

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie appliquée

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم : البيولوجيا التطبيقية.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Bioindustrie, Analyse et Contrôle

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide,
sirop Antiasthmatique, Broncho-dilatateur.**

«Salbutamol 2mg/5ml »

Présenté par : Bezzaz Amira

Le 22/06/2022

Slimani Youssra

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mme Azzouz Sarah.

MCB. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur 1 : Mme Halmi Sihem.

MCB. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur 2 : Mme Boudoukhani Meriem.

MAB. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Année universitaire
2021 – 2022**

Dédicace

A mon très cher père MOURAD

A mon défunt père, J'espère qu'il est fier de moi à l'endroit où il se trouve, lui qui a toujours souhaité assister à ma soutenance, lui qui espérait tant être présent à cette occasion.

A ma très chère mère RATIBA

Tu m'as comblée avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce mémoire en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mes chers frères que j'aime profondément : Saif el dine, Abd eldjilile et Mouatez bellah.

A mes meilleurs amis Moufida, Soundous, Lina, Wissal, Choubaila, Hind, Aya, Rania, Rokja, et Roanek,

Une dédicace spéciale pour mes chères copines Amina, Chaima, Kanza et Fatima el zohra en témoignage de l'amitié qui nous unie, des souvenirs, et de tous les moments que nous avons passés ensemble. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mon adorable binôme toujours Amira, pour la sœur agréable qu'elle était et qu'elle le restera à jamais pour moi.

Youssra

Dédicace

Je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude à :

A mon père Said

Qui a toujours cru en moi, qui m'a poussé à donner le meilleur de moi-même et m'a soutenu au fil des années sans faillir. Je ne le remercierai jamais assez pour tout ce qu'il m'a apporté.

Je lui adresse ma plus grande gratitude et tout mon amour.

A ma chère mère Radia

Qui m'a entouré d'affection et qui a fait tout ce qu'il faut pour ma réussite, merci pour ton amour éternel, ta confiance sans limite et ton éducation de bonté et d'indulgence.

En hommage à ma défunte grand-mère, que Dieu ait son âme.

A mes oncles El hadi et TAFER Mounir.

A mes chers frères Oussama, Habibe et Khiredine.

A mes chères sœurs Nedjet, El batoule et Saher.

A ma binôme youssra qui a toujours su me remonter le moral et être présente quand il le fallait.

Mes enseignants et mes amis. A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Amira

Remerciement

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

Nous commençons par remercier Mme AZZOUZ Sarah Docteur à l'université de Constantine 1 qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail de recherche. Nous la remercions profondément pour son encouragement continu, et pour avoir été toujours là pour nous écouter, nous aider et nous guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils. Nous la remercions également pour son soutien moral et sa grande compréhension, ce qui nous a procuré la force et le courage d'aller au bout de ce projet.

Sans oublier chacun des membres de jury Mme HALMI Siheme Docteur à l'université de Constantine 1, et Mme BOUDOUKHANI Meriem Docteur à l'université de Constantine 1, qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Nos remerciements s'adressent également au Pr KACEM CHAOUICHE N, Directeur du département biologie appliquée, et professeur à l'université Mentouri Constantine 1.

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de la production et du contrôle qualité SAIDAL, à leur tête Mme CHABLI Lamia, pour la finesse de ses attitudes sur le plan aussi bien humain que scientifique.

Un profond respect à tous nos professeurs et notamment ceux des deux années master. Une pensée amicale à tous nos camarades qui ont partagé avec nous cette tranche de vie universitaire

Enfin, nous adressons notre affection à nos familles et nos proches, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire. Merci à tous et à toutes.

Liste des figures

Figure 1: Mise en forme d'un médicament (17).....	6
Figure 2: La vie de médicament (39).....	16
Figure 3: Bronche normale et autre en cas d'une crise d'asthme (42).....	17
Figure 4: Boîte et flacon du sirop «Salbutamol ».	18
Figure 5: Structure chimique de Salbutamol sulfate.....	19
Figure 6: Structure chimique du méthyle parabène.	21
Figure 7: Structure chimique d'éthyle parabène.....	21
Figure 8: Structure chimique de l'éthanol.	22
Figure 9: Structure chimique de saccharose.	23
Figure 10: Structure chimique d'acide citrique monohydrate.	24
Figure 11: Structure chimique de Rouge Azorubine.	24
Figure 12: Système assurance qualité.....	28
Figure 13: Logo SAIDAL.....	36
Figure 14: Répartition géographique des unités SAIDAL.....	40
Figure 15: Cuve de stockage (80).....	46
Figure 16: Ligne de remplissage et de sertissage (81).....	47
Figure 17: Etiquette de sirop Salbutamol.	47
Figure 18: Emballage du sirop Salbutamol.	47
Figure 19: Notice du sirop Salbutamol.....	48
Figure 20: Stockage de produit fini- SAIDAL.	48
Figure 21: Les étapes de fabrication d'une forme liquide.	49
Figure 22: Appareil HPLC.	50
Figure 23: Spectrophotomètre UV/ Visible.....	51
Figure 24: Flacon de prélèvement.	51
Figure 25: Conductimètre.	52
Figure 26: Substance oxydable.....	52
Figure 27: Prélèvement des échantillons.	53
Figure 28: pH mètre.....	54
Figure 29: Densimètre.	54
Figure 30: Dosage des conservateurs (extraction liquide).....	57
Figure 31: Plan de travail flu laminaire.	59
Figure 32: Les échantillons de l'eau purifiée avant l'incubation.....	59
Figure 33: Préparation de l'échantillon.	60
Figure 34: Recherche DGAT et DLMT.....	61
Figure 35: Recherche d'Escherichia coli.....	62

Figure 36: Chromatogramme de principe actif Salbutamol sulfate.	65
Figure 37: Chromatogramme de standard.	65
Figure 38: Chromatogramme de Salbutamol témoin.....	67
Figure 39: Chromatogramme Salbutamol impureté.	67
Figure 40: spectre UV-Visible des conservateurs méthyle et éthyle parabène.....	70
Figure 41: Image de résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifiée.	71
Figure 42: Image de résultats de contrôle microbiologique de produit fini.....	72

Liste des tableaux

Tableau 1: Rôle des composants du Salbutamol SAIDAL.....	19
Tableau 2: Identification de Salbutamol SAIDAL 2mg/5ml.....	27
Tableau 3: Résultats des paramètres physico-chimiques et organoleptiques de l'eau purifiée. 63	
Tableau 4: Résultat du paramètre physico-chimique et organoleptique du produit fini.	64
Tableau 5: Calcul de la teneur en P.A en g/ml.	66
Tableau 6: Dosage de l'impureté Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol.	68
Tableau 7: Dosage des conservateurs par UV/Vis.	69
Tableau 8: Résultat de l'eau purifiée.....	71
Tableau 9: Résultat de produit fini Salbutamol _Saidal 2 mg / 5 ml sirop.	72
Tableau 10: Résultat Contrôle qualité de l'environnement.	73

Liste des abréviations

AC : Article de conditionnement.

AFNOR : Association Française de la Normalisation.

AMM : Autorité de la Mise en Marché.

BP : Bonne Pratique.

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

CEN : Comité Européen de Normalisation.

CIP : Contrôle in process.

COT : Charbon Organique Totale.

°C : Degré Celsius.

DA : Dinar Algérien.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux.

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totales.

FTAM : Flore Mésophile Aérobie Totale.

HCl : Chlorure d'hydrogène.

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.

ISO : Organisation International de Normalisation.

IUPAC : Union internationale de Chimie pure et Appliquée.

M : Molarité.

MP : Matières Premières.

min : Minute.

ml : Millimètre.

mm : Millimètre

N : Normalité.

N° : Numéro.

OASIS : Organisation de l'avancement du Structure information Standard.

R2A : Reasoner's 2A agar.

Tr : Tempe de Rétention.

TSA : Gélose aux peptones de caséine et de soja.

TSB : bouillon aux peptones de caséine et de soja.

pH : Potentiel Hydrogène.

UV/Vis : Ultraviolet Visible.

UFC : unité formant colonie.

λ : longueur d'onde.

μ l : microlitre.

μ S/ cm : Micro Siemens par Centimètre.

% : pour cent.

Résumé

Afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique, ce dernier doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté.

L'objectif de cette étude consiste en le contrôle physico-chimique et microbiologique du Salbutamol 2mg/5ml produit par l'unité SAIDAL Constantine 2, et ce, dans le but d'établir la conformité de toutes les substances testées avec la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Différentes analyses de contrôle physico-chimiques ont été réalisées pour l'identification et le dosage des molécules du principe actif et des conservateurs par HPLC et par UV-Visible. Les résultats obtenus ont prouvé que notre produit est conforme.

Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite juste sur l'eau purifiée et notre produit non obligatoirement stérile. Les résultats obtenus montrent que le nombre de bactéries viables totales, levures et moisissures sont inférieures aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le médicament générique Salbutamol SAIDAL sirop 2mg/5ml est de ce fait, considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés :

Salbutamol, SAIDAL, contrôle qualité, microbiologique, physicochimique, norme.

Abstract

In order to obtain a therapeutic action that is always identical with the same pharmaceutical product, the latter must meet five fundamental requirements: quality, efficacy, purity, identity and safety.

The objective of this study is the physicochemical and microbiological control of Salbutamol 2mg/5ml produced by the SAIDAL Constantine 2 unit, in order to establish the compliance of all tested substances with the standard of the European Pharmacopoeia 9th edition. Various physicochemical control analyses have been carried out for the identification and determination of molecules of the active ingredient and preservatives by HPLC and UV-Visible. The results obtained have proven that our product is compliant.

In addition, the microbiological analysis was done just on the purified water and our product not necessarily sterile. The results obtained show that the number of total viable bacteria, yeasts and molds are below the standards prescribed by the European Pharmacopoeia 9th edition. The generic drug Salbutamol SAIDAL syrup 2mg/5ml is therefore considered of good pharmaceutical quality.

Keywords:

Salbutamol, SAIDAL, quality control, microbiological, physicochemical, standard.

الملخص

من أجل الحصول على إجراء علاجي متطابق دائما مع نفس المنتج الصيدلاني، يجب ان يكون هذا الأخير متوفر على المتطلبات الأساسية الخمسة التالية: الجودة, الفعالية, النقاوة, الهوية والسلامة.

الهدف من هذه الدراسة هو الرقابة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية لسالبوتامول 2 ملغ / 5 مل التي تنتجها وحدة صيدال قسنطينة 2، من اجل إثبات امتثال جميع المواد المختبرة للمعايير الموضوعه من طرف دستور الادوية الأوروبي في طبعته التاسعة .

تم إجراء العديد من تحليلات المراقبة الفيزيائية والكيميائية لتحديد هوية وجرعة جزيئات العنصر النشط والمواد الحافظة بواسطة HPLC والأشعة فوق البنفسجية المرئية التي اظهرت أن منتجنا متوافق وملائم.

بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء التحليل الميكروبيولوجي فقط على المياه النقية ومنتجنا الذي ليس بالضرورة يكون معقما. اظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن عدد البكتيريا والخمائر والعفن القابلة للحياة أقل من

المعايير المنصوص عليها في دستور الأدوية الأوروبي في طبعته التاسعة لذلك يعتبر الدواء الجنييس

سالبوتامول صيدال 2 ملغ / 5 مل ذو نوعية جيدة.

الكلمات المفتاحية :

سالبوتامول ، صيدال ، مراقبة الجودة ، الميكروبيولوجية ، الفيزيائية والكيميائية ، القياسية.

Table des matières

Dédicace	
Remerciement.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations.	
Résumé.....	
Abstract.....	
الملخص.....	
Introduction	1

Chapitre 01 : Synthèse bibliographique

1. La pharmacologie :.....	2
1.1. Définition :	2
1.2. Branches et divisions de la pharmacologie :	2
1.2.1. La pharmacologie générale :.....	2
1.2.2. La pharmacoéconomie :.....	3
1.2.3. La pharmacologie spéciale :.....	3
1.2.4. La pharmacologie clinique :.....	3
2. Le médicament :	3
2.1. Définition :	3
2.2. Origine du médicament :.....	4
2.2.1. Origine naturel :.....	4
2.2.2. Origine synthétique :.....	5
2.2.3. Origine biotechnologique :	5
2.2.4. Origine microbiologique :.....	5
2.3. Composition de médicament :.....	6
2.3.1. Principe actif ou princeps :	6
2.3.2. Un excipient :.....	6
2.4. Les différentes formes des médicaments :	7

2.4.1.	Les formes solides :	7
2.4.2.	La forme liquide :.....	9
2.5.	Les différentes voies d'administration des médicaments :.....	10
2.5.1.	Voie orale (buccale, per os) :	11
2.5.2.	Voie injectable :	11
2.5.3.	Voie rectale :	11
2.5.4.	Voie cutanée :	11
2.5.5.	Voie nasale :	11
2.5.6.	Voie oculaire :	12
2.6.	L'élimination du médicament :	12
2.6.1.	Elimination rénale :	12
2.6.2.	Elimination biliaire ou intestinale :	12
2.6.3.	Autre voies d'élimination :	12
2.7.	Type de préparations des médicaments :.....	13
2.7.1.	Les préparations magistrales :	13
2.7.2.	Préparation hospitalière :	13
2.7.3.	Groupe officinale :	13
2.8.	La dénomination du médicament :	13
2.8.1.	Un nom chimique :	13
2.8.2.	Un nom générique :	14
2.9.	Les différents types des médicaments :	14
2.9.1.	Médicament princeps :	14
2.9.2.	Médicament générique :	14
2.9.3.	Médicament placebo :	15
2.10	La vie d'un médicament de la conception de la BPF :	15
1.	L'asthme :	17
2.	La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) :	17
3.	Traitement :	18
3.1.	Les broncho-dilatateurs :	18
3.2.	Les médicaments de l'asthme (Les béta2-mimétiques) :	18
4.	Fiche technique du produit :	19

