

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie appliquée

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

Filière : Sciences Biologiques

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

Thème

Etude de processus de fabrication et contrôle qualité

D'un médicament non obligatoirement stérile

« HISTAGAN 0.01% »

Date de soutenance : 14 / 09/ 2021

Présenté par :

DILEKH AMEL

et

BERGASE LAMIA

Devant le jury :

Présidente : Dr. CHERFIA Radia

M.C. B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : Dr. GHORRI SANA

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examinatrice : Dr. MILET ASMA

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire 2020 - 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Merci Dieu le tout puissant et miséricordieux, nous donnant la Force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

On voudrait tout d'abord remercier l'équipe de SAIDAL 2, un grand merci à tout l'équipe de production et du laboratoire pour leur collaboration et serviabilité ainsi de nous avoir orienté, aidés et conseillés.

*Tout notre gratitude va à notre encadreur, **Dr. GHORRI SANA** enseignante au département de Biologie Appliquée, Faculté des SNV- Université FMCI, d'avoir accepté de nous encadrer et nous orienter avec une grande générosité humaine et académique.*

*Nos vifs remerciements vont également aux deux membres du jury Madame la présidente **Dr. CHARFIA RADIA**, enseignante au département de Biologie Appliquée, Faculté des SNV- Université FMCI ; et Madame l'examinatrice **Dr. Milet Asma**, 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 familles surtout nos chers parents.

Et aussi à toute personne qui a cru en nous.

Merci...

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour

*A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible,
A celle qui a attendu avec patience le fruit de sa bonne éducation et de ses
dévouements ...*

A ma mère Hounida

*A mon support dans ma vie, A celui qui s'est changé la nuit en jour pour
m'assurer les bonnes conditions A celui qui m'a appris m'a supporté et ma
dirigé vers la gloire.....*

A mon père Zohir

*A mon grand-père Abed EL Hamid, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et
motivé dans mes études. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte
miséricorde.*

A mes très chers frères Abed EL Rahim et Sif Eddine

Et mes très chères sœurs Hibat El Rahman

Et Nour Hanne .

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur,

Courage et surtout réussite.

Amel



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

*A ma mère Saida : qui a œuvré pour ma réussite, par son amour,
son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils,
pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

*A mon père Farid : qui trouvera aujourd'hui les résultats de longues
années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la
vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit.*

A Mes très chers frères : Salah Oussama Malek et Mouatez

A Ma grand-mère : Mama Messaouda

*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 succès.*

Et sans oublier mon binôme et ma meilleure amie : AMEL

A toutes les personnes qui me sont chères.

Lamia ...



Table des matières

- ✓ Liste des tableaux
- ✓ Liste des abréviations
- ✓ Liste des figures

Introduction	01
---------------------------	-----------

I- Revue bibliographique

1- Généralité sur le groupe « Sidal »	02
1.1- Présentation de l'entreprise.....	02
1.2- Historique de groupe saidal.....	02
1.3-Organisation du groupe saidal	03
1.4-Principales caractéristique de l'unité de Constantine 2.....	04
1.5-Organigramme de laboratoire de Sidal	04
2-Antihistaminique et présentation de l'HISTAGAN 0.01%.....	05
2-1-Effet histamine.	05
2.2-Effet antihistaminique	05
2.3-Comment agissant les antihistaminiques ?.....	06
2.4-Présentation du HISTAGAN à 0.01%.	06
2.4.1-Dénomination du HISTAGAN 0.01%	07
2.4.2-Composition du HISTAGAN 0.01%.....	08
2.4.3-Propriétés du HISTAGAN 0.01%.....	09
2.5-Processus de la fabrication de HISTAGAN 0.01%.....	10
2.5.1-Les étapes de production de sirop HISTAGAN	11
2.5.2-Lancement de la production.....	11
2.5.3-Ordonnancement.....	12
2.5.4- La pesée.....	12
2.6-Le processus de préparation du HISTAGAN 0.01%.....	13
2.6.1-Désinfection des conteneur.....	13
2.6.2- Prélèvement dû l'eau de rinçage pour effectuer les analyses physico-chimique.....	13
2.6.3-Transfert de PA conteneurs à la cuve mobile.....	14
2.6.4-Ajouter de conservateur, saccharose à la cuve de préparation.....	14
2.6.5-L'ajoute de sorbitol.....	15
2.6.6-Pause de transfert.....	15
2.6.7-Prélèvement pour analyse physico-chimique et microbiologique	15
2.6.8-Filtation.....	15
2.6.9-Cuve de stokage.....	15
2.7-Processus de conditionnement du HISTAGAN 0.01%	16
2.7.1-Présentation d'atelier de conditionnement.....	16
2.7.2-Conditionnement primaire.....	16
2.7.3-Conditionnement secondaire.....	17
2.8-Processus de nettoyage.....	17

3-Paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique	18
3.1-La qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	18
3.1.1- Notion qualité.....	18
3.1.2-Notion d'assurance et de contrôle de qualité.....	18
3.2-Les bonnes pratiques de fabrication.....	19
3.3-les bonnes pratiques de laboratoire(BPL)	19
3-4-Les cinq M.....	20
3.4.1-Matierés.....	20
3.4.2- Milieu	20
3.4.3-Main d'ouvre.....	20
3.4.4-Méthodes.....	20
3.4.5-Matériel.....	20
4-Pharmacopée européenne.....	20
4.1-Historique de la Pharmacopée européenne	20
4.2-Définition.....	20
4.3-Role de Pharmacopée européenne	20
4.4-Substance pour usage pharmaceutique.....	21

II-Matériel et méthodes

1- Contrôle physique-chimique HISTAGAN 0.01%	24
1.1 - Contrôle physique-chimique de la matière première	24
1.1.1-Contrôle de principe actif.....	24
1.1.2- Contrôle de conservateur.....	27
1.1.3- Contrôle de l'eau purifiée... ..	29
1.1.4-Contrôle physique-chimique de produit fini HISTAGAN 0.01%.....	31
1.1.4.1- Les analyses primaires.....	31
1.1.4.2- Identification et dosage de principe actif par HPLC.....	32
1.1.4.3- Identification et dosage de conservateur par HPLC	34
2- Contrôle microbiologique de l'HISTAGAN0.01%.....	35
2.1- Contrôle microbiologique de l'eau purifiée.....	35
2.2-Contrôle microbiologique de Produits fini.....	36
3-Etude de stabilité.....	38

III. Résultats et discussion

1- Contrôle physique-chimique HISTAGAN 0.01%.....	40
1.1 - Contrôle physique-chimique de la matière première	40
1.1.1-Contrôle de principe actif.....	40
1.1.2-Contrôle de conservateur.....	43
1.1.3- Contrôle de l'eau purifiée... ..	44
1.1.4-Contrôle physique-chimique de produit fini HISTAGAN 0.01%.....	47

1.1.4.1- Les analyses primaires.....	47
1.1.4.2- Identification et dosage de principe actif par HPLC.....	48
1.1.4.3- Identification et dosage de conservateur par HPLC	50
2- Contrôle microbiologique de l'HISTAGAN0.01%.....	52
2.1- Contrôle microbiologique de l'eau purifiée.....	52
2.2- Contrôle microbiologique de Produits fini.....	54
3-Etude de stabilité.....	55
4-Discussion générale.....	56
IV-Conclusion et perspectives	59
V-Références bibliographiques	61

ملخص

Abstract

Annexes

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

OMS : organisation mondial de la santé

BPF : bon pratique de fabrication.

BPL : bon pratiques de laboratoire

Ph EUR : pharmacopées européennes

DC : Dénomination commercial

DCI : Dénomination commercial international

UFC : unité formant colonie.

R2A: reasona 2 Agar.

ML: milliliter.

MG : milligramme.

UFC : unité formant colonie.

DGAT : dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : dénombrement des moisissures et levure totaux.

TSB : Bouillon aux peptones de caséine et de soja.

TSA : Gélose peptones de caséine et de soja

HPLC : chromatographie liquide.

PA : Principe Actif.

UV : Ultra-Violet

Ppm : Particule par million

SAB : Saburraux.

Liste des figures

Figure 1. Les usines de production de groupe Sidal	04
Figure 2. Site de production Sidal 2.....	04
Figure 3. Organigramme de laboratoire de Sidal 2.....	05
Figure 4. Les antihistaminiques traitent la rhinite allergique	07
Figure 5. La forme d'emballage de l'HISTAGAN.....	07
Figure 6. La structure chimique de dexchlorphéniramine.....	08
Figure 7. La cuve de la pesée de sucre	13
Figure 8. La cuve mobile	14
Figure 9. La cuve de préparation	15
Figure 10. La cuve de stockage	16
Figure 11. Atelier de conditionnement	17
Figure 12. Vignetteuse et étiqueteuse.....	17
Figure 13. Libération des lots de médicament.....	18
Figure 14 : Digramme des 5 M	19
Figure 15. Polarimètre	25
Figure 16. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge	26
Figure 17. Ph-métrie	27
Figure18. Fusiomètre.....	28
Figure 19. Appareil de mesure de la conuclivité.....	31
Figure 20. L'aspect du sirop organoleptique du sirop.....	3
Figure 21. La chromatographie liquide	33

Figure 22. Méthode de filtration sur membrane.....	35
Figure 23. Ensemencement en surface	37
Figure 24. Test de substance oxydable dans l'eau purifiée	46
Figure 25. Comparaison colorimétrique	46
Figure 26. La chromatographie de PA et le standard	50
Figure 27. La chromatographie de l'excipient et le standard.....	51
Figure 28. La culture de membrane de filtration.....	52
Figure 29. La poudre de milieu de culture.....	73
Figure 30. Homogénéisation + Chauffage.....	73
Figure 31. Préparation des solutions.....	76
Figure 32. Enceint climatique	76
Figure 33. Rampe de filtration	76
Figure 34. Incubateur.....	76
Figure 35. Compture	76
Figure 36. Notice de HISTAGAN 0,01 %.....	81

Liste des tableaux

Tableau 1. Propriétés du HISTAGAN (notice)	09
Tableau 2. Les conditions de stabilité ;.....	38
Tableau 3. Certificat d'analyse de principe actif.....	41
Tableau 4. Certificat d'analyse d'excipient	43
Tableau 5. Certificat d'analyse d'eau purifiée	44
Tableau 6. Certificat d'analyse du sirop HISTAGAN.....	47
Tableau 7. Calcul de la teneur en P.A en mg /100ml.....	49
Tableau 8. Dosage d'excipient.... ..	50
Tableau 9. Calcul de la Teneur en conservateur	51
Tableau 10 : Certificat d'analyse d'eau purifiée (microbiologie).....	53
Tableau 11. Certificat microbiologique du produit fini.	54
Tableau 12. Certificat des flacons.....	74
Tableau 13. Certificat des bouchons	75

Introduction

Introduction

En Algérie, l'industrie pharmaceutique est considérée comme un élément important du système de santé. Cette industrie a joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie (anonyme1.2020) Elle regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments que ce soit pour la médecine humaine ou vétérinaire (N.Boukli ,2011)

L'association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques a donné la définition suivante de la qualité d'un médicament, ou d'un produit assimilé : « c'est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit » (Juran, 1983)

Or, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé. Dans des cas extrêmes, on pourra observer l'aggravation des pathologies traitées (USP, 2009 ; Barbereau, 2006). Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler (FSSAPS, 2007).

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné, L'industrie pharmaceutique a pour principale objectif la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments génériques qui doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux avec un prix d'achat plus abordable vu la faiblesse du pouvoir d'achat. (Le chat ,2006)

Pour répondre à tous ces objectifs le complexe pharmaceutique SAIDAL 2 Constantine dispose des ateliers de fabrication et des laboratoires de contrôle qualité,

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament sous forme d'un sirop qui est l'HISTAGAN 0,01% (médicament antihistaminique) non obligatoirement stérile, et de contrôler sa qualité tout en passant par les matières premières et le produit au cours de fabrication et d'estimer si ces procédures répondent aux normes de la 9ème édition de la Pharmacopée Européenne 2019 ainsi que l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

I-Revue bibliographique

1 – Généralités sur le groupe « SAIDAL »

1.1- Présentation de l'entreprise

Groupe pharmaceutique généraliste algérien, doté d'un capital social de 2 500 MDA. Le Groupe a pour mission principale le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire pour ambition de devenir un grand pôle de l'industrie pharmaceutique dans le bassin méditerranéen, en valorisant la qualité, en respectant la bonne pratique de production (Saidal , 2021) .

1.2- Historique du Groupe SAIDAL

1969 Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par un décret présidentiel, et ayant pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain.

1971 Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et rachetée en deux périodes (1971 puis 1975) les unités Biotic et Pharmal par PCA.

1982 Réorganisation de la PCA et la création de l'entreprise nationale de production pharmaceutique. **1985** Le nom de l'entreprise nationale de production pharmaceutique change pour devint SAIDAL.

1988 Intégration du complexe antibiotique de Médéa qui appartenait alors à la SNIC.

1989 SAIDAL devint une entreprise publique économique (EPE)

1997 La transformation de SAIDAL en groupe industriel le 02/02/1998 aux quelle sont conciliées trois filiales Pharmal, Biotic, Antibiotical.

