administration et les maladies qu'ils traitent, préviennent ou bien guérissent. Ils doivent absolument être sûrs, efficaces, de bonne qualité, et être prescrits et utilisés de manière rationnelle. De ce fait, l'industrie pharmaceutique a pris la responsabilité de s'en assurer de tel; vue l'ampleur de l'enjeu d'un point de vue économique et sanitaire. Cette dernière doit impérativement assumer une politique compétitive et efficiente pour atteindre ses objectifs ; en mettant en œuvre un système de management et de contrôle qualité pour l'obtention de produits conformes et réglementaires, ainsi qu'une commercialisation sans contrainte à la santé du consommateur ; c'est-à-dire, tous qui entrent ou sortent de l'industrie pharmaceutique doivent faire l'objet d'une analyse physico-chimique et microbiologique (Guealla et Haddache, 2016).

En Algérie ce secteur connaît actuellement d'importantes évolutions, et on considère que la première entreprise « SAIDAL » a conquis le marché algérien par ces différents produits avec différentes formes médicamenteuses (Boucenane, 2018).

La maîtrise d'ensemble de paramètres et de propriétés, qui permet d'assurer la sécurité des patients et d'amener le médicament au niveau des exigences satisfaisantes, est un défi de grande ampleur.

Ce travail a été réalisé dans le cadre du contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'une forme liquide (sirop) au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL (1) Constantine dans les objectifs de :

- Procéder à des analyses physico-chimiques sur l'eau purifiée utilisée pour la production du SULPUREN 0,5% ;
- Effectuer une analyse physico-chimique de la matière première du principe actif « sulpiride » ;
- Assimiler comment procéder au contrôle qualité physicochimique et microbiologique d'un produit fini.

Dans ce contexte, ce document présente tout le travail effectué qui est divisé en trois grandes parties. La première est la revue bibliographique dans laquelle on a abordé la première sous-partie concernant le médicament avec ses composés, origines, types, dénominations, formes et

voies d'administration. La deuxième sous-partie de la revue est celle du Sulpuren 0,5% où on a défini le médicament neuroleptique et les maladies que traite ce dernier, avec une fiche technique de notre sirop, l'eau à usage pharmaceutique (qui est l'élément de base dans la production d'une forme liquide), bien évidemment le procédé de fabrication du Sulpuren 0,5%, et en fin quelques informations sur la firme SAIDAL. La dernière sous-partie concerne le contrôle qualité, qui enveloppe quelques notions sur la qualité et l'assurance qualité, le contrôle physico-chimique et microbiologique, le matériel analytique utilisé dans l'analyse physico-chimique, avec les microorganismes recherchés dans un médicament, et en fin les références de la qualité d'un médicament.

En seconde partie on s'est focalisé sur le matériel et les méthodes utilisés lors de ce travail, alors que la troisième partie concerne les résultats obtenus et les discussions ; ces dernières sont le fruit d'une comparaison de notre travail avec d'autres travaux ayant des résultats identiques, proches ou différents.

Enfin, nous terminons ce mémoire par une conclusion qui garantit qu'on a pu atteindre nos objectifs à travers ce travail, avec quelques perspectives.

Revue bibliographique

1- Revue bibliographique

1.1- Médicament

Le médicament est une substance spécialement préparée qui joue un rôle précis face à une maladie. Il peut être utilisé à différents niveaux : la prévention des maladies, le diagnostic, etc. Le Journal Officiel de la République Algérienne (JORA, 2018) définit le médicament autant que : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques ».

Un médicament est aussi un produit qui doit répondre à cinq critères fondamentaux : pureté, qualité, efficacité, identité et sûreté. Il doit subir des contrôles de qualité portant sur toute la chaîne de production avant d'être mis en marché (Chouaib et Mustapha, 2019).

1.1.1- Composés d'un médicament

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou de plusieurs substances actives « principe actif » et d'un ou de certains excipients.

1.1.1.1- Principe actif (PA)

Le PA est une substance active qui confère au médicament son activité thérapeutique. Il est présent en très faible quantité comparée aux excipients (Ooreka santé, 2021).

Deux origines des produits actifs sont distinguées : naturelle et synthétique. Actuellement ; il y a environ 1700 principes actifs (Yann, 2017).

1.1.1.2- Excipient

L'excipient est une substance inerte. Il ne possède pas une action thérapeutique comme celle de la substance active. Il donne juste une forme, une stabilité, un goût et une couleur au principe actif. Donc, c'est seulement pour le rendre consommable (Ooreka santé, 2021).

Il y a plusieurs catégories d'excipients :

- **Agrégeant** : assurent la cohésion d'un mélange de poudres.
- **Diluants** : permettent la dilution d'un produit.
- **Intermédiaires** : assurent la stabilité du médicament et permettent sa fabrication.
- **Colorants** : servent pour l'identification d'un médicament.
- **Edulcorants / Correctifs** : donnent un goût acceptable voir agréable.
- **Conservateurs** : empêchent la dégradation d'un médicament et également la prolifération des micro-organismes (Yann, 2017).

1.1.2- Origines d'un médicament

Les médicaments peuvent provenir de diverses origines ; naturelle et synthétique.

1.1.2.1- Origine naturelle

- **Origine animale :** L'opothérapie c'est l'emploi thérapeutique des cellules d'origine animale provenant des tissus, d'organes, ou de leurs extraits (par exemple, des hormones).
- **Origine végétale :** C'est la source de la plupart des médicaments naturels. On peut citer comme exemple la morphine qui est un analgésique (antidouleur) issue du pavot.



Figure 1. Graines de pavot.

- **Origine microbiologique :** issue de la biotechnologie par les méthodes de « génie génétique » en modifiant génétiquement des microorganismes. Le cas de l'insuline humaine synthétisée par *Escherichia coli*.
- **Origine minérale :** Ca, Mg, I (antiseptique), Fe (pour une anémie ferrique).

1.1.2.1- Origine synthétique : médicaments issus de la synthèse chimique (artificielle) ou de l'hémi-synthèse, ce sont les plus importants.

1.1.3- Types des médicaments

1.1.3.1- Médicament princeps

Un princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un PA qui a été retiré ou synthétisé dans un laboratoire pharmaceutique.

Il s'agit en quelques sortes du médicament "original", il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce PA) (Webphysique).

1.1.3.2- Médicament générique

Un médicament générique utilise un PA déjà connu et utilisé dans un princeps.

Lorsque le brevet accordé pour la production d'un princeps est expiré, n'importe quel laboratoire peut mettre au point un médicament qui le "copie" et utilise le même PA (Webphysique).

1.1.4- Nomenclature des médicaments

Chaque médicament possède trois noms : chimique, commun, commerciale (Lechat et *al.*, 1982).

1.1.4.1- Nom chimique

Pour les substances chimiques définies, elles doivent suivre les règles de la nomenclature fixée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), mais elle est en générale trop compliquée pour être utilisable par les médecins.

1.1.4.2- Dénomination Commune Internationale (DCI)

Afin de pallier les inconvénients respectifs présentés par les dénominations scientifiques et par les dénominations commerciales, on a tenté d'attribuer à chaque PA utilisé en thérapeutique un nom simple et utilisable en tous pays.

1.1.4.3- Nom commercial

Il s'agit de nom de fantaisie, faisant l'objet de marque déposée, propriétés des personnes ou des sociétés, et correspondant soit à un PA unique, soit à un mélange plus ou moins complexe.

1.1.5- Voies d'administration et formes pharmaceutiques des médicaments

Plusieurs voies et formes des médicaments peuvent être distinguées (LEHIR, 1983) :

1.1.5.1- Voie orale

Dans le cas de la voie orale, la forme médicamenteuse, les excipients et les conditions de fabrication jouent un rôle important sur la libération du PA dans la lumière du tube digestif et sur sa vitesse de pénétration dans l'organisme (LEHIR, 1983).

- **Formes orales liquides**

Les formes liquides ne posent pas des problèmes de délitement ou de dissolution dans le tube digestif ce qui entraîne une action plus rapide. Elles conviennent généralement mieux aux jeunes enfants (LEHIR, 1983).

- Sirop

Les sirops sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion de sucre ce qui leur donne leur consistance et assure leur conservation sous certaines conditions (LEHIR, 1983).

- Emulsions et suspensions buvables

La plupart des sirops et des potions sont des solutions mais ces deux formes pharmaceutiques peuvent aussi être constituées par des émulsions ou des suspensions. Les émulsions sont de type H/E. Les suspensions sont de plus en plus souvent utilisées pour la voie orale soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable (LEHIR, 1983).

- Ampoules de solutés buvables

Les ampoules de solutés buvables constituent des doses unitaires liquides. Elles ont donc sur les formes précédentes l'avantage d'une meilleure conservation. Très souvent sont mis en ampoules des liquides altérables à base d'extraits d'organes et de vitamines (LEHIR, 1983).

• Formes orales solides (comprimés)

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

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.

Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux) (LEHIR, 1983).

1.1.5.2- Voie parentérale « Préparations injectables »

Les préparations pour usage parentéral sont des produits obligatoirement stériles destinés à être injectés ou implantés dans le corps humain ou animal. Elles sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles. Elles sont préparées en dissolvant, émulsionnant ou dispersant les principes actifs et les adjuvants éventuels dans l'eau pour préparations injectables, dans un liquide non aqueux approprié ou dans un mélange de deux liquides s'ils sont miscibles l'un à l'autre (LEHIR, 1983).

1.1.5.3- Voie rectale « Suppositoire »

La voie rectale constitue une voie d'administration à action aussi étendue que les voies orales et parentérales.

Les suppositoires sont la principale forme administrée par voie rectale. Selon la Pharmacopée « Les suppositoires sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont administrés normalement comme dose unique en vue d'une action locale ou de l'absorption d'un médicament dans la circulation générale. Leurs formes, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale. La masse d'un suppositoire est généralement de 1 à 3 g (LEHIR, 1983).

1.1.5.4- Voie ophtalmique « Collyre »

La voie ophtalmique constitue la voie d'administration au niveau de l'œil par l'application d'un PA sur la muqueuse conjonctive ou le sac conjonctival pour une action locale.

La principale forme destinée à la voie ophtalmique ou oculaire est la forme collyre. Les collyres (gouttes ophtalmiques) sont des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire (LEHIR, 1983).

1.1.5.5- Voie percutanée « Pommade »

La voie percutanée consiste à appliquer un médicament à la surface de la peau sur l'endroit souhaité.

Les pommades sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes médicamenteux et de traiter une douleur, une brûlure ou autre (LEHIR, 1983).

1.2- SULPUREN 0,5 %

1.2.1- Médicaments neuroleptiques

Le terme neuroleptique est issu du grec neurone (nerf) et lambanein (saisir) : qui prend les nerfs. Un neuroleptique est un médicament réducteur de processus psychotique qui engendre des effets neurologiques.

Les neuroleptiques font partie de la famille des psycholeptiques, qui font eux même partie des psychotropes.

Les antipsychotiques agissent comme antagonistes dopaminergiques. Ils bloquent aussi d'autres récepteurs : histaminiques, sérotoninergiques et noradrénergiques. Ainsi la connaissance des effets anti histaminiques peut présenter un intérêt clinique lorsque l'on veut éviter certains effets secondaires comme la stimulation de l'appétit (Bessard et *al.*, 1983 ; LEMAIRE, 2015).

1.2.2- Anxiété

L'anxiété est une émotion adaptative ; c'est aussi un sentiment pénible et souvent indéfinissable de peur sans objet, ou appliqué de manière disproportionnée à des événements réels (Blanchet et *al.*, 2014).

Plusieurs symptômes de l'anxiété sont développés :

- **Somatiques** : cardiovasculaires, respiratoires, neuromusculaires, digestifs, neurovégétatifs.
- **Cognitifs** : sensation de tension intérieure, peur, panique, impatience, sensation de perte de contrôle, difficultés à intégrer les informations, troubles attentionnels.
- **Comportementaux** : irritabilité, agitation, fuite, sidération, troubles du sommeil, comportement d'évitement phobique, conduites addictives... (Blanchet et *al.*, 2014).

1.2.3- Schizophrénie

Une pathologie psychiatrique chronique complexe qui se traduit schématiquement par une perception perturbée de la réalité, des manifestations productives, comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des manifestations passives, comme un isolement social et relationnel. En pratique, elle peut être très différente d'un patient à l'autre, selon la nature et la sévérité des différents symptômes qu'il présente (INSRM).

Le symptôme majeur de Schizophrénie est la psychose qui se caractérise par : hallucination, délire, comportement anormal, propos incohérents, troubles des émotions (OMS).

1.2.4- Fiche technique du Sulpuren 0,5%

- **DCI** : Sulpiride.
- **Dosage** : 0,5 %.
- **Forme et présentation** : Solution buvable. Flacon de 180 mL.
- **Classe pharmaco-thérapeutique** : Psychiatrie : Neuroleptique.
- **Indication**
 - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant, notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

- **Posologie**

- Adulte : Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. La posologie journalière est de 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum.
- Enfant (de plus de 6 ans) : Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques. La posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg (groupe SAIDAL).

- **Substance active (PA) : Sulpiride.**

- **Structure chimique (Resimede).**

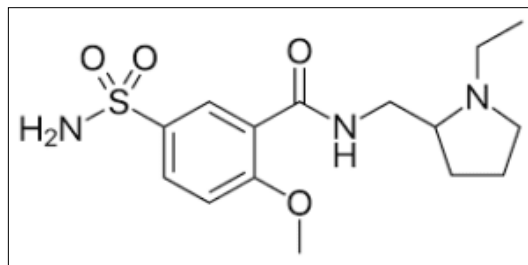


Figure 2. Structure chimique du sulpiride.

- **Formule chimique:** C₁₅H₂₃N₃O₄S (All Sciences).

- **Mode d'action du PA**

Le sulpiride est un antipsychotique neuroleptique de la famille des benzamides. Il interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles posologies, une action activante simulant un effet dopaminomimétique. Le sulpiride est utilisé dans la prise en charge des : anxietés, états psychotiques, troubles sévères du comportement de l'enfant (syndromes autistiques) (All Sciences).

- **Excipients**

Le tableau ci-dessous regroupe les excipients dans le Sulpuren 0,5%.

Tableau 1. Conservateurs et autres excipients, et leurs rôles dans le Sulpuren 0,5%.

Conservateurs	Rôles	Autres excipients	Rôles
Acide sorbique	Agents antimicrobiens	Acide Chlorhydrique 37%	Ajustement (régulateur de pH)
		Hydroxethyle Cellulose 300 (Natrosol)	Epaississant
Méthyl Paraben (NIPAGINE)		Cyclamate de Sodium	Edulcorant (saveur sucrée)
		Acide citrique (Codex).	Stabilisant
Propyl Paraben (NIPASOL)		Arome de citron	Aromatisant
		Ethanol 96°	Solubilisant

- **Gamme contenant la substance active**

- DOGMATIL.
- Sulpiride MYLAN.
- Sulpiride SANDOZ.
- Sulpiride TEVA.
- Sulpiride ZENTIVA (**VIDAL**).

1.2.5- Eau à usage pharmaceutique

Il existe plusieurs types d'eau à usage pharmaceutique, comme :

1.2.5.1- Eau purifiée (EP)

L'eau purifiée (EP) est définie comme l'eau destinée à la préparation des médicaments non obligatoirement stériles. Elle est une eau qui a été filtrée ou traitée mécaniquement afin d'éliminer les impuretés et la rendre utile. Elle est produite généralement à partir de l'eau potable ou souterraine (Khenfouf et Maameri, 2020).