4.1.1.	Principe actif :	19
4.1.2.	Les excipients :	20
4.2.	Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques :	25
4.3.	Indication :	25
4.4.	Contre-indication :	25
4.5.	Effets indésirables :	26
4.6.	Posologie :	26
4.7.	Identification du médicament :	27
1.	La qualité :	28
1.1.	Définition :	28
1.2.	La qualité pharmaceutique :	28
1.3.	Assurance qualité :	29
2.	Définition de la norme :	29
2.1.	Les normes ISO :	29
2.1.1.	La norme ISO 9000 :	30
2.1.2.	La norme ISO 9001 :	30
2.1.3.	La norme ISO 9004 :	30
3.	Les Bonnes Pratiques de Laboratoire :	30
4.	Les Bonnes Pratiques de Fabrication :	31
5.	Les références de la qualité des médicaments :	32
5.1.	La pharmacopée :	32
5.1.1.	Pharmacopée européenne :	32
5.2.	L'autorité de la mise en marché (AMM) :	33
6.	Contrôle qualité des médicaments :	33
6.1.	Tests physico-chimiques :	33
6.2.	Tests microbiologiques :	33
Chapitre 02 : Matériels et méthodes		
1.	L'industrie pharmaceutique :	36
2.	Présentation de l'entreprise « SAIDAL » :	36
2.1.	Historique :	36

2.2.	Les sites de la production :	37
2.2.1.	Site de production de Dar El Beida Wilaya d'Alger :	37
2.2.2.	Site de production de Médéa, Wilaya de Médéa :	38
2.2.3.	Site de production du Gué de Constantine, wilaya d'Alger :	38
2.2.4.	Site de production d'El-Harrach, Alger :	38
2.2.5.	Site de production de Cherchell, wilaya de Tipaza :	38
2.2.6.	Site de production de Batna, Wilaya de Batna :	38
2.2.7.	Site de production d'Annaba, Wilaya Annaba :	38
2.2.8.	Site de production IBERAL, El Harrach Alger :	39
2.2.9.	Site de production de Constantine, Wilaya Constantine :	39
2.3.	Les centres de distribution :	39
2.3.1.	Centre de Distribution Centre (UCC) :	39
2.3.2.	Centre de Distribution Est (UCE) :	40
2.3.3.	Centre de Distribution Ouest (UCO) :	40
1.	Eau à usage pharmaceutique	41
2.	Production d'eau purifiée :	42
2.1.	Le processus de production de l'eau purifiée :	42
2.1.1.	Prétraitement :	42
2.1.2.	Traitement :	42
2.1.3.	Distribution :	43
3.	Fabrication du sirop «Salbutamol» :	43
3.1.	Vérification de la conformité des matières premières :	43
3.2.	Ordonnancement :	44
3.3.	La pesée des matières :	44
3.4.	Formulation :	44
3.4.1.	Dissolution du principe actif dans la cuve de 6000 litres :	44
3.4.2.	Addition des conservateurs et de l'arôme de cerise :	44
3.4.3.	Ajustement de pH :	44
3.4.4.	Préparation de rouge Azorubin :	45
3.4.5.	Ajustement du volume final :	45
3.5.	Prélèvements des échantillons :	45

3.6.	La filtration et la transformation du sirop vers la cuve de stockage :	45
3.7.	Conditionnement :	46
3.7.1.	Le conditionnement primaire :	46
3.7.2.	Conditionnement Secondaire :	47
1.	Contrôle qualité physico-chimique :	50
1.1.	Matérielle :	50
1.2.	Méthode :	51
1.2.1.	Analyse de l'eau purifiée :	49
1.2.2.	Contrôle physico-chimique du produit fini :	53
2.	Contrôle de qualité microbiologique :	58
2.1.	Matérielle :	58
2.1.1.	Milieu de culture :	58
2.2.	Méthode :	58
2.2.1.	Analyse microbiologiques de l'eau purifiée :	58
2.2.2.	Contrôle microbiologie du produit fini :	60

Chapitre 03 : Résultats et discussion

1.	Résultat d'analyse physico-chimique :	63
1.1.	Résultat de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée :	63
1.2.	Résultat de contrôle du produit fini de Salbutamol sirop (2mg/5ml) :	64
1.2.1.	Contrôle des caractères organoleptiques et les essais :	64
1.2.2.	Résultat d'identification et dosage du principe actif :	64
1.2.3.	Identification de l'impureté Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol :	67
1.2.4.	Dosage et identification des conservateurs :	69
2.	Contrôle de qualité microbiologique :	70
2.1.	L'eau purifiée :	70
2.2.	Produit fini :	71
	Conclusion.....	74
	Références.....	75
	Annexe

INTRODUCTION

Introduction

Durant des millénaires, les principales thérapeutiques contre les différentes pathologies qui ont touché l'homme ont trouvé leurs sources dans la nature et notamment les plantes, les animaux ainsi que les minéraux. Avec le temps et l'évolution de la vie dans tous les domaines et notamment industrielle et scientifique, la médecine a connu un essor considérable incitant l'homme par le biais de la recherche à innover et trouver d'autres moyens pour lutter contre les maladies qui ont jalonné la vie des êtres humains. Avec le temps, et l'apparition de nouvelles pathologies, les méthodes traditionnelles de traitement sont devenues obsolètes et de ce fait, insuffisantes voire inefficaces. Un domaine particulier de la recherche médicale a connu un grand développement, c'est celui relatif à la pharmacologie thème de notre étude.

Le contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique est essentiel tout au long de sa production puis dans son cycle de vie qui repose sur la mise en œuvre d'une combinaison de techniques analytiques qui permettront de vérifier la conformité d'un produit par rapport à des spécifications ou des exigences préétablies et pour apporter aux patients les produits thérapeutiques sûrs dont ils ont besoin.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament, sous forme liquide qui est Salbutamol SAIDAL sirop 2mg/5ml (médicament Bronchodilatateur et Antiasthmatique), et de contrôler sa qualité. Il a été réalisé au sein de l'entreprise SAIDAL Constantine 2.

L'étude est détaillée dans ce manuscrit, et elle se compose de trois chapitres : le premier chapitre est une synthèse bibliographique comprenant 3 parties, la 1ère partie présente la pharmacologie générale. La 2ème partie expose une fiche technique du médicament «Salbutamol sirop 2mg/5ml» et tous ses constituants. La 3ème partie décrit l'assurance qualité.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude expérimentale subdivisée en 4 parties mentionnées respectivement, les informations sur l'unité de production SAIDAL, la production de l'eau purifiée et du sirop Salbutamol 2mg/5ml, le contrôle qualité qui est lui-même subdivisé en 2 sous-parties : le contrôle qualité physico-chimique, et le contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée et du médicament. Vient ensuite un troisième chapitre relatif aux résultats obtenus et à la discussion. Et on achève ce manuscrit par une conclusion.

Chapitre 01 :

Synthèse

Bibliographique

1. La pharmacologie :

1.1. Définition :

La pharmacologie est l'étude de la recherche et de la caractérisation des substances qui affectent le corps. Elle s'intéresse à l'origine des médicaments, à leurs propriétés et à leurs effets, tels que biologiques, chimiques ou thérapeutiques, sur un organisme vivant (1).

Autrement dit c'est l'étude des effets des médicaments qui étudie les interactions entre toute substance active et tout système biologique tel que l'organisme, à des fins d'applications thérapeutiques, ou d'une meilleure compréhension de la physiologie normale ou pathologique (2).

Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

1.2. Branches et divisions de la pharmacologie :

1.2.1. La pharmacologie générale :

Elle s'intéresse particulièrement à la modalité de prescription et d'administration du médicament et comprend :

1.2.1.1. La pharmacocinétique :

Est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme. Elle est classiquement représentée par l'acronyme ADME (absorption, distribution, métabolisation, excrétion), correspondant aux 4 étapes du devenir du médicament dans l'organisme (3).

1.2.1.2. La pharmacodynamique :

La pharmacodynamie (parfois décrite comme étant l'action d'un médicament sur l'organisme), est l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme et concerne la liaison de ce médicament sur son récepteur (4).

1.2.1.3. La pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque potentiel des effets indésirables des médicaments après leur mise sur marché (5).

1.2.1.4. La pharmacie galénique :

Est l'art et la science de la transformation des substances actives en médicament, et ce sous une présentation (forme galénique, conditionnement etc.) qui soit adaptée aux patients et qui répond aux besoins des professionnels de santé. Aujourd'hui, la pharmacie galénique s'intéresse également à la formulation et à la fabrication de nombreux autres produits de santé (produit d'entretien des lentilles oculaire de contact etc.) (6).

1.2.2. La pharmacoéconomie :

La pharmacoéconomie est une branche de la recherche évaluative qui cherche à identifier, mesurer et évaluer les traitements pharmacologiques. Elle a pour objectif de fournir des informations pertinentes aux décideurs du secteur de la santé à qui elle s'adresse (7).

1.2.3. La pharmacologie spéciale :

La pharmacologie spéciale est l'étude des médicaments regroupés par « classe » ; il s'agit, en fonction de critères de simple commodité d'un classement physiologique, classement par spectre d'action, par affinité thérapeutique et par la structure chimique (8).

1.2.4. La pharmacologie clinique :

C'est d'abord l'étude des effets des médicaments chez l'homme dans le cadre (de l'organisation des protocoles) d'organiser des protocoles d'investigation et l'évaluation d'une substance destinée à devenir un médicament en vue de l'obtention de « l'autorisation de mise sur le marché » (9).

2. Le médicament :

2.1. Définition :

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes (10).

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs

fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (11).

2.2. Origine du médicament :

2.2.1. Origine naturel :

Les principes actifs sont isolés dans ce cas à partir du : règne animal, règne végétal, règne minérale (12):

2.2.1.1. Végétale :

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité, on recherche toujours des principes actifs dans les recettes de médecine traditionnelle ou de façon systématique dans des extraits de végétaux (13). Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes (littéralement, « comme les alcalins »). Exemple : quinine, strychnine, émétine, morphine, papavérine etc.
- Les gommages. Exemple : mucilages laxatifs, gommages pour suspension (arabique, adragante).
- Les glycosides (ils contiennent des sucres dans leur structure chimique). Exemple : digitoxine, digoxine (9).

2.2.1.2. Origine animale :

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales. Elle se développa assez largement au XXème siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XXème siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis (14).

2.2.1.3. Origine minérale :

De nombreux minéraux ont été comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique, Certains d'entre eux, qu'ils soient des produits naturels purifiés ou obtenus par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments.

Exemple : Eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium, etc. Ils servaient autrefois comme remèdes et font toujours partie de l'arsenal thérapeutique (15).

2.2.2. Origine synthétique :

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique. Ils sont obtenus par :

- Synthèse organique qui donne de nouvelles molécules qu'on ne trouve pas dans la nature. Exemple : Acide Acétylsalicylique.
- Hémi-synthèse qui sont des substances naturelles et des substances chimiques. Exemple : Certaines pénicillines (16).

2.2.3. Origine biotechnologique :

Les méthodes de génie génétique sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments, elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

Exemple : Les hormones (hormone de croissance, l'insuline) et les facteurs de croissance hématopoïétiques (13).

2.2.4. Origine microbiologique :

Certains micro-organismes exploités de manière convenable sécrètent plusieurs substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit principalement des antibiotiques, découverte capitale dans le traitement des maladies virales et infectieuses (levure, bactérie, virus) (14).

Exemple : Vaccin BCG (contre la tuberculose), vaccin antigrippal.

2.3. Composition de médicament :

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient.

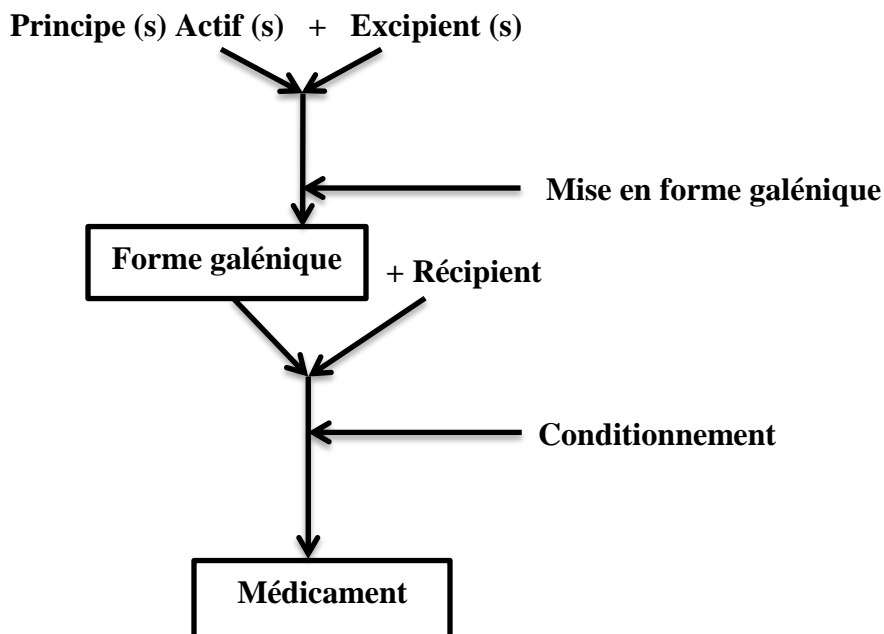


Figure 1: Mise en forme d'un médicament (17).

2.3.1. Principe actif ou princeps :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou la fonction de l'organisme humain ou animale par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs (18).

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies. Exemple : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline.
- Les substances extraites à partir des produits naturels: végétal, minéral, biologique (19).

2.3.2. Un excipient :

Tout composant, autre que le principe actif qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et

l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients (18).

2.3.2.1. Les différents types d'excipients :

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

Les diluants : Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue.

Les liants : Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.

Les lubrifiants : Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti adhérents.

Déliant : Les déliants sont généralement appelés désintégrants. Ce sont le plus souvent des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement.

Edulcorants, aromatisant ou /et colorant : Ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés (20).