2014 SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion par voie d'absorption des filiales Antibiotical, Pharmal, Biotic détenues à 100%

1.3 Organisation du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL compte 09 usines de production (Figure 1)

- **Site de production de Dar El Beida**

Cette unité elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommades, gel, crème) suspension buvable, sels, et solution dermique.

- **Site de production de Médéa**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicillinique et non pénicilliniques. Le complexe antibiotique de Médéa produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

- **Site de production de Constantine**

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

- **Site de production de Constantine Unité d'Insuline**

L'unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action: rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

- **Site de production Cherchell**

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

- **Site de production**

Batna Elle est consacrée à la production des suppositoires.

- **Site de production d'Annaba** Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

- **Site de production El Harrach** L'usine El Harrach dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades.

- **Site de production Gué de Constantine GDC**

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés),

L'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité. (Saidal groupe, 2020)

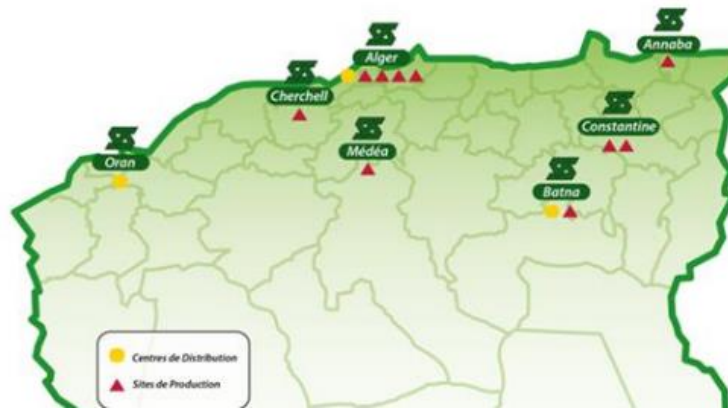


Figure 1 : Les usines de production du Groupe Saidal

1.4 Principales caractéristiques de l'unité de Constantine 2

L'unité de Constantine spécialisée dans la forme liquide (sirop ...) et spray avec une capacité de production de 28MUV /an pour les liquides et 4MUV/an pour les spray, cette usine dispose d'une laboratoire de contrôle de qualité (figure 2)



Figure 2 : site de production saidal 2

1.5. Organigramme du laboratoire de saidal

Le laboratoire de contrôle qualité de Saidal 2 Constantine, occupe essentiellement de prélever et d'analyser (Figure 3)

- Les matières premières,
- Les articles de conditionnement.
- Les produits en cours de fabrication et en fini, (Copyright SAIDAL 2021).



Figure 3 : Organigramme de laboratoire de saidal 2.

2-Anti histaminique et présentation de l'HISTAGAN 0,01 %

2.1 Effet Histamine

L'histamine est une molécule impliquée entre autres dans l'allergie à manifestation immédiate. Elle est responsable des principaux symptômes de l'allergie. Effets sur le corps, intolérance à l'histamine, aliments qui en contiennent, lien avec le stress, le sommeil. (Chabane .H, 2020).

2.2 Effet antihistaminique

L'acte d'antihistaminiques à pour éviter l'action de l'histamine, une amine bioactive, à un du récepteur d'histamine, pour bloquer démanger, gonfler, inflammation, obstruction nasale, toux, nausée et vertige (figure 4) .

L'histamine affecte le muscle lisse et les vaisseaux sanguins, entraînant le spasme de muscle lisse et la vasodilatation. La gestion des cases d'antihistaminiques la plupart de ces effets, leur effectuant les médicaments les plus utilisés généralement au monde (Thomas, 2020).

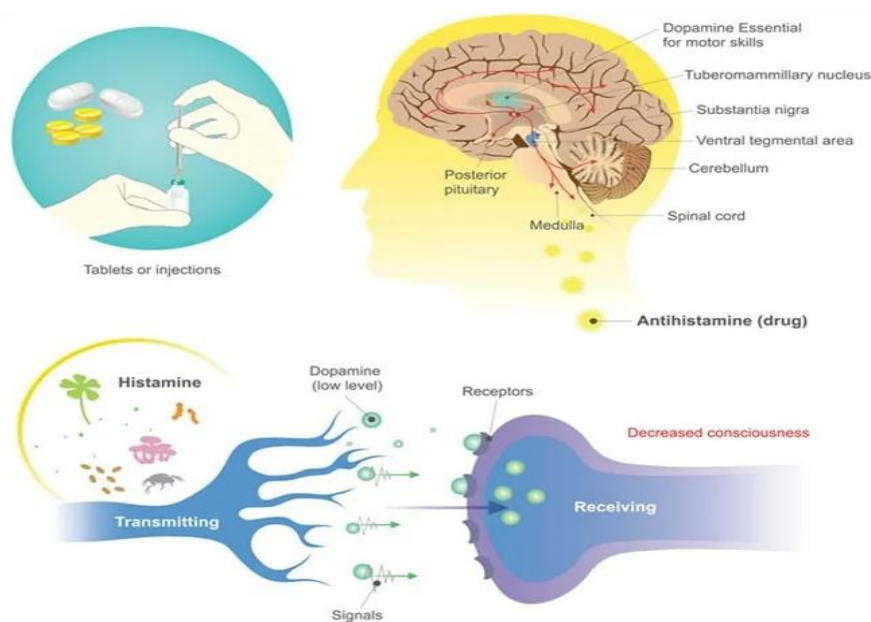


Figure 4 : Les antihistaminique traitent la rhinite allergique et d'autres allergies.

2.3 Comment agissent les antihistaminiques ?

Les antihistaminiques sont des inhibiteurs des récepteurs de l'histamine. Ils n'affectent donc pas sa production, mais bloquent deux catégories de récepteurs spécifiques :

1. Les récepteurs H1, responsables des manifestations allergiques. Les antihistaminiques H1 bloquants procurent une amélioration symptomatique dans différents types de réactions allergiques : rhume des foins, rhinite allergique... ;
2. les récepteurs H2 sont impliqués dans les troubles liés à l'ulcère de l'estomac et du duodénum, ainsi qu'en cas de reflux gastro-œsophagien. Dans la prise en charge des réactions allergiques,

les antihistaminiques H2 ne présentent qu'un intérêt limité. En revanche, ils peuvent être indiqués dans le traitement de certaines pathologies atopiques, telles que l'urticaire chronique (Manuel .M, 2008) .

2.4 Présentation du HISTAGAN 0,01%

Un antihistaminique est un médicament s'opposant aux effets de l'histamine, une substance inflammatoire libérée en grande quantité par les cellules en cas de réaction allergique sont efficaces pour atténuer de nombreux symptômes allergiques tels que les éternuements, le nez qui coule, les yeux qui pleurent ou les démangeaisons. (Madiha. E, 2014).

Ce médicament fait partie de la famille chimique des Alkyl amines substituées, fabriqué par SAIDAL 2. Présenté sous forme du sirop à 0,0 1% : Flacons de 125 ml (figure 5)



Figure 5 : La forme d'emballage de l'HISTAGAN

2.4.1 Dénomination du HISTAGAN 0.01 %

A/ Dénomination de la spécialité/ commercial « DC »

La dénomination commerciale est attribuée par le laboratoire pharmaceutique qui demande l'autorisation de mise sur le marché du médicament et l'identifie comme la propriété exclusive de ce laboratoire.

Polaramine (France, Suisse et Belgique, Pays-Bas, ÉU, Autriche),

Célestamine et Rhinatux (France) Polaramide (Autre spécialité en Belgique)

Polramin (Italie)

Polaronil (Allemagne)

HISTAGAN (Algérie) (guide des médicament, Copyright SAIDAL 2021)

B/ Dénomination Commune Internationale « DCI »

La DCI de HISTAGAN est Dexchlorphénaramine maléate correspond au nom de la substance active qui le compose : c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut-être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différents. (Anonyme 2, 2020)

2.4.2 Composition du l'HISTAGAN 0,01 %

A /Principe actif

Le principe actif de HISTAGAN 0 ,01% est Dexchlorphéniramine maléate .

C'est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme (Anonyme3)

Douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique (Talbert *et al.*, 2017).

- **Dénomination chimique** (Z)-Buténedioate de (3S) -3-(4-chlorophényl) -N, N-diméthyl-3-(pyridin-2-yl) propan-1- amine (figure 6) .

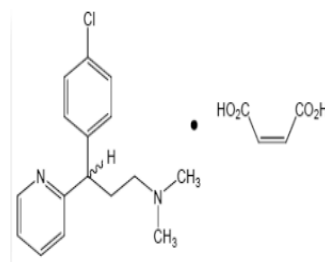


Figure 6 : La structure chimique de Dexchlorphéniramine maléate .

- **Formule brute** C₂₀H₂₃ClN₂O₄ C = 66,95%, H = 6,41%, Cl = 9,90%, N =7,81%, O = 8,93% .

- **La masse molaire** 358.5g/mol.

B/ Excipients

Les excipients de HISTAGAN 0,01 % sont Parahydroxybenzoate de méthyle ; Acide citrique monohydrate ; Sorbitol en poudre ; Saccharose ; Arome de cerise ; Alcool éthylique ; Eau purifiée. Sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique ou destinée à créer une absorption par le corps. Ce sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement (Pilon, 2016). Leur rôle est d'assurer l'efficacité, la stabilité et la conservation du produit, de faciliter sa fabrication, d'assurer son acceptabilité par le patient. Un excipient doit être inerte vis-à-vis du principe actif, du matériau de conditionnement et de l'organisme (Agnès Dessaigne, 2004)

2.4.3. Propriétés du HISTAGAN 0 .01%

Tableau 1 : Propriétés du HISTAGAN (Notice de HISTGAN 0,01 %).

Propriétés du HISTAGN 0 .01 %	Descriptions
Classe pharmaco-thérapeutique	Allergologie : Antihistaminique H1.
Indication	Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire .
Posologie	Le traitement symptomatique doit être limité aux moments où survient la toux.
Mode d'administration	Voie orale .
Contre-indication	Hypersensibilité ; rétention urinaire ; glaucome.
Précaution d'emploi	une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique ; une constipation chronique ; une éventuelle hypertrophie prostatique
Durée du traitement	La durée du traitement doit être courte .
Sur dosage	Convulsions ; troubles de la conscience ; coma .
Conditions particulières de conservation	A conserver à une température inférieure à 25°C.

Effets indésirables	Effets neurovégétatifs ; Réactions de sensibilisation ; Effets hématologiques:
---------------------	--

2.5 Processus de fabrication du HISTAGAN 0.01%

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions (Baude *et al.*, 2011).

Les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être uniformes et conformes aux spécifications approuvées (saidal news, 2013).

A. Les étapes essentielles des procédés de fabrication et les modifications importantes de ces procédés sont validées ;

B. Tous les éléments essentiels au respect des BPF sont en place : personnel compétent et bien formé ; locaux et espaces adéquats ; installations et fournitures appropriées ; matières ; contenants et étiquettes convenables ; méthodes et instructions approuvées ; entreposage et transport appropriés.

C. Les instructions et procédures écrites sont claires et ne prêtent pas à confusion ;

D. Les exploitants ont la formation requise pour suivre et consigner les procédures ;

E. Pendant la fabrication, des registres sont tenus, prouvant que toutes les étapes prévues dans les procédures et les directives ont été suivies et que la quantité et la qualité de la drogue sont celles prévues. Les écarts font l'objet d'une enquête et sont documentés ;

F. Des registres compréhensibles et accessibles sont tenus sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros, permettant de remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot ;

G. Un contrôle de l'entreposage, de la manipulation et du transport des drogues est exercé pour réduire au minimum les risques pour la qualité de ces produits ;

H. Il y a un système de retrait des drogues du marché ; (Saidal news 2013) .

I. Les plaintes au sujet d'une drogue sont étudiées, les causes de l'altération du produit sont recherchées, et des mesures permettant de corriger le problème et d'en éviter la répétition sont prises (Copyright SAIDAL, 2021) .

2.5.1 les étapes de production du sirop HISTAGAN 0 ,01%

L'unité de production Saidal 2 contient une centrale de pesée et deux ateliers ; un atelier pour la préparation et l'autre pour le conditionnement, sa préparation est effectué comme suivre :

2.5.2 lancement de la production

Le but de celle-ci est de permettre de reprendre au mieux aux attentes du client dans les délais et les conditions requises et pour cela il faut, s'assurer de la disponibilité des matières premières et des articles de conditionnement avant chaque lancement de fabrication en consultant l'autonomie de production.

- Le diagramme de T° du réfrigérateur de transport,
- Étiquette,
- D'identification du produit,
- La correspondance,
- Bon de livraison
- Étiquette fournisseur,
- La propreté,
- L'intégrité et la fermeture des emballages,
- La présence de la date de fabrication,
- La présence de la date de péremption,
- Le certificat d'analyse fournisseur,
- L'appartenance à la pharmacopée et les caractères organoleptiques (aspect, couleur, odeur).

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

2.5.3 Ordonnancement

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

2.5.4 La pesée

A pour but de permettre de minimiser le risque d'erreur relatif du dosage du produit et d'assurer une qualité constante, elle se fait au niveau de stockage, grâce à des balances spécifiques (figure7) pouvant attendre les 1500 kg, avec un certificat est rempli par les information suivantes : ordre de pesée , salle de pesée , Equipement , la date de pesée (saidal news4) , (Ph,Eur , 2019) .