1.2.5.2- Eau pour préparations injectables (EPPI)

L'eau pour préparation injectable (EPPI) est employée dans les préparations injectables comme les vaccins. Elle est donc stérile et exempte de pyrogènes. L'EPPI est une eau distillée, stérile et à pH neutre (Beldi, 2017).

1.2.6- Fabrication du SULPUREN 0,5%

Le schéma ci-dessous montre les différentes étapes de production du SULPUREN 0,5% réalisées au niveau de l'unité de production SAIDAL (1) Constantine.

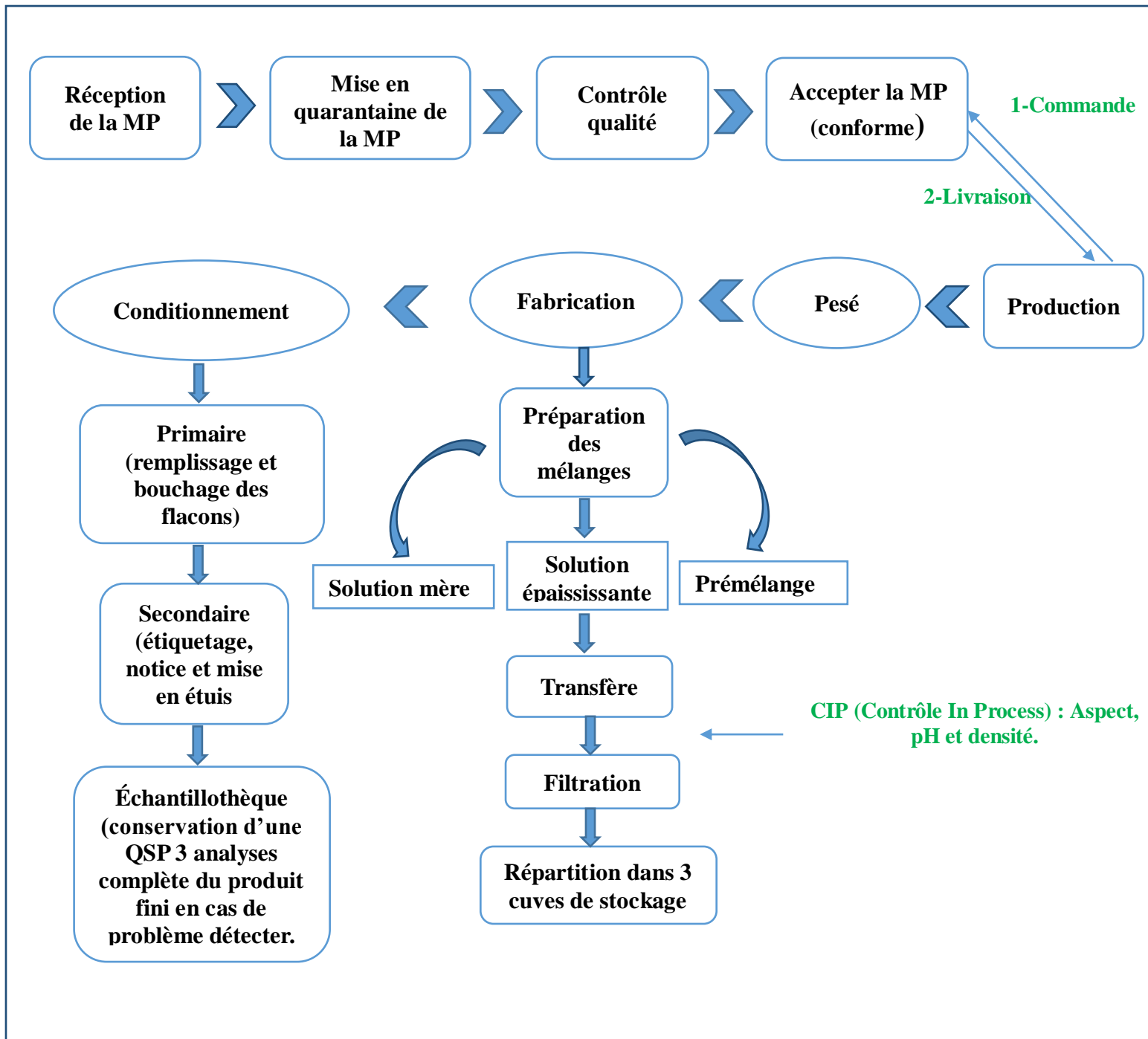


Figure 3. Différentes étapes de production du SULPUREN 0,5 %.

1.2.7- Groupe SAIDAL



Figure 4. Logo du groupe SAIDAL.

Le groupe pharmaceutique SAIDAL, créé en 1982, devient le leader national du médicament générique et a pour mission de contribuer autant que possible à prévenir, traiter et améliorer la qualité de vie des citoyens en répondant aux besoins médicaux majeurs, en mettant à la disposition des patients, une gamme riche et diversifiée de médicaments (215 médicaments) de qualité (SAIDAL group).

Dans les stratégies du leader, la qualité est positionnée comme l'axe centrale autour duquel sont articulées toutes les actions management afin d'assurer :

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

La firme SAIDAL compte 6 sites de production situés à Alger, Médéa, Annaba et Constantine. Dotés des moyens logistiques forts, ces sites assurent la distribution de leurs produits à travers tous le territoire national.

1.3 - Contrôle qualité

1.3.1- Qualité

La qualité est définie comme un ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. L'OMS détermine la qualité du médicament, par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques. La qualité d'un

médicament concerne toute la chaîne de production de ce dernier, incluant des matières premières, des principes actifs, des excipients, de l'étape de la fabrication, du conditionnement, de la validation des procédures analytiques et de la stabilité (Bouljaj et Choughiat, 2018).

1.3.2- Assurance qualité

L'assurance qualité est définie comme "l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité". L'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail. Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD...) (Bouljaj et Choughiat, 2018).

1.3.3- Contrôle physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier sa qualité avant sa mise sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques et consistent à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques, 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 (dissolution, pH, densité ...). La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production en l'occurrence ; contrôle des matières premières (substance(s) active(s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini (Bouljaj et Choughiat, 2018).

1.3.3.1- Matériels analytiques du contrôle physicochimique

- **Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695)**

- **Principe**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Le mélange est ensuite introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Les molécules vont interagir plus ou moins avec la phase stationnaire, suivant leur nature, dans un tube appelé : colonne chromatographique.

La phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression, pour parcourir le système chromatographique. Le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile, cette dernière l'entraîne à travers la colonne. Les constituants du mélange injectés sont soumis à un phénomène de rétention, les constituants se déplacent plus vite que la phase mobile étant donné qu'ils n'ont pas la même vitesse de déplacement. Ils sont par conséquent élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

A la sortie de la colonne un détecteur est placé et couplé à un enregistreur pour permettre l'obtention d'un tracé appelé chromatogramme (Selila et Grine, 2018).

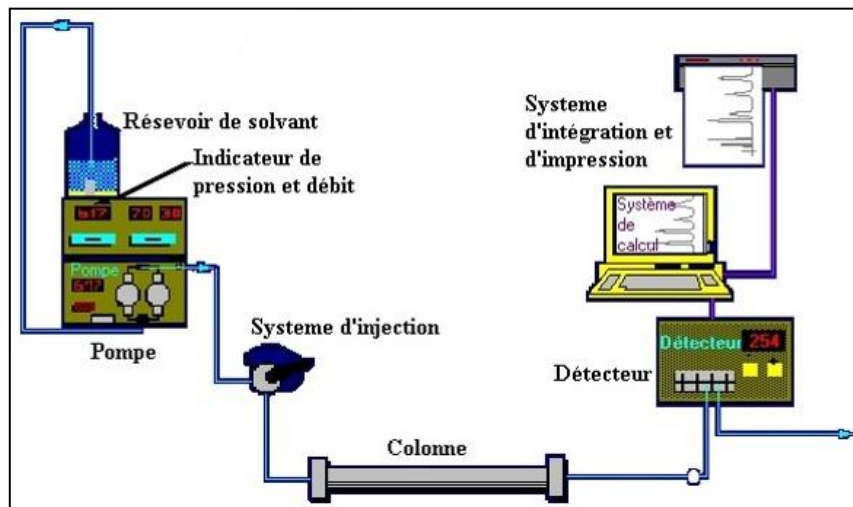


Figure 5. Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC (Research Gate).

- Appareillage

Les différentes composantes d'une chaîne HPLC sont présentées dans la figure 6. Tous les organes du système sont liés à un micro-ordinateur qui pilote tous les processus.



Figure 6. Appareil HPLC waters 2695 (Bensaad, 2013).

L'appareillage se compose d'un réservoir contenant la phase mobile, d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée),

d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (avec un logiciel pour traiter les signaux).

a. Réservoir de la phase mobile

Il contient la phase mobile en quantité suffisante.

b. Pompe

Elle doit fournir la phase mobile à un débit constant à une certaine pression pour atteindre la colonne. Elle permet de travailler soit : en mode isocratique ou en mode gradient.

c. Injecteur

L'injection de l'échantillon se fait de deux manières : manuelle ou automatique.

d. Colonne

La colonne est l'élément majeur de la chaîne HPLC. Elle est choisie selon : le type de la phase stationnaire, longueur, diamètre des particules (dp) et le débit de la phase mobile supportable.

e. Détecteur

Le détecteur est relié à la sortie de la colonne, il permet de suivre en continu la séparation et de mesurer la concentration des solutés.

f. Enregistreur

Le signal reçu du détecteur est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme (Bensaad, 2013).

• **Spectrophotomètre Infrarouge IR**

Un spectrophotomètre infrarouge (Figure 7) est un appareil permettant de mesurer l'absorbance de solution dans le domaine de l'infrarouge.

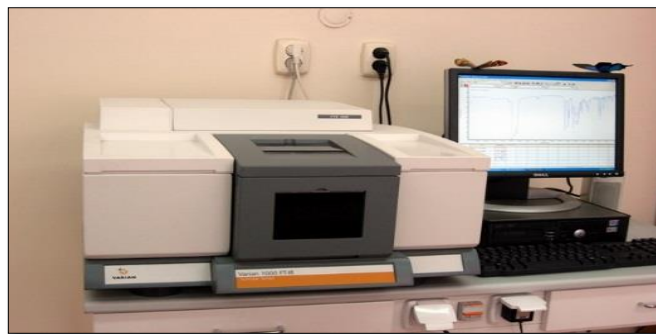


Figure 7. Spectrophotomètre Infrarouge IR (Dalmeyda, 2000).

- **Principe**

Le rayonnement émis par le spectrophotomètre va exciter les liaisons chimiques comprises dans la solution à étudier. Les déformations et élongations subies par ces liaisons vont ensuite

être retransmises au spectrophotomètre. Après la lecture des vibrations, l'appareil va pouvoir présenter les différentes fonctions chimiques présentes dans l'échantillon (Le laborantin).

- **Appareillage**

Un spectrophotomètre IR est composé des éléments suivants :

a. Source lumineuse

b. Porte échantillon

L'échantillon est placé à proximité de la source de lumière polychromatique.

c. Système dispersif (ou le Monochromateur)

Le rayonnement provenant de la source est divisé en 2 faisceaux (référence et échantillon).

d. Détecteur

Il détecte les variations de températures et les transforme en variations d'intensité.

e. Enregistreur

Enregistrement des spectres (Dalmeyda, 2000).

• **Spectrophotomètre UV visible (Perkin Elmer)**

- **Principe**

La technique utilisée par le spectrophotomètre UV-visible est basée précisément sur la propriété de certaines molécules d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Cela permettra alors de procéder à des dosages en se basant sur la loi de Beer-Lambert (A ou $D = \epsilon C l$). Cette dernière montre une relation proportionnelle entre l'absorbance et la concentration, avec une étude structurale des complexes par l'analyse des spectres d'absorption.

Le domaine d'ultraviolet se situe entre 10 et 400 nm mais le domaine du proche ultraviolet accessible aux spectrophotomètres s'étend de 200 à 380 nm et celui de l'UV lointain au-dessous de 200 nm.

Les deux grandes caractéristiques d'une molécule en spectroscopie UV-visible sont sa longueur d'onde d'absorption maximale λ_{\max} et son coefficient d'absorption ϵ_{\max} à λ_{\max} donnée (Chennit, 2008).

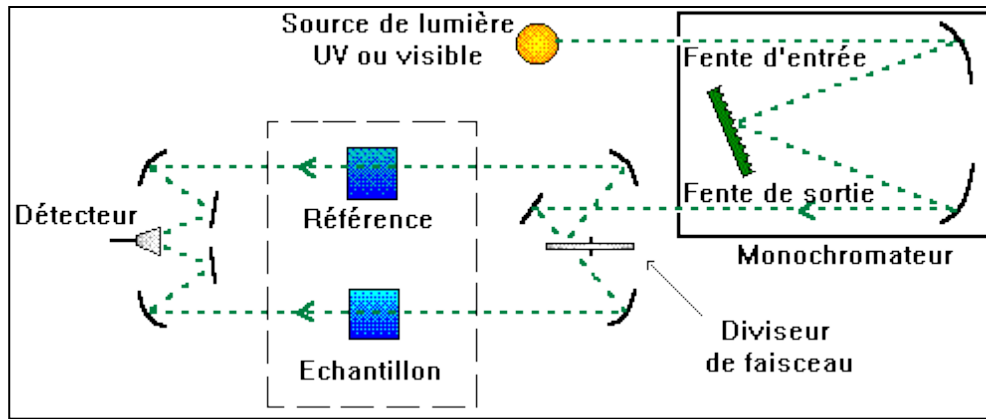


Figure 8. Principe du spectrophotomètre UV-visible (Chennit, 2008).

- **Appareillage**

Un spectrophotomètre UV-visible se compose de :

a. Source lumineuse

Composée d'une lampe à décharge au deutérium utilisée dans le domaine de 190 à 400 nm avec un maximum d'émission à 652.1 nm.

b. Monochromateur

Composé d'un système dispersif, d'une fente d'entrée et une autre de sortie. Il sépare les radiations de longueurs d'ondes différentes.

c. Cuve à échantillon

Elle contient l'échantillon ou la référence. Sa longueur est définie (1, 2, 4 ou 5 cm de trajet optique). Elle doit être transparente aux radiations d'étude. En UV, les cuves sont en quartz.

d. Détecteur

Il est relié grâce à un convertisseur, à un microprocesseur, qui non seulement recueille la série de mesures mais parallèlement, dans certains spectrophotomètres, conduit le pivotement du système optique (réseau ou prisme) (Chennit, 2008).

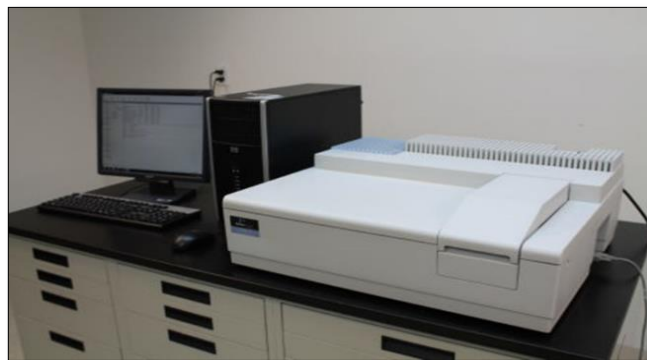


Figure 9. Spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer (Dotmed).