2.4. Les différentes formes des médicaments :

2.4.1. Les formes solides :

Ces formes sont réalisées à partir de poudres qui peuvent être non divisées, divisées ou agglomérées (21). Les formes solides constituent 55% des médicaments, leur principal avantage est la conservation du principe actif. Parmi ces formes, on distingue (22):

2.4.1.1. Les comprimés :

Sont des préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, obtenues en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation. Destinés à la voie orale, certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration, certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (23).

Il existe des comprimés à coque unique (une seule compression) ou des comprimés à coque multiples (compression successives). Ils peuvent être sécables ou non (24).

Les différents types de comprimés :

Il existe plusieurs types de comprimés dont on distingue :

- **Les comprimés non enrobés** : Ils comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couche multiples disposées pareillement ou concentriquement. Très peu de substances sont directement compressibles, il est donc nécessaire de leur adjoindre des adjuvants agglutinants ou de réaliser une opération de granulation. Ces deux méthodes permettent de garantir une cohésion suffisante entre les grains et un délitement plus facile (25).
- **Comprimés enrobés ou pelliculé** : Comprimé avec un enrobage ou un pelliculage qui protège le principe actif de la lumière, masque un mauvais goût lors de la prise du comprimé, ou facilite sa déglutition. Exemple : Spasfon (3).
- **Comprimés effervescents** : Comprimé se dissolvant rapidement dans un verre d'eau en dégageant du gaz carbonique, et permettant ainsi une absorption plus rapide des médicaments, déjà sous forme de suspension ou solution. Exemple : Aspirin (3).
- **Comprimés à libération prolongée** : Comprimé se délitant lentement et permettant une absorption progressive du principe actif, sur une période prolongée ; parfois le comprimé peut être à libération modifiée. Exemple : Zamudol LP (3).
- **Comprimés solubles** : Ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution.
- **Comprimés dispersibles** : Ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension.
- **Comprimés orodispersibles** : Placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés.
- **Comprimés gastro-résistants** : Selon la pharmacopée européenne « les comprimés gastro-résistant sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal » (26).
- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : Exemple : Pastilles et pâtes à sucer.

- **Lyophilisats oraux** : Comprimé se délitant dans la cavité buccale, sans eau, et permettant une absorption digestive plus rapide après déglutition ou une absorption par voie sublinguale. Exemple : Spasfon, Subutex (3).

2.4.1.2. Les gélules :

Une gélule est une enveloppe dure de gélatine en forme de cylindre allongé, aux extrémités rondes, renfermant une poudre ou des microgranules (3). Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Là où les substances actives, généralement sous forme solide sont introduites dans l'une des deux parties puis la seconde est emboîtée sur la première (27).

2.4.1.3. Capsules molles :

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. L'enveloppe est une gélatine élastique, avec un contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur (28).

2.4.1.4. Les Poudres :

Ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles peuvent être effervescentes (28).

2.4.1.5. La forme Granulés :

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissouts ou désagregés dans l'eau, effervescents. Présentés soit dans une boite multidoses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire (28).

2.4.2. La forme liquide :

Cette forme est homogène à concentration déterminée, son action est rapide et ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif. Les avantages et les inconvénients des formes liquides sont :

Les avantages :

- Plus facile à avaler que les comprimés ou les gélules.
- Adapté aux enfants.

- Le principe actif est plus rapidement libéré que dans le cas des formes solides car les liquides n'ont pas besoin de se déliter ou de se dissoudre.
- Leur couleur, odeur et goût rend les formes liquides plus acceptable par les malades (enfants).

Les inconvénients :

- Les préparations liquides sont des préparations nécessitant un conditionnement encombrant et souvent fragile et lourd.
- Elles nécessitent l'utilisation de conservateurs pour éviter la prolifération de microorganismes.
- Certaines préparations ne peuvent être conservées que pour une courte durée (29).

Les différentes formes galéniques liquides sont :

2.4.2.1. Les sirops :

Les sirops sont des préparations aqueuses, caractérisées par leur saveur sucrée (ils peuvent contenir du saccharose) et leurs consistances visqueuses. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents sapidité (30).

2.4.2.2. Les suspensions buvables :

Forme liquide, généralement aqueuse, non homogène, et contenant un principe actif insoluble sous forme de fines particules solides pouvant sédimenter au fond du flacon (3).

2.4.2.3. Les émulsions :

Suspension buvable dont les particules sont liquides et ne peuvent pas se mélanger au solvant. Exemple : Gouttelettes d'huile dans une solution aqueuse (3).

2.5. Les différentes voies d'administration des médicaments :

Le choix de la voie d'administration dépend :

- De la biodisponibilité du principe actif.
- De la vitesse d'action désirée, de la durée du nombre de prises par jour.
- Du type de malade, c'est à dire de son âge (nourrisson, enfants, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile etc.) (31).

2.5.1. Voie orale (buccale, per os) :

La voie orale consiste en l'administration du médicament par la bouche. Le médicament est avalé par le malade grâce à un mouvement spéciale de la langue. Il passe ensuite dans l'œsophage, et arrive directement dans l'estomac. Il restera dans cet organe jusqu'à ce qu'un mouvement péristaltique gastrique le pousse à travers le pylore vers le duodénum puis l'iléon et le jéjunum. C'est ici que se situe la zone d'absorption privilégiée de la majorité des substances actives utilisées en thérapeutique.

La fraction de substance active non absorbée rejoindra enfin le colon ou elle pourra éventuellement être absorbée puis la partie non absorbée, sera éliminée avec des matières fécales au niveau du rectum (32).

2.5.2. Voie injectable :

C'est la voie la plus directe car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et éviter le tractus digestif. Les médicaments administrés par la voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspension) ou solides (les implants) (33).

2.5.3. Voie rectale :

La voie rectale permet d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique (2).

2.5.4. Voie cutanée :

Elle est souvent utilisée pour une action thérapeutique locale d'une infection de la peau. Le passage dans le sang n'est alors pas souhaité. Il peut néanmoins se produire si la substance est très lipophile ou si l'application est faite sur une peau lésée ou irritée. Un autre moyen de passage accidentel est celui réalisé par les pansements occlusifs (couches de bébé, etc.). Inversement, le passage vers le sang à travers la peau, est souhaité dans le cas des patchs médicamenteux (trinitrine, nicotine, œstrogène...) (24).

2.5.5. Voie nasale :

On l'utilise pour traiter localement les infections de la sphère nasale (poudre, pommade, solution) (33).

2.5.6. Voie oculaire :

Les formes galéniques utilisées par voie oculaire sont les collyres, les préparations ophtalmiques semi solides (pommades ophtalmiques), les inserts ophtalmiques et les solutions pour lavage ophtalmique (32).

2.6. L'élimination du médicament :

Une drogue utilisable comme médicament doit nécessairement être rapidement éliminée par l'organisme. Le pourcentage d'élimination d'un médicament est donc un paramètre important qui permet de régler la posologie (pour une concentration optimale du médicament).

L'élimination peut se faire par divers émonctoires (essentiellement rein et foie ; accessoirement poumon), sous forme active ou sous forme inactive et le plus souvent en solution (urine, bile) (9).

2.6.1. Elimination rénale :

Cette voie est responsable de la dernière étape de l'élimination de la plupart des médicaments. Ceux-ci se retrouvent dans le filtrat glomérulaire mais s'ils sont liposolubles, ils peuvent être facilement réabsorbés par diffusion passive au niveau des tubules. En fait, le métabolisme des médicaments produit souvent un composé moins liposoluble (34).

2.6.2. Elimination biliaire ou intestinale :

Certains médicaments (le diéthylstil-betrol) sont concentrés dans la bile et excrétés dans l'intestin ou ils peuvent être réabsorbés. Cette circulation entérohépatique augmente la durée pendant laquelle le médicament est présent dans l'organisme (34).

2.6.3. Autre voies d'élimination :

- Le lait peut renfermer des médicaments si les femmes, en période de lactation (ou les vaches laitières), subissent un traitement. La caféine, le lithium, la digoxine, le valium sont des exemples de médicaments qui peuvent se retrouver en quantité abondantes dans le lait. L'abstention de prises médicamenteuses est donc conseillée en période de lactation.
- La salive peut contenir des produits tels que morphine, strychnine, iodures ...
- Les larmes peuvent éliminer de petites quantités d'atropine, bromures, iodures ...

- La peau et les phanères peuvent éliminer des métaux lourds (arsenic mercure) (33)...

2.7. Type de préparations des médicaments :

Les médicaments sont préparés pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients.

2.7.1. Les préparations magistrales :

Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit dans des conditions définies par décret dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumis pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'état dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (18).

2.7.2. Préparation hospitalière :

Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies géniques ou cellulaires, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (35).

2.7.3. Groupe officinale :

Tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (18).

2.8. La dénomination du médicament :

Les médicaments ont souvent plusieurs noms.

2.8.1. Un nom chimique :

C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque (36).

Cette dénomination est élaborée à l'aide de règles nomenclatures très strictes édictées par l'IUPAC (l'international union of pure and applied chemistry), elle est la traduction littérale de la formule développée (37).

2.8.2. Un nom générique :

C'est le nom qui est adapté d'un nom chimique et qui est plus court et plus facile à prononcer. Il est généralement choisi par l'Organisation mondiale de la Santé ; c'est ce que l'on appelle aussi une dénomination commune internationale (DCI) (36).

Le nom de marque (qualifié aussi de commercial ou de pharmaceutique) :

Il est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Mais à la différence du nom commercial, elle pourra différer d'un pays à l'autre (20).

Exemple :

- Nom de marque : Doliprane.
- Nom générique : Paracétamol.
- Nom chimique : Acétaminophène.

2.9. Les différents types des médicaments :

2.9.1. Médicament princeps :

Est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Au bout d'un certain temps, un laboratoire peut choisir de vendre son médicament à d'autres laboratoires. Ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour la création de nouveaux médicaments que l'on appelle généralement médicaments génériques (20).

2.9.2. Médicament générique :

Un médicament générique est l'exacte réplique d'une spécialité dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même bioéquivalence. Les génériques peuvent être commercialisés sous deux noms : soit la DCI, soit le nom de fantaisie associé au suffixe Gé (38).

2.9.3. Médicament placebo :

Le placebo a été défini : « préparation ne contenant pas de médicament ou pas de médicament en rapport avec la maladie et prescrit au sujet dans le but de lui faire croire qu'il prend un médicament ».

Un placebo est préparé par un pharmacien, sous une forme qui rappelle la présentation d'un médicament actif : comprimé ou gélule de lactose, ampoules de sérum physique, etc. Parfois, c'est une spécialité inoffensive, mais sans efficacité pharmacologique réelle qui est prescrite sciemment par le médecin (9).

2.10 La vie d'un médicament de la conception de la BPF :

Schématiquement, dans la vie d'un médicament, il y a deux temps : celui de la conception et celui de la fabrication. Le période de la conception aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Ces dernières ayant permis de préciser l'indication thérapeutique, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité ministérielle compétente. L'AMM obtenue, le fabricant peut aborder la période de fabrication industrielle.

Dans un premier temps, le galéniste, en collaboration étroite avec l'analyste, met tout en œuvre pour réaliser une formule de médicament, la meilleure possible dans l'état de la connaissance scientifique du moment.

Dans un second temps, son objectif est de reproduire en quantité industrielle le médicament conforme à la qualité du prototype qui a servi aux essais cliniques. Il le fait en appliquant les BPF du médicament. On a donc la chronologie suivante (39).

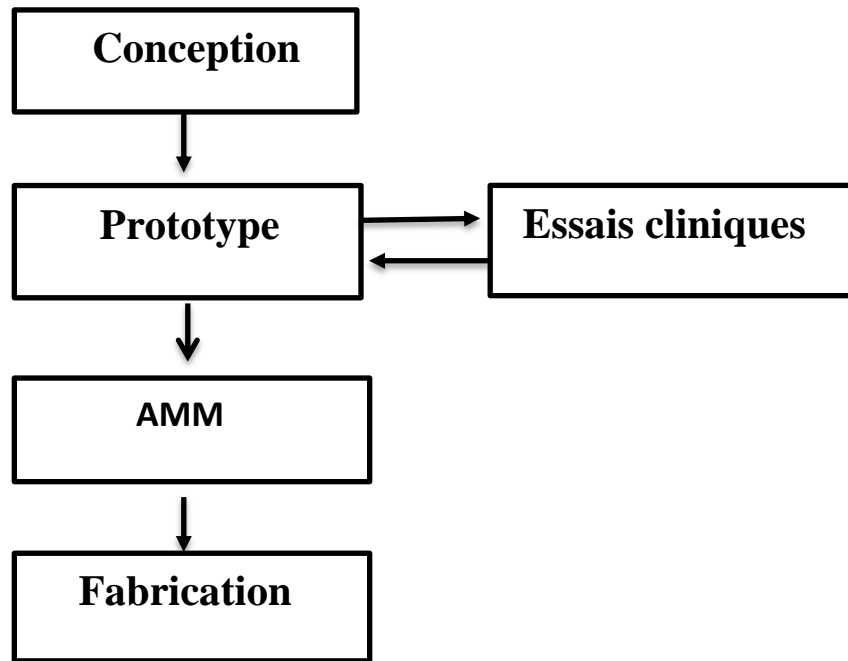


Figure 2: La vie de médicament (39).

Le système respiratoire est particulièrement vulnérable aux maladies infectieuses, parce qu'il est exposé aux agents pathogènes de l'air. Nous nous pencherons ici sur les troubles respiratoires que la forme liquide « Salbutamol » peut traiter : la Broncho-pneumopathie chronique obstructive, la bronchite et l'asthme (40).

1. L'asthme :

L'asthme est une maladie bronchique paroxystique qui se manifeste par des crises de gêne respiratoire sifflante, en particulier nocturnes, provoquées par une obstruction bronchique diffuse mais inégalement répartie, réversible spontanément ou sous l'influence des médicaments bronchodilatateurs (41).