Figure 7 : la cuve de la pesée de sucre .

2.6 le processus de préparation du HISTAGAN 0.01 %

La production du HISTAGAN passe par plusieurs étapes, ces dernières sont les suivant :

Etape 1 Désinfection conteneurs

Un nettoyage à l'équipement de l'atelier est effectué Avec l'eau purifiée.

Etape 2 Prélèvement de l'eau de rinçages pour effectuer les analyses physico-chimiques et microbiologiques

- **Les analyses physicochimiques**

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc., Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (Albert *et al.*, 1974 ; Ph. Eur., 2017) .

- **Les analyses microbiologiques**

Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée (Ph. Eur. 2017).

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

Etape 3 Le Transfert du Dexchlorphéniramine maléate conteneurs à la cuve mobile

150 litres d'eau purifiée sont ajoutés avec une quantité de Dexchlorphéniramine maléate + acide citrique jusqu'à dissolution complète du principe actif. (Figure 8)



Figure 8 : la cuve mobile

Etape 4 L'ajout de Parahydroxybenzoate de méthyle et le saccharose à la cuve de préparation

600 litres d'eau purifiée sont mis, et la température est augmentée à 70 C°, après, le Parahydroxybenzoate méthyle est ajouté. Après 5min le saccharose est ajouté. Puis après 30 min d'homogénéisation la température à 30C° est déminée (figure 9)



Figure 9 : la cuve de préparation .

Etape 5 L'ajout de sorbitol

Le mélange est laissé sous agitation jusqu'à parfait dissolution (estimation 1h) puis une quantité de l'eau purifiée est ajoutée jusqu'à 2800kg, et une deuxième agitation est effectuée pendant 30 min, Enfin le mélange est refroidi.

Etape 6 pause de transfert

La solution de mélange de la cuve de 600 L est transférée sous agitation vers la cuve de préparation 6000L. Un rinçage de la petite cuve est effectué 2 fois après le transfert pendant 30 min.

Etape 7 Prélèvement pour l'analyse physico-chimique et microbiologique

Avant de faire passer le sirop aux cuves de stockage, le Ph et la densité doivent être mesurés juste après l'agitation, on prend un volume de 180 ml.

Une fois les résultats sont conformes, le sirop est passé au conditionnement.

Etape 8 Filtration

Après l'obtention du mélange, le produit fini est passé par un filtre avec pompe de type K900 (Filtre presse) pendant 30 min, pour éliminer les impuretés qui peuvent être produites.

Etape 9 Cuve de stockage

Cette cuve permet de transporter le produit fini « Sirop » vers la salle de conditionnement. Trois cuves de stockage pour chaque lot de 2500 litres (Ph. EUR) (figure 10)



Figure 10 : la Cuve de stockage

2.7 processus de conditionnement du HISTAGN 0.01 %

2.7.1 présentation de l'atelier de conditionnement

Cette atelier comprend deux locaux distincts qui sont le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire .

2.7.2 Le conditionnement primaire

Le conditionnement primaire c'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps, Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament. Il est réalisé sur machine semi-automatique (Z. Orphee , 2008)

Les étapes de conditionnement primaire se résument aux opérations suivantes :

- La rotation des flacons ; soufflage des flacons par l'air traiter ; remplissage des flacons ; scellage des flacons (figure 11) .



Figure 11 : Atelier de conditionnement

Les employeurs doivent :

- Vérifier le vide de ligne et remplir la fiche correspondante.
- Vérifier la conformité des matériaux de conditionnement
- Vérifier l'aspect du conditionnement
- Vérifier le marquage de N° de lot ; C'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations.
- Vérifier la date d'expiration ; c'est-à-dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit doit être jetée. Cette date est portée en clair sur l'emballage.

2.7.3 Conditionnement secondaire

Il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade, contenant :

- L'étiquetage des flacons ; leur mise en étuis ; le vignetage des étuis (figure 12) ; la collecte des produits finis. (Z.Orphee , 2008)



Figure 12 : Vignetteuse et Etiqueteuse

2.8 processus de nettoyage

La procédure de nettoyage est une étape importante dans la validation d'un lot de production, elle est effectuée dans le but d'éviter toute forme de contamination, elle a lieu après deux lots de production (figure 13) .

- Nettoyage de l'atelier de préparation de la suspension .
- Nettoyage de l'atelier_de_conditionnement .(A NABIL 2008)

En résumé la production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes. A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres. (Catherine *et al.* , 2011)



Figure 13 : libération des lots de médicament .

3. Paramètres à maîtriser dans l'industrie Pharmaceutique

3.1 La qualité dans l'industrie pharmaceutique

3.1.1 Notion de qualité

La qualité telle que définie par l'ISO correspond à : « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les exigences spécifiées »

3.1.2 Notion d'assurance et de contrôle qualité

L'assurance qualité est définie comme la mise en œuvre d'un ensemble approprié de disposition préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise (Alain ke Hir 2002)

Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs (Z.Orphee 2008) .

Toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies (Holloway, 2004).

3.2 Les Bonnes pratiques de fabrication BPF

S'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologies, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit (Daikh et Dafri, 2017).

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme : « Font partie de la gestion de la qualité . Elles garantissent ainsi que les produits sont constamment fabriqués et contrôlés dans le plus grand respect des normes de qualité correspondant à leur utilisation prévue, et comme requis par l'autorisation de commercialisation, l'autorisation d'essai clinique ou la désignation du produit » (OMS ,2011).

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le

marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante (BPF 2014)

3.3 Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire BPL se définissent comme une allure qualité basée sur des principes qu'à garantir une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles apposent notamment dans le domaine pharmaceutique (Le Dorze, 2003). La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face à une ouverture de confiance résultant des pratiques laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques. Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études. La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série des mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés (Withers et Long, 1996).

3.4 Les cinq M

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les BPF la règle des 5M dont la qualification fait partie intégrante. L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit (Ernoul, 2013).

3.4.1 Matières

Elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes. (Le Hir, 2009).

3.4.2 Milieu

Les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité. (Le Hir, 2009).

3.4.3. Main d'œuvre

Le personnel doit être qualifié, motivé et formé (Le Hir, 2009).

3.4.4. Méthodes

Elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquate (Le Hir, 2009).

3.4.5. Matériel

Les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus. (Le Hir, 2009) (figure 14)

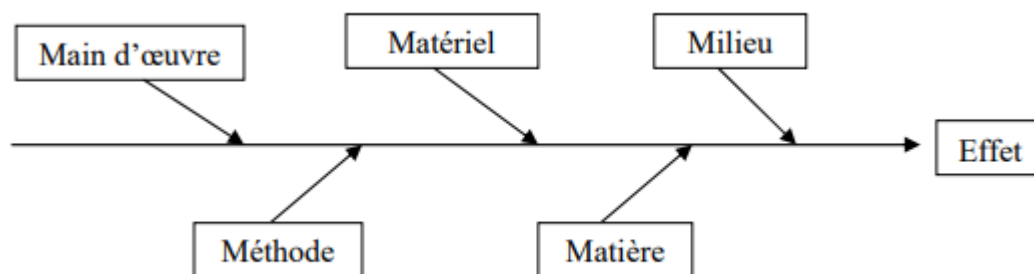


Figure 14 : Digramme des 5 M .

4. La Pharmacopée européenne

4.1. Historique de la Pharmacopée européenne

Historiquement, tous les pays d'Europe ont produit et maintenu leur propre pharmacopée nationale. Cependant, après la Seconde Guerre mondiale, une nouvelle tendance de pharmacopées internationales a émergé. Des groupes de pays ont commencé à travailler ensemble afin de remplacer les pharmacopées nationales par des ouvrages communs, comme la Pharmacopée européenne. D'autres régions ont également conservé leur propre pharmacopée (comme la Pharmacopée américaine, USP) (anonyme 4 , 2021) .

La Pharmacopée Européenne est élaborée sous l'égide du conseil de l'Europe en application de la Convention relative l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne.

Cette convention a été signée par 37 pays membres dont l'Union Européenne. Le siège de la Pharmacopée Européenne se trouve à Strasbourg.

La Pharmacopée Européenne s'est engagée dans un processus d'harmonisation avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis . (Ph . EUR)

4.2. Définition

La Pharmacopée Européenne (Ph. EUR.) est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle qualité durant toute la vie des médicaments Destiné aux professionnels de santé.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation. (Ph. EUR ,2017) .

4.3. Le rôle de la Pharmacopée Européenne

Le rôle de la Pharmacopée Européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants. (Anonyme 5)

Elles décrivent la composition quantitative et qualitative des substances et des matières de même que les examens qui doivent être réalisés sur les produits finis et intermédiaires ainsi que sur les matières premières. Tous les producteurs de médicaments ou de substances utilisées pour la fabrication de médicaments doivent donc respecter les normes de qualité décrites dans les pharmacopées afin de pouvoir mettre leurs produits sur le marché. (Ph. EUR ,2019).

4.4. Substances pour usage pharmaceutique (2034)

La monographie Substances pour usage pharmaceutique (2034) prescrit les exigences du domaine d'application. Elle nous renseigne également sur les monographies générales de produits étant soumis à d'autres spécifications, tels que, par exemple, les drogues végétales, les extraits, les teintures mères pour préparations homéopathiques. En outre, cette monographie renseigne sur certains paragraphes des monographies spécifiques, tels que ceux se rapportant à l'identification, aux caractères, aux essais, au dosage et à l'étiquetage. Les monographies spécifiques fixent les critères d'acceptation des impuretés, tandis que cette monographie générale définit les exigences relatives à la qualification, l'identification et la déclaration des

impuretés organiques éventuellement présentes dans les substances actives. La partie relative aux essais est assez développée du fait qu'elle passe en revue un certain nombre de catégories d'essais. Cette monographie définit les essais devant être réalisés pour vérifier que la substance est conforme à la Pharmacopée Européenne, malgré l'absence de monographie spécifique. (anonyme 6) .

II -Matériel et méthodes

II-Matériel et Méthode

Le présent travail a été réalisé au niveau du site de production SAIDAL 2, situé à la zone industriels PALMA Constantine. Il est basé sur le suivie de la production et le contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile de la famille des antihistaminiques « l'HISTAGAN 0,01% », et la confirmation de la conformité du produit fini aux normes recommandées dans la pharmacopée européenne.

1-Contrôle physico-chimiques de sirop HISTAGAN 0.01%

1.1. Contrôle physiques et chimiques de la matière première

Dans cette partie sont présenter les méthodes employées et le matériel nécessaire pour effectuer le contrôle qualité physico-chimique de la matière première et du produit fini de l'HISTAGAN. Le médicament suit un processus extrêmement réglementé où le contrôle qualité et le respect des bonnes pratiques de fabrication sont primordiaux.

1.1.1. Contrôle du principe actif « Dexchlorphéniramine maléate »

Le contrôle de principe actif effectué par des différents essais et les comparé avec des normes de la pharmacopées 2019 afin d'évaluer la pureté.

A/ Caractère organoleptique

1. Aspect

L'aspect du principe actif a été vérifié à l'œil nu pour vérifier que la poudre est cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

2. Solubilité

la solubilité du principe actif a été testée dans différents solvants (méthanol dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène)

B/ Identification de la substance

Le test d'identification est effectué par des techniques d'analyse spectrale et pouvoir rotatoire afin de confirmer l'identité de principe actif.

- Test 1. Pouvoir rotatoire spécifique

Le pouvoir rotatoire spécifique est une propriété de certaines molécules en solution de provoquer une rotation du plan de polarisation de la lumière traversant la solution. C'est une propriété de composés chimiques possédant une structure asymétrique, Le test se fait à l'aide d'un polarimètre.

➤ Mode opératoire

Pour réaliser ce test, on effectue un essai à blanc avec de l'eau distillé et introduit 2,0530 g de la poudre du Dexchlorphéniramine dans 20 Ml d'eau distillée, après agitation, La mesure du pouvoir rotatoire se fait à l'aide de polarimètre (figure 15)

Le rapport de concentration est calculé par la formule suivante :

$$[a] = \frac{\alpha \times v \times 100}{Pe (100 - Perte)}$$

$$[a] = \frac{2.3 \times 20 \times 100}{2.0530(100 - 0.12)} \quad [a] = 22.43^\circ ml/g$$

[a] : Rapport de concentration

α : Angle de rotation

v : Volume de solvant



Figure 15 : polarimètre

-Test 2. Identification par Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge

➤ Principe

C'est une technique d'analyse qualitative permettant de révéler les groupes fonctionnels présents dans les molécules par rayonnement infrarouge. Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergies supérieures, une résonance électromagnétique. La diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde, c'est-à-dire, l'énergie est absorbée par la molécule, et elle est révélée par un spectre de bandes étroites caractéristique de la substance analysée (Wojtkowiak and Chabanel, 1977).

➤ Mode opératoire

Une quantité suffisante du principe actif est placée dans le compartiment d'échantillon sur lequel une pression est exercée afin d'enregistrer les spectres infrarouges (figure 16)

➤ Norme

Le spectre est comparé avec celui d'une Substance Chimique de Référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne.