• **Conductimètre**

Le conductimètre mesure la conductivité en appliquant un courant électrique alternatif (I) à deux électrodes qui sont immergées dans une solution pour mesurer la tension (V) qui en résulte.

Au cours de l'expérience, les cations (+) migrent vers l'électrode négative, tandis que les anions (-) se dirigent vers l'électrode positive, donc la solution se comporte un conducteur électrique (Radiometer Analytical SAS, 2004).

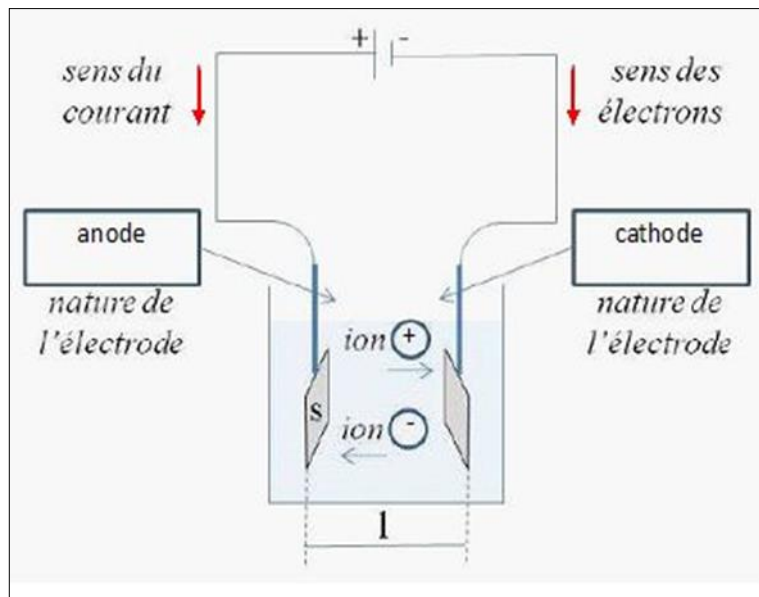


Figure 10. Principe du conductimètre (Radiometer Analytical SAS, 2004).

Le conductimètre utilisé au cours de cette analyse est dans la figure ci-dessous :



Figure 11. Conductimètre Sevencompact (METTLER TOLEDO).

• **pH mètre**

La mesure de pH nécessite un outil de mesure sensible aux ions hydronium qui déterminent le pH. Il s'agit d'un voltmètre.

Le principe de la mesure consiste à prendre un capteur avec une membrane en verre sensible aux ions hydronium (électrode pH) et à observer la réaction entre la membrane et l'échantillon : mesure d'un potentiel.

Ce potentiel est comparé à un potentiel de référence délivré par une électrode insensible au pH, par diffusion d'électrolyte vers l'échantillon au travers d'un diaphragme : électrode de référence (Ag/ AgCl) (Galletti, formation chimie 1STI-STL).

Le pH d'une solution est alors la différence du potentiel entre les deux électrodes selon l'équation de Nernst :

$$E = E_0 + 2.3RT / nF * \log [H_3O^+]$$

E = potentiel mesuré

E₀ = constante

R = constante des gaz parfaits

T = température en degrés Kelvin

n = charge ionique

F = constante de Faraday (Projet I3 ESIEE 2005).

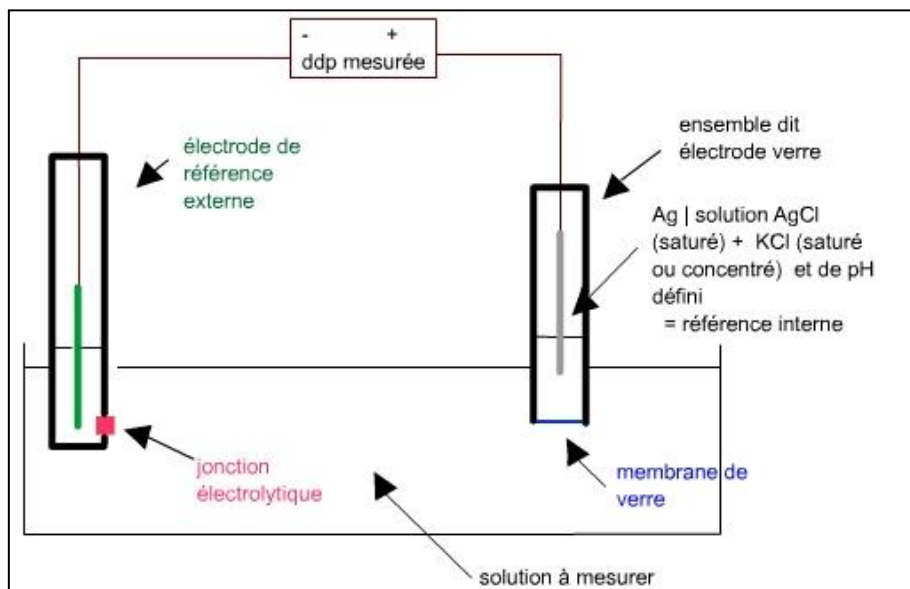


Figure 12. Schéma d'une chaîne de mesure électrométrique du pH (Projet I3 ESIEE 2005).

Pour simplifier l'usage de l'appareil, les 2 électrodes sont combinées en une seule électrode.

La figure ci-dessous présente le pH mètre utilisé durant cette analyse :



Figure 13. pH mètre Metrohm TM.

- **Pycnomètre**

Un pycnomètre est utilisé pour mesurer, à une température donnée, la masse volumique et la densité d'un produit liquide, pâteux ou solide (poudre, par exemple) (Amara, 2017).



Figure 14. Pycnomètre en verre (Amara, 2017).

- **Presse pastille Kbr**

Afin d'assurer que l'analyse au spectrophotomètre IR du principe actif « sulpiride » soit fiable, une presse pastille est utilisé pour rendre la poudre en forme de pastille non seulement lisse est stable mais aussi dépourvue d'humidité.



Figure 15. Presse pastille Kbr.

- **Hotte à flux laminaire**

Une hotte à flux laminaire est une hotte soufflante qui sert principalement à éviter la contamination microbienne des échantillons biologiques ou tout autre objet sensible aux particules. L'air passe à travers un filtre HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes), pour se diffuser en un flux laminaire vers l'utilisateur. Le meuble est habituellement fait d'acier inoxydable sans jointures ou espaces augmentant le risque du passage des spores.



Figure 16. Hotte à flux laminaire (Herasafe).

1.3.4- Contrôle microbiologique

C'est un contrôle qui a pour but de chercher et d'identifier des microorganismes (bactéries, levures et moisissures) pouvant induire un risque sanitaire plus ou moins grand et de s'assurer de l'éliminer de ces contaminations pour garantir l'innocuité et la stabilité du médicament pendant toute la durée de sa validation (Bentaleb et *al.*, 2015).

1.3.4.1- Microorganismes recherchés

- *Escherichia coli*

- ✓ Les bactéries du genre *Escherichia* sont des bacilles Gram négatif, aérobies anaérobies facultatives, non halophiles et non sporulées.
- ✓ Elle est la plus souvent associée aux infections sanguines et urinaires.
- ✓ La bactérie *E. coli* est l'unique représentant du groupe des coliformes totaux présent uniquement dans les intestins des mammifères, et elle est capable de croître à des températures relativement élevées (44.5 °C) (Diassana, 2018).
- ✓ Elle se développe en 24 heures à 37°C sur des milieux gélosés en donnant des colonies rondes, lisses, à bords réguliers, de 2 à 3 mm de diamètre et non pigmentées (Benabdallah – Khoja et Hamlaoui, 2016).

- ✓ **Taxonomie**

Règne : Bacteria.

Embranchement : Procaryotae.

Division : Proteobacteria.

Classe : Gammaproteobacteria.

Ordre : Enterobacterales.

Famille : Enterobacteriaceae.

Genre : *Escherichia*.

Espèce : *E.coli* (Azzouz, 2015).



Figure 17. Aspect macroscopique d'*E. Coli* sur le milieu Macconkey (Azzouz, 2015).

- **Levures**

- ✓ Les levures sont des micro-organismes eucaryotes (noyau délimité), non photosynthétiques, chimio-hétérotrophes (puisent leur énergie de la dégradation des substances organiques variées).
- ✓ La masse cellulaire des levures est 100 fois plus grande que celle des bactéries et elles se divisent 4 fois moins rapidement (Hencké, 2000).
- ✓ Elles présentent une structure plus complexe que celle des bactéries, notamment par la présence d'un noyau, de mitochondrie et d'un appareil de golgi.
- ✓ Leur taille cellulaire varie de quelques microns jusqu'à 25 à 30 microns. Certaines peuvent former des associations cellulaires. D'autres se présentent sous forme filamenteuse à un certain stade de leur vie.
- ✓ Les colonies sont, en général, blanches (très rarement roses ou rouges) et régulières (Belmaziz et Djalal, 2017).



Figure 18. Aspect macroscopique de levure sur milieu Sabouraud (Belmaziz et Djalal, 2017).

- **Moisissures**

- ✓ Champignons filamenteux microscopiques (Boudih, 2011).
- ✓ Couleur verdâtre ou blanchâtre.
- ✓ Susceptibles de coloniser des substrats très différents tels que les produits alimentaires, les textiles, les papiers, le bois, etc.
- ✓ Elles adorent l'humidité : À partir d'une humidité relative de 60-65%, il y a un risque de germination (Brochures de recommandations et de conseil).
- ✓ Présence de spores.

- ✓ Température adéquate : La plupart des espèces de moisissures se développent dans une gamme de température comprise entre 4°C et 40°C (Brochures de recommandations et de conseil).
- ✓ Pour leur dénombrement, une culture est réalisée sur le milieu Sabouraud.



Figure 19. Exemple d'une moisissure (Boudih, 2011).

- **Germes aérobies totaux**

Également appelée germes aérobies mésophiles.

- ✓ Ensemble des micro-organismes, bactéries, levures et moisissures pouvant se développer dans des conditions moyennes de pH, salinité, humidité (Flore totale-Sanipousse, 2016)
- ✓ Se développent en présence d'air (aérobie).
- ✓ Température moyenne (mésophile : 25 – 45°C) (Technimat.ch, types de bactéries).
- ✓ Un indicateur sanitaire qui permet d'évaluer le nombre d'UFC (Unité Formant une Colonie) présentes dans un produit ou sur une surface.
- ✓ Pour leur dénombrement, une culture sur milieu TSA est faite.

1.3.5- Références de la qualité d'un médicament

1.3.5.1- Norme « ISO 9001 »

Les Normes internationales sont des engrenages indispensables. Elles mettent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle principal pour faciliter le commerce international (Beldi, 2017).

L'ISO 9001 est la norme ISO la plus utilisée dans le monde. Elle établit les exigences à suivre par les entreprises pour démontrer qu'elles sont en mesure de fournir à leurs clients des produits et services de bonne qualité. L'ISO 9001 peut être utilisée par des organismes de toutes tailles et de tous types (Bany et *al.*, 2015/2016).

1.3.5.2- Pharmacopée européenne

C'est une encyclopédie ou un recueil de référence en terme matière de contrôle qualité des médicaments (Conseil de l'Europe), elle est établie et rédigée par l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (Ooreka Santé). Les normes officielles communiquées procurent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité dans le processus de développement, de production et de commercialisation (Conseil de l'Europe).

1.3.5.3- L'Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'AMM est un permis de commercialisation d'un médicament suite à la vérification de son rapport bénéfice-risque, délivré par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou l'EMA (European Medicine Agency) (Institut National du Cancer). Sa durée de validité de 5 ans à l'exception des AMM sous circonstances exceptionnelles réexaminées tous les ans (Anses).

1.3.5.4- Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les BPL sont l'ensemble des techniques ou protocoles à respecter lors des études ou des essais non-cliniques (CNFCE), dans le but est de garantir la qualité et l'intégrité des données obtenues lors des essais non cliniques sur les médicaments. Des inspections régulières de ce système tous les deux ans, pour constituer et tenir à jour les documents sur le respect des BPL (BNDS).

1.3.5.5- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les 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'AMM ». Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle (Challenge Optimum S.A).

Matériel et méthodes

2- Matériel et méthodes

Notre présente étude porte principalement sur le contrôle de qualité ou de conformité du SULPUREN 0,5% qui est un sirop neuroleptique, où ce dernier a subi des analyses physico-chimiques et microbiologiques au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de l'entreprise SAIDAL (1) Constantine.



Figure 20. Localisation de SAIDAL Constantine.

Cette étude a aussi pour but de maîtriser les techniques de contrôle qualité et de vérifier la conformité et l'innocuité du produit pharmaceutique SULPUREN 0,5%.

2.1- Contrôle qualité physico-chimique

2.1.1- Analyse de l'eau purifiée

2.1.1.1- Aspect

L'eau à analyser a été vérifiée à l'œil nu qu'elle ne contient pas des particules ou de trouble, qu'elle est transparente.

2.1.1.2- Conductivité

La conductivité électrique (CE) de l'eau est la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm² de surface séparées l'une de l'autre de 1 cm.

- **Principe**

La mesure de la CE sert, principalement, à l'évaluation rapide mais très approximative de la minéralisation globale de l'eau. Elle est généralement mesurée en microsiemens par cm (μs/cm). Où les températures élevées agissent sur la mobilité des sels, et par conséquent sur la CE de l'eau.

Chaque substance possède un certain degré de conductivité ; pour les solutions aqueuses, le niveau de la force ionique s'étend des très faibles conductivités pour les eaux ultra pures jusqu'aux très fortes conductivités pour les échantillons chimiques concentrés (Nisbet et Verneaux, 1970).

- **Mode opératoire**

La CE a été mesurée avec un conductimètre préalablement étalonné comme suit :

La sonde a été rincée, essuyée avec un papier Joseph et incorporée dans le flacon de la solution tampon ($84 \mu\text{s/cm}$ à 25 C°), pour l'étalonnage. Ensuite, elle a été rincée à nouveau, puis le conductimètre a été réglé et en fin la sonde a été introduite dans l'eau purifiée. La lecture a été effectuée à l'aide de la cellule de lecture.

2.1.1.3- Substances oxydables (réaction colorimétrique)

Auparavant, ce test était la seule procédure qui permettait de prouver l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau à usage pharmaceutique (Sadeghipour).

- **Mode opératoire**

100 mL d'échantillon, eau purifiée en vrac, ont été mis dans un bécher, puis 10 mL d'acide sulfurique H_2SO_4 dilué R et 0,1 mL de permanganate de potassium KMnO_4 0,02M (indicateur coloré) ont été ajoutés, respectivement. Ensuite, le mélange a été agité.

Le bécher, contenant le mélange précédent, a été mis sous hotte sur une plaque chauffante jusqu'à ébullition, et laissé bouillir 5 min. Si la couleur est rose, le test est négatif (l'eau est conforme).

2.1.1.4- Nitrate (test semi-quantitatif)

Les nitrates sont, d'un point de vue chimique, des sels de l'acide nitrique. Ces sels sont caractérisés par la présence de l'ion nitrate NO_3^- composé d'un atome d'azote et de trois atomes d'oxygène.

- **Principe**

L'azote organique se transforme par oxydation en composés ammoniacaux puis en nitrates. Les nitrates sont également fabriqués de manière industrielle à partir de l'azote de l'air et de gaz naturel, car ce sont des engrais (Guenfoud, 2009).