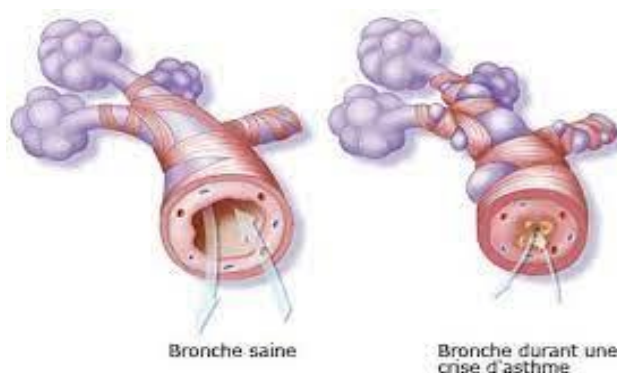


Figure 3: Bronche normale et autre en cas d'une crise d'asthme (42).

2. La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Cette maladie se caractérise par un lentement progressif des voies aériennes et des poumons caractérisé par la diminution non complètement réversible des débits expiratoires (43). Le tabagisme est le principal facteur de risque de BPCO, elle se traduit typiquement par une toux productive, une expectoration, un essoufflement d'effort, l'infection respiratoire est habituelle et peut aggraver l'évolution de la maladie (44).

3. Traitement :

Les principaux agents utilisés en thérapeutique sont :

3.1. Les broncho-dilatateurs :

Un broncho-dilatateur est un médicament destiné à traiter ou prévenir la bronchoconstruction ou bronchospasme, dans des maladies telles que l'asthme, mais aussi l'emphysème et la bronchite. Les broncho-dilatateurs sont capables d'augmenter le calibre des bronches en relâchant les fibres musculaires lisses bronchiques (44).

3.2. Les médicaments de l'asthme (Les bêta2-mimétiques) :

Ce sont les bronchodilatateurs les plus utilisés. Ils agissent sur les récepteurs Béta2 du système (nerveux) sympathique. Les neurotransmetteurs sont l'adrénaline et la noradrénaline. Ils agissent surtout en décontractant les muscles lisses (des bronches), mais également d'autres organes, par exemple de l'utérus. Ils agissent aussi sur le système cardio-vasculaire en accélérant la fréquence cardiaque (45).

Le Salbutamol sirop 2mg/5ml est un médicament générique qui est classé sur ces deux catégories. Il permet de traiter les problèmes respiratoires donc c'est un médicament Bronchodilatateur-Antiasthmatic.

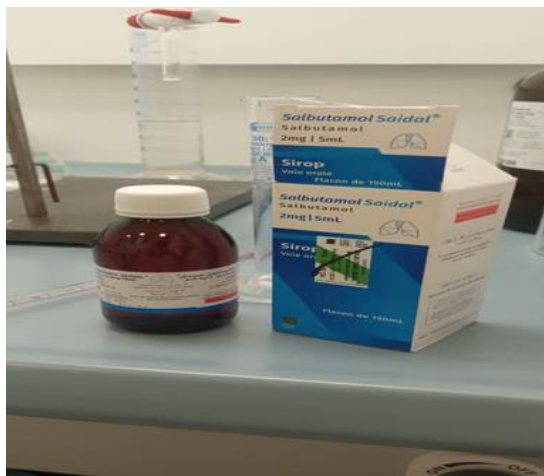


Figure 4: Boite et flacon du sirop «Salbutamol ».

4. Fiche technique du produit :

4.1. Composition :

Tableau 1: Rôle des composants du Salbutamol SAIDAL.

Les composants	Son rôle
Salbutamol sulfate	Principe actif
Méthyle parabène	Conservateur
Ethyle parabène	Conservateur
Saccharose	Edulcorant
Ethanol 96	Solubilisant
Acide citrique monohydrate	Régulateur de pH
Essence de cerise	Aromatisant
Rouge Azorubine	Colorant

4.1.1. Principe actif :

Salbutamol sulfate est un agoniste des récepteurs β_2 -adréergique, donc c'est un bronchodilatateur-Antiasthmatique à courte durée d'action utilisé dans le soulagement des bronchospasmes (46).

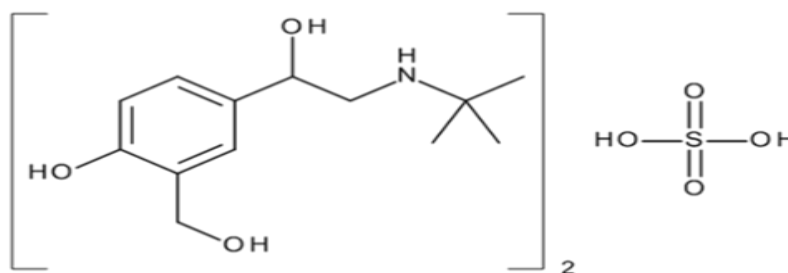


Figure 5: Structure chimique de Salbutamol sulfate.

Propriétés chimiques :

- **Nom IUPAC** : Le Sulfate de bis [(1RS)-2[(1,1-diméthylethyl)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl) phényle] éthanol].
- **Formule brute** : $C_{13}H_{21}O_3N$.

Caractères :

- **Aspect :** C'est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- **Solubilité :** Facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble ou très peu solubles dans l'éthanol à 96% et dans le chlorure de méthylène.
- **Sa teneur** est de 98% à 101% (substance desséchée).

4.1.2. Les excipients :

Le salbutamol est composé de plusieurs excipients :

4.1.2.1. Les conservateurs « Méthyle et Ethyle de parabène (Nipagine) » :

Les parabènes sont une famille de conservateurs chimiques regroupant :

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

Ils sont utilisés comme des agents conservateurs, antioxydants, antibactériens, antifongiques. Ils entrent dans la composition de l'aqua conservans (47).

- **Méthyle parabène :**

Ce type de conservateur est utilisé dans l'industrie pharmaceutique depuis 50 ans. Il peut également se retrouver naturellement dans les myrtilles ou il exerce une activité antimicrobienne. Le méthyle parabène sodique est la forme de sel de sodium du méthyl parabène (48).

Propriété chimique :

- **Nom IUPAC :** 4-hydroxybenzoate de méthyle.
- **Synonyme :** Méthylparabène, Parahydroxybenzoate de méthyle.
- **Formule brute :** $C_8H_8O_3$.

Caractères :

- **Aspect :** Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.
- **Solubilité :** Soluble dans l'eau, et l'éthanol à 96 % et dans le méthanol.

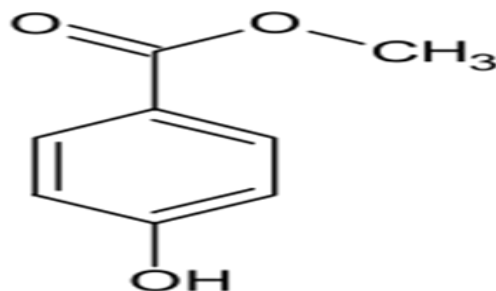


Figure 6: Structure chimique du méthyle parabène.

• **Ethyle parabène :**

Ce type de la famille parabène, a une propriété antibactérienne et antifongique donc il peut être utilisé dans plusieurs domaine alimentaire, cosmétique, et médicale (49).

Propriétés chimique :

- **Nom IUPAC :** 4-hydroxybenzoate d'éthyle.
- **Synonyme :** Ethylparabène, Parahydroxybenzoate d'éthyle.
- **Formule brute :** C₉H₁₀O₃.

Caractères :

- **Aspect :** Poudre cristalline dans l'eau, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.
- **Solubilité :** Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol.
- **Sa teneur** est 98% à 102%.

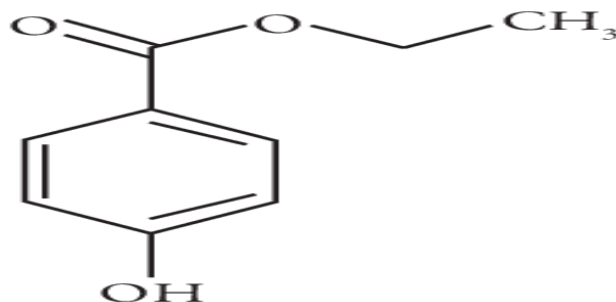


Figure 7: Structure chimique d'éthyle parabène.

4.1.2.2. Ethanol 96% :

L'éthanol est un adjuvant utilisé comme solvant, seul ou associé à d'autres solvants miscibles, pour la préparation de solutés destinés à l'usage externe (antiseptique) ou interne qui peut favoriser la conservation, en empêchant le développement des micro-organismes. On peut l'utiliser dans plusieurs domaines, l'industrie agroalimentaire, la parfumerie et la pharmacie galénique (48).

Propriétés chimique :

- **Nom IUPAC** : Ethanol.
- **Formule brute** : C_2H_6O .

Caractères :

- **Aspect** : Liquide incolore, limpide, volatil et inflammable, hygroscopique.
- **Solubilité** : Miscible à l'eau et au chlorure de méthylène.

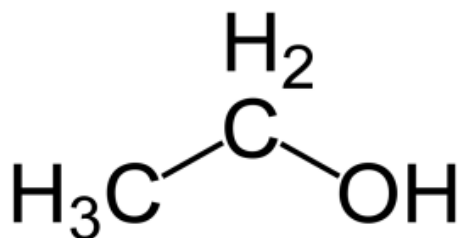


Figure 8: Structure chimique de l'éthanol.

4.1.2.3. Le saccharose :

Le saccharose est un glucide composé d'une molécule de glucose associée à une autre molécule de fructose. Il est très utilisé dans de nombreuses formes galéniques notamment de forme sirop, et ne contient aucun additif (50).

Propriétés chimiques :

- **Nom IUPAC** : Alpha-D-Glucopyranoside de Bêta-D-fructofuranosyle.
- **Formule brute** : $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Ces caractères :

- **Aspect** : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.
- **Solubilité** : Très soluble dans l'eau. Peu soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble.

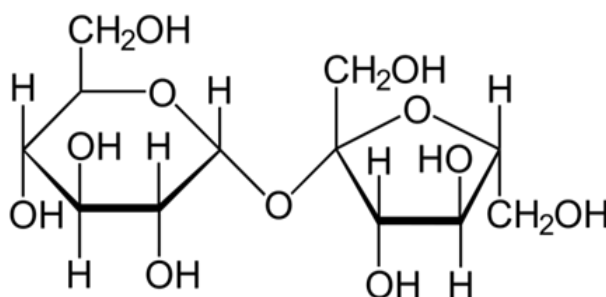


Figure 9: Structure chimique de saccharose.

4.1.2.4. L'acide citrique monohydrate :

L'acide citrique (citrates) est un triacide hydroxylé, présent dans le citron en grande quantité. C'est un acide faible très abondant et utilisé comme un additif dans l'industrie agroalimentaire (51).

Propriétés chimique :

- **Nom IUPAC** : Hydroxypropane-1, 2,3-tricarboxylique.
- **Formule brute** : C₆H₈O₇.

Caractères :

- **Aspect** : Cristaux blancs ou sensiblement blancs, cristaux incolores ou granulés efflorescents.
- **Solubilité** : Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.
- **Sa teneur** est de 99,5% à 100,5% (substance anhydre).

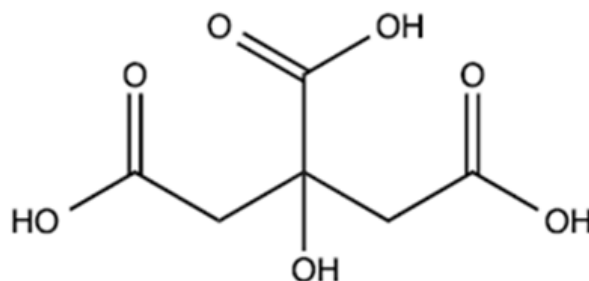


Figure 10: Structure chimique d'acide citrique monohydrate.

4.1.2.5. Le rouge Azouribain :

Le rouge de carmoisine identifié sous le numéro (E122) est un colorant pétrochimique composé par deux sous-unités naphthalènes (52).

Propriétés chimique :

- **Nome IUPAC** : 4-hydroxy-3-[(4-sulfonatonaphtyl) azo] naphthalènesulfonate disodium.
- **Formule brute** : $C_{20}H_{12}N_2Na_2O_7S_2$.

Caractères :

- **Aspect** : De couleur rouge foncé.
- **Solubilité** : Soluble dans l'eau et dans l'éthanol. Il est pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

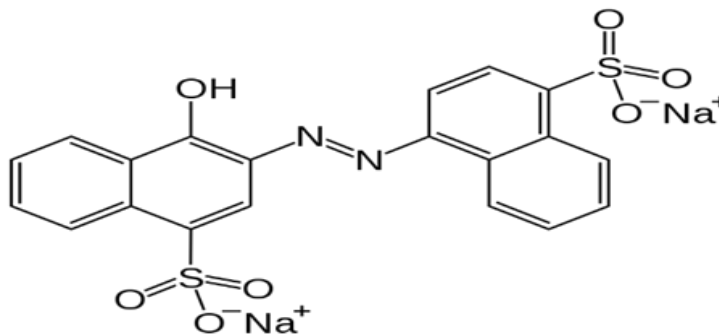


Figure 11: Structure chimique de Rouge Azorubine.

4.1.2.6. Essence de cerise :

L'arôme de cerise est une substance destinée à l'ajout pour masquer ou améliorer la saveur ou l'odeur dans certains médicaments (53).

Caractériser :

- **Aspect :** Liquide, limpide ou presque limpide à viscosité moyenne avec goût de jus doux.

4.1.2.7. Eau purifiée :

C'est une eau issue d'un traitement physique déminéralisée, destinée à supprimer les impuretés et à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles (54).

Propriétés chimiques :

- **Nome IUPAC :** Eau.
- **Formule brute :** H₂O.

Caractères :

- **Aspect :** Liquide, limpide et incolore.

4.2. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques :

Le Salbutamol est un agoniste des récepteurs béta adrénérgiques, présentant une action plus sélective sur les récepteurs béta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaires) que sur les récepteurs béta-1 cardiaques. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais peuvent apparaître à fortes doses. L'effet bronchodilatateur se manifeste 30 minutes après l'administration orale du sirop, atteint son maximum au bout de deux heures et persiste au moins 5 heures (55).

4.3. Indication :

Ce sirop n'est pas indiqué dans le traitement de la crise d'asthme. Et utilisé lorsque les enfants et les adultes ne peuvent pas utiliser un inhalateur.