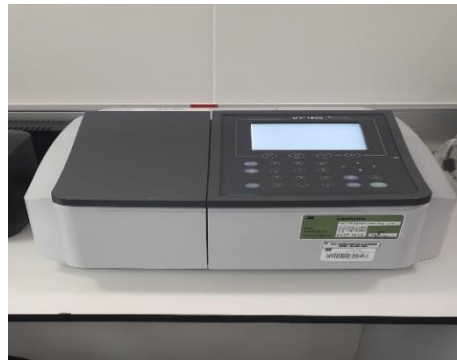


Figure16 : Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge

C/ Essai

Les essais exigés par la pharmacopée européenne 2019, visent essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.

- **Test 1. Aspect de solution**

1,0 g de Principe actif est dissous dans l'éthanol à 96 %. La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que le témoin JB6.

- **Test 2. Détermination de PH**

La mesure du pH permet de connaître le degré d'acidité d'une solution. La concentration de la solution du PA utilisée pour la détermination du pH à l'aide d'un pH mètre.

➤ **Mode opératoire**

0,202 g de la poudre de dexchlorphéniramine maléate sont dilués dans 20 ml d'eau distillée. La lecture se fait par un pH mètre (figure 17)



Figure 17 : PH mètre

- **Test 3. Cendres sulfuriques**

Les cendres sulfuriques sont des indicateurs d'impuretés minérales. Ils sont obtenus par simple calcination au four à moufle jusqu'à l'obtention d'un poids constant. Ce four généralement est utilisé pour la stérilisation, le séchage ou le chauffage et peut aller de +5°C à 250°C (Anonyme 7, 2005).

➤ **Mode opératoire**

Déterminez sur 1 g de substance le taux de cendre sulfurique qui ne doit pas être supérieur à 0.1 %.

1.1.2. Contrôle d'excipient Parahydroxybenzoate de méthyle

A/ Aspect et Solubilité

1.Aspect

L'aspect de l'excipient est contrôlé à l'œil nu pour vérifier que la poudre est Cristalline, blanche ou sensiblement blanche

2. Solubilité

La solubilité de l'excipient est testée dans différents solvants (méthanol dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène), soit très peu soluble dans l'eau, ou facilement soluble dans l'éthanol 96% et dans le méthanol.

B/ Identification de substance

- Test 1. Point de fusion

La détermination du point de fusion permet de vérifier l'absence de substances étrangères. Elle est basée sur la détermination de la température exprimée en degré Celsius à laquelle la phase solide et la phase liquide sont en équilibre (Pradeau, 1992).

Le point de fusion est déterminé à l'aide d'un fusiomètre. (figure 18)



Figure 18 : fusiomètre .

Teste 2. Spectroscopie dans l'infrarouge

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

C/ Essai

Les essais exigés par la pharmacopée européenne 9 -ème édition vise essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.

- **Test 2. Aspect de la solution**
- **Solution S** : 1,0 g de nipagine de méthyle est dissous dans de l'éthanol à 96 %.

La solution témoin JB6

Solution étalon JB.....5,0 ml
Acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl.....95,0 ml

La solution étalon JB

Solution jaune2,4 ml
Solution rouge.....1,0 ml
Solution bleue.....0,4 ml
Acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl.....6,2 ml

- Test 3. L'acidité

La solution d'essai préparé précédemment est ajouté à 3ml d'alcool R,5ml d'eau exempte de (CO₂) R, 0,1ml solution de vert de bromocrésol R, Titrant avec une Solution de NaOH 0,1 M. On observe alors une neutralisation acido-basique de l'acide libre présent dans le Milieu, et la quantité de cette acide libre ne doit pas consommer plus de 0,1 ml de NaOH sa neutralisation.

1.1.3. Contrôle de l'eau purifiée

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

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

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite. Les différentes qualités d'eau se caractérisent par leur pureté chimique et microbiologique.

A/ Examen Visuel

L'aspect de l'eau est vérifié pour détecter toute particule présente, précipité ou autre apparence atypique. Le flacon doit être toujours agité trois fois avant l'ouverture.

B/ Caractère organoleptique

L'eau est vérifiée pour détecter sa description (l'aspect du liquide et sa coloration) et ses différentes normes (liquide, incolore).

C/ 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.

Mode opératoire

100 ml d'eau purifiée sont mélangés avec 10 ml d'acide sulfurique dilué (0.01M) et 0.1 ml de permanganate de potassium (0.02 M). Le mélange obtenu est chauffé à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose ce qui confirme l'absence des substances oxydables.

D/ 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 micro siemens par cm ($\mu\text{s/cm}$). 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 est rincée, essuyée avec un papier Joseph et incorporée dans le flacon de la solution tampon ($84 \mu\text{s} / \text{cm}$ à 25 C°), pour l'étalonnage. Ensuite, elle est rincée à nouveau, puis le conductimètre est réglé et en fin la sonde est introduite dans l'eau purifiée. La lecture est effectuée à l'aide de la cellule de lecture (Figure 19)



Figure 19 : Appareil de mesure de la conductivité .

E/ Teste de Nitrates (test semi quantitatif)

La recherche des nitrates nécessite la préparation de deux solutions (témoin et examiné), et ce, pour réaliser une comparaison colorimétrique.

*Solution à examiner

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

*Solution témoin

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

1.1.4. Contrôle physique et chimique de produit fini HISTAGAN 0.01 %

1.14.1- Analyses primaires

A/ Examen visuel

Le produit fini est testé à l'œil nu pour détecter la couleur (liquide limpide sirupeux et légèrement jaunâtre (figure 20) .



Figure 20 : l'aspect du sirop organoleptique du sirop . HISTAGAN

B / pH

Les mesures du pH (plus précisément les ajustements) des différentes solutions sont effectuées à l'aide d'un pH-mètre du laboratoire. Le PH du sirop est mesuré tel quel. Les normes doivent être entre [2,8 à 3.2].

C/ Densité

C'est la masse volumique de la substance sur la masse volumique du corps de référence (par l'eau) à 20°C. opérer par pycnomètre ou par densité électrique, les normes entrent [1,22 _ 1,26]

D/ Le volume moyenne

La détermination du volume moyen était faite sur 10 flacons prélevés par hasard du même lot. Mesurer chaque flacon à l'aide d'une éprouvette de 100 ml et calculer la moyenne des 10 flacons. Le volume entre [119 _131ml] dans une éprouvante de 100 ml.

1.1.4.2. Identification et dosage du principe actif par HPLC

✓ Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés et appelé chromatogramme.

✓ Mode opératoire :

L'identification et le dosage du principe actif Dexchlorphéniramine maléate se font par chromatographie à haute performance (HPLC) (figure 21) à la longueur d'onde 220 nm, Le volume injecté est 30 µl et le Débit d'injection est de 1ml/min, Le solvant de dilution est l'éthanol à 40 % et cela se fait à une température ambiante. L'échantillon est prélevé à partir du produit fini (le sirop), et on effectue 3 injection pour essais et 5 injections pour le standard.

✓ Préparation des solutions

-KH₂PO₄ 0.1 M : on introduit 13,609 g de KH₂PO₄ dans une fiole de 1000 ML, et on complète le volume avec de l'eau distillée.

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

➤ Solution standard

Une prise d'essai de 60 mg de Dexchlorphéniramine maléate (matière première) est mise dans une fiole jaugée de 100ml avec 10 ml d'éthanol à 40%, le mélange est mis dans l'ultrason pendant 2 min. Après refroidissement le volume est ajusté avec de l'éthanol à 40%.

Après une agitation pendant 15 min, 5 ml de cette solution sont transférés dans une fiole de 20 ml, et le volume est ajusté avec de l'éthanol à 40%.

➤ **Solution à examiner**

5 ml du produit fini dans une fiole de 50 ml, sont dissous avec la phase mobile, et le volume est complété avec de l'éthanol. Le temps de rétention du principe actif dans la solution à examiner correspond à celui de Dexchlorphéniramine maléte dans la solution standard à 40%.



Figure 21 : chromatographies phase liquide

➤ **Calculs**

$$\text{Teneur en PA en mg par 100 ml} = \frac{\text{soxe} * \text{pst}}{\text{soxs}} * \text{la pureté}$$

Avec :

Soxe : Surface du pic correspondant à Dexchlorpheniramine Maléte dans la solution à examiner

PST : prise d'essai de Dexchlorpheniramine Maléte dans la solution standard en mg.

Soxs : surface du pic correspondant à Dexchlorpheniramine Maléte dans la solution standard

Pureté : en % Dexchlorpheniramine Maléte (matière première titrée)

1.1.4.3- Identification et dosage des conservateurs par HPLC

➤ **Préparation des solutions**

a) Phase mobile

Même phase utiliser de Dexchlorpheniramine Maléate.

b) Solution standard

Une prise d'essai de 60mg de Nipagine est introduite dans une fiole jaugée de 50 ml. Cette solution est suivi les mêmes étapes que celle de l'analyse de Dexchlorpheniramine Maléate

c) Solution à examiner

5ml de sirop sont introduits dans une fiole jaugée de 50 ml, puis on complète le volume avec de la phase mobile.

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

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

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

2. Contrôles microbiologique du HISTAGAN 0.01%

Le contrôle microbiologique est effectué selon les méthodes mentionnées dans la pharmacopée européenne 2019. Ces méthodes consistent à la détermination des germes aérobies totaux (bactéries, moisissures et levures), la recherche d'*Escherichia coli*.

2.1 Contrôle microbiologique de l'eau purifiée

Le prélèvement de l'eau purifiée est effectué dans des tubes à essais stériles, Si l'analyse n'est pas réalisée le jour du prélèvement dans les 8 heures qui suivent le prélèvement, l'échantillon doit être gardé entre 2-8 °C. L'analyse microbiologique peut être effectuée dans 24 heures qui suivent le prélèvement.

***Méthode de filtration sur membrane**

L'eau purifiée pénètre dans la fabrication des médicaments, dans la préparation des milieux de culture aussi dans le nettoyage du matériel de production et de laboratoire c'est pour cette raison que son contrôle microbiologique est très important.

Des prélèvements d'eau purifiée ont été réalisés chaque jour au niveau de l'unité de traitement de l'eau du robinet. La méthode de contrôle a été effectuée par filtration à travers une membrane de nitrate de cellulose (0.45µm), liée à une rampe de filtration.

Les manipulations ont été réalisées dans des conditions aseptiques sous hotte à flux laminaire équipée d'un bec bunsen.

La rampe est stérilisée par flambage, puis le filtre est retiré délicatement de son emballage avec la pince et est placé dans la rampe. Ensuite 10 ml de l'échantillon d'eau purifiée sont déposés sur le filtre. L'eau est filtrée à l'aide d'une pompe aspirante pendant 5 min puis retirée avec la pince et déposée sur deux boîtes de Pétri contenant le milieu R2A et effectuer un test négatif en filtration 10ml de solution tampon puis placer le filtre sur la gélose R2A. L'incubation est faite à 33°C pendant 5 jours. (figure 22)



Figure 22 : Méthode de filtration sur membrane

2.2 Contrôle microbiologique de produit fini HISTAGAN 0.01%

Ces contrôles ont pour objectif de garantir la qualité microbiologique d'un produit non obligatoirement stérile HISTAGAN sirop, et permettent la vérification de l'absence des micro-organismes.

❖ Méthode

A/ Préparation de l'échantillon

La surface extérieure des 5 flacons du produit fini doivent désinfecter avec une compresse stérile aspergée d'alcool.

Un mélange moyen est effectué à partir des 5 flacons du produit fini environ de 5ml de chaque flacon dans un erlenmeyer stérile, introduire 10ml dans un erlenmeyer ou un flacon de 100 ml avec 90ml de la solution tamponnée peptonnée de chlorure de sodium pH7 pour obtenir un rapport de dilution de 1/10 puis l'homogénéiser avec la solution est la solution terminale.

B/ Dénombrement des levures et moisissures totaux(DMLT)

L'exposition aux moisissures peut causer des effets immunosuppresseurs chez l'homme permettant ainsi l'apparition de multiples infections. D'autant plus que leur caractère ubiquiste et la sporulation leur permettent de résister aux conditions environnementales défavorables (Ainsworth et al.,2001 ; Develoux and Bretagne, 2014).

➤ **Mode opératoire**

Un volume précis de 0,1 ml (100ul) de l'échantillon préparé est déposé au centre de la boîte de milieu Sabouraud dextrose gélosé et étalé avec une pipette râteaux pour une meilleure lecture des UFC.

Un témoin est effectué en ensemençant 100 µl de la solution tamponnée peptonnée de chlorure de sodium pH7, sur la surface d'une boîte Pétrie contient le milieu sabouroud dextrose (Incuber à 20_25 Pendant 5_7 jours) (figure 22)



Figure 23: Ensemencement en surface.

C/ Dénombrement des germes aérobie totaux (DGAT)

Également appelée germes aérobies mésophiles c'est une Ensemble des micro-organismes, bactéries, levures et moisissures pouvant se développer dans des conditions moyennes de pH, salinité, humidité (Sanipousse, 2016)

➤ **Mode opératoire**

Un volume précis de 0,1 ml (100ul) de l'échantillon préparé est déposé au centre de la boîte de milieu TSA et étalé avec une pipette à ailettes pour une meilleure lecture des UFC (incuber à 37 °C pendant 5 jours)

C/Recherche d'*Escherichia coli*

Bien qu'elle constitue 80 % de notre flore intestinale, cette entérobactérie Gram négatif peut parfois provoquer diverses infections.