- **Mode opératoire**

- **Préparation du témoin**

La figure 21 illustre la préparation du témoin :

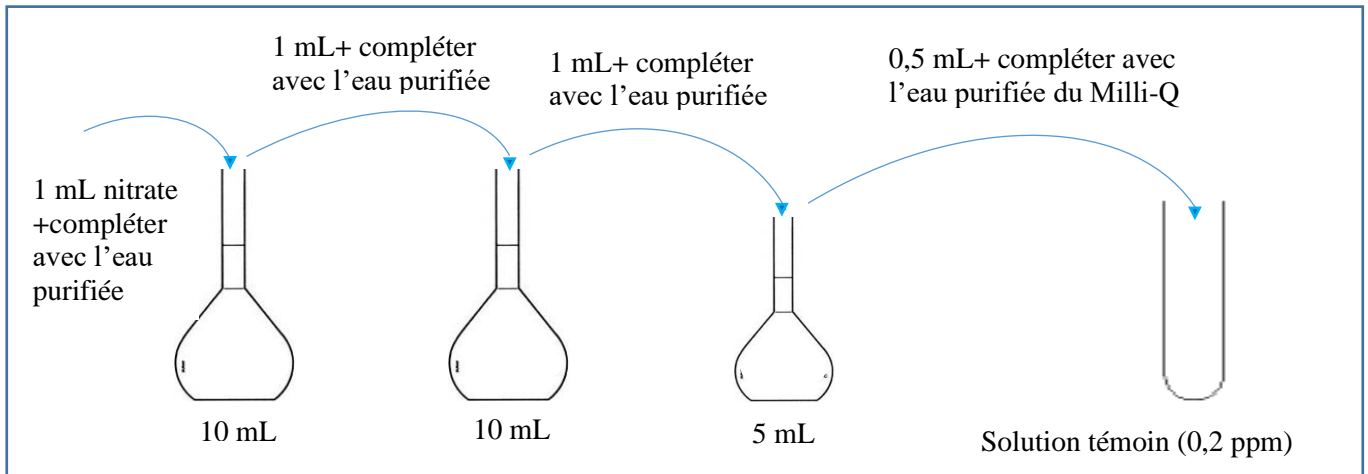


Figure 21. Préparation du témoin.

N.B : l'eau purifiée utilisée pour la solution témoin est prise du Milli-Q.

- **Préparation de la solution d'essai**

La figure 22 illustre la préparation de la solution d'essai :

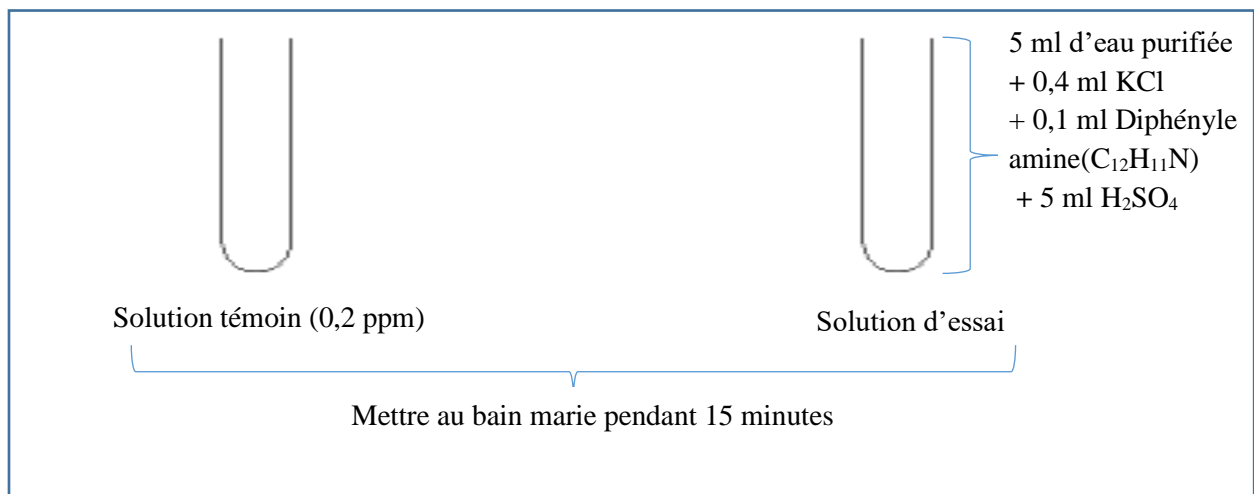


Figure 22. Préparation de la solution d'essai.

2.1.2- Identification de la matière première (sulpiride) par IR

L'identification de la matière première a été réalisée en utilisant la spectroscopie IR.

- **Mode opératoire**

La préparation de l'échantillon en forme de pastille a été réalisée comme suit :

Une petite quantité du principe actif a premièrement été mélangée avec le bromure de potassium Kbr, pour enlever l'eau du PA. Ensuite, le mélange a finement été broyé et le placé dans un

petit moule circulaire. Puis, une grande pression a été appliquée à l'aide d'une presse hydraulique pour former une pastille. Enfin, la pastille a été placée dans le spectrophotomètre IR et les résultats ont été interprétés par SCR (substance chimique de référence).

2.1.3- Analyse du produit fini

2.1.3.1- Analyses primaires

- **Caractéristiques organoleptiques**

Observer à l'œil nu le sirop (qu'il soit liquide sirupeux, limpide, ambré, visqueux), et vérifier l'odeur (légère odeur citronnée).

- **pH**

Il indique la concentration d'hydrogène dans un liquide et permet de mesurer le degré de l'acidité ou de l'alcalinité d'une solution aqueuse (eameska.ca). Il est déterminé à l'aide d'un pH mètre. Les critères d'acceptation du pH de notre produit sont entre 2,5 et 3,2.

Le pH mètre a été calibré par 3 solutions tampons respectivement :

- pH 1,679 ; T = 22.5 °C
- pH 6,865 ; T = 22.6 °C
- pH 9,180 ; T = 22.7 °C

Les tampons ont été choisis selon l'intervalle de mesure visé dans l'analyse.

La sonde a été rincée et essuyée avec le papier Joseph, puis l'électrode a été introduite successivement dans les 3 solutions tampons, 1 min à chaque reprise.

Le pH mètre indique, en général, une pente d'étalonnage $\geq 95\%$ pour s'assurer l'état de fonctionnement du couple pH-mètre / sonde ainsi que la fiabilité des résultats de l'analyse.

Après calibrage, une nouvelle lecture du pH des solutions tampons a été effectuée pour la vérification. Enfin, la lecture du pH du Sulpuren 0,5% à 20 °C a été procédée.

- **Densité (à l'aide d'un pycnomètre)**

C'est une grandeur sans dimension et sa valeur s'exprime sans unité de mesure.

Pour la mesurer il suffit de peser au moyen d'une balance de précision le pycnomètre avant et après remplissage pour déterminer par calcul la masse volumique d'un produit liquide (Garrault, 2015).

Le pycnomètre vide a premièrement été pesé, puis rempli avec l'eau purifiée et pesé à nouveau. Ensuite ; l'eau a été jetée et le pycnomètre a été rincé et rempli avec le sirop sans laisser aucun vide. Enfin, il a été repesé une autre fois.

- **Formule de calcul**

$$d = \frac{P_{pech} - P_{pvide}}{P_{peau} - P_{pvide}}$$

Avec :

- P_{pech} : Poids du pycnomètre avec échantillon.
- P_{pvide} : Poids du pycnomètre vide.
- P_{peau} : Poids du pycnomètre avec l'eau.

2.1.3.2- Identification et dosage du principe actif par UV visible

Le tableau ci-dessous (Tableau 2) représente le mode opératoire appliqué pour l'identification et le dosage du PA, par spectrophotomètre UV-visible.

Tableau 2. Mode opératoire pour l'identification et le dosage du PA par UV-visible.

Étape	Solutions	Préparation
1. Préparation de la solution standard	Solution A	- Mettre 0,2 g du Sulpiride dans une fiole de 100 mL ; - Compléter avec la solution HCl 0,5 N jusqu'au trait de jauge.
	Solution B (Dilution du standard)	Prendre 5 mL de la solution A, puis les mettre dans une fiole de 100 mL et compléter avec de l'eau purifiée.
2. Préparation de la solution d'essai	Solution C	Mettre 20 mL du sirop dans une fiole de 100 mL et compléter avec l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge, puis agiter.
	Solution E	- Mettre 20 mL de la solution C dans une ampoule à décanté de 500 mL. - Ajouter 60 mL de l'éther (pour extraire le PA). - Laisser quelques minutes pour que les deux phases se séparent en phase aqueuse et phase éther. - Récupérer la phase aqueuse dans un bécher, puis prendre 5 mL de cette phase et les mettre dans une fiole de 50 mL, puis compléter avec l'eau purifiée. R.q : mettre la fiole dans l'ultrason cleaner en cas de formation de bulles d'air à la surface.
3. Analyse	Introduire l'échantillon dans le spectrophotomètre UV visible.	

2.1.3.3- Identification et dosage des conservateurs par HPLC (Waters 2695)

Le tableau 3 représente le mode opératoire appliqué lors de l'identification et le dosage des conservateurs dans le produit fini, SULPUREN 0,5%, par HPLC.

Tableau 3. Mode opératoire pour l'identification et le dosage des conservateurs par HPLC.

Étape	Méthode	Conditions
1. Préparation de la phase mobile	- 40% acétonitrile et 60% eau.	A T= 25°C, mode isocratique. Volume injecté =20 µL
2. Préparation de la solution témoin	- Mettre dans 3 fioles jaugées de 50 mL les 3 standards conservateurs ; A (acide sorbique 4 mL), B (parahydroxybenzoate de méthyle 4 mL) et C (parahydroxybenzoate de propyle 1 mL), puis diluer jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile. - Agiter. - Prendre 1 mL du mélange et le mettre dans un tube Vial HPLC (répéter 3 fois).	
3. Préparation de la solution d'essai	- Déterminer la densité du sirop. - Mettre 2 g du sirop dans une fiole jaugée de 100 mL et compléter jusqu'au trait de jauge par la phase mobile. - Prendre 1 mL de la solution d'essai et le mettre dans un tube Vial HPLC (répéter 3 fois). N.B : La prise d'essai des standards et des conservateurs est égale à 25 mg.	
4. Identification	Par HPLC « Waters 2695 »	
5. Dosage	La teneur en pourcentage de chaque conservateur dans le Sulpuren 0,5% est donnée par la formule suivante : $\% = \frac{Se \times Pt \times d}{St \times Pe} \times 100$ Avec : - Se : Surface du pic du conservateur du sirop à déterminer. - St : Surface du pic du conservateur étalon (standard). - Pe : Prise d'essai du sirop (mg). - Pt : Prise d'essai de l'étalon (mg). - d : Densité du sirop.	

2.2- Contrôle qualité microbiologique du Sulpuren 0,5%

2.2.1- Milieux de culture utilisés

Chaque microorganisme recherché a un milieu de culture spécifique (Tableau 4).

Tableau 4. Milieux de culture utilisés avec ses microorganismes recherchés.

Milieux de culture	Microorganismes recherchés
<ul style="list-style-type: none"> • Bouillon TSB (milieu liquide trypto-caséine soja). 	Germes aérobies totaux.
<ul style="list-style-type: none"> • Bouillon Macconkey (milieu liquide sélectif). 	Isolement des entérobactéries.
<ul style="list-style-type: none"> • Milieu TSA (milieu gélosé trypto-caséine soja). 	Dénombrement des germes aérobies totaux.
<ul style="list-style-type: none"> • Milieu Sabouraud 	Dénombrement des levures et des moisissures.
<ul style="list-style-type: none"> • Milieu gélosé de Macconkey (un milieu solide sélectif). 	Isolement d' <i>E. coli</i> .
<ul style="list-style-type: none"> • Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7 (diluant). 	/

2.2.2- Mode opératoire

L'analyse microbiologique est effectuée selon le protocole indiqué ci-dessous commençant par la préparation de la paillasse (Figure 23) :



Figure 23. Préparation de la paillasse pour l'analyse microbiologique.

La manipulation a été effectuée dans des conditions aseptiques. Où, cinq (5) bouteilles de sirop d'un même lot ont été prises, puis désinfectées avec une compresse stérile aspergée d'alcool. Ensuite, une petite quantité de chaque bouteille a été mise dans un seul flacon (ceci est notre échantillon). Puis, 1 mL de l'échantillon a été mis dans un flacon contenant le bouillon TSB et 5 à 10 mL ont été mis dans un autre flacon à part, où le volume a été complété jusqu'à 100 mL par la solution tampon pH 7 (ceci est le témoin négatif 'T⁻'). Les deux flacons précédents, de l'échantillon dans le TSB et du T⁻, ont été incubés pendant 24 h à 37 °C.

Après incubation, 1 mL du bouillon TSB a été introduit dans un flacon contenant le bouillon Macconkey. Ce dernier a ensuite été incubé à 40 - 45°C pendant 24-48h. Puis, à partir de l'échantillon, du T⁻ et du bouillon Macconkey, 3 gouttes de chacun ont étéensemencées par la méthode des stries et à l'aide d'une seringue sur des boîtes de Pétri contenant les trois milieux de culture gélosés ; TSA (échantillon et T⁻), Sabouraud (échantillon) et Macconkey (bouillon Macconkey). Ensuite, les boîtes préparées ont consécutivement été incubées à 37 °C pendant 5 jours (TSA), à 22 - 25°C pendant 5 jours (Sabouraud) et à 40 - 45°C pendant 24-48h (Macconkey). Enfin et après incubation, la lecture a été effectuée et les résultats ont été interprétés.

Résultats et discussion

3- Résultats et discussion

Les résultats obtenus dans la présente étude de contrôle qualité du sirop « SULPUREN 0,5% » réunissent les analyses physicochimiques et microbiologiques.

3.1- Contrôle qualité physico-chimique

Au cours de cette étude, plusieurs paramètres de l'eau purifiée (aspect, conductivité, substances oxydables et nitrate), de la matière première (sulpiride) et du produit fini SULPUREN 0,5% ont principalement été vérifiés.

3.1.1- Analyse de l'eau purifiée

3.1.1.1- Aspect

L'eau purifiée analysée est incolore, ne contient pas de particules ou de troubles en vue, donc elle est conforme selon la pharmacopée européenne (2017).

3.1.1.2- Conductivité

La conductivité mesurée de l'eau purifiée est de 0,683 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 21°C. Selon la pharmacopée européenne (2017) qui a exigé une norme $\leq 4,3 \mu\text{s}/\text{cm}$ à $25 \pm 2^\circ\text{C}$, on peut considérer que l'eau analysée est conforme tant qu'elle n'a pas dépassée la limite demandée ; plus l'eau est pure plus sa conductivité est faible.

3.1.1.3- Substances oxydables (réaction colorimétrique)

La couleur de l'eau purifiée à analyser reste rose après 5 minutes en aval de l'ébullition de l'échantillon (Figure 24). Donc, on constate que l'eau ne contient pas de substances oxydables et elle est conforme selon les normes de la pharmacopée européenne (2017).