4.4. Contre-indication :

Il ne faut jamais prendre ce sirop dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.

- Pour arrêter un travail prématuré ou un avortement imminent sans complications.

4.5. Effets indésirables :

Comme tous les médicaments, le salbutamol-SAIDAL 2mg/5ml, sirop est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet :

- Réactions allergiques comprenant : gonflement du visage, la langue ou la gorge, ce qui peut entraîner une difficulté à avaler ou respirer, démangeaisons, faiblesse et collapsus.
- Palpitations de cœur.
- Provoque des interactions avec d'autres médicaments notamment les médicaments utilisés dans le traitement du rythme cardiaque irrégulier ou rapide (béta- bloquant non sélectifs) et les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.
- Le tremblement, maux de tête, crampes musculaires, troubles du sommeil et du comportement (Rares), tensions musculaires.
- Fréquence indéterminée : douleur thoracique, due à un problème.

4.6. Posologie :

- Enfants de 2 à 6 ans : 2,5 ml à 5 ml (soit ½ à 1 cuillère à café) 3 à 4 fois par jour.
- Enfants de 6 à 12 ans : 5 ml (1 cuillère à café) 3 à 4 fois par jour.
- Enfants de plus de 12 ans : 5 ml à 10 ml (soit 1 à 2 cuillère à café) 3 à 4 fois par jour.
- Adulte (plus de 18 ans) : 5 ml à 20 ml (soit 1 à 4 cuillère à café) jusqu'à 3 fois par jour.

4.7. Identification du médicament :

Tableau 2: Identification de Salbutamol SAIDAL 2mg/5ml.

Nom IUPAC	(RS)-4-[2-(tertbutylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxy méthyl) phénol
Nom Commercial	Salbutamol SAIDAL
Dosage	2mg/5ml
Laboratoire	Groupe SAIDAL Constantine 2
Classe thérapeutique	Pneumologie
Classe pharmacologique	Bronchodilatateur et Antiasthmatique
Conditionnement	Flacon/150ml
Mode et voie d'administration	Voie orale
DCI	Salbutamol
Masse molaire	239,3107±0,013 g/mol
Demi-vie	2,5 à 5 h
Métabolisme	Hépatique
Excrétion	Urinaire
Condition de conservation	Le flacon doit être conservé dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière, T ° supérieure à 25°C
Commercialisation	Oui
Remboursable	Oui
Prix	170.50 DA

1. La qualité :

1.1. Définition :

La qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de la Normalisation) comme étant « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs » (56).

1.2. La qualité pharmaceutique :

La qualité pharmaceutique est équivalente à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité et l'acceptation des médicaments (57).

La maîtrise de la qualité dans chaque industrie pharmaceutique passe par des règles dites les 5M qui sont utilisée afin de faciliter l'identification des causes et discerner plus facilement les défaillances ayant un impact direct sur la qualité attendue. Cet outil est utilisé pour aider à l'application des bonnes pratiques et à avoir une bonne maîtrise de la qualité.

Les 5M représentent les cinq paramètres clés (Matières, Méthode, Milieu, Matériel, Main-d'œuvre) visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser. Son résumé est sur la figure suivante (58):

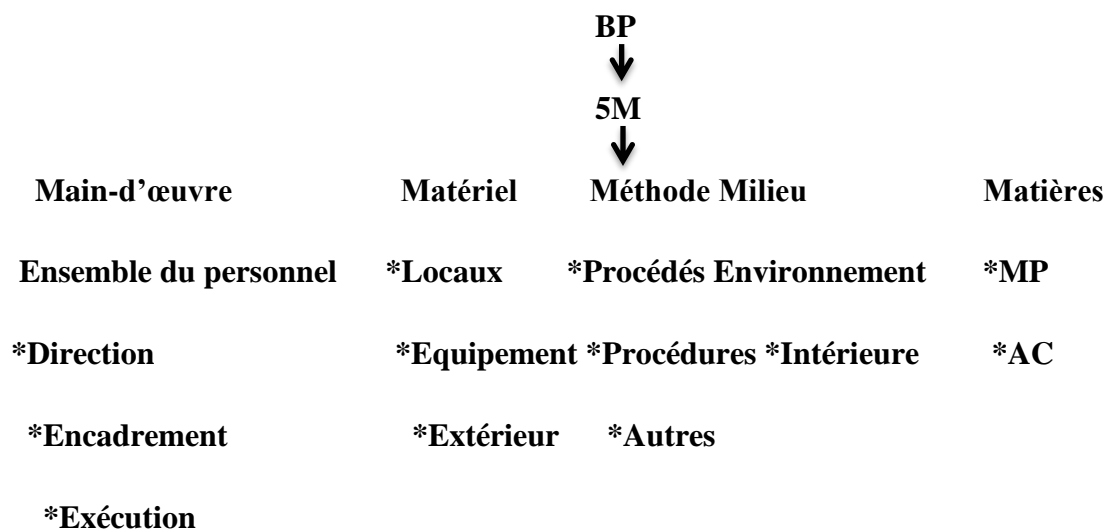


Figure 12: Système assurance qualité.

1.3. Assurance qualité :

Il s'agit d'un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur (59). Il est adopté lorsqu'une entreprise veut garantir directement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments (60).

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

- Plan : Préparer, planifier, comprendre (engagement, planification).
- Do : Faire, exécuter, mettre en forme (implantation et mise en œuvre).
- Check : Contrôler, vérifier, faire le suivi (mesure et évaluation).
- Act : Agir, améliorer, réagir (la revue, l'amélioration) (57).

2. Définition de la norme :

Une norme est un document officiel réalisé par un organisme agréé. Elle permet de définir un langage commun, de clarifier et d'harmoniser des pratiques. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international. Les normes les plus connues sont : Afnor, CEN, OASIS, et bien sûr ISO.

2.1. Les normes ISO :

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, éditrice de normes internationales, indépendante, dont les 161 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Couvre un large panel de secteurs d'activités (61). Ils sont élaborés par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000 : 2000 et ISO 9000 :2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004 (62).

2.1.1. La norme ISO 9000

L'ISO 9000 « Systèmes de management de la qualité -Principes essentiels et vocabulaire » définit les principes essentiels qui constituent la base du management de la qualité ainsi que le vocabulaire utilisé dans toutes les normes de la famille ISO 9000 (62).

2.1.2. La norme ISO 9001 :

L'ISO 9001 « Système de management de la qualité - Exigences » est une norme internationalement reconnue, fournit aux entreprises un cadre qui permet une approche systématique de la gestion de leurs processus de façon à produire régulièrement des produits (et des services) qui répondent aux attentes de leurs clients... ainsi satisfaits (63).

2.1.3. La norme ISO 9004 :

L'ISO 9004 L'ISO 9004 « Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances » : cette norme porte sur l'amélioration continue des performances, elle donne des conseils plus étendus notamment sur l'efficacité et l'efficience d'un organisme, la satisfaction des clients et des autres parties intéressées mais ne constitue pas un cadre réglementaire pour la certification ou à des fins contractuelles (62).

3. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire :

Les bonnes pratiques de laboratoire ou BPL sont un ensemble de règles à respecter lors d'essais non-cliniques (précliniques), c'est-à-dire sur l'animal, afin de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des résultats obtenus. Ces études concernent l'efficacité et la sécurité des substances chimiques ou biologiques dans différents domaines comme la santé (humaine ou animale) ou l'environnement (64).

Ces standards ont démontré leur intérêt afin d'assurer la traçabilité et l'intégrité des données produites au cours d'études ou de recherches.

Les BPL exigent que :

- La réglementation sur les produits chimiques est instaurée par les autorités compétentes ou prévenir les risques pour la santé et l'environnement.
- Elle est basée sur la nécessité d'une évolution des produits chimiques qui s'appuient sur les données d'essais de sécurité en laboratoire.

Les BPL englobent :

- Le contrôle de qualité.
- L'organisation et le personnel : principes généraux, organigramme fonctionnel, responsabilités, formation du personnel, etc.
- La documentation.
- La non-conformité et les actions correctives.
- Les installations, les locaux et les conditions environnementales, la conformité du matériel de laboratoire.
- La validation de l'équipement dans le cadre du protocole des études.
- Le protocole et la conduite d'une étude.
- Les prélèvements et échantillonnage.
- Les études de stabilités.
- Les méthodes d'analyses et validations.
- Amélioration et la protection de la santé humaine et de l'environnement (65).

4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

Les BPF sont un système composé de processus, de procédures et de documents, définis comme une partie de l'assurance qualité qui assure que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique conformément aux standards de qualité appropriés pour leurs usages (66).

Permettent de comprendre les exigences de la réglementation Européenne, Nord-Américaine et internationale relatives à la fabrication des médicaments.

Les dix grands principes des BPF sont :

- Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une feuille de route nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- Suivre scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

- Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
- Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer la conformité aux BPF et l'efficacité au système qualité (67) .

5. Les références de la qualité des médicaments :

5.1. La pharmacopée :

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire aux professionnels de la santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Il existe plusieurs éditions de Pharmacopée : Américaine, Pharmacopée Japonaise, Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique, Brésilienne, Indienne, etc (68).

5.1.1. Pharmacopée européenne :

Pharmacopée Européenne est un ouvrage référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments, elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires.

Ces derniers permettent de réglementer la fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité durant toute la vie des médicaments. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres (69).

5.2. L'autorité de la mise en marché (AMM) :

AMM est un document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur le document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement (70).

6. Contrôle qualité des médicaments :

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes aux exigences du marché, aux législations en vigueur ainsi que la demande de la clientèle et au cahier des charges de l'entreprise (71).

6.1. Tests physico-chimiques :

Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physicochimiques quantitatives et qualitatives et consiste à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques.
- Identifier et doser les principes actifs et les autres excipients des médicaments.
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification.
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique. Pour vérifier la qualité des médicaments mis sur le marché (72).

6.2. Tests microbiologiques :

Dans un but d'identifier toutes causes ou agents nuisibles afin de réduire ou d'éliminer ces contaminations pour assurer l'innocuité et la stabilité du médicament.

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés au produit fini, ainsi que le contrôle de l'eau purifiée utilisée pour la production de médicament ou de rinçage utilisée dans le nettoyage du matériel de production (73).

Au cours de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques, des mesures appropriées doivent être prises pour assurer la qualité microbiologique du produit. Les préparations pharmaceutiques peuvent être divisées en deux catégories :

- **Catégorie 1 : « produit obligatoirement stérile »**

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale et oculaire. Dans ce cas, il ne s'agit pas de dénombrer mais de vérifier :

- Absence de tout microorganisme FTAM, levure, moisissure, bactérie anaérobie.
- Absence des particules.
- Absence d'endotoxine.

Préparations pour application locale ou pour administration dans les voies respiratoires. Dans ce cas, il faut faire les tests microbiologiques suivants :

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

- **Catégorie 2 : « produit non obligatoirement stérile »**

Préparations pour administration par voie orale ou rectale dans ce cas il faut :

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

Médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entières, en fragments ou en poudre).

Dans ce cas il faut faire les tests microbiologiques suivants :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux. Au maximum 10^4 bactéries et 10^2 moisissures et levures /g ou /ml.
- Entérobactéries et certaines autres bactéries gram-négatives. Au maximum 10^2 bactéries par gramme ou par millilitre.
- Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml).

- Absence d'Escherichia coli (1 g ou 1 ml).
- Absence de Staphylococcus aureus (1 g ou 1 ml) (74).

Chapitre 02 :

Matériels et méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau de l'entreprise pharmaceutique SAIDAL Constantine 2, dont l'objectif principal est la fabrication ainsi que le contrôle et la surveillance pour atteindre la conformité physicochimique et microbiologique d'un produit pharmaceutique Salbutamol-SAIDAL sirop 2mg/5ml selon les normes en vigueur.

1. L'industrie pharmaceutique :

1.1. Définition :

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche. Elle est définie comme la zone économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire (64).

1.2. L'industrie pharmaceutique en Algérie :

En Algérie, l'industrie pharmaceutique a connu une évolution importante durant ces dernières années. Elle est de ce fait, considérée comme un élément important du système de santé, grâce à son rôle prépondérant dans l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie.

Aujourd'hui la production pharmaceutique couvre 60% des besoins du marché national. Le groupe SAIDAL est le leader de la production des médicaments génériques en Algérie et en Afrique et dont le siège social est situé à DAR EL BEIDA (75).

2. Présentation de l'entreprise « SAIDAL » :



Figure 13: Logo SAIDAL.

2.1. Historique :

Le groupe SAIDAL a été créé en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le

Complexe « Antibiotique » de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la Société Nationale des Industries Chimiques.

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

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

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

En 2009, la société SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.

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

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

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL, BIOTIC (76).

2.2. Les sites de la production :

SAIDAL compte 09 usines de production :

2.2.1. Site de production de Dar El Beida Wilaya d'Alger :

Ce site existe depuis 1958, c'est donc la plus ancienne des unités de Pharmal. Il se caractérise par une capacité de production, en plus du contrôle de la qualité physico-chimique, microbiologique, il est également doté d'une surface de stockage. Cette unité produit une large gamme de médicaments dans plusieurs formes galéniques : les formes sèches antibiotiques non bêta-lactamines et non antibiotiques (les gélules et les poudres pour suspension buvable). Les formes liquides non stériles à usage orale (sirop, suspension et solution buvable) et local (solution dermique), ainsi que les pâteuses (les crèmes et les pommades).

2.2.2. Site de production de Médéa, Wilaya de Médéa :

Spécialisé dans la production de la forme sèche orale, la forme injectable et les pénicilliniques et non pénicilliniques, la forme liquide buvable, les pommades dermiques, et les pommades ophtalmiques.

2.2.3. Site de production du Gué de Constantine, wilaya d'Alger :

Il se compose de deux parties distinctes :

- La première partie pour la fabrication des formes galéniques, suppositoires, ampoules buvables et comprimés.
- Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons.