➤ **Mode opératoire**

- 10ml de l'échantillon préparé ou 1ml du produit à examiner est ensemencé dans 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (incuber à 30-35°C pendant 18-24h.)
- Agitation du flacon après l'incubation, puis 1ml de contenu est transféré dans 100ml de milieu liquide de MacConky. (Incuber à 42-44°C pendant 24-48h).
- Enfin des subcultures sur deux boîtes de milieu gélosé de MacConky. (Incuber à 30-35°C pendant 18-72h.) .

3. Etude de la stabilité

Cette étude concerne la stabilité de l'HISTAGAN 0,01%, 10 flacons sont incubés dans des enceintes climatiques dans deux conditions, réelles et accélérées pendant 3mois, 6mois, 9mois, 12 mois et 10 mois, 24 mois (2ans).

Tableau 02 : Les conditions de l'étude de la stabilité

Condition	Températures	Humidité
Réels	25C°	60%
	30C°	65%
Accélérées	40C°	75%

III- Résultats et discussion

III-Résultats et discussion

La présente étude a pour but de suivre la production et le contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile de la famille des antihistaminiques « l'HISTAGAN 0,01% », et de confirmer sa conformité aux normes recommandées par la pharmacopée européenne.

1. Contrôle physico chimique de HISTAGAN sirop 0.01%

Le contrôle physicochimique est une des étapes protocolaires importante chez SAIDAL. Cette partie de vérification sur le produit en ligne de production rassure d'un point de vue assurance – qualité. Les tests et essais s'appliquent répondent aux exigences des normes de la pharmacopée européenne.

1.1. Contrôle physique et chimique de la matière première

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Ph. Eur, 2019). Et consiste à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...), identifier et doser le ou les principes actifs, déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, ...) (Bouchard, 2009). La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production (Bonnet, 2007) 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 (Le Hir et al., 2001; Ph. Eur, 2016).

1.1.1. Contrôle de principe actif

Un principe actif ou une substance active d'un médicament est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique (Katzung, 2006).

Le tableau suivant résume tous les résultats des analyses physico-chimiques de Dexchlorpheneiramine maléate :

Tableau 03 : Certificat d'analyse de Dexchlorpheneiramine maléate .

Analyses	Normes	Résultats
Caractères organoleptique	Poudre cristalline, blanche, sensiblement blanche.	Conforme
Solubilité	Très peu Soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthyle .	Conforme
Identifications		
A/ pouvoir rotatoire spécifique :	+ 22 à + 23	22.43 °ml/g
B/Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge	Identique au spectre de référence du dexchlorpheneiramine maléate .	Conforme
Essai :		
A/ aspect de solution :	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que le témoin JB6.	Conforme
B/ Détermination de PH :	4 ,5 – 5 ,5	4.80
C/ Cendres sulfuriques :	≤ 0.1 %	0.039%

***Interprétation**

✓ **Aspect et solubilité**

Les caractéristiques macroscopiques, dont l'aspect et la solubilité, du Principe actif correspondent aux normes de la Pharmacopée Européenne et confirment la pureté de chaque matière étudiée. (Ph .Eur .2019)

✓ **PH de solution**

D'après la pharmacopée européenne, le pH de la PA à analyser doit être compris entre [4.4–5.5]. En utilisant un pH mètre pour mesurer le pH du PA, Le pH obtenu est égal à 4.80. On conclut que le pH mesuré répond aux normes. (Ph.Eur.2019)

✓ **Pouvoir rotatoire spécifique**

La molécule active comporte un Carbone asymétrique (C), la mesure du pouvoir rotatoire donne 22,43°. Ce résultat confirme l'état de pureté de notre composé sur le plan chimique mais aussi il confirme la pureté isométrique (c'est l'isomère actif) qui est à la base de l'activité pharmaco chimique de la molécule (Ph .Eur .2019)

Le résultat de rapport de concentration est calculé par :

$$[\alpha] = \frac{2.3 \times 20 \times 100}{2.0530(100 - 0.12)} \quad [\alpha] = 22.43^\circ \text{ml/g}$$

Ce résultat est conforme avec ce de KEMEL en 2012.

✓ **Identification par IR**

La spectrophotométrie infrarouge révèle que les spectres relatifs à chaque substance présentent des allures similaires à ceux des substances chimiques de référence SCR respectives (Ph .Eur .2019)

✓ **Aspect de la solution**

Le tableau 1 montre que les solutions préparées sont limpides et leurs colorations ne sont pas plus intenses que celles des solutions témoins respectives (J6, eau R, JB6 et B6). L'ensemble de ces résultats indique l'absence d'impuretés insolubles ou colorées. (Ph .Eur .2019)

✓ **Cendres sulfuriques**

D'après le tableau (3), les taux des cendres sulfuriques sont inférieurs aux normes prescrites par la Ph., ce qui affirme l'absence des impuretés inorganiques (Ph .Eur .2019)

1.1.2. Contrôle d'excipient Parahydroxybenzoate de méthyle

Le tableau suivant résume toutes les résultats des analyses physico-chimique de l'excipient :

Tableau 04 : Certificat d'analyse de l'excipient

Analyses	Spécifications	Résultats
Caractères organoleptique	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolore.	Conforme
Solubilité :	Très peu Soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans le méthanol.	Conforme
Identifications :		
Point de fusion	125° - 128°	126.025°C
identification spectrale par infrarouge :	Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le parahydroxybenzoate de méthyle SCR.	Conforme
Essai :		
A/aspect de la solution S	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que le témoin JB6.	Conforme
B/ acidité :	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.1 ml de NaOH 0.1N.	Conforme

*Interprétation

✓ Aspect et solubilité

Les caractéristiques macroscopiques, dont l'aspect et la solubilité de l'excipient correspondent aux normes de la Pharmacopée Européenne et confirment la pureté de chaque matière étudiée. (Ph .Eur .2019).

✓ Point de fusion

D'après le tableau 4 les T° à laquelle le parahydroxybenzoate de méthyle passent de l'état solide à l'état liquide (c'est-à-dire la T° de début de fusion) se situent respectivement dans les

intervalles [125° - 128°], Cela signifie que le parahydroxybenzoate de méthyle sont pur. (Ph .Eur .2019).

✓ **Identification par IR**

La spectrophotométrie infrarouge révèle que les spectres relatifs à chaque substance présentent des allures similaires à ceux des substances chimiques de référence SCR respectives (Ph .Eur .2019)

✓ **Acidité**

Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.1 ml de NaOH 0.1N, respectivement révèle leur acidité et confirme leur pureté. (Ph .Eur .2019)

1.1.3 Contrôle de l'eau purifiée

L'eau est l'utilité la plus consommée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse d'un principe actif ou de la formulation d'un produit fini, comme l'élément principal ou comme solvant dans le nettoyage des contenants, des équipements ou des conditionnements primaires (EMEA, 2002).

Le tableau suivant résume tous les résultats des analyses physico-chimiques d'eau purifiée
Tableau 05 : certificat de l'eau purifiée

Tests	Spécifications	Résultats
Caractère organoleptiques	Limpide et incolore	Conforme
Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	≤ 1.3 à 10°C, ≤ 4.3 à 20 °C	0,683 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 21°C
Substance oxydable	Solution légèrement rosée	Conforme
Nitrate	Au maximum 0.1 ppm	Après 15 minutes, on retire les tubes du Bain-marie. On remarque que le témoin est de couleur bleue plus intense que celle de la solution à examiner. Cela signifie que l'eau examinée ne contient pas un taux élevé de nitrate: conforme.

Tous les résultats de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée sont conformes.

***Interprétation**

Les eaux à usage pharmaceutique ne doivent être générées qu'à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Il faut donc traiter, le cas échéant, l'eau d'alimentation d'un système et la rendre conformes aux critères de potabilité de la directive européenne n° 98/83/CE (FDA,2012).

✓ Caractère organoleptique :

L'observation visuelle de l'eau purifiée a montré que ce substance liquide et incolore, ces résultats répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9ème édition, ce qui confirme l'eau purifiée testé est conforme (pharmacopée européenne 2019).

✓ Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

La conductivité mesurée de l'eau purifiée est de 0,683 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 21°C. Selon la pharmacopée européenne (2019) qui a exigé une norme, ≤ 1.3 à 10°C, ≤ 4.3 à 20 °C.

L'eau est légèrement conductrice. La conductivité de l'eau pure ne doit pas dépasser 4,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C, elle augment lorsque des sels sont dissous dans l'eau et elle varie en fonction de la température (Chaussade *et al.* 2005).

La qualité d'une eau purifiée est fonction de sa conductivité électrique. Ainsi, en fonction de la pharmacopée en vigueur dans le pays où l'on se trouve, on pourrait qualifier une eau de « purifiée ». Par exemple, selon la pharmacopée américaine, la conductivité d'une eau purifiée vaut au plus 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C. Mais selon la pharmacopée Européenne (en Algérie) elle peut arriver jusqu'à 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25°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. (Ph.E.2019)

✓ Substance oxydable

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 (2019) (Ph.EUR.2019) (figure 24)



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

✓ Nitrate

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 (2019), qui doit être au max 0,2 ppm. (ph.Eur.2019)(figure 25)



Figure 25 : Test de nitrate.

1.1.4. Contrôle physique et chimique du produit fini

1.1.4.1. Les analyses primaires

C'est l'étape préliminaire dans l'analyse du produit fini HISTAGAN 0.01%, au cours du quelle les caractéristiques organoleptiques, le pH et la densité ont été vérifiés (Tableau 5).

Tableau 6 : Certificat d'analyse du sirop HISTAGAN

Tests	Spécification	Résulta
Caractère organoleptique	Liquide limpide , sirupeux et légèrement jaunâtre .	conforme
PH de solution	2 ,8 à 3,2	3,05
Densité de la Solution	1,22 à 1,26 20C°	1,2410
Volume moyenne sur 10 flacons	119 à 131 ml 125 _+ 6 ml	122,1
Dosage du principe actif : Dexchlorphéniramine maléte par HPLC (%) :	90 à 100 %	99,88%
Dosage des conservateurs : Parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC (g/100 ml) :	0,108 à 0,132	0,118

*Interprétation

✓ Caractère organoleptique

L'observation visuelle de sirop de HISTAGAN 0.01% a montré que ce sirop liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre, ces résultats répondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9ème édition, ce qui confirme que la HISTAGAN 0.01 % testé est conforme (Ph.Eur.2019)

✓ pH de solution

D'après la pharmacopée européenne, le pH de la solution HISTAGAN à analyser doit être compris entre [2,8 - 3,2].

En utilisant un pH mètre, mesurer le pH de solution de HISTAGAN. Le pH obtenu est égal à 3,05. On conclut que le pH mesuré répond aux normes. (Ph.Eur.2019)

✓ Densité de la Solution

D'après la pharmacopée européenne, la densité de HISTAGAN 0.01% à analyser doit être comprise dans l'intervalle : [1.22 – 1.26].

À l'aide d'un densimètre déterminer la densité de solution de HISTAGAN 0.01%. Le résultat est : 1.2410 g/cm³. La densité mesurée répond à l'intervalle de spécification. (ph.E.2019)

✓ Volume moyenne

On choisit aléatoirement 10 flacons du lot puis déterminer le volume des 10 flacons à l'aide d'une éprouvette.

D'après la pharmacopée européenne, le volume moyen des flacons doit avoir une valeur comprise entre [119 à 131 ml] est le résultat 122,1 donc c'est conforme (ph.E.2019)

1.1.4.2. Identification et dosage du principe actif par HPLC

Chromatogramme de l'échantillon « Dexchlorpheniramine Maléate », montre que les 3 pics, des 3 essais ont un temps de rétention (Tr) presque identique qui varie entre [Tr (min) 21,62- 21,634 et 21,650] (**Figure 26**) également pour leurs tailles.