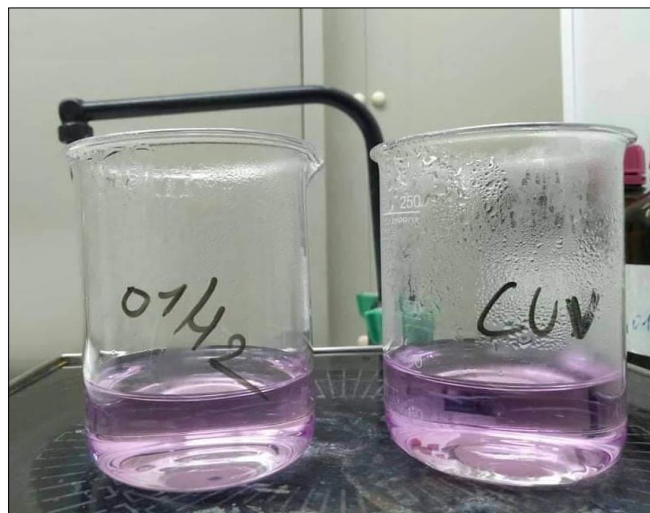


Figure 24. Test des substances oxydables dans l'eau purifiée.

3.1.1.4- Nitrate (test semi-quantitatif)

Après 15 minutes d’incubation des tubes du test de nitrate dans le bain marie, l’eau à examiner est incolore par rapport au témoin qui a une couleur bleue (signe de présence de nitrate) (Figure 25). Cela signifie qu’elle ne contient pas de nitrate, donc elle est conforme selon la norme exigée par la pharmacopée européenne (2017), qui doit être au max 0,2 ppm.

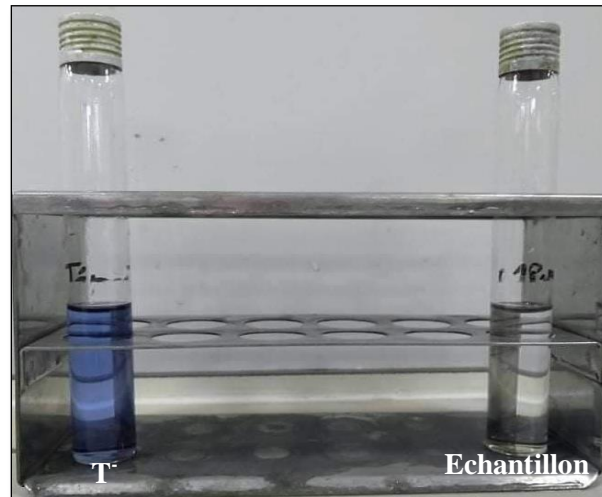


Figure 25. Test de nitrate dans l’eau purifiée.

L’ensemble des résultats de l’analyse physicochimique de l’eau purifiée est récapitulé dans le tableau 5.

Tableau 5. Analyses physicochimiques de l’eau purifiée.

Analyses	Résultats	Normes	Conformité
Aspect	- Incolore	- Incolore	+
	- Pas de trouble	- Pas de trouble	+
	- Pas de particules	- Pas de particules	+
Conductivité	0,683 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 21°C	$\leq 4,3 \mu\text{s}/\text{cm}$ à 25±2°C	+
Substances oxydables	Couleur rose	Couleur rose	+
Nitrate	Incolore	Incolore /ou Couleur bleue moins intense que celle du témoin (max 0,2 ppm)	+
+ : conforme ; ppm : particule par million.			

Nos résultats dans le tableau ci-dessus montrent que l'eau purifiée analysée est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne (2017). Ces résultats peuvent être comparés à ceux de Boucenane (2018) qui a analysé le même type d'eau, eau purifiée, pour la production du sirop Eupnex. L'étude en question a révélée des résultats ressemblants aux nôtres à savoir ; l'aspect, la conductivité et les substances oxydables avec une petite dissimilitude dans le test de nitrate ; où l'échantillon est coloré en bleu moins intense que la solution témoin. Les mêmes normes exigées par la pharmacopée européenne ont également été utilisées dans cette étude.

En outre, nos résultats sont aussi similaires à ceux rapportés par Beldi (2017), sur l'eau purifiée de la même entreprise en utilisant les normes requises par la pharmacopée, avec des légères différences ; où notre valeur de la conductivité est égale à 0,683 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 21°C et l'eau est incolore dans le test de nitrate, alors que dans son travail la conductivité est entre 0,57 et 1,42 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 20 °C et l'eau est colorée en bleu moins intense que la solution témoin. Par ailleurs, pour le reste des analyses en l'occurrence ; l'aspect et les substances oxydables, les mêmes résultats ont été obtenus. En revanche, certaines autres analyses ; les métaux lourds et le dosage des chlorures ; ont été réalisées dans la même étude (Beldi, 2017) à titre de comparaison avec l'eau potable.

A titre de comparaison, les résultats trouvés dans le présent travail sont similaires à ceux développés, dans une étude récente, par Guealla et Haddache (2016), sur le sirop Sulfolyptol. Où, l'aspect et la conductivité de l'eau purifiée ont seulement été analysés ; avec une petite distinction dans la valeur de la conductivité (1,4 $\mu\text{s}/\text{cm}$) qui est supérieure à la nôtre.

L'ensemble des résultats précédents est conforme malgré les petits écarts dans certains paramètres de l'analyse physicochimique de l'eau purifiée, en se référant aux mêmes exigences.

3.1.2- Identification de la matière première (MP) (sulpiride) par IR

La matière première «sulpiride » a été identifiée par la méthode spectroscopique Infra Rouge (IR), où le résultat s'illustre dans la figure 26.

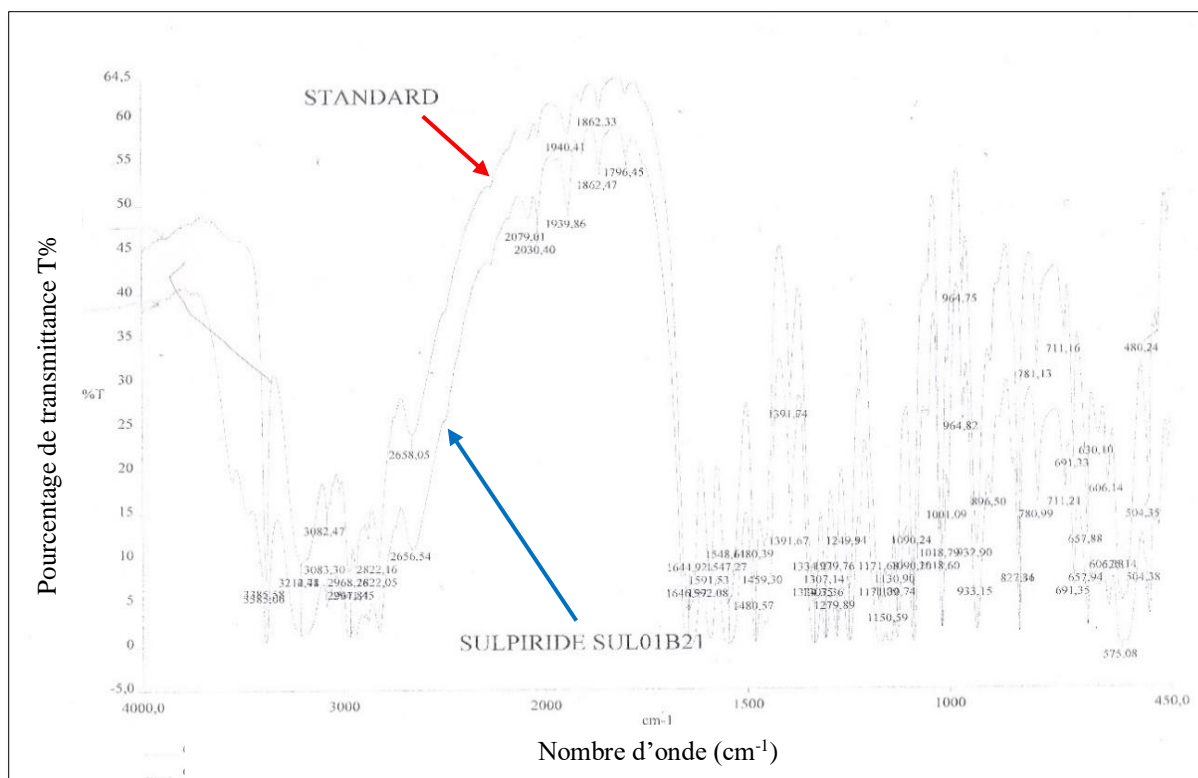


Figure 26. Spectre IR du sulpiride (matière première).

La figure ci-dessus représente le spectre IR d'une molécule « sulpiride » qui se définit comme la variation du $\%T=f(\text{cm}^{-1})$. La spectroscopie IR nous a permis d'une façon simple et rapide l'identification des principaux groupements fonctionnels de cette MP en représentant ces bandes caractéristiques (Tableau 6), et on se référant au standard (spectre du haut). Selon leur pourcentage de superposition qui est plus de 90%, cela signifie que la MP « sulpiride » réceptionnée pour l'analyse est bel et bien de celle prescrite sur l'étiquette.

Tableau 6. Bandes caractéristiques IR du sulpiride.

Bande	Structure	Fonction
1796,45	C=O	Fonction Anhydride
1862,47	C=O	Fonction Anhydride
1307,14	R-SO ₂ -R'	Fonction Sulfone
3083,30	C-H	Fonction Aromatique
3385,06	NH	Fonction Amine primaire (vibration d'élongation)

Pour une comparaison avec d'autres matières premières ; l'étude de Boucenane (2018) sur Oxéladine citrate, le PA du sirop Eupnex, a indiqué que son produit a eu un spectre IR, avec des bandes caractéristiques, conforme au standard. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans le présent travail, où la même démarche a été suivie concernant le sulpiride, l'objet de notre analyse.

En revanche, Grine et Remal (2016) dans leur travail pour identifier la MP « Alpha-Amylase », le PA du sirop MAXILASE de 125 mL, n'ont pas utilisé ni IR ni autres méthodes spectroscopiques mais juste une analyse des critères d'aspect et de solubilité du PA a été procédée, qui était conforme au final.

3.1.3- Analyse du produit fini SULPUREN 0,5%

3.1.3.1- Analyses primaires

C'est l'étape préliminaire dans l'analyse du produit fini SULPUREN 0,5%, au cours du quelle les caractéristiques organoleptiques, le pH et la densité ont été vérifiés (Tableau 7).

Tableau 7. Analyses des caractères organoleptiques, du pH et de la densité du produit fini.

Analyse	Résultat	Norme	Conformité
Caractéristiques organoleptiques	- Liquide sirupeux	- Liquide sirupeux	+
	- Limpide	- Limpide	+
	- Ambré	- Ambré	+
	- Visqueux	- Visqueux	+
	- Légère odeur citronnée	- Légère odeur citronnée	+
pH	pH = 2,87 à 20°C	2,5 - 3,20 à 20°C	+
Densité	$d = \frac{Pp_{ech} - Pp_{vide}}{Pp_{eau} - Pp_{vide}}$ <p>Pp_{ech} = 27,4927 Pp_{vide} = 17,0495 Pp_{eau} = 27,3501</p> <p>d ≈ 1,014</p>	0,98 – 1,2 à 20°C	+
+ : conforme; Pp _{ech} : Poids du pycnomètre avec échantillon.			

Nos résultats dans le tableau ci-dessus exhibent que les analyses primaires du produit fini présentent une conformité totale aux exigences de la pharmacopée européenne (2017).

Nos résultats révèlent une dissimilitude par rapport à ceux trouvés par Bouguessas (2019) lors de son travail sur une forme liquide (sirop). Où, la densité et le pH dans notre investigation (d

=1,014 et pH 2,87 ; consécutivement) sont inférieurs à ceux montrés dans leur travail ($d=1,11$ à 20°C et pH 6,1). Ainsi, les normes exigées dans leur travail étaient différentes dans les trois paramètres de l'analyse (les caractères organoleptiques : liquide sirupeux, goût sucré, couleur jaune pâle, odeur de l'arôme de banane; la densité : 1,08-1,17 à 20°C et le pH 5,5-6,7 à 20°C). Cela signifie que leur produit est plus visqueux et moins acide que le nôtre.

Contrairement à notre travail ; où les caractéristiques organoleptiques, le pH et la densité du produit fini seulement, SULPUREN 0,5%, ont été analysés; les analyses primaires (aspect, pH et densité) et les analyses de conditionnement primaire et secondaire ainsi que l'aspect du produit en cours de fabrication et du produit fini « sirop Sulfoliptol » ; respectivement ; ont été effectuées par Guealla et Haddache (2016). En effet, nos valeurs de la densité et du pH de SULPUREN 0,5% ($d=1,014$ et pH 2,87) sont inférieures à celles obtenues lors de l'analyse de leur produit (Sulfoliptol ; $d=1,31$ et pH 6,62). Les normes exigées pour notre produit sont aussi différentes de les leurs ($d=1,28-1,32$ et pH 0,98-1,2 à 20°C). Ces dissemblances peuvent être expliquées par la viscosité supérieure et l'acidité inférieure du Sulfoliptol par rapport au notre sirop, SULPUREN 0,5%.

En parlant des caractéristiques organoleptiques, du pH et de la densité du produit fini, nos résultats étaient conformes, mais différents à une autre étude plus récente réalisée par Boucenane (2018) sur l'Eupnex, qui a également montré des résultats conformes aux normes exigées. Cependant, elle a indiqué que l'Eupnex est liquide, limpide, sucré, de goût amer, de couleur orangée et d'odeur aromatique agréable. Par ailleurs, la valeur de pH 2,87 de notre produit est inférieure à celle obtenue pour leur produit (pH 4,15) qui était aussi conforme à la norme exigée (3,5-5,0 à 20°C). Car notre sirop a montré une acidité supérieure à celle de l'Eupnex. Pour la densité, notre valeur obtenue était de 1,014 ; conforme aussi à la norme (0,98-1,2 à 20°C), néanmoins toujours inférieure à celle de leur produit qui était de 1,2506 ainsi qu'à la norme demandée (1,20-1,30 à 20°C). Ce qui montre que le SULPUREN 0,5% est légèrement moins visqueux que l'Eupnex.

3.1.3.2- Identification et dosage du principe actif par UV-visible

L'identification et le dosage du PA (sulpiride) ont été élaborés par le spectrophotomètre UV-visible pour confirmer la qualité et la quantité de celui-ci dans le produit fini SULPUREN 0,5% (Figure 27).

Sample ID	Cyc	Factor	291,00 nm
STD	1	1,0000	0,7093
STD	1	1,0000	0,7092
STD	1	1,0000	0,7091
SU020421	1	1,0000	0,7121
SU020421	1	1,0000	0,7100
SU020421	1	1,0000	0,7096

Figure 27. Densités optiques du standard et du PA à 291 nm par UV.