2.2.4. Site de production d'El-Harrach, Alger :

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers pour la fabrication de produits pharmaceutiques à usage humain présentés sous les formes sèches non antibiotiques et sèches antibiotiques, un atelier de sirops, de solutions, et un atelier de pommades.

2.2.5. Site de production de Cherrhell, wilaya de Tipaza :

L'usine de Cherrhell se compose d'un atelier de production avec une capacité de production de plus de 200.700 unités de ventes. Unique producteur algérien du concentré hémodialyse sous trois formes acide, basique et acétate. Il est doté d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé du contrôle physico-technique, microbiologique et pharmacotoxicologique.

2.2.6. Site de production de Batna, Wilaya de Batna :

Spécialisé dans la production des suppositoires et ovules (semi pâteuse), avec une capacité de production de 3 millions d'unités de vente par an.

2.2.7. Site de production d'Annaba, Wilaya Annaba :

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches non antibiotiques (comprimés et gélules). Suite à la dissolution de L'ENCOPHRAM, elle a été transférée à la filiale Pharmal en 1997.

2.2.8. Site de production IBERAL, El Harrach Alger :

Ce site est spécialisé pour le conditionnement primaire et secondaire du produit présenté sous forme sèche fabriqué au niveau des sites de production du groupe industriel SAIDAL, et le conditionnement secondaire du produit présenté sous formes solides injectables fabriqués au niveau du site de production de Médéa.

2.2.9. Site de production de Constantine, Wilaya Constantine :

Cette usine est située dans la zone industrielle de Constantine et se compose de deux sites de production et de contrôle qualité physicochimique et microbiologique.

Il contient deux bâtiments :

- Bâtiment A : Pour la production des formes liquides stériles injectables (d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire).
- Bâtiment B : Spécialisé pour la production des liquides non stériles à usage orale (les sirops, solutions, et suspensions buvables).

A été auparavant transféré à Pharmal suite à la dissolution de L'ENCOPHRAM en 1997. Le site de production Constantine 2 est spécialisé dans la fabrication de forme liquide non stérile à administration orale, avec une capacité de production de 20 000 unités de ventes /jour. Il est doté d'un laboratoire de contrôle qualité microbiologique et physicochimique bien organisé.

2.3. Les centres de distribution :

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDLA à travers tout le territoire nationale, ils sont au nombre de 03 :

2.3.1. Centre de Distribution Centre (UCC) :

Créé en 1996, il fut le premier centre de distribution du groupe. Il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

2.3.2. Centre de Distribution Est (UCE) :

Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.

2.3.3. Centre de Distribution Ouest (UCO) :

Créé en 2000 afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest.



Figure 14: Répartition géographique des unités SAIDAL.

1. Eau à usage pharmaceutique

1.1. Définition :

L'eau est l'utilité la plus consommée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse d'un principe actif ou de la formulation d'un produit fini ainsi que le nettoyage des matériels, et des équipements, etc (77). Elle entre donc en contact direct ou indirect avec le produit qui sera administré au patient (78).

L'eau à usage pharmaceutique peut avoir des différents noms et différentes caractéristiques selon l'industrie (77). Dans la présente étude, nous avons utilisé l'eau purifiée qui est destinée à la préparation des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes (79).

Dans l'industrie pharmaceutique, l'eau purifiée est un ingrédient clé utilisé tout au long des processus de production d'un médicament d'où la nécessité d'un traitement efficace.

Ce type d'eau est référencé selon la pharmacopée et présente des paramètres physico-chimiques et microbiologiques bien déterminés, qui sont :

- Conductivité < 4.3Us/cm à 20°C.
- COT < 0.50 mg/l.
- Métaux lourds < 0.1ppm.
- Nitrate < 0.2 ppm.
- Taux de bactérie < 100UFC/ml (78).

1.2. Usage de l'eau purifiée :

Au niveau de l'industrie SAIDAL, l'eau purifiée produite est destinée à plusieurs usages : dans la production de certains médicaments non obligatoirement stériles « les sirops ». Pour la préparation des réactifs d'analyse, des solutions tampons et les standards pour les analyses physico - chimiques. Elle est utilisée également pour la préparation du milieu de culture dans l'étude microbiologique, ainsi que dans le cycle de rinçage des équipements (de la verrerie, et des machines).

2. Production d'eau purifiée :

2.1. Le processus de production de l'eau purifiée :

Quel que soit le système de purification de l'eau utilisée, le paramètre fondamental qui influe sur l'efficacité du traitement est la qualité de l'eau d'alimentation.

Il est par conséquent nécessaire de mettre un système de traitement qui assure la qualité de l'eau. Les différentes techniques utilisées sont les suivantes :

2.1.1. Prétraitement :

2.1.1.1. La filtration et la chloration :

La pression de l'eau potable est maintenue avec un stabilisateur de pression, qui subit un premier traitement de préfiltration avec deux filtres à tamis auto nettoyant. Puis l'eau préfiltrée subit un traitement par chloration pour éliminer de façon simple la plupart des germes. L'eau est stockée dans des réservoirs de stockage.

2.1.1.2. L'adoucissement :

L'adoucissement est une technique physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage de canalisation et des équipements de distribution de l'eau purifiée (dépôt de CaCO_3 , MgCO_3).

2.1.2. Traitement :

2.1.2.1. Le traitement sous le rayonnement UV :

Un générateur UV émet un rayonnement d'UV Germicide de 254 nm, capable de détruire même les formes résistantes au chlore comme les parasites protozoaires, le genre giardia qui provoque le giardiasis et Cryptosporidia.

2.1.2.2. Osmose inverse double passe pharmaceutique :

Après la désinfection sous UV, l'eau est envoyée au système d'osmose inverse, qui est un procédé de séparation en phase liquide par perméation à travers des membranes semi-sélectives sous l'effet d'un gardien de pression.

2.1.2.3. Contacteur membranaire de dégazage :

C'est une technique utilisée pour éliminer le CO₂ de l'eau traitée, afin de minimiser les risques de corrosion, et d'ajuster le pH, (le CO₂ dégrade la résistivité de l'eau purifiée).

2.1.2.4. L'électrodéionisation :

L'électrodéionisation est une technique qui utilise le courant électrique pour éliminer en aval de l'osmose inverse les dernières traces des contaminants dissous dans l'eau et pour produire une eau déminéralisée ultra pure.

2.1.2.5. Stockage :

L'eau purifiée produite est stockée dans le réservoir de stockage. Le niveau d'eau est contrôlé par le biais des cellules de charge installées sur les pieds du réservoir.

2.1.3. Distribution :

Avant que l'eau purifiée soit distribuée, un deuxième traitement microbiologique est effectué. Ensuite, une pompe qui pressurise l'eau purifiée, et directement à 15°C envoyée à 16 points de puisage froid.

3. Fabrication du sirop «Salbutamol» :

La fabrication du sirop Salbutamol se déroule en plusieurs étapes distinctes. Chacune de ces étapes est déterminante afin d'assurer la qualité du produit final. Les étapes de production sont les suivantes :

3.1. Vérification de la conformité des matières premières :

Au moment du démarrage de la production certaines vérifications sont à revoir dont deux sont importantes et obligatoires du point de vue compatibilité documentaire et technique au niveau de la salle blanche, qui se manifestent par :

- La vérification de la conformité de la conductivité de l'eau.
- La vérification des matières premières par rapport à la feuille de pesée.

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

- La présence de l'étiquette « acceptée » après la pesée des matières premières du lot.
- La présence du N° de lot des matières premières sur le ticket de balance.

- La valeur de la quantité pesée est adéquate à la valeur théorique indiquée sur la feuille de pesée.

3.2. Ordonnement :

C'est une structure fondamentale de la production, responsable de la préparation et de la mise en place d'une feuille de route, pour le démarrage de la production par apport au programme émanant de la Direction Générale.

3.3. La pesée des matières :

La pesée des matières premières est effectuée par des balances équipées d'une imprimante qui donne des étiquettes portant le poids de la matière pesée. Cette méthode est effectuée dans des cabines down cross de flux laminaire.

3.4. Formulation :

On tare la cuve de préparation de 6000 litres, et la cuve de stockage de 6000 litres.

Toutes les étapes de production se font sous barbotage d'azote pour éviter l'oxydation du mélange.

3.4.1. Dissolution du principe actif dans la cuve de 6000 litres :

On introduit dans la cuve de 6000 litres 1333 litres d'eau purifiée, avec la quantité pesée du principe actif Salbutamol sulfate. Après 10 minutes de dissolution de ce mélange, on transfère le saccharose grâce à un système de transport pneumatique dans la cuve de préparation à 6000 litres. On laisse sous agitation jusqu'à la dissolution complète.

3.4.2. Addition des conservateurs et de l'arôme de cerise :

Dans un fût de 50 litres, on dissout la quantité de méthyle et éthyle parabène dans l'éthanol, puis on rajoute la quantité pesée d'essence de cerise, ensuite on agite le mélange et on laisse sous agitation pendant 10 minutes le temps de la formation de l'élution. On transfère le mélange du fût dans la cuve de préparation de 6000 litres.

3.4.3. Ajustement de pH :

Dans une cuve, on introduit 7 litres d'eau purifiée et on ajoute la quantité pesée de l'acide citrique, puis on laisse sous agitation jusqu'à sa dissolution complète, ensuite on incorpore la solution préparée d'acide citrique dans la solution de Salbutamol pour faciliter la

dissolution de ce dernier. On laisse un temps de 15 minutes, puis on effectue la mesure du pH jusqu'à avoir un pH de 3.2.

3.4.4. Préparation de rouge Azorubin :

Dans 16.5 litres d'eau purifiée, on dissout la quantité pesée du rouge Azorubin, ensuite on agite jusqu'à dissolution et on transfère la solution préparée vers le mélange. On laisse le mélange sous agitation pendant 15 minutes.

3.4.5. Ajustement du volume final :

On arrête l'agitation puis on complète le volume par l'eau purifiée jusqu'au volume précisé dans la pharmacopée. On laisse sous agitation pendant 30 à 45 minutes jusqu'à l'homogénéité de la solution.

3.5. Prélèvements des échantillons :

On effectue un prélèvement des échantillons pour contrôler les paramètres critiques au cours de la fabrication (aspect, pH, densité).

- **Aspect :** On vérifie l'aspect du sirop avec l'œil nu d'une quantité prélevée de la cuve du mélange.
- **Le pH :** On le mesure à l'aide d'un pH mètre.
- **La densité :** Sur une balance de précision, on pèse le pycnomètre vide et sec, puis on tare son poids, et on pèse le pycnomètre rempli d'eau, et le pycnomètre rempli de sirop jusqu'au trait de jauge, ensuite on mentionne leurs poids.

La densité est calculée à partir de la masse volumique de la substance sur la masse volumique du corps de référence à 20°C :

$$d = \frac{(p \text{ sirop} - p \text{ vide})}{(p \text{ eau} - p \text{ vide})}$$

3.6. La filtration et la transformation du sirop vers la cuve de stockage :

Elle s'effectue durant le transfert du produit final de la cuve de préparation vers la cuve de stockage. Lorsque les résultats du contrôle qualité sont conformes (l'aspect, la densité et pH

de l'échantillon). On passe à la filtration qui consiste à séparer, au moyen d'un filtre, les particules solides ou liquides du mélange.

Le mélange final après la filtration est transféré vers la cuve de stockage à l'aide d'une pompe de transfert mobile, après avoir reçu l'étiquette « ACCEPTE ».



Figure 15: Cuve de stockage (80).

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

Le produit filtré reste sous agitation pour maintenir le sirop en solution en attendant le conditionnement primaire.

3.7. Conditionnement :

Le conditionnement est effectué par un ensemble d'opérations qui sont :

3.7.1. Le conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire de « Salbutamol 2mg/5ml » est réalisé selon les étapes suivantes :

- La mise en position des flacons vides en verre d'une capacité de 150 ml, et de couleur ombrée.
- Le remplissage d'une dose qui fait couler le sirop dans les flacons selon la quantité qui leur est demandée.
- Le sertissage comporte huit têtes, comme son nom l'indique, son rôle est de serrer les bouchons des flacons.



Figure 16: Ligne de remplissage et de sertissage (81).

3.7.2. Conditionnement Secondaire :

Le conditionnement secondaire est effectué par les étapes suivantes :

- Coller l'étiquette sur le flacon par une étiqueteuse.



Figure 17: Etiquette de sirop Salbutamol.

- Mettre les flacons dans des étuis individuels qui sont accompagnés d'une notice et vignette.



Figure 18: Emballage du sirop Salbutamol.

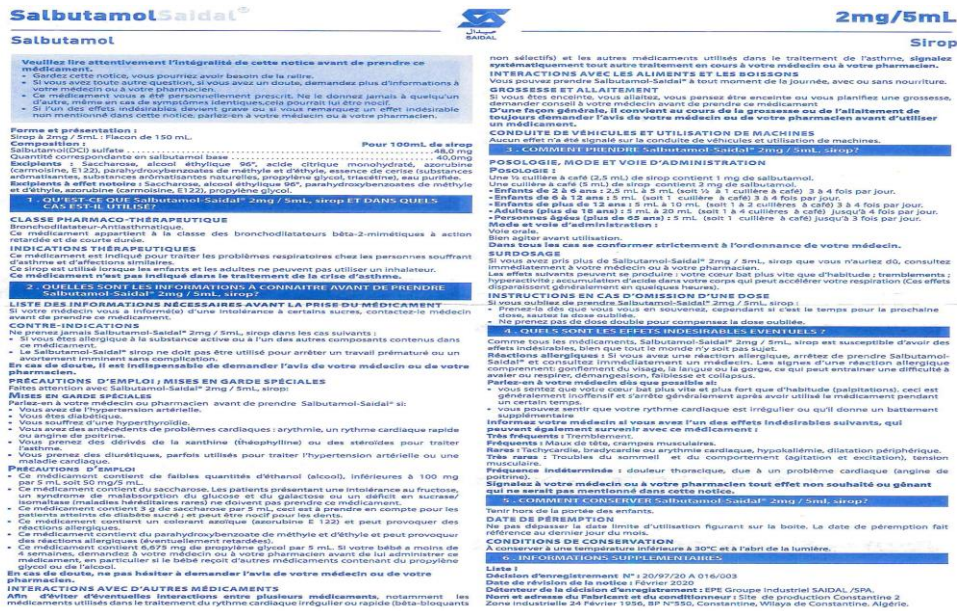


Figure 19: Notice du sirop Salbutamol.