Même remarque pour le chromatogramme de Dexchlorpheniramine Maléate standard [Tr (Min) : 21,62 _ 21,615_21,548_21,617_21,558]. (Figure 26)

Tableau 7. Calcul de la teneur en P.A en mg/100ml

	Numéro d'essai	Soxe	Soxe	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat		
Oxéladine citrate échantillon	1	552202		99.90	20 mg	21,626	99,6982		
	2	547528				21,634			
	3	545932				21,650			
		Moy =548554							
Oxéladine citrate Standard	1		547006					21,622	
	2		547556					21,615	
	3		547763					21,584	
	4		548868					21,617	
	5		547582					21,558	
					MOY 547755				

La comparaison entre les deux chromatogrammes de l'échantillon et le standard est représentée, montre que les pics ont un temps de rétention très proche (21,6min pour le standard et 21,6 min pour l'échantillon). Et ils ont également la même taille. Cela signifie la similarité des deux principes actifs chimiquement Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en principe actif en mg/100ml :

$$\text{Teneur en PA en mg par 100 ml} = \frac{\text{soxe} * \text{pst} *}{\text{soxs}} * \text{la pureté}$$

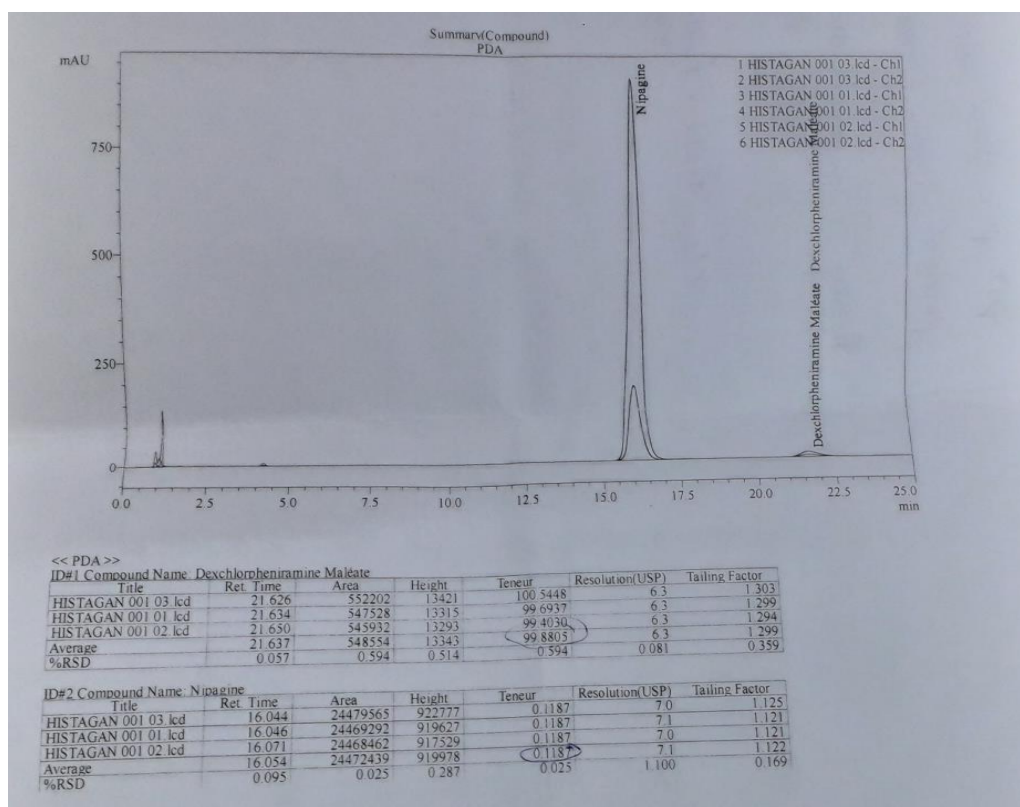


Figure 26 : Le chromatogramme de l'échantillon Dexchlorpheniramine Maléate et le Standard de l'échantillon

1.1.4.3. Identification et dosage d'excipient par HPLC

Tableau 8 : Dosage et identification d'excipient

Tests	Spécifications	Résultats
Dosage de conservateur	0108_0,132 g/100ml	0,118

Le résultat de la teneur d'excipient (dosage) en mg /100ml intervient à l'intervalle de la norme.

Donc le produit analysé est **Conforme**.

Les 3 pics des 3 essais relatif à l'échantillon d'excipient sont superposables, avec des temps de rétentions très proches [Tr (mn) : 16,044_16,046_16,071] ainsi que pour leurs tailles (Figure 27).

Les pics d'excipient standard sont superposables également [Tr (mn) : 16,024_16,017_15,944_16,005_15,900] (Figure27)

On remarque une superposition des deux pics, l'excipient échantillon et l'excipient standard. Cela signifie la conformité de cette matière première « excipient ». Ceci est confirmé avec le calcul:

$$\text{Teneur du conservateur en mg par 100 ml} = \frac{SHBE * pst *}{SHBS} * \text{pureté}$$

Tableau 9 : calcul de la teneur en conservateur

	Numéro d'essai	SHBE	SHBS	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat	
Nipagine échantillon	1	24479565		99,69		16,044	0,1187	
	2	24469292				16,046		
	3	24468462				16,071		
	Moy	24472439						
Nipagine standard	1		24691784		60mg	16,024		
	2		24682055			16,017		
	3		24674326			15,944		
	4		24681571			16,005		
	5		24677820			15,900		
						15,978		
	MOY		24681511					

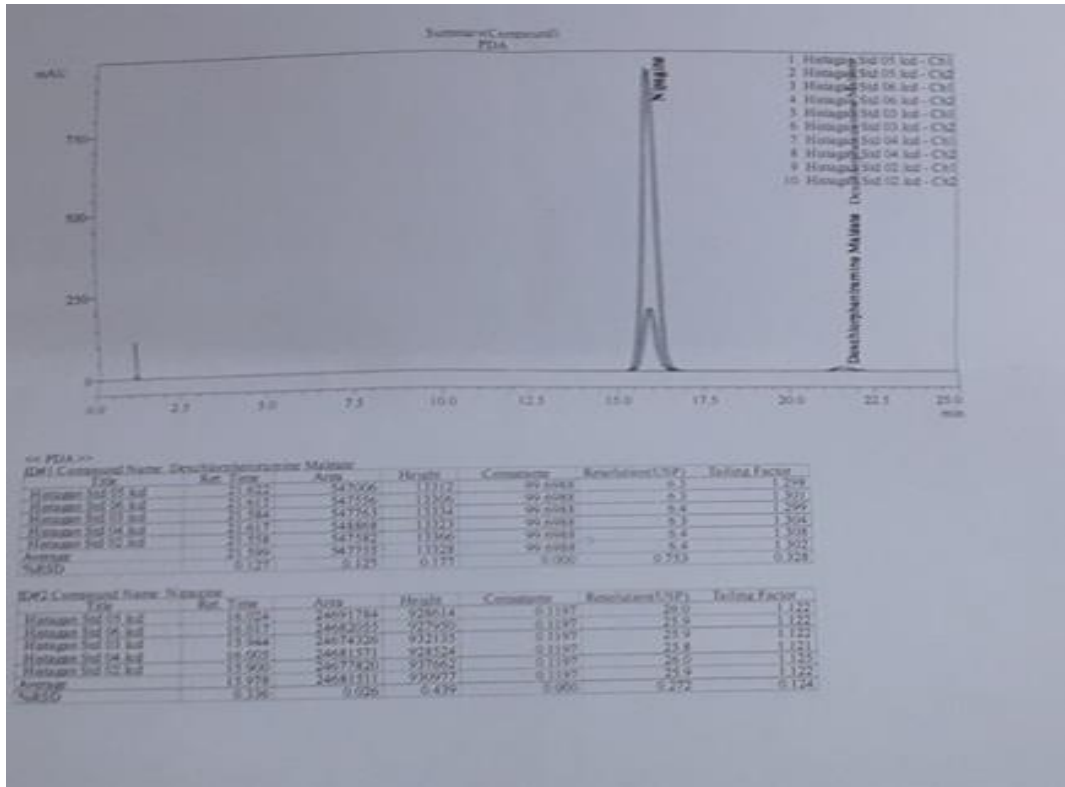


Figure 27 : Le chromatogramme d'excipient et le standard

2-Contrôle microbiologique de HISTAGAN sirop 0.01%

Après la période d'incubation, la lecture des résultats de dénombrement des germes aérobies viables totaux, des levures et des moisissures a été effectuée par un comptage des colonies, alors que la lecture des résultats de la recherche des germes spécifiques a été effectuée par l'observation à l'œil nu puis confirmée par des tests d'identification.

2.1. Contrôle microbiologique de l'eau purifié

Les spécificités de l'eau potable sont définies au niveau européen par la Directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine 98/83/CE. Cette Directive est transposée en droit interne par le décret 2001-1220, présent dans le Code de la Santé Publique avec l'article législatif L1321. De plus, le décret 2001-1220 définit les limites de qualité des eaux de distribution destinées à la consommation humaine. Concernant la microbiologie, les eaux ne doivent contenir aucun coliforme et aucun entérocoque, signe de contamination fécale.

La méthode de contrôle a été effectuée par filtration à travers une membrane de nitrate de cellulose (0.45µm), liée à une rampe de filtration (figure 28).

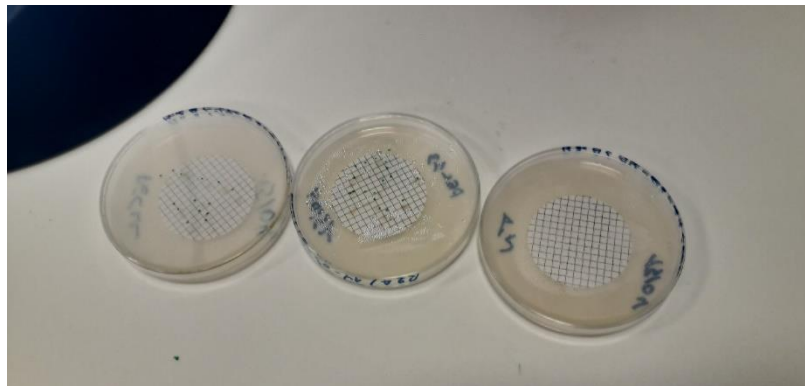


Figure 28 : La culture de membrane de filtration

Le tableau **10** résume tous les résultats des analyses microbiologiques de l'eau purifiée :

Tableau 10 : Certificat d'analyse d'eau purifiée (microbiologie).

Analyse :	Normes :	Résulta :
Dénombrement des germes aérobies viable totaux :		1 = 2ufc/ml
1-Filtration sur membrane		2 = 8ufc/ml.
2-Ensemencement en surface	≤ 100 UFC/ml	Passive = 0ufc/ml
		Donc conforme

***Interprétation et discussion**

La qualité microbiologique de l'eau purifiée doit répondre aux normes de la Pharmacopée européenne, dont le nombre de germes recherchés doit être ≤ 100 UFC/ ml. Les résultats obtenus du dénombrement de la première boîte sont égaux à 2 colonies et la deuxième boîte est égale à 8 colonies, le nombre d'UFC totale est la moyenne calculée sur les deux boîtes : Nombre d'UFC/ml = $(N1 + N2) / 2 = 2 + 8 / 2 = 5$ colonies. Cette valeur est ≤ 100 UFC/ ml, ce qui confirme que l'eau purifiée est conforme aux normes, Donc on peut l'utiliser dans la fabrication de médicament. (Pharmacopée européenne 2019)

2.2. Contrôle Microbiologique de produit fini

L'analyse microbiologique de substances pharmaceutiques pour la fabrication de produits finaux sont prescrites par les pharmacopées des différents marchés. Elles doivent être effectuées par un laboratoire accrédité BPF. Dans ce cas le contrôle microbiologique est l'un des tests de stabilité qui a pour but d'assurer la régularité et la stabilité des produits, Ces tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

Tableau11 : certificat microbiologique de produit fini

Tests	Spécifications	Résultats
Dénombrement des germes aérobie totaux(DGAT)	$\leq 10^2$ UFC/ml	0,0UFC /ml
Dénombrement des levures et moisissures(DMLT)	$\leq 10^1$ UFC/ml	0,0UFC /ml
Recherche d'Escherichia coli	Absence	Absence

***interprétation**

✓ **DGAT**

La croissance des micro-organismes, bactéries, levures et moisissures (Sanipousse, 2016) Et le nombre total des germes aérobie totaux (DGAT) égale au nombre d'UFC obtenu avec le milieu gélose aux peptones de caséine et de soja donc les colonies sont détectées sue ce milieu, Le produit satisfait à l'essai elle observe la présence de 0 UFC/ml colonie donc elle est conforme.

✓ **DMLT**

La croissance des levures blanches (très rarement roses ou rouges) et régulières (Belmaziz et Djalal, 2017). Et le nombre total des moisissures et levures(DMLT) égale au nombre d'UFC obtenu avec le milieu sabouraux dextrose – gélose donc les colonies sont détectées sue ce milieu, Le produit satisfait à l'essai elle observe la présence de 0 UFC/ml colonie donc elle est conforme.

✓ ***Escherichia coli***

La croissance de colonies rondes, lisses, à bords réguliers, de 2 à 3 mm de diamètre et non pigmentées (Benabdallah – Khoja et Hamlaoui, 2016). Indique la présence d'E. coli dans le milieu Mac Conkey, Le produit satisfait à l'essai elle observe la présence d'aucune colonie donc elle est conforme.

*Selon la pharmacopée européenne, le produit fini HISTAGAN satisfait à l'essai, car il y a une absence totale de germes aérobies totaux, des levures et moisissures, Ainsi que pour les germes spécifiques d'*Escherichia coli*, et ce qui indique que le produit fini est conforme.

3. Etude Contrôle de stabilité

Le médicament est en cours de stabilité dans les enceints climatique, standard T12.

La définition Stabilité d'un médicament Selon l'Internationale Conférence on Harmonisation l'ICH c'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux température,

humidité relative et lumière, d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement (Chavass *et al.*2001).

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits (Chavass *et al.*2001).

L'étude de stabilité démarre lors de la mise en point du médicament et se termine une fois la date de péremption ou date limite d'utilisation et les conditions de stockage précisées et ce pour chaque lot industriel.

4. Discussion générale

Dans notre étude visant à contrôler la qualité d'HISTAGN à 0.01% et à confirmer sa pureté, nous avons vérifié que ce dernier est de bonne qualité (microbiologique, physicochimique).