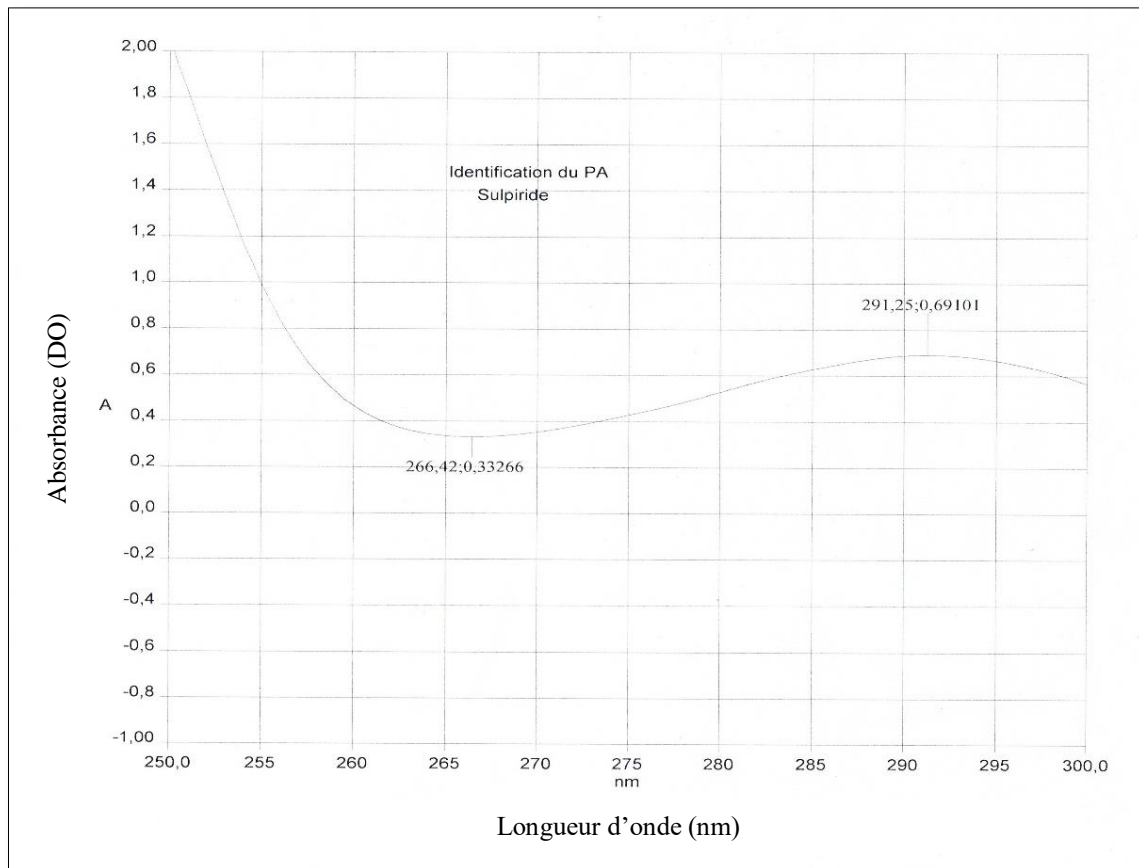


Figure 28. Spectre UV-visible du PA dans le Sulpuren 0,5%.

La figure 28 représente le spectre UV-visible du PA en produit fini, qui se définit comme la variation de $A=f(\lambda)$. Cette spectroscopie nous permet une analyse qualitative et quantitative du sulpiride en solution. Ce dernier a la particularité d'absorber les photons à une longueur d'onde comprise entre (min $\lambda=266,42$ nm /DO= 0,33266) et (max $\lambda = 291,25$ nm /DO = 0,69101 $\approx 0,7$), on se référant au standard et à l'intervalle de conformité [266 nm – 299 nm] exigée par la pharmacopée européenne (2017). De ce fait, on peut conclure que le PA identifié et dosé dans le Sulpuren 0,5% est bel et bien le sulpiride.

Dans une étude, plus récente, réalisée par Boucenane (2018) sur l'Eupnex, des résultats différents ont été indiqués, étant donné que la méthode utilisée est l'HPLC où l'échantillon du PA a été comparé à son standard pour obtenir un résultat de teneur en "oxéladine citrate" de 100,51 mg/100 mL. Ce résultat présente une conformité à la norme exigée qui est comprise entre 90 et 110 mg/mL.

Un travail encore récent de Daikh et Dafri (2017), effectué sur Fluvastatine LDM 80 mg, a présenté une différence au niveau des méthodes utilisées. Dans notre étude la méthode de l'UV-visible a été utilisée pour l'identification et le dosage du PA (sulpiride). En effet, le résultat obtenu ($DO \approx 0,7$) compris dans l'intervalle de conformité de longueur d'onde [266 nm – 299 nm] exigé. En revanche, Daikh et Dafri (2017) ont utilisé la méthode de l'HPLC pour l'identification et le dosage de leurs PA « Fluvastatine », où elles ont dosé ce dernier dans 3 lots représentant les valeurs de 98,03%, de 97,84 % et de 104,26 %, avec une DOS% moyenne des 3 lots conforme aux normes (90-110%).

Un autre travail effectué par Guealla et Haddache (2016) sur le Sulfoliptol peut être considéré comme comparable à notre étude, pas forcément dans ses résultats mais dans la méthode d'analyse utilisée ; UV-visible. Notre résultat de la $DO \approx 0,7$ du PA (sulpiride), compris dans l'intervalle de conformité de longueur d'onde [266 nm – 299 nm], présente une dissimilitude par rapport à leur résultat au niveau du paramètre calculé, qui est le dosage en gramme (Dg) en utilisant la DO de l'échantillon ainsi que la DO du témoin. En revanche, dans notre travail on a déduit directement la DO à partir de l'appareil UV-visible.

A propos des valeurs de leurs résultats obtenues lors de l'analyse des deux PA en l'occurrence ; "Thiocol" ($Dg = 25,77$ g/L) et "Codéine" ($Dg = 0,512$ g/L), les normes sont respectivement $Dg = 23,75$ à $26,25$ g/L et $Dg = 0,450$ à $0,55$ g/L.

Le choix de la méthode analytique pour réaliser cette analyse, identification et dosage du principe actif, est dû à l'industrie et ses disponibilités ; matériels, produits et personnels.

3.1.3.3- Identification et dosage des conservateurs par HPLC

L'identification et le dosage des conservateurs dans le SULPUREN 0,5 % ont été élaborés par la chromatographie HPLC. Les chromatogrammes sont illustrés dans la figure ci-dessous (Figure 29).

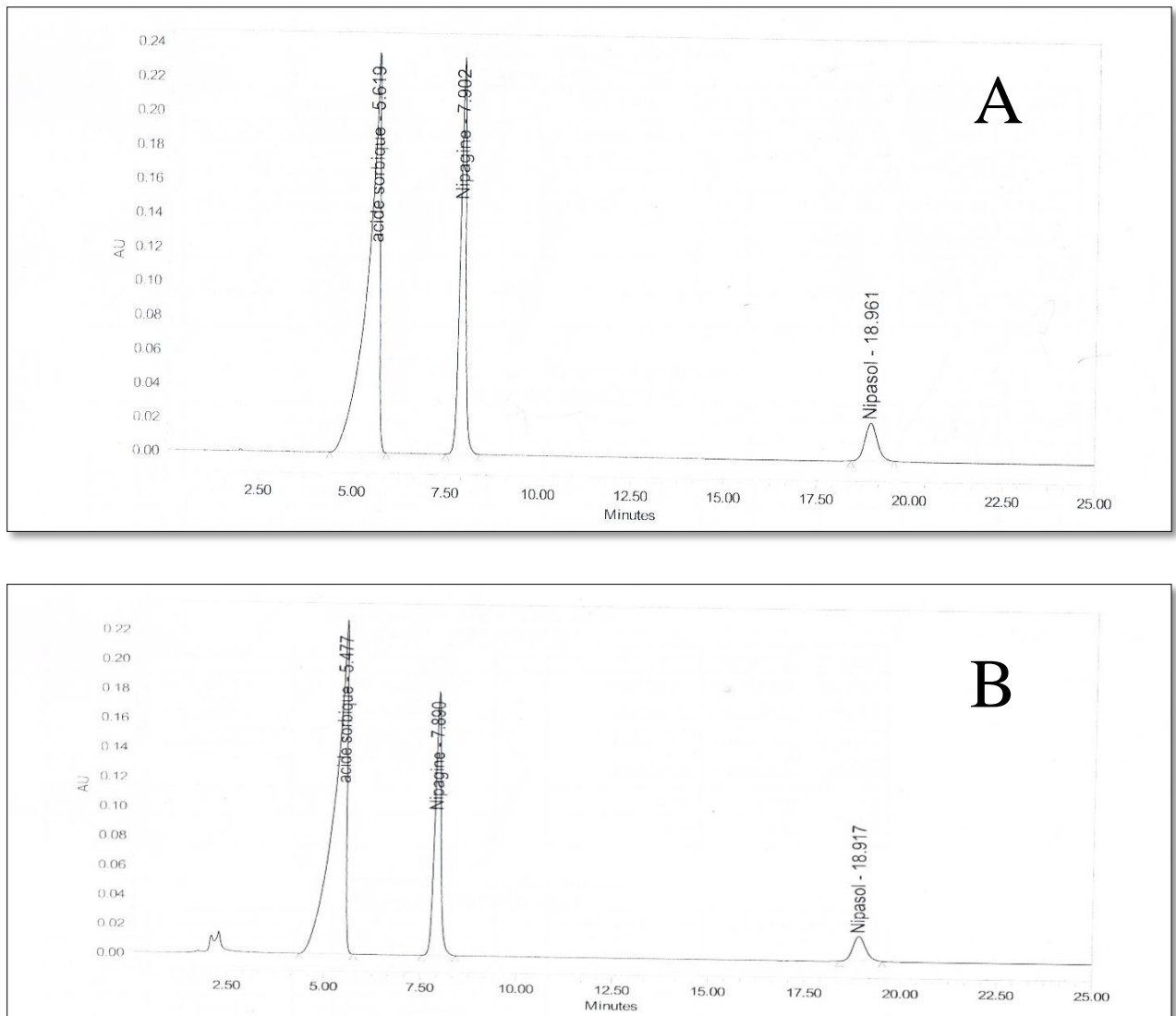


Figure 29. Chromatogrammes HPLC.

A) Conservateurs standards, B) Conservateurs dans le SULPUREN 0,5%.

- Identification

D’après les deux chromatogrammes (A et B) présentés dans la figure ci-dessus, on constate que la solution d’essai de l’échantillon représente trois pics correspondant aux trois conservateurs en l’occurrence ; acide sorbique, Nipagine et Nipasol ; respectivement (Figure 39 -A-). Ces derniers sont idéalement identiques aux trois pics des conservateurs standards (Figure 29 -B-) représentés par la solution d’essai de l’étalon ; avec des temps de rétention tR (min) très proches voir identiques ; 5 min, 7,50 min et 17,50 min ; consécutivement.

Etant donné que les normes exigées par la pharmacopée européenne (2017), ce qui concerne ces trois conservateurs standards, sont comme suit :

Acide sorbique (tR = 2,50 min), Nipagine (tR= 4,60 min), Nipasol (tR= 7,20 min).

Ces différences, de tR dans les résultats du présent travail par rapport aux normes exigées, peuvent probablement être expliquées par la dissemblance des conditions opératoires de la méthode; la préparation des solutions et/ou de l'appareil utilisé.

- Dosage

La teneur en pourcentage de chaque conservateur dans le sirop est donnée par l'équation suivante :

$$\% = \frac{Se \times Pt \times d}{St \times Pe} \times 100$$

Avec :

- Se : surface du pic du conservateur du sirop à déterminer.
- St : surface du pic du conservateur étalon (standard).
- Pe : prise d'essai du sirop (mg).
- Pt : prise d'essai de l'étalon (mg).
- d : densité du sirop.

Le tableau 8 représente les teneurs en pourcentage des conservateurs en produit fini SULPUREN 0,5%, calculées à l'aide des résultats de Se et de St. Elles sont aussi mentionnées dans le rapport des résultats (Annexes 1et 3).

Tableau 8. Teneurs des conservateurs dans le SULPUREN 0,5% par HPLC.

Conservateurs	A (Acide sorbique)	B (Nipagine)	C (Nipasol)
Teneur en %	95,932%	80,312%	77,734%

D'après le tableau ci-dessus, on constate que les teneurs des trois conservateur A (Acide sorbique), B (Nipagine) et C (Nipasol) dans le SULPUREN 0.5% représentant les valeurs de 95,932%, de 80,312% et de 77,734%, respectivement, sont dans la norme exigée par la pharmacopée européenne (2017) (0,090 à 0,110 g/ 100 mL). Cela signifie la conformité du produit fini SULPUREN 0,5% par rapport à sa teneur en conservateurs en question.




Dans un autre travail plus récent de Bouguessas (2019) effectué sur une forme liquide d'un médicament (sirop), l'analyse a été réalisé par HPLC sur un seul conservateur qui est identique à un des conservateurs analysés au cours de notre étude, c'est le parahydroxybenzoate ; de méthyle (Nipagine) ou de propyle (Nipasol) ; car ils n'ont pas précisé. En effet, le résultat trouvé lors de notre analyse est proche de celui-ci, ce qui concerne la teneur en parahydroxybenzoate, qui était égale à 0,11 mg/100 mL.

Nos résultats peuvent pareillement être similaires à ceux révélés par Boucenane (2018) lors de son travail effectué sur l'Eupnex, car l'un des conservateurs analysés par HPLC, en comparant l'échantillon à un standard, est le même que celui analysé dans le SULPUREN 0,5%, Nipagine. De ce fait, notre résultat de l'identification et du dosage de ce dernier, Nipagine, a donné une teneur égale à 80,312%, conforme aux exigences. Alors que la teneur du même conservateur est de 0,12 mg/ 100 mL dans leur produit, mais toujours conforme à la norme exigée (0,11-0,14 mg/100 mL).

3.2- Contrôle qualité microbiologique

Cette partie du contrôle qualité a pour but de vérifier le produit fini, en visant quelques facteurs microbiologiques critiques, pour garantir la conformité de la qualité hygiénique. Les résultats sont révélés dans le tableau ci-dessous (Tableau 9).

Tableau 9. Analyse microbiologique du produit fini.

Milieux de culture	TSA	SAB	Gélose Macconkey
Résultat			
	00 UFC/ml	00 UFC/ml	Absence <i>E. coli</i>
Norme	$\leq 5 \times 10^3$ UFC/ml	$\leq 5 \times 10$ UFC/ml	Absence <i>E. coli</i>

D'après les résultats obtenus (Tableau 9), le produit fini SULPUREN 0,5% est conforme selon les normes de la pharmacopée européenne (2017). Cela signifie qu'il est stérile, ne contient pas de contaminants et il est de bonne qualité hygiénique.

Ces résultats sont identiques à ceux obtenus par Boucenane (2018) qui a travaillé sur un sirop antitussif "Eupnex". Où les microorganismes recherchés et les milieux de culture utilisés ont été les mêmes lors de cette analyse. En effet, nos résultats ont révélé une absence totale d'*E. coli* sur la gélose Macconkey; par ailleurs, le nombre des germes aérobies totaux, des levures et des moisissures sur les milieux TSA et SAB, consécutivement est égale à 00 UFC/mL. Ces résultats conformes sont similaires à les leurs, et cela était attendu, car les deux produits

présentent une similitude dans plusieurs autres paramètres autant que des sirops qu'ils doivent être conformes aux paramètres analysés afin d'assurer une bonne qualité hygiénique.

Un autre travail effectué par Daikh et Dafri (2017), sur le Fluvastatine LDM 80 mg, a présenté un certain degré de similitude concernant les microorganismes recherchés, dont; *E.coli*, germes aérobie totaux, levures et moisissures ; et même à propos les résultats obtenus qui ont présentés une conformité. En revanche, les normes exigées dans la présente étude pour les levures et les moisissures, avec les germes aérobies totaux ($\leq 5 \cdot 10$ UFC/mL et $\leq 5 \cdot 10^3$ UFC/mL, respectivement) sont différentes à celles exigées dans leur travail ($\leq 10^2$ UFC/g et $\leq 10^3$ UFC/g, consécutivement). Cette distinction peut être expliquée par la différenciation de la composition de chaque produit, favorable ou non au développement de ces germes.