- Conditionner 35 étuis dans un carton (encartonneuse) portant le nom du produit. Les mentions sont le N° de lot, date de fabrication et la date de préparation ainsi que le nom de la société.
- Si les produits finis sont conformes selon les normes de la pharmacopée européenne, il faut étiqueter le carton en vert (étiquette d'acceptation) pour les stocker.



Figure 20: Stockage de produit fini- SAIDAL.

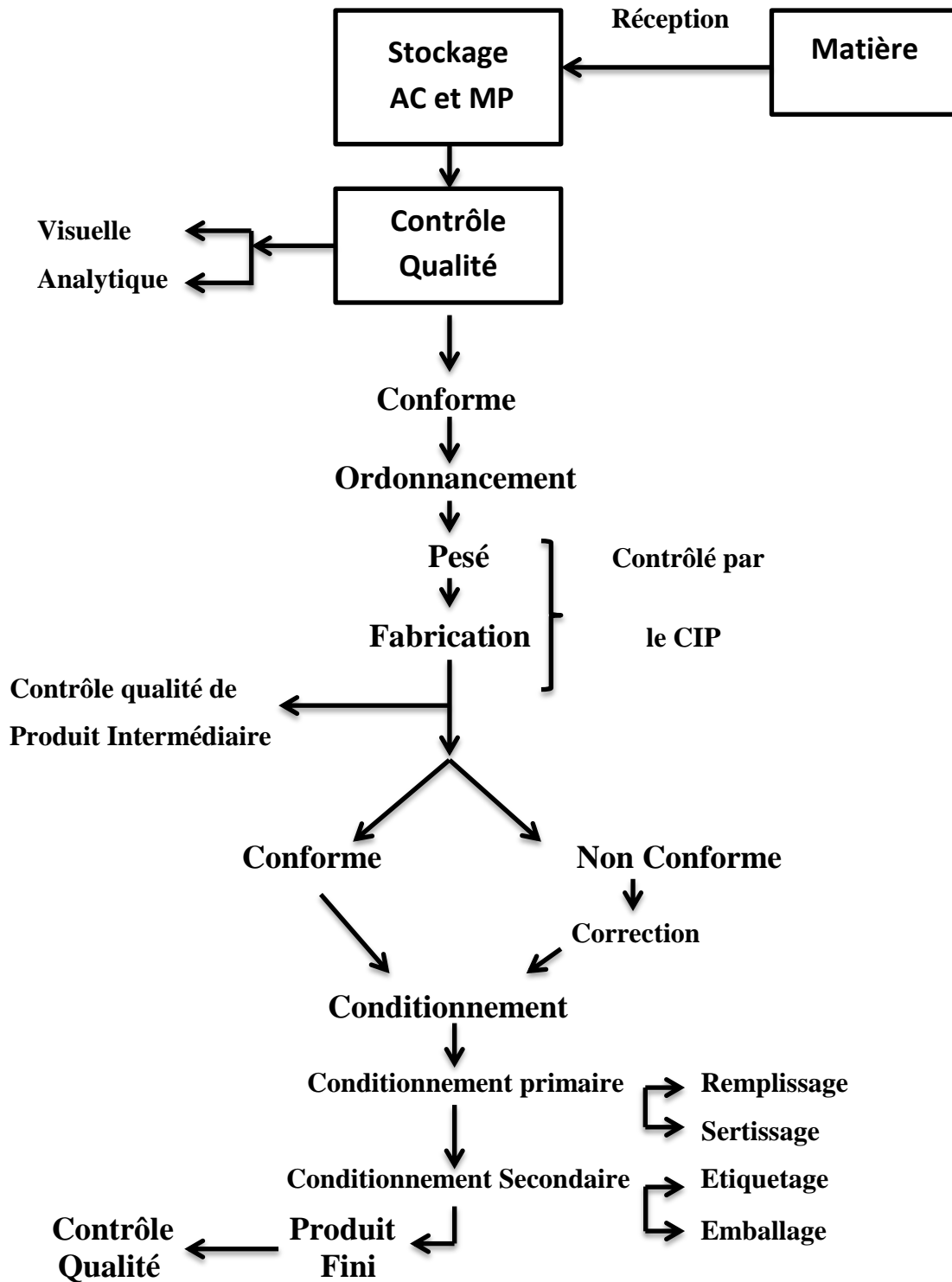


Figure 21: Les étapes de fabrication d'une forme liquide.

1. Contrôle qualité physico-chimique :

1.1. Matériel :

- **La Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) :**

La chromatographie est une technique qui permet l'identification, la quantification, la séparation et la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange. Dans le cas de la chromatographie en phase liquide à haute performance, les solutés à séparer du solvant sont introduits dans la phase mobile liquide (ou éluant). En fonction de la nature chimique des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire que constitue la colonne chromatographique. La phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression ; les solutés se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. Le détecteur en sortie de colonne donne un chromatogramme : chaque pic correspond au temps de rétention caractéristique d'un soluté, c'est-à-dire au temps nécessaire pour que le soluté traverse la colonne. C'est une technique sensible mais relativement onéreuse et qui demande du personnel qualifié (82).



Figure 22: Appareil HPLC.

- **Spectrophotomètre UV-visible :**

Le spectrophotomètre UV-Visible est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité. La densité optique des échantillons est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption maximale de la substance à étudier (83).

Cette technique est basée sur la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon LC = \log(I_0/I) = \log(1/T)$$

Avec :

- A : Absorbance.
- I_0 et I: Intensité lumineuse incidente et transmise.
- ϵ : Coefficient d'absorption molaire ou d'extinction ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$).
- C : Concentration molaire (mol/L).
- L : Longueur de la cuve (cm).



Figure 23: Spectrophotomètre UV/ Visible.

1.2. Méthode :

1.2.1. Analyse de l'eau purifiée :

1.2.1.1. Prélèvement de l'eau purifiée :

Le prélèvement de l'eau purifiée a été effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse, dans un flacon muni d'un bouchon. On remplit le flacon destiné au prélèvement et on le ferme par un bouchon. Sur le flacon, on mentionne tous les renseignements concernant l'eau prélevée (la date de prélèvement et la quantité prélevée). Le délai qui sépare le prélèvement et l'analyse ne doit pas dépasser 8 heures.



Figure 24: Flacon de prélèvement.

1.2.1.2. Caractère organoleptique :

On vérifie l'aspect et la couleur de notre produit à l'œil nu.

1.2.1.3. La conductivité :

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre. On commence par le rinçage de l'électrode du conductimètre à l'aide de l'eau purifiée, puis on plonge l'électrode dans l'eau purifiée à analyser. Ensuite, on lit la valeur affichée.



Figure 25: Conductimètre.

1.2.1.4. Substances oxydables :

Ce test est le seul essai qui permet de prouver l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau à usage pharmaceutique (84).

On chauffe à ébullition pendant 5 minutes un mélange de 100 ml d'eau purifiée en vrac, puis on ajoute au mélange 10 ml d'acide sulfurique et 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M. (Voir annexe 01)



Figure 26: Substance oxydable.

1.2.1.5. Nitrate :

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

Solution essai : Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, on introduit 5 ml d'eau purifiée en vrac et on ajoute 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l, et 0,1 ml d'une solution de diphénylamine. Puis on met goutte à goutte en agitant 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote, ensuite on place le tube dans un bain-marie à 50°C.

Solution témoin : Contient 4.5 ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine 1 g. On complète le mélange 1000 ml avec l'acide sulfurique (95%-97%). (Voir annexe 02)

1.2.2. Contrôle physico-chimique du produit fini :

1.2.2.1. Prélèvement :

On prend neuf flacons et on les vide bien dans des récipients spécifiques dans des conditions optimales.



Figure 27: Prélèvement des échantillons.

1.2.2.2. Caractère organoleptique :

L'aspect et la couleur sont déterminés à l'œil nu, et la saveur par dégustation.

1.2.2.3. pH :

On plonge l'électrode dans un bécher contenant l'échantillon du sirop, puis on lit la valeur affichée sur l'écran.



Figure 28: pH mètre.

1.2.2.4. La densité :

On introduit l'électrode dans un flacon contenant l'échantillon du sirop.



Figure 29: Densimètre.

1.2.2.5. Contenance :

La détermination de la contenance est effectuée à l'aide d'une éprouvette bien stérile, à partir d'un volume de 09 flacons de produit fini Salbutamol.

1.2.2.6. Dosage et identification du principe actif par HPLC :

- **Dosage de principe actif :**

Le dosage du principe actif se fait par chromatographie à haute performance (HPLC), dans les conditions suivantes. Une colonne C8 ($5 \mu\text{m} \times 250 \text{ mm} \times 4,6 \text{ mm}$), une longueur d'onde 276 nm, on utilise un mode gradient. Le volume injecté est $20 \mu\text{l}$ et le débit d'injection est de 1 ml/ minute. Le solvant de dilution est l'éthanol et cela se fait à une température de 30°C . L'échantillon est prélevé à partir du produit fini.

Préparation des solutions :

- **Phase mobile A** : On ajoute 1,5 volume de propan-2-ol à 98,5 volumes d'une solution d'acétate d'ammonium 0,1 M (Voir annexe 05), déjà ajustée au pH 4,5 avec l'acide acétique glacial.
- **Phase B** : Propan-2-ol.
- **Solution standard** : On pèse 4,8 mg de Salbutamol sulfate (équivalent de 4 mg Salbutamol base) que l'on introduit dans une fiole jaugée de 100 ml et on complète le volume avec la phase mobile A.
- **Solution à examiner** : On introduit une quantité de 2 mg de Salbutamol soit un équivalent de 5 ml de sirop dans une fiole de 50 ml, et on jauge avec la phase mobile A. On filtre la solution à l'aide d'un micro-filtre 0,45 µm, puis on la met dans des vials pour HPLC.

La teneur en principe actif du Salbutamol sirop exprimée en gramme par 100 ml est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{SE}{SST} \times \frac{PST}{DILUTION\ ST} \times \frac{DILUTION\ E}{VSIROP} \times La\ pureté$$

- **S_E** : Surface du salbutamol dans la solution à examiner.
- **S_{ST}** : Surface du salbutamol dans la solution standard.
- **S_{ST}** : Prise d'essai du salbutamol base dans la solution standard en g.
- **Dilution_{ST}** : Dilution de la solution standard en ml.
- **Dilution_E** : Dilution de la solution à examiner en ml.
- **V_{SIROP}** : Volume prélevé du produit fini en ml.
- **Pureté** : La pureté du principe actif (matière titré) exprimé en %.

- **Identification de principe actif :**

On fait une comparaison entre le temps de rétention du principe actif salbutamol sulfate dans la solution à examiner et celui de salbutamol sulfate dans la solution standard.

1.2.2.7. Dosage de l'impureté Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol :

Le test se fait par HPLC dans les mêmes conditions de dosage du principe actif. Dans un but de confirmer la pureté du principe actif dans notre produit.

Préparation des solutions :

- **Phases mobiles :** On prépare les mêmes phases mobiles utilisées dans le dosage du principe actif.
- **Solution témoin :** On prépare une solution à 0.000050% (poids/volume) du 2-ter-butylamino-1-(4-hydroxy2-méthylphenyl) éthanol sulfate dans la phase A.
- **Solution Essai :** On introduit une quantité de 5 mg de Salbutamol soit l'équivalent de 12,5 ml de sirop dans une fiole jaugée de 50 ml et on complète le volume avec la phase mobile A. On filtre la solution à l'aide d'un micro-filtre 0,45 µm, et on met dans des vials pour HPLC.

1.2.2.8. Identification et dosage des conservateurs :

L'identification et le dosage des conservateurs sont réalisés par spectrophotomètre UV-Visible.

- **Dosage des conservateurs :**

Préparation des solutions :

- **Solution témoin standard :** Dans une fiole jaugée de 100 ml, on dissout 85 mg de parabenoate de méthyle et 15,03 mg de parabenoate d'éthyle dans de l'eau et on complète à 100 ml avec le même solvant.
- **Solution Essai :** Solution non diluée (Salbutamol sirop).

Dans deux ampoules à décanter, on introduit 50 ml d'HCl (0,1 N) (Voir annexe 04), puis on ajoute 03 ml de la solution essai dans l'une et on ajoute 03 ml de solution témoin dans l'autre. On extrait 3 fois avec 25 ml de chloroforme à chaque fois, on filtre les fractions chloroformiques sur filtre siliconé et on rince à 3 reprises avec 05 ml de chloroforme.

On met la phase chloroformique recueillie dans l'ampoule à décanter, puis on l'extrait 2 fois avec 25 ml de carbonate disodique à 1% dans l'eau. (Voir annexe 03)

On recueille les phases aqueuses et on complète à 100 ml avec le carbonate disodique à 1%, ensuite on dilue 10 ml de ces solutions avec le carbonate disodique à 1% et on complète à 50 ml avec le même solvant.



Figure 30: Dosage des conservateurs (extraction liquide).

On mesure les extinctions des solutions finales essai et témoin par spectrophotomètre UV-Visible à $\lambda = 296$ nm. On utilise la solution de carbonate disodique à 1% comme blanc.

Calcul :

$$T = \frac{A_E}{A_{ST}} \times \frac{(P_{ST01} \times \text{PURETE 01}) + (P_{ST02} \times \text{PURETE 02})}{DILUTION_{ST}} \times \frac{DILUTION_E}{V_{SIROP}}$$

- A_E : Absorbance de la solution à examiner.
- A_{ST} : Absorbance de la solution standard.
- P_{ST01} : Prise d'essai du méthyl parahydroxybenzoate (nipagine) dans la solution standard en mg.
- P_{ST02} : Prise d'essai de l'éthyl parabenzoate dans la solution standard en mg.
- **Pureté 01** : La pureté du nipagine (matière première titré) exprimé en %.
- **Pureté 02** : La pureté de l'éthyle parabène (matière première titré) exprimé en %.
- **Dilution_{ST}** : Dilution de solution standard en ml.
- **Dilution_E** : Dilution de solution examinée en ml.
- **V sirop** : Volume prélevé du produit fini en ml.