Les analyses physico-chimiques du produit fini révèlent que ce dernier est de bonne qualité ceci dû à la pureté chimique des matières premières et à la bonne maîtrise de chaîne de fabrication.

L'analyse microbiologique de substances pharmaceutiques pour la fabrication de produits finaux sont prescrites par les pharmacopées des différents marchés. Elles doivent être effectuées par un laboratoire accrédité BPF. Dans ce cas le contrôle microbiologique est l'un des tests de stabilité qui a pour but d'assurer la régularité et la stabilité des produits, C'est tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

L'analyse microbiologique de produit fini reflète sa pureté microbiologique affirmée par l'absence totale des bactéries totaux ainsi que l'absence de *Escherichia coli* et levure et moisissures, ceci témoigne le respect des conditions de conservation au niveau du magasin de stockage.

D'après ce que nous avons vu, la conformité des résultats de l'analyse physicochimique, microbiologique est due au :

- Respect des conditions de conservation au niveau de magasin de stockage et le bon conditionnement des matières premières dans des sacs stériles qui ne permettent pas la pénétration des contaminations externes.
- Méthode d'échantillonnage et de prélèvement qui se fait dans les conditions stériles bien déterminer.
- La propreté du personnel et des locaux de production ainsi que l'application strictes des règles de bonne pratique de fabrication.
- Contrôle effectué dans les laboratoires qui se fait dans des c
appliquant strictement les règles de bonne pratique de fabrication.

A l'issue des résultats obtenus ; nous pesons dire que les lots étudiés de l'HISTAGAN 0.01% en tant que médicament peuvent être délivrés aux malades en toutes sécurité. Cela veut dire qu'ils répondent aux exigences décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament.

IV-Conclusion et perspectives

IV - Conclusion et perspectives

Le contrôle qualité est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car il garantit la qualité du médicament fabriqué, tout au long de la chaîne de production du médicament, dans le but de prouver la conformité du sirop pour assurer la sécurité des patients et amener le médicament au même niveau que les exigences satisfaisantes.

Dans le cas de contrôle qualité de HISTAGAN 0.01 % non obligatoirement stérile, les différentes Analyses physicochimiques et Microbiologique ont été effectuées pour contrôler la qualité de l'eau purifiée ainsi que sur la matière première et son PA, et bien évidemment sur le produit fini qui préconisée par la Pharmacopée Européenne 2019 qui permettent d'identifier et de déterminer le degré de pureté des préparât analysés afin d'assurer leur bonne qualité.

Tout au long de cette thèse, l'ensemble des résultats obtenus après les différents contrôles et analyses du médicament HISTAGAN 0.01% produit au sein de l'entreprise pharmaceutique SAIDAL 2 répondant aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne.

Au terme de cette étude, nous voulons fixer les points suivants comme perspectives :

- ✓ Evaluation de la stabilité du HISTAGAN® 0.01% Gel.
- ✓ Evaluation de biodisponibilité in vivo qui permet de déterminer avec précision l'efficacité thérapeutique d'un générique par rapport à son princeps.

V - Références bibliographiques

V-Références bibliographiques

Agnès Dessaigne, "Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/ réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement", Heures de France, (2004). (Consulter 15/06/2021)

Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis. Chapitre I, Page : 16. (consulté le 01/04/2021).

Abbes D. (2010). "étude physico- chimique et formulation d'un dérivé pyrido (3.2) quinoline triméthyle". Thèse doctorat. Faculté de pharmacie de Marseille.

AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, pp 39-4.

Ansm. (2012). Code de la santé publique article l5138-1. (consulté le 20/05/2021).

Ainsworth G C; Bisby G R; Kirk P.M; Cannon P.F and David J.C (2001). Ainsworth and Bisby's Dictionary of Fungi. 9th Edition. Edited by. Wallingford, Oxon, UK ; New York, NY : CABI Pub.

Agnès Dessaigne, "Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/ réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement", Heures de France, (2004).

Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel.

Agnès Dessaigne, "Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/ réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement", Heures de France, (2004). (Consulter 15/06/2021)

Agnès Dessaigne, "Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/ réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement", Heures de France, (2004). (Consulté le 26/06/2021).

Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis. Chapitre I, Page : 16. (consulté le 01/04/2021).

ASM. (2012). Code de la santé publique article 15138-1. (Consulté le 26/06/2021) .

Anonyme 1 universigate.blogspot.com/2020/10/lindustrie-pharmaceutique-en-algerie-de.html (consulté le 15/06/2021).

Anonyme 2 legifrance.gouv.fr(consulté le 15/06/2021) .

Anonyme 3 Groupe de Discussion des Pharmacopées (20/06/2021)

Anonyme 4 site internet : <https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-iv-tome-1-formes-pharma>.
15/06/2021

Anonyme 5 <https://solidarites-sante.gouv.fr/2020> consulté le (3/06/2021)

Anonym 6.<https://www.sanipousse.com/portfolio/4-flore-totale/>

Anonyme7<http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-filiales/iberal> le site officiel de Saidal (consulté le 26 août 2021)

Bekr Belkaid- Tlemcen, mémoire du Magister, (2011).

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

Barbereau S. La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion. Med Trop 2006 ; 66 : 529-32

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.

Bouchard, 2009).

Bon pratique de fabrication BPF 2014

Bulletins d'informations internes du Groupe SAIDAL, « SAIDAL NEWS »

Catherine Baude, François Carayon DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Juillet 2011 Page : 198-1014

C.Martinez, « Perception du médicament générique par les patients de Midi-pyrénées : les catégories socio- professionnelles ont-elles une influence ? ». Université TOULOUSE III PAUL SABATIER. Thèse de doctorat. 2014. Pp45-65

Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry ». Université de Ghinia, thèse de doctorat. 2008.

Copyright SAIDAL 2021

Develoux M., Bretagne S (2014). Candidoses et autres levures. EMC-Maladies infectieuses.

Dr Madiha Ellaffi, pneumologue et allergologue.

Doctissimo : Santé et bien-être avec Doctissimo

Droits d'auteur EUPATI 2021

Ernoul R. (2013). Le grand livre de la qualité : management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthodes édition afnor page 17-23.

EMA, Quality of Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, mai 2002.

Flore totale-Sanipousse (2016)

Holloway.K. (2004). Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique

Institute of Medicine (IOM), 2000. Clearing the air: Asthma and indoor air exposure.

Committee on the assessment of asthma and indoor air. National Academy Press.

Washington. 456 p.

Juran JM. Gestion de la qualité. AFNOR Paris La Défense 1983 ; 517 p.

Jean-Louis Chaussade, Gérard Mestrallet, Denis Marchand, Laurent Andriamirado ...

Mémento technique de l'eau Dixième édition Tom Dégrémont suéz 2005.

Katzung thérapeutique, 2006.

LE CHAT : Un médecin grec à Rome, 1ère Edition, France : Les Belles Lettres, 2012, 416 p, collection « Histoire », n°117, ISBN : 978-2-251-38117-6.

Le Hir.2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson

Manuel Merck - 4^e Edition 4 *Juillet* 2008

NORME ISO Alain le Hir : pharmacie galénique BP 8 eme edition , Masson pars 2002(consulté le 11/05/2021) .

Martin K. Church et Diana S. Church. Tourillon indien de la dermatologie. 2013 mai-juin ;

N.Boukli-Hacene, « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien », université Abou-

NOTICE HISTAGAN 0 ,01% 2021

Pilon S, (2016). Médicaments essentiels

Pharmacopée Européenne. (2014, 8^{ème} Edition, 2019)

Rapports de gestion du Groupe SAIDAL 2004, 2009, 2010, 2013

S. ATOUI, I. MIDOUNA, "Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique", Mémoire de Fin de Cycle du diplôme Master, Université A. Mira–Bejaia.

Talber M., Willoquet G. 2017. Guide pharmaco clinique. 5^{ème} édition. Le moniteur.

Pilon S, (2016). Médicaments essentiels

Withers P., Long D. (1996). Perspectives des bonnes pratiques de laboratoire à l'horizon 2000 S.T.P Pharma Pratiques 6(5), 366- 366.

United States Food and Drug Administration (FDA), National Primary Drinking Water Regulations, 40 CFR part 141.

Z.Orphee, « contrôle analytique des médicaments » 2008

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 وميكرو بيولوجية للشراب المضاد للهستامين 0.01% HISTAGAN المنتج من طرف شركة (صيدال 2) قسنطينة.

تؤكد السيطرة الفيزيائية والكيميائية والميكرو بيولوجية لهذا الدواء وكذلك مكوناته المختلفة (المكون النشط والمياه النقية والمنتجات النهائية) مدى مطابقة المنتجات التي تم تحليلها لمعايير الدوائية الأوروبية.

الكلمات المفتاحية: التحليل الفيزيائي والكيميائي، الدواء، 0.01% HISTAGAN ، شراب، الجودة.

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 HISTAGAN 0.01%, an antihistaminic syrup produced by the firm SAIDAL (2) Constantine.

The physico-chemical and microbiological control of this drug as well as its various components (active ingredient, excipient, purified water and finished products), confirms the conformity of the products analyzed with the standards of the European Pharmacopoeia.

Key words: Physicochemical analysis, quality, HISTAGAN 0.01 %, syrup, drug.

Annexes

Annexe .1 Préparation de milieu de culture

But

Cette opération décrit les étapes à suivre pour une bonne préparation des milieux de culture

Domaine d'application

Cette procédure doit être appliquée par tout le personnel du département de microbiologie impliqué dans la préparation des milieux de culture liquide ou solide du site de production Constantine 2.

Matériel

Poudre de milieu de culture.

Bécher.

L'erlenmeyer.

L'eau purifiée.

Agitateur magnétique.

Autoclave.

Méthode

Contrôles la balance analytique

- *Allumer l'équipement.
- *Contrôler la balance avec le poids étalons, (100 MG 50 g 20 g).
- *Tarer la balance avec la nacelle de pesée.

Préparation des milieux de cultures

*Peser la quantité appropriée du 1/2 déshydraté pour le volume souhaité selon les instructions de la fabrication sur l'étiquette de la boîte de milieu de culture, fermer rapidement la boîte afin d'éviter toute humidification de la poudre.

- *Rincer le bécher ou l'erenmeyer utilisé avec l'eau purifiée.
- *Ajouter la quantité pesée du milieu dans un erlenmeyer ou bécher approprié.
- *Ajouter le de la poudre du milieu en rinçant.
- *Soigneusement la nacelle de pesée avec l'eau purifiée.
- *Verser la moitié de la quantité de l'eau purifiée nécessaire dans l'erenmeyer.
- *Agiter progressivement le volume d'eau purifiée restant tout en éliminer les traces de milieu dans la paroi.
- *régulièrement en chauffant afin de dissoudre les composants de milieu.
- *La dissolution complète est obtenue lorsque la solution préparée ne contient pas d'agar sur la paroi du récipient.
- *Pour les milieux de culture liquides on obtient des solutions lipidiques ne nécessitent pas un long chauffage.

Mesure et ajustement du PH

- *Étalonner le PH mètre avec solution d'étalonnage (PH4, PH7, PH9).
- *Mesurer le ph des milieux de culture préparés avant et après la stérilisation.
- *Si le ph mesuré avant stérilisation ne correspond pas au ph du fournisseur il doit ajouter par une solution acide ou basique HCL /NAOH.

Répartition des milieux de culture avant stérilisation

- *Répartir le volume du milieu préparé en flacons ou en tubes selon le besoin et stériliser à l'autoclave.

Stérilisation des milieux de culture préparés

- *Des serrer légèrement les bouchons des flacons avant la stérilisation à l'autoclave.
- *Stériliser le milieu préparé à 120 C pendant 15 min à l'autoclave
- *En choisissant le programme qui convient.

Après stérilisations

- *Mettez les gants anti_ chaleurs pour faire sortir les milieux de l'autoclave.

- *Laisse refroidir les milieux chauds sur la paille pendant un court moment.
- *Les milieux de culture doivent être manipulés aseptiquement.
- *Étiquetés les flacons et les tubes par nom de milieu, numéro de lot interne et date de préparation.

Addition des suppléments

Certain milieu doit être complétés par l'ajout des suppléments sélectifs ou d'enrichissement :

- *Pour cela laisser refroidir les milieux à une T (44C_ 47C) supportable par la pomme de la main et ajouter les suppléments aseptiquement sous hotte à flux laminaire afin d'éviter toute contamination du milieu de culture stérile.
- *Homogénéiser le milieu par retournement successif du récipient.

Réparation des milieux de culture gélosé après stérilisation

- *Inscrire sur le bord des boîtes le nom de culture le N0, de lot interne et la date de préparation par un marqueur indélébile.
- *Couler les milieux de culture gélosés en surfusion aseptiquement sous hotte à flux laminaire dans des boîtes de pétri de façon à obtenir une épaisseur de 3 mm pour les boîtes de 90 mm et 5 mm pour les boîtes de 55 mm.
- *Laisser refroidir pendant 15 _30 pour solidification.
- *Conserver les milieux de culture en boîtes et en tubes au réfrigérateur à une T comprise entre 2_8 C pendant une période maximale de 3 mois.