A la différence de notre étude, d'autres entérobactéries ont aussi été recherchées dans le même travail de Daikh et Dafri (2017) ; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella* ; où la recherche de ces bactéries a été réalisée afin de confirmer l'absence de toute contamination causée par le personnel. Leurs résultats ont encore été conformes et cela était attendu, car se sont des entérobactéries pathogènes et donc leur présence dans un produit pareil pourra mettre la fiabilité de toute l'industrie en question.

Nos résultats peuvent aussi être comparables à ceux d'un autre travail réalisé par Guealla et Haddache (2016) sur le Sulfoliptol. De ce fait, les résultats des analyses microbiologiques sur ce dernier sont conformes, où les mêmes microorganismes ont également été recherchés en l'occurrence; *E. coli*, germes aérobies totaux, levures et moisissures, avec des différences dans les normes exigées pour les germes aérobies totaux (≤ 100 UFC / g) et pour les levures et les moisissures ($\leq 10^1$ UFC / g).

Conclusion et perspectives

4 - Conclusion et perspectives

Dans ce travail réalisé au niveau de la firme SAIDAL (1) - Constantine- sur un de leurs médicaments qui est le sirop neuroleptique SULPUREN 0,5%, nous avons découvert la procédure des analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée (aspect, CE, substances oxydables et nitrate) utilisée dans la fabrication du sirop ainsi que sur la matière première de son PA (sulpiride) (identification par IR) et bien évidemment sur le produit fini SULPUREN 0,5% (caractéristiques organoleptiques, pH, densité, identification et dosage du PA par UV visible et identification et dosage des conservateurs par HPLC), en plus des analyses microbiologiques sur ce dernier.

Ces analyses sont indispensables dans le but d'assurer la conformité du produit, en se basant sur les normes exigées par la pharmacopée européenne (2017).

On a pu déduire à la fin de ce travail, et en se basant sur les analyses qui ont été effectuées, que ce produit fabriqué par SAIDAL, est conforme et a respecté les exigences de la pharmacopée ainsi que les normes internationales de la qualité.

Cependant ces résultats restent insuffisants pour estimer la qualité et la conformité totale de toutes les matières premières utilisées. Pour cela, quelques perspectives peuvent être envisagées :

- ✓ La réalisation davantage d'analyses physico-chimiques notamment sur les autres matières premières en plus du sulpiride ; tel que l'arôme, les conservateurs et l'édulcorant.
- ✓ L'élaboration des autres méthodes analytiques telles que l'HPLC et l'UV-visible pour l'identification des matières premières en particulier.

Références bibliographiques

5-Références bibliographiques

Amara B. (2017). Effet du soufre sur la réactivité des anodes en carbone. Université du Québec à Chicoutimi.

ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire). <https://www.anses.fr/fr/content/cycle-de-vie-du-m%C3%A9dicament>

Azzouz L. (2015). Etude de Comportement d'*Escherichia coli* Vis-à-Vis des Antibiotiques, Responsables d'Infection du Tractus Urinaire au Niveau de L'EPH de Larbaa NathIrathen. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Bany Z., Bensaid M., Boukhris I., Hamrit S., Mnif F., Soto L. (2016). Aide au Déploiement et outil d'Autodiagnostic de la Norme ISO 9001 :2015. Université de Technologie Compiène.

Beldi M. (2017). Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique. Université Frère Mentouri Constantine 1.

Belmaziz M., Djalal F. (2017). Analyses Microbiologiques, Biochimiques et Biotechnologiques des Levures Issues du Cépage Cinsault Cultivé dans La Commune Ben Abdelmalek Ramdane(Wilaya de Mostaganem). Université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem.

Benabdallah – KhojaA. ; HamlaouiY. (2016). Etude Phénotypique de Quelques Souches D'*Escherichia coli* Productrices des Carbapénèmes. Université des Frères Mentouri Constantine 1.

Bensaad L. (2013). Etude de la séparation des Fluoroquinolones par HPLC : Application à l'étude de Leur Dégradation par Rayonnement Gamma.Université Tunis El Manar Faculté des Sciences De Tunis.

Bentaleb K., Boulahbel H., Belatache A. (2015). Contrôle microbiologique des médicaments. Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene. Slide share. <https://fr.slideshare.net/kamiliaadjoutvilla/controle-microbiologique-des-mdicaments>

Bessard et al., 1983. Cours National de Pharmacologie (Pharmacologie spécial). 1ère édition.

Blanchet I., Tuynga B., Gilles Ch., Dauchy S., Dolbeault S., Dolizy I., Dudoit E., Kazes M., Gilles M., Reich M., Tollec C. (2014). Psycho-oncologie : anxiété et troubles anxieux en cancérologie. Association Francophone pour les Soins Oncologiques deSupport. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/anxiete_AFSOS_141021.pdf

BNDS (Bibliothèque National de Droit de la Santé). <https://www.bnds.fr/dictionnaire/bpl.html>

Boucenane K. (2018). Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif « Eupnex ». Université Frères Mentouri Constantine 1.

Boudih S. (2011). Identification Des Moisissures Et De Leurs Métabolites Secondaires Colonisant Des Supports Papiers. Évaluation De La Toxicité Sur Des Cellules Épithéliales Respiratoire In vitro.. Docteur De L'université Paris Est Spécialité : Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement Et Santé. Université Paris-Est.

- Bougessas I. (2019). Validation et qualification d'une unité forme liquide (sirop). Université Badji Mokhtar- Annaba.
- Bouljaj R., Choughiat R. (2018). Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'ATORVASTATINE LDM 80 mg. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- Brochures de recommandations et de conseil, PRÉVENTION ET LUTTE.http://www.arch.be/docs/brochures/brochure_moisissures.pdf.
- Challenge Optimum S.A.<https://www.optimum.ch/nos-services/conseil-en-systemes-de-management/bpf-gmp/>
- Chennit Y. (2008). Contribution au Dosage et La Spéciation du Chrome Par Spectrométrie d'Absorption Atomique et Spectromètre Ultraviolet/visible. Université de Science et de la Technologie Houari Boumediene.
- Chouaib M. (2019). Contrôle de qualité d'une forme galénique liquide sirop SALBUTAMOL.<http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/handle/123456789/5012>
- CNFCE (le Centre National de la Formation Conseil en Entreprise).<https://www.cnfce.com/presentation/notre-organisme-de-formation>
- Conseil de l'Europe. <https://www.edqm.eu/fr/Pharmacop%C3%A9e-Europ%C3%A9enne-contexte-mission>
- Contrôleur pH / Conductivité, Projet I3 ESIEE (2005).
- Corentin Garrault (2015). Densité, masse volumique. Educonline.<http://www.educonline.net/spip/spip.php?article382>
- Daikh T., Dafri F. (2017). Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la Fluvastatine LDM 80 mg. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- Dalmeyda. (2000). IR, spectrométrie en Infrarouge.<http://dalmeyda.chez.com/cours/spectro/IRspectro.htm>
- Diassana A. (2018). Identification des Souches D'Escherichia coli Dans Les Selles En Rapport Avec La Malnutrition A Dioro. Université Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies De Bamako.
- electris-boutique.fr. Notice d'utilisation.
http://www.electris_boutique.fr/notices/DVELUC625TC-notice.pdf
- eska.ca.<https://eaueska.ca/limportance-du-ph-de-leau/>
- Flore totale-Sanipousse (2016).<https://www.sanipousse.com/portfolio/4-flore-totale/>
- Galletti A. La mesure du pH, formation chimie 1STI-STL.
- Guealla I., Haddache Y. (2016). Production et contrôle de qualité des produits pharmaceutiques Prurax et Sulfolypol. Université A.M. OULHADJ-Bouira.

Guen foud N. (2009). Qualité des eaux de consommation dans la région de Constantine Teneur en nitrates et nitrites. Université Mentouri – Constantine Institut de la Nutrition, de L'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA) .

Hencké S. (2000). Utilisation Alimentaire des Levures. Université Henri Poincare – Nancy 1.

Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale).<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>

Institut National du Cancer.<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/AMM>

Journal Officiel De La Republique Algerienne (JORA) N° 46. (2018). Produits Pharmaceutiques Et Dispositifs Medicaux, Chapitre 2 Principes et définitions, Art. 208. <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>

Khenfouf H., Maameri D. (2020). Analyse de l'eau purifiée utilisée dans le groupe SAIDAL Constantine 2. Université l'Arbi Ben M'hidi Oum El-Bouaghi.

Kouassi G., Sylvain M. (2019). Etude rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au laboratoire national de la santé. Université des Sciences, Des Techniques et Des Technologies de BAMAKO.

Kouonang Komguez Serge M. (2005). Contrôle de Qualité de Trois Antipaludiques Derives de L'Artemisinine. Université du Mali Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie.

Le laborantin, spécialité du matériel du laboratoire, spectrophotomètre infrarouge.

Lechat P., Lagier G., Rouveix B., Vincens M., Weber S. (1982). Pharmacologie médicale (Chapitre 1) .4^e édition. <https://www.laborantin.com/produits/mesure-chimique-et-biochimique/spectrophotometres-colorimetres/spectrophotometres-infrarouges.html>

LEHIR A. (1983). Abrégé de Pharmacie Galénique (Troisième Partie). 4^e édition.

Lemaire N. (2015). Suivi du risque métabolique lie aux antipsychotiques atypiques en médecine générale : étude sur 86 medecins généralistes dans le département de la somme. Unité de recherche et de formation de médecine 3, rue des louvels 80036 amiens cedex 1.

Nisbet M., Verneaux J. (1970). Composantes chimiques des eaux courantes. Discussion et proposition de classes en tant que bases d'interprétation des analyses chimique. Annales de Limnologie, 6(2) ,161-190.

Ooreka santé. (2021). Principe actif d'un médicament.

<https://medicament.ooreka.fr/comprendre/principe-actif>

OorekaSanté, la pharmacopée européenne.

<https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/469335/pharmacopee>

Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

SAS. (2004). Conductivité Théorie et Pratique.RadiometerAnalytical. France.

Sadeghipour F. Introduction à la formulation pharmaceutique : Eau pour usage pharmaceutique. Cours en 2^{ème} année Master en Pharmacie Préparation pharmaceutique en petites quantités Section des Sciences pharmaceutiques. https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/ens/cours/pfpq/PPPQ08_T5_Eau_pharmaceutique.pdf

Selila L., Grine Z. (2018). Mise Au Point et Validation d'Une Méthode De Dosage De l'Irbesartan dans des Comprimés de 150mg par la Chromatographie Liquide a Haute Performance. Université Mouloud Mammeri Faculté de Médecine Département De Pharmacie TiziOuzou.

Technimat. ch, types de bactéries.

https://www.technimat.ch/data/web/technimat.ch/uploads//images/types_de_bacteries.pdf.

Yann (2017). La formulation d'un médicament. Superprof.

<https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/seconde/familles-chimiques/formulation-medicament.html>

https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-principe-du-fonctionnement-de-IHPLC_fig7_316750118

<https://fr.dotmed.com/listing/spectrophotometer/perkin-elmer/lambda-35/1590118>

Résumés

ملخص

الدواء هو منتج استهلاكي لا مثيل له، يلعب دورا في مواجهة المرض. يجب أن يفي بخمسة معايير أساسية؛ النقاء، الجودة، الكفاءة، الهوية والأمن. لا يمكن طرح هذا الأخير في السوق إلا بعد خضوعه لعملية رقابة صارمة على الجودة ابتداء من المواد الخام إلى المنتج النهائي وحتى تكييفها، بالرجوع إلى دستور الأدوية العالمية، الهدف من العمل المنجز هو فهم كيفية إجراء الفحوصات الفيزيائية والكيميائية وميكروبيولوجية للشراب المضاد للذهان 0,5% SULPUREN المنتج من طرف شركة صيدال(1) قسنطينة. تم إجراء جميع التحليلات الفيزيائية والكيميائية على جميع معايير المياه (الناقلية = 0.683µs/cm والغياب التام للمواد المؤكسدة والنترات) المستخدمة في صنع هذا الشراب، حيث أظهرت الامتثال للمعايير المطلوبة. أما بالنسبة للتحاليل الفيزيائية والكيميائية التي أجريت على المواد الخام للجزء النشط (سليبريد) بطريقة القياس الطيفي بالأشعة تحت الحمراء، وتلك التي يتم إجراؤها على المنتج النهائي؛ التحليلات الأولية (مثل الكثافة = 1.014، ودرجة الحموضة 2.87 عند 20 درجة مئوية) وتحديد ومقايسة الجزء نشط والمواد الحافظة (نيباجين: 80.312%؛ نيباسول: 77.734% وحمض السوربيك: 95.932%) بواسطة طريقة الأشعة فوق البنفسجية المرئية وHPLC؛ أظهرت الامتثال للمعايير المطلوبة من قبل دستور الأدوية الأوروبي (2017). كان هذا هو الحال بالنسبة للتحليل الميكروبيولوجي الذي أشار إلى 0UFC/mL البكتريا الهوائية الكلية، والخمائر والفطريات، والغياب التام *E. coli* القولونية؛ وهذا يبرهن على الجودة الصحية الجيدة لشراب 0,5% SULPUREN المضاد للذهان، هذا الأخير جاهز للتسويق الصحي.

الكلمات المفتاحية : التحليل الفيزيائي والكيميائي، التحليل الميكروبي، 0,5% SULPUREN، سليبريد، شراب، مادة حافظة، مياه نقية.

Abstract

A drug is a consumer product unlike any other, which plays a role in the face of disease. It must meet five basic criteria; purity, quality, efficiency, identity and safety. This latter can only be placed on the market after having undergone a rigorous process of quality control from the raw material to the final product, and even its packaging, with reference to the global standardizations. The main objective of the present work is to understand how to carry out the physicochemical and microbiological quality controls of the SULPUREN 0.5%, a neuroleptic syrup produced by the firm SAIDAL (1) Constantine. The physicochemical analyses carried out on all the parameters of the purified water, used to manufacture this syrup, showed conformity with the required standards (conductivity = 0.683 $\mu\text{s} / \text{cm}$, total absence of both oxidizable substances and nitrate). Besides, the physicochemical analyses realized on the raw material of the PA (sulpiride) by IR spectrophotometry, and those applied on the final product; primary analyses (density = 1.014, pH 2.87 at 20°C), identification and quantification of PA and preservatives (Sorbic acid = 95.932%, Nipagine = 80.312%, and Nipasol = 77.734%) by UV-visible and HPLC, respectively; revealed conformity with the standards obligated by the European Pharmacopoeia (2017). These previous analyses were followed by microbiological analysis of the final product which indicated a total absence of *E. coli* and 0 CFU / mL of total aerobic germs, yeasts and fungi. It can be concluded that these previous results confirmed the good hygienic quality of our neuroleptic syrup, SULPUREN 0.5%, which is ready for a healthy marketing.

Key words: Physicochemical analysis, microbiological analysis, SULPUREN 0.5%, syrup, sulpiride, preservatives, purified water.

Annexes

Annexes 1. Rapport des résultats de l'analyse physico-chimique de l'étalon conservateur par HPLC.