Testes de fertilité et stérilisation des milieux de culture

- *Une fois les milieux de culture solidifiés sur boîte de pétri, procéder aux tests de fertilité et de stérilisation afin de garantir la qualité des milieux de culture ainsi que la qualité de leur préparation.
- *Suivre les étapes de la procédure : tests de stérilisation et fertilité des milieux de culture PR.

Liquéfaction des milieux de culture

- *Mettre les flacons contenant les milieux de culture gélosés dans un bain marie à 100 C.
- *Laisser les flacons jus 'qua la fonte complétée de la gélose solide.
- *Après liquéfaction, laisse les milieux de culture se refroidir à 45 C avant de les répartir en boîtes ou en tubes selon le besoin.
- *Conserver les boîtes et tubes de milieux de culture au réfrigération à 2_8 C pendant 3 mois au maximum.



Figure 29 : La poudre de milieu de culture.



Figure 30 : homogénéisation + chauffage.

Les milieux de culture

***Milieu liquide de Mac Conkey**

Ce milieu est utilisé pour les essais préliminaires d'orientation sur les coliformes.

Composition

Hydrolysate pancréatique de gélatine 20mg

Lactose monohydrate 10 mg

Bille de bœuf déshydratée 5mg

Pourpre de bromocrésol 10mg

Eau distillé 1000ml

***Milieu gélosé de Mac Conkey**

Ce milieu contient des inhibiteurs de la flore gram positif, les sels biliaires et le cristal violet. Le milieu contient un critère de différenciation : le lactose dont l'utilisation est révélée par l'indicateur coloré du milieu (le rouge neutre), il vire au rouge en milieu acide si la bactérieensemencée fermente le lactose, le milieu devient rouge neutre, du fait de l'acidification du milieu.

Composition

Hydrolysate pancréatique de gélatine 17mg

Peptone de viande et de caséine 3mg

Lactose monohydrat 10mg

Chlorure de sodium 5mg

Sels biliaires 1,5 mg

Gélose 13,5mg

Eau distillée 1000ml

***Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB)**

Milieu pour chercher la flore totale (les germes exigeants)

Composition du milieu :

Peptone pancréatique de caséine 17,0 g

Peptone papaïque de soja 3,0 g

Phosphate dipotassique 2,5 g

Glucose monohydraté 2,5 g

Eau purifiée 1000 ml

***Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA)**

Milieu pour le dénombrement des germes aérobies totaux.

Sa composition

Peptone pancréatique de caséine 15,0 g

Peptone papaïque de soja 5,0 g

Chlorure de sodium 5,0 g

Gélose 15,0 g

Eau purifiée 1000 ml

***Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé (Sab)**

Milieu pour le dénombrement des levures et moisissures.

Sa composition

Dextrose 40,0 g

Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine 10g -Gélose
15,0 g

Eau purifiée 1000 ml

Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7

Composition de la solution

Phosphate mono potassique 3,6 g

Phosphate disodique dihydraté 7,2 g équivalent à 0,067 M de phosphate

Chlorure de sodium 4,3 g

Peptone de viande ou de caséine 1,0 g -Eau purifiée 1000 m

***Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7**

Composition de la solution

Phosphate mono potassique 3,6 g

Phosphate disodique dihydraté 7,2 g équivalent à 0,067 M de phosphate

Chlorure de sodium 4,3 g

Peptone de viande ou de caséine 1,0 g -Eau purifiée 1000 m

Annexe 2 contrôle physico chimiques des articles de conditionnement.

Analyse des Flacons

Tableau 12 : certificat des flacons .

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect Propreté des flacons	Flacon rond en verre type 3, couleur ambrée. Flacon propre, ne contient pas de saleté ni de débris de verre.	Conforme
Dimension : Diamètre du corps (mm) Hauteur (mm) Diamètre interne du goulot(mm) Hauteur de la bordure du goulot (mm)	53.10 à 55.5 128.80 à 131.20 19.70 à 20.30 15.15 à 15.65	54.42 129.5 20.30 /
Essai physico-chimique : Résistance hydrolitique sur verre en grain(ml) : Transmittance de la lumière (%) dans	Ne nécessite pas plus de 8.5 ml d'acide chlorhydrique 0.02M ≤ 10 Le volume de remplissage correspond	7.9 Conforme

l'intervalle (290-450 nm)	à 90 % de leur capacité de bord .	
Volume de remplissage (%)		

Analyse des bouchons

Tableau 13 : certificat des bouchons .

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Bouchons TE 28+ ,en PEHD ,de couleur blanche.	Conforme
Dimension : Diamètre extérieur (mm)	31 ,5 +- 0.3	31.4
Hauteur (mm)	20 .6 +- 0.2	20.5
Poida (gr)	3.1 +- 0.3	3.1

Annexe 3. Matériel



Figure 31 : préparation des solutions



Figure 32 enceinte climatique .

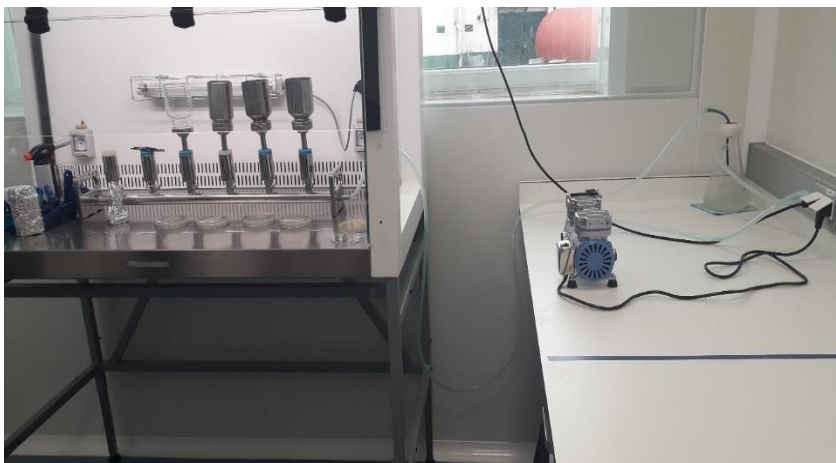


Figure 33: Rampe de filtration.



Figure 34: incubateur



Figure 35: Computer

Annexe 4. Notice du HISTAGAN 0,01 %

HISTAGAN[®]
Dexchlorphéniramine maléate

SAIDAL

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Lisez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre pharmacien.
- Si les symptômes s'aggravent ou persistent, consultez un médecin.
- Si vous remarquez des effets indésirables, non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Forme et présentation :
Sirop à 0,01%, flacon de 125 mL.

Composition :
Dexchlorphéniramine (DCI) maléate Pour 100 mL de sirop
Dexchlorphéniramine maléate 0,01 g

Excipients : Saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle, acide citrique monohydraté, sorbitol en poudre, arôme cassis (substances aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, alcool éthylique, eau), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : Saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle, sorbitol, alcool éthylique.

1 - QU'EST-CE QUE HISTAGAN[®] 0,01%, sirop ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE
Ce médicament est un antihistaminique à usage systémique.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES
Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques telles que : rhinite (exemple : rhume des foins, rhinite non saisonnière...), conjonctivite, urticaire.

2 - QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE HISTAGAN[®] 0,01%, sirop ?

LISTE DES INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT LA PRISE DU MEDICAMENT
Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez le avant de prendre ce médicament.

CONTRE-INDICATIONS
Ne prenez jamais HISTAGAN[®] 0,01%, sirop dans les cas suivants :

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

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

PRECAUTIONS D'EMPLOI ; MISES EN GARDE SPECIALES
Faites attention avec HISTAGAN[®] 0,01%, sirop :

MISES EN GARDE SPECIALES

- Ce médicament ne traite que les manifestations de votre allergie. Il convient d'en rechercher l'origine.
- Si les symptômes persistent ou s'aggravent, consultez votre médecin.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 3 g de saccharose par cuillère à café (5 mL de sirop) dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques.
- Ce médicament contient de faible quantité d'éthanol (alcool), inférieures à 100mg par dose maximale journalière.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- En cas de maladie au long cours du foie ou des reins, consultez votre médecin afin qu'il puisse adapter la posologie.
- La prise de ce médicament nécessite un avis médical chez les personnes âgées, prédisposées aux constipations, aux vertiges ou à la somnolence, et présentant des troubles de la prostate.
- Prévenez votre médecin avant de prendre un antihistaminique.
- S'abstenir de prendre des boissons alcoolisées ou un autre médicament contenant de l'alcool pendant ce traitement.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS
Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, notamment anti-dépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, Dérivés morphiniques (médicaments contre la douleur, médicaments contre la toux), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques, atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques).

0.01%
Sirop

INTERACTIONS AVEC LES ALIMENTS ET LES BOISSONS
Ne prenez pas de boissons alcoolisées pendant votre traitement par HISTAGAN[®] 0,01%, sirop en raison du risque de majoration de l'effet de somnolence.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT
GROSSESSE
Il est possible de prendre ce médicament pendant les deux premiers trimestres de votre grossesse. L'utilisation au cours du 3ème trimestre ne doit être envisagée que si vos risques et bénéfices justifient un usage ponctuel.
En fin de grossesse, la prise abusive de ce médicament peut entraîner des effets néfastes chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT
Ce médicament passe dans le lait maternel, sa prise est déconseillée chez la femme qui allaite. D'une façon générale, il convient au cours de la grossesse ou de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament.

CONDUITE DE VEHICULES ET UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement le soir.

3 - COMMENT PRENDRE HISTAGAN[®] 0,01%, sirop ?

POSOLOGIE, VOIE D'ADMINISTRATION, ET DUREE DE TRAITEMENT

Posologie
Le traitement symptomatique doit être limité aux moments où survient la toux.

- Nourissons : 1 cuillère à café (soit 5 mL de sirop) 2 à 3 fois par jour.
- Enfants de 30 mois à 10 ans : 1 cuillère à café (soit 5 mL de sirop) 2 à 3 fois par jour.
- Enfants de 10 à 15 ans : 2 cuillères à café (soit 10 mL de sirop) par prise 2 à 3 fois par jour.
- Adulte : 4 cuillères à café (soit 20 mL de sirop) par prise 3 à 4 fois par jour.

• Compte tenu de l'effet possible de somnolence de ce médicament, privilégier les prises le soir.

Voie d'administration
Voie orale.

Durée du traitement
La durée du traitement doit être courte.

SURDOSAGE
Si vous avez pris plus d'HISTAGAN[®] 0,01%, sirop que vous n'auriez dû, informez dès que possible votre médecin.
Symptômes d'un surdosage en dexchlorphéniramine : convulsions (notamment chez le nourrisson et l'enfant) ; troubles de la conscience, coma. Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

4 - QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
Comme tous les médicaments, HISTAGAN[®] 0,01%, sirop est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.
Certains effets indésirables nécessitent d'arrêter immédiatement le traitement et d'avertir un médecin :

- Réactions allergiques : de type éruption cutanée (érythème, eczéma, purpura, urticaire, prurit), œdème de Quincke (urticaire avec brusque gonflement du visage et du cou pouvant entraîner une gêne respiratoire) ; choc anaphylactique ;
- Baisse importante des globules blancs dans le sang et une diminution anormale des plaquettes pouvant se traduire par des saignements de nez ou des gencives, destruction excessive des globules rouges.

D'autres effets indésirables peuvent survenir :

- Somnolence, baisse de la vigilance, plus marquée en début de traitement, baisse de la mémoire ou de la concentration, vertiges, troubles de l'équilibre (plus fréquent chez le sujet âgé), incoordination motrice, tremblements, confusion, hallucinations, sécheresse de la bouche, troubles visuels, rétention d'urine, constipation, palpitations, baisse de pression artérielle en position debout, plus rarement, des signes d'excitation (agitation, nervosité, insomnie) peuvent survenir.

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité ou gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5 - COMMENT CONSERVER HISTAGAN[®] 0,01%, sirop ?
Tenir hors de la portée des enfants.

DATE DE PEREMPTION
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver à une température inférieure à 25°C.

6 - INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Non soumis à prescription médicale.
Décision d'enregistrement N° : 17/97/01A 007/003
Date de révision de la notice : Novembre 2016
Détenanteur de la décision d'enregistrement : EPE Groupe Industriel SAIDAL/SPA.
Nom et adresse du fabricant et conditionneur : Site de production Constantine 2, Zone Industrielle 24 février 1956, Constantine, Wilaya de Constantine- Algérie.

Figure 36 : Notice

Université Frères Mentouri Constantine 1

Présenté par : Dilekh Amel et Bergase Lamia

Département : Biologie Appliquée

Date de soutenance : 14/ 09/ 2021

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master professionnel en Bio-industrie
Analyse et Contrôle (BAC)

Etude de processus de fabrication et contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile « HISTAGAN 0.01% »

Résumer :

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 antihistaminique HISTAGAN 0.01 % produit par la firme SAIDAL (2) Constantine.

Le contrôle physico-chimique et microbiologique de ce médicament ainsi que ses différents composants (principe actif, excipient, eau purifiée et produits fini), confirment la conformité des produits analysés aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Mots clés : contrôle physico-chimique, sirop, médicament, pureté, HISTAGAN @0.01%.

Laboratoire d'accueil : SAIDAL (2) Constantine.

Jury d'évaluation

Président : Dr. CHERFIA Radia

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : Dr. GHORRI SANA

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examinatrice : Dr. MILET ASMA

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire : 2020- 2021