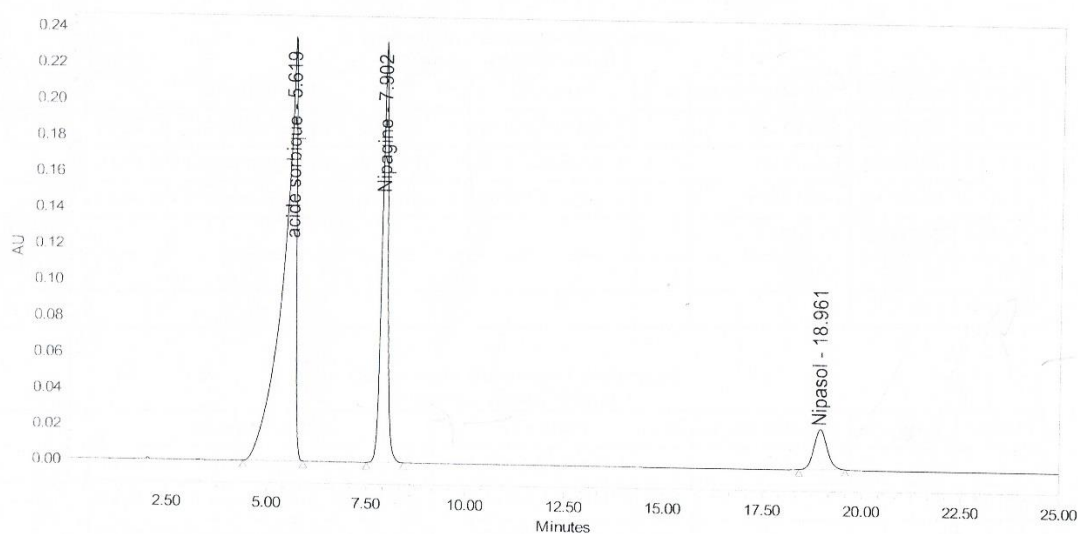
Default Individual Report

Reported by User: physico chimie (Analyste01)

Project Name: SULPUREN PF 2020

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	ETALON Conservateurs	Acquired By:	Analyste01
Sample Type:	Standard	Date Acquired:	21-Apr-21 11:57:45 AM CET
Vial:	1	Acq. Method Set:	SULPUREN PF MS
Injection #:	1	Date Processed:	22-Apr-21 9:21:39 AM CET
Injection Volume:	20.00 ul	Processing Method	conservateurs 2020
Run Time:	25.0 Minutes	Channel Name:	2487Channel 1
Sample Set Name	SULPUREN SOL BUV 21 04	Proc. Chnl. Descr.:	2487Channel 1



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	acide sorbique	5.619	5253149	63.90	234507
2	Nipagine	7.902	2455562	29.87	232612
3	Nipasol	18.961	511671	6.22	22206

Annexe 2. Rapport récapitulatif des composants de l'étalon conservateur (temps de rétention et la surface des pics).



Component Summary

Reported by User: physico chimie (Analyste01)

Project Name: SULPUREN PF 2020

Component Summary For Retention Time Channel: 2487Channel 1

	SampleName	Inj	Channel	Vial	acide sorbique	Nipagine	Nipasol
1	ETALON Conservateurs (S153/21)	1	2487Channel 1	1	5.619	7.902	18.961
2	ETALON Conservateurs (S153/21)	2	2487Channel 1	1	5.615	7.899	18.952
3	ETALON Conservateurs (S153/21)	3	2487Channel 1	1	5.617	7.899	18.948
Mean					5.617	7.900	18.954

Component Summary For Area Channel: 2487Channel 1

	SampleName	Inj	Channel	Vial	acide sorbique	Nipagine	Nipasol
1	ETALON Conservateurs (S153/21)	1	2487Channel 1	1	5253149	2455562	511671
2	ETALON Conservateurs (S153/21)	2	2487Channel 1	1	5261080	2459827	511845
3	ETALON Conservateurs (S153/21)	3	2487Channel 1	1	5281436	2469845	513901
Mean					5265222	2461745	512473
Std. Dev.					14592	7332	1240
% RSD					0.3	0.3	0.2

Component Summary For Amount Channel: 2487Channel 1

	SampleName	Inj	Channel	Vial	acide sorbique	Nipagine	Nipasol
1	ETALON Conservateurs (S153/21)	1	2487Channel 1	1			
2	ETALON Conservateurs (S153/21)	2	2487Channel 1	1			
3	ETALON Conservateurs (S153/21)	3	2487Channel 1	1			
Mean							
Std. Dev.							
% RSD							

Annexe 3. Rapport des résultats de l'analyse physico-chimique du conservateur par HPLC.



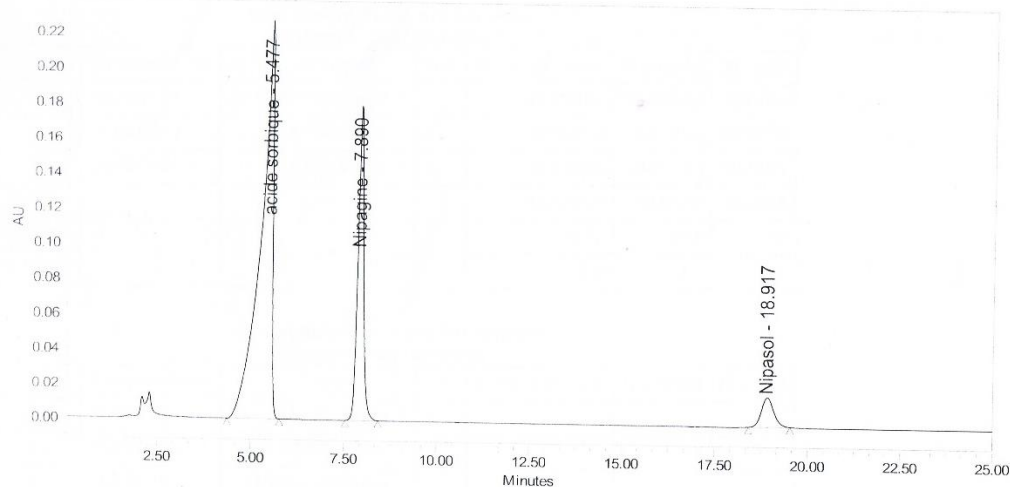
Default Individual Report

Reported by User: physico chimie (Analyste01)

Project Name: SULPUREN PF 2020

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	SU020421	Acquired By:	Analyste01
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	21-Apr-21 4:06:24 PM CET
Vial:	3	Acq. Method Set:	SULPUREN PF MS
Injection #:	1	Date Processed:	22-Apr-21 9:36:58 AM CET
Injection Volume:	20.00 ul	Processing Method:	conservateurs 2020
Run Time:	25.0 Minutes	Channel Name:	2487Channel 1
Sample Set Name:	SULPUREN SOL BUY 21 04	Proc. Chnl. Descr.:	2487Channel 1



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	acide sorbique	5.477	4969884	68.02	228213
2	Nipagine	7.890	1944884	26.62	180187
3	Nipasol	18.917	392253	5.37	16929

Annexe 4. Rapport récapitulatif des composants du conservateur (temps de rétention et la surface des pics).



Component Summary

Reported by User: physico chimie (Analyste01)

Project Name: SULPUREN PF 2020

Component Summary For Retention Time Channel: 2487Channel 1

	SampleName	Inj	Channel	Vial	acide sorbique	Nipagine	Nipasol
1	SU020421	1	2487Channel 1	3	5.477	7.890	18.917
2	SU020421	2	2487Channel 1	3	5.510	7.885	18.910
3	SU020421	3	2487Channel 1	3	5.512	7.887	18.911
Mean					5.500	7.887	18.913

Component Summary For Area Channel: 2487Channel 1

	SampleName	Inj	Channel	Vial	acide sorbique	Nipagine	Nipasol
1	SU020421	1	2487Channel 1	3	4969884	1944884	392253
2	SU020421	2	2487Channel 1	3	4969718	1944854	392708
3	SU020421	3	2487Channel 1	3	4973386	1945435	392864
Mean					4970996	1945058	392608
Std. Dev.					2072	327	318
% RSD					0.0	0.0	0.1

Component Summary For Amount Channel: 2487Channel 1

	SampleName	Inj	Channel	Vial	acide sorbique	Nipagine	Nipasol
1	SU020421	1	2487Channel 1	3			
2	SU020421	2	2487Channel 1	3			
3	SU020421	3	2487Channel 1	3			
Mean							
Std. Dev.							
% RSD							

Annexes 5. Notice du Sulpuren 0,5 %.

SULPUREN®

Sulpiride Solution buvable 0.5 %

FORME ET PRESENTATION: Solution buvable, Flacon de 180 ml.**COMPOSITION:**

- Sulpiride (D.C.I)	0,50 g
- Excipients:	
Acide Chlorhydrique RP - Hydroxyethylcellulose - Cyclamate de sodium	
Acide citrique - arôme de citron - Parahydroxybenzoate de méthyle et	
Parahydroxybenzoate de propyle - Acide Sorbique - Alcool Ethylique 96%	
Eau purifiée q.s.p	100 ml

EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE :

Parahydroxybenzoate de méthyle - Parahydroxybenzoate de propyle - Alcool Ethylique 96%.

PROPRIETES :

- Antipsychotique neuroleptique, benzamide (N : Système nerveux).

Le sulpiride interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles Posologies, une action activante stimulant un effet dopaminomimétique.

DANS QUEL (S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?**(INDICATIONS THERAPEUTIQUES)****Chez l'enfant :**

- Troubles graves du comportement.

Chez l'adulte :

- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- Etats psychotiques aigus.
- Etats psychotiques chroniques.

CONTRE INDICATIONS:**Absolues :**

- Hypersensibilité au sulpiride.
- Phéochromocytome connu ou suspecté.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques.

Relatives :

- Alcool.
- Femme qui allaite

GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Prudence chez la femme enceinte.

MISE EN GARDE :

- En cas d'hyperthermie, suspendre le traitement.
- En cas de doute demandez conseils à votre médecin ou à votre pharmacien.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Associations déconseillées :

- L'effet sédatif des neuroleptiques peut altérer la vigilance et rendre dangereuse la conduite de véhicule, et l'utilisation de machine.
- Antiparkinsoniens, Alcool, Lévodopa, Antihypertenseurs : risque d'hypertension.
- Autres dépresseurs du S.N.C.

EFFETS INDESIRABLES :

- Troubles neuropsychiques, Troubles endocriniens et métaboliques, Troubles cardiaques

COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT ?**(Posologie) :****Chez l'adulte :** - Traitement de l'anxiété, la posologie journalière est de 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum.

- Etats psychotiques aigus et chroniques, la posologie journalière est de 200 à 1000mg.

Chez l'enfant : - La posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.
1 cuillère à café contient 25 mg de sulpiride.

- Se conformer à la prescription médicale.

LISTE I**Dernière révision : DECEMBRE 2003****NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS**

Fabriqué par



GROUPE SAIDAL
Filiale pharml
Constantine/ ALGERIE

Annexes 6. Composition des différents milieux utilisés dans le contrôle qualité microbiologique.

- **Bouillon TSB (milieu liquide trypto-caséine soja) :** Ingrédients en grammes par litre d'eau distillée ou déminéralisée.

- Peptone de caséine 17,00
- Peptone de soja 3,00
- Chlorure de sodium 5,00
- Phosphate dipotassique 2,50
- Glucose monohydraté 2,50
- pH final à 25°C : $7,3 \pm 0,2$



- **Milieu TSA (milieu gélosé trypto-caséine soja) :** Composition (g) pouvant être modifiée pour 1 litre de milieu :

- Tryptone 15,0
- Peptone papaïnique de soja 5,0
- Chlorure de sodium 5,0
- Agar 15,0
- pH du milieu prêt à l'emploi à 25 °C : $7,3 \pm 0,2$

- **Milieu Sabouraud :** Ingrédients en grammes par litre d'eau distillée

- Peptone 10,0
- Glucose 40,0
- Agar 15,0
- pH= 5,6

- **Bouillon Macconkey :** Composition pouvant être modifiée pour 1 litre de milieu :

- Hydrolysate pancréatique de gélatine 20,0
- Bile de bœuf bactériologique 5,0
- Lactose 10,0
- Pourpre de bromocrésol 0,01
- pH du milieu prêt à l'emploi à 25°C : $7,3 \pm 0,2$



- **Milieu gélosé de Macconkey :** Ingrédients en grammes par litre d'eau distillée

- Peptone 20,0
- Sels biliaires 1,0
- Cristal violet 0,001
- Lactose 10
- Rouge neutre 0,05

- Chlorure de sodium 5,0
- Agar 15,0
- pH = 7,1
- **Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7** : Ingrédients en grammes par litre d'eau distillée ou déminéralisée.
 - Peptone de caséine 10,00
 - Chlorure de sodium 5,0
 - Phosphate de sodium, dibasique $12\text{H}_2\text{O}$ 18,0
 - Phosphate de potassium 3,00
 - pH final à 25°C : $7,0 \pm 0,2$

Université Frères Mentouri Constantine 1 Département : Biologie Appliquée	Présenté par : Bouzaher Sana Aya et Remita Meriem Date de soutenance : 13/ 07/ 2021
Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master professionnel en Bio-industrie Analyse et Contrôle (BAC)	
<p align="center">Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un sirop neuroleptique « SULPUREN 0,5% ».</p>	
<p>Résumé</p> <p>Un médicament est un produit de consommation pas comme les autres, qui joue un rôle face à une maladie. Il doit répondre à cinq critères fondamentaux ; pureté, qualité, efficacité, identité et sûreté. Ce dernier ne peut être mis sur marché qu'après avoir subi un processus rigoureux de contrôle qualité de la matière première jusqu'au produit fini et même le conditionnement de celui-ci, on se référant aux standardisations mondiales. L'objectif principal du présent travail est d'assimiler comment procéder au contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un sirop neuroleptique SULPUREN 0,5 % produit par la firme SAIDAL (1) Constantine. Les analyses physico-chimiques exécutées sur tous les paramètres de l'eau purifiée utilisée pour fabriquer ce sirop, ont montrées une conformité aux normes exigées (conductivité = 0,683 $\mu\text{s/cm}$, absence totale des substances oxydables et de nitrate). De même que pour les analyses physico-chimiques réalisées sur la matière première du PA (sulpiride) par la spectrophotométrie IR, et celles effectuées sur le produit fini ; analyses primaires (densité = 1,014 et pH 2,87 à 20°C), identification et dosage du PA et des conservateurs (Acide sorbique = 95,932%, Nipagine = 80,312% et Nipasol = 77,734%) par UV-visible et HPLC, respectivement ; ont révélées une conformité aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2017). Ces analyses précédentes ont été suivies par l'analyse microbiologique du produit fini qui a indiqué une absence totale d'<i>E. coli</i> et 0 UFC/mL concernant les germes aérobies totaux, les levures et les moisissures. Ces résultats ont confirmé la bonne qualité hygiénique de notre sirop neuroleptique SULPUREN 0,5%, qui est prêt pour une commercialisation saine.</p> <p>Mots clés : Analyse physico-chimique, analyse microbiologique, SULPUREN 0,5%, sirop, sulpiride, conservateurs, eau purifiée.</p>	
Laboratoire d'accueil: SAIDAL (1) Constantine.	
<p>Jury d'évaluation :</p> <p>Président : Dr. HARZALLAH Besma M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</p> <p>Rapporteur : Dr. CHERFIA Radia M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</p> <p>Examineur : Dr. GHERBOUDJ Ouissam M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</p>	
<p align="center">Année universitaire : 2020- 2021</p>	