- **Identification des conservateurs :**

L'identification des conservateurs est réalisée par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible. Nous avons rempli deux cuves, pour la solution standard et l'autre pour l'essai (la même préparation utilisée pour le dosage des conservateurs). L'ensemble est introduit dans l'appareil pour mesurer la densité optique.

2. Contrôle de qualité microbiologique :

2.1. Matérielle :

2.1.1. Milieu de culture :

Un milieu de culture est une préparation pour satisfaire aux exigences nutritives. Les différents milieux utilisés pour notre étude sont (85) (86) :

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7.
- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.
- Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé.
- Milieu liquide de MacConkey.
- Milieu gélosé de MacConkey.
- Milieu Reasoner's2A agar (R2A). (voir annexe 07)

2.2. Méthode :

2.2.1. Analyse microbiologiques 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 les 24 heures qui suivent le prélèvement.

L'analyse microbiologique de l'eau doit être effectuée dans des conditions d'asepsie totale, afin d'éviter toute contamination éventuelle de l'échantillon à examiner. On prépare le poste de travail sous hotte à flux laminaire. On met aseptiquement le dispositif de filtration, on place la membrane de filtration de 0.45 µm sur les passoires et on installe ensuite les entonnoirs. On met deux boîtes de TSA (une du côté droit et une du côté gauche) sous la hotte

à flux laminaire pour contrôler l'aire passif de la hotte puis on effectue un test négatif en filtrant 10 ml de la solution tampon. Par la suite, on place le filtre sur la gélose R2A et on homogénéise le prélèvement à analyser en inversant doucement le contenu du tube au flacon 3 à 4 fois.

Enfin, on filtre 10 ml d'eau purifiée de chaque point de prélèvement destiné à l'aide d'une pince stérilisée, et on dépose aseptiquement sur la gélose R2A.

On incube les boîtes R2A et TSA à 30-35 C° pendant 5 jours, puis on dénombre les boîtes à l'aide du compteur de colonies.



Figure 31: Plan de travail flu laminaire.

La qualité microbiologique de l'eau purifiée est définie par la pharmacopée européenne qui demande que la recherche des germes soit inférieure à 100 UFC / ml.

- Nombre de UFC / ml observé inférieur à 100 : Conforme.
- Nombre de UFC / ml observé supérieur à 100 : Non conforme (54).

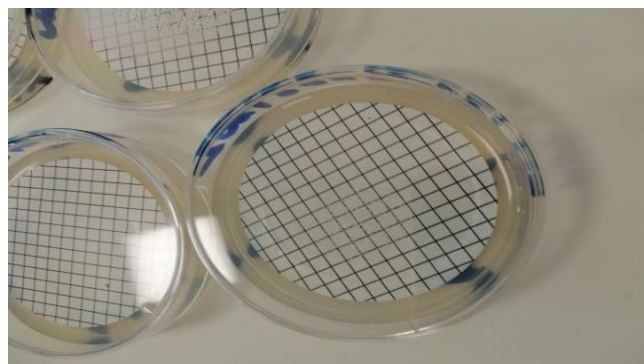


Figure 32: Les échantillons de l'eau purifiée avant l'incubation.

2.2.2. Contrôle microbiologie du produit fini :

- **Echantillonnage :**

On prépare le poste de travail, on fait ressortir 5 flacons de leurs emballages puis on les désinfecte avec une compresse stérile imbibée d'alcool. On met deux boîtes de TSA (une du côté droit et l'autre boîte du côté gauche) sous hotte à flux laminaire pour contrôler l'air passif. Ensuite, on homogénéise le contenu de chaque flacon, on dévisse le bouchon en évitant toute sorte de contamination, et on met un volume moyen de 10 ml de chaque flacon dans un flacon stérile de 50 ml.

Enfin, on prélève un volume de 10 ml du mélange des 05 flacons à l'aide d'une seringue stérile et on verse dans un autre flacon stérile de 100 ml. On complète le volume à 100 ml en ajoutant 90 ml de la solution tampon au chlorure de sodium pH 7 additionné de Tween 80 à 3% (annexe 06) pour obtenir une solution mère d'un rapport de dilution de 1/10 et on homogénéise cette solution.

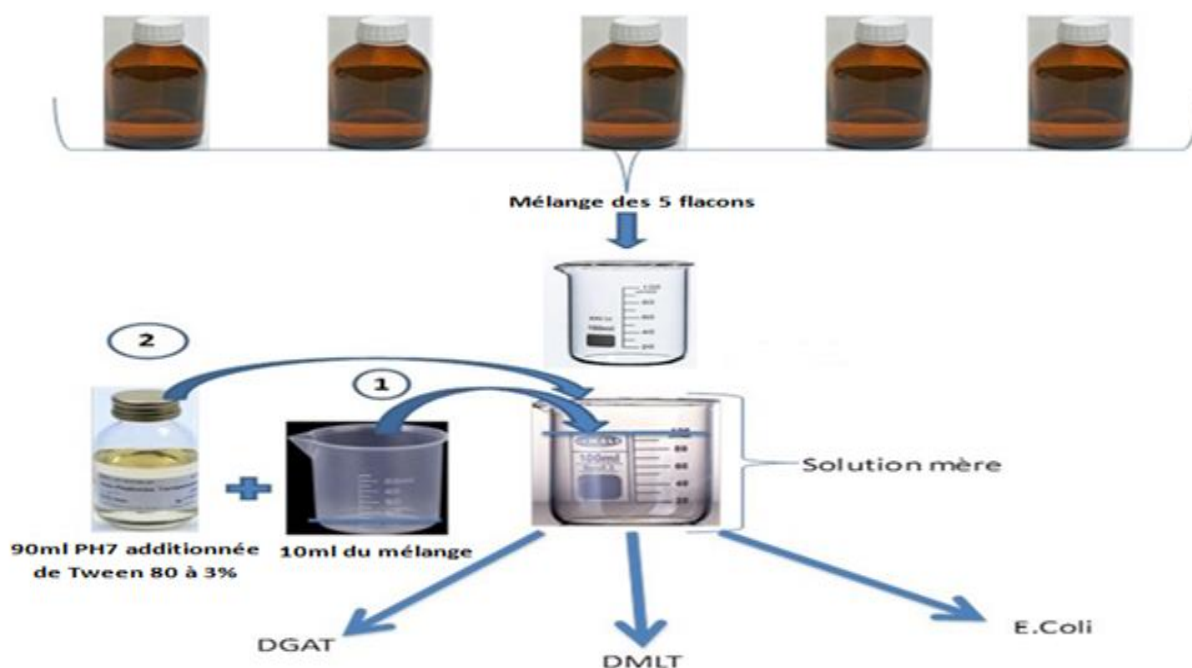


Figure 33: Préparation de l'échantillon.

- **Dénombrement :**

A partir de l'échantillon préparé, on prélève un volume de 0.1 ml (100 µl) à l'aide d'une micropipette puis on dépose ce volume au centre de la boîte gélosée TSA pour les dénombrements des germes aérobies totaux (DGAT) et au centre de la boîte du milieu Sabouraud dextrose-gélosé pour le dénombrement des levures et moisissures totales (DLMT), et on étale avec une pipette râteau. Ensuite, on effectue deux témoins négatifs, on ensemence 100 µl de la solution tampon au chlorure de sodium pH 7 à la surface d'une boîte gélosée TSA et l'autre à la surface d'une boîte Sabouraud dextrose.

Enfin, l'incubation des boîtes TSA se fait à 30-35 °C pendant 3 à 5 jours, et les boîtes Sabouraud dextrose à 20-25 °C pendant 5-7 jours.

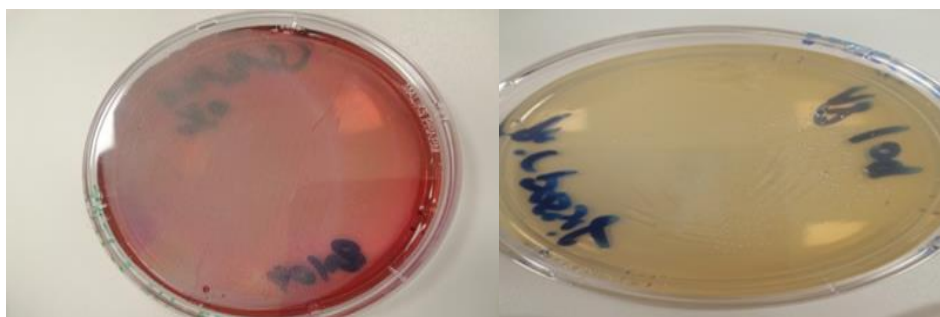


Figure 34: Recherche DGAT et DLMT.

- **Recherche d'*Escherichia coli* :**

Pour mettre en évidence la présence ou l'absence d'*Escherichia coli* dans le produit fini on procède comme suit :

On prélève 10 ml de l'échantillon préparé (solution mère 1/10) ou 1 ml du produit pur à examiner et on ensemence dans 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB) puis on incube à 30-35°C pendant 18 à 24 h.

Après cette incubation, on transfère 1 ml du contenu dans 100 ml du milieu liquide de MacConkey et on incube à 42-44°C pendant 24 à 48 h. Ensuite, on effectue des subcultures (100 µl) du milieu liquide de MacConkey sur des boîtes de milieu gélosé de MacConkey et on étale à l'aide d'une pipette râteau stérile. Enfin, on incube à 30-35°C pendant 18 à 72 h.

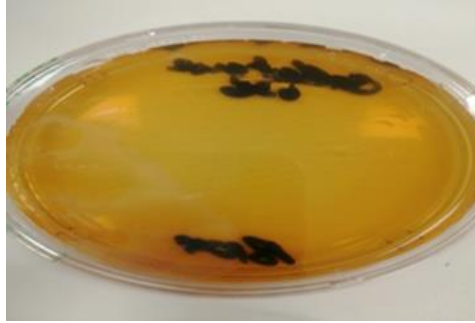


Figure 35: Recherche d'Escherichia coli.

La croissance de colonies indique la présence possible d'Escherichia coli, ce qui doit être confirmé par des essais d'identification. Le produit satisfait à l'essai si on observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs (54) (87).

Chapitre 03 :

Résultats et discussion

Chapitre 03 : Résultats et discussion

Ce chapitre contient tous les résultats des différents contrôles effectués sur notre produit fini Salbutamol-SAIDAL sirop 2 mg/5 ml. Le contrôle se fait par des méthodes physico-chimiques et microbiologiques, ayant pour un objectif de confirmer l'identité d'une substance par comparaison avec les normes.

1. Résultat d'analyse physico-chimique :

1.1. Résultat de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée :

Tableau 3: Résultats des paramètres physico-chimiques et organoleptiques de l'eau purifiée.

Les paramètres physico-chimiques	La norme	Résultat	Interprétation
Caractères organoleptique	Liquide limpide, incolore, inodore, insipide.	Liquide limpide, incolore, inodore, insipide.	Conforme
Le pH	5 à 7	6.75	Conforme
La conductivité	$\leq 4,3 \mu\text{S}/\text{cm}$	0.9 à 20.2°C	Conforme
Substance oxydable	La solution reste légèrement rose	La solution reste légèrement rose	Conforme
Nitrate	La solution examinée est bleue et pas plus intense que la solution témoin	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

Chapitre 03 : Résultats et discussion

1.2. Résultat de contrôle du produit fini de Salbutamol sirop (2 mg/5 ml) :

1.2.1. Contrôle des caractères organoleptiques et les essais :

Tableau 4: Résultat du paramètre physico-chimique et organoleptique du produit fini.

Analyse	Norme	Résultat	Interprétation
Aspect	liquide limpide de couleur rouge rubis, avec une odeur de cerise, et un goût doux.	liquide limpide de couleur rouge rubis, avec une odeur de cerise, et un goût doux.	Conforme
pH	La valeur du pH doit être comprise entre 2.7 et 3.7	3.36	Conforme
Densité	La densité doit être comprise entre 1.19 et 1.23 à une température de 20°C.	1.22	Conforme
Consistance (ml)	La consistance doit être comprise entre 145.0 ml et 155.0 ml.	150.03 ml	Conforme

1.2.2. Résultat d'identification et dosage du principe actif :

L'identification du principe actif dans le produit fini Salbutamol sirop 2 mg/5 ml est présenté dans le chromatogramme suivant obtenu après l'injection de la solution standard et du sirop :

Chapitre 03 : Résultats et discussion

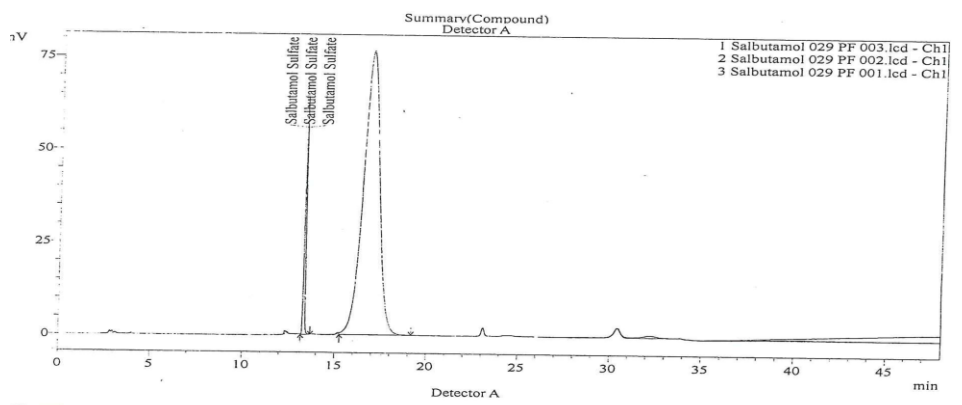


Figure 36: Chromatogramme de principe actif Salbutamol sulfate.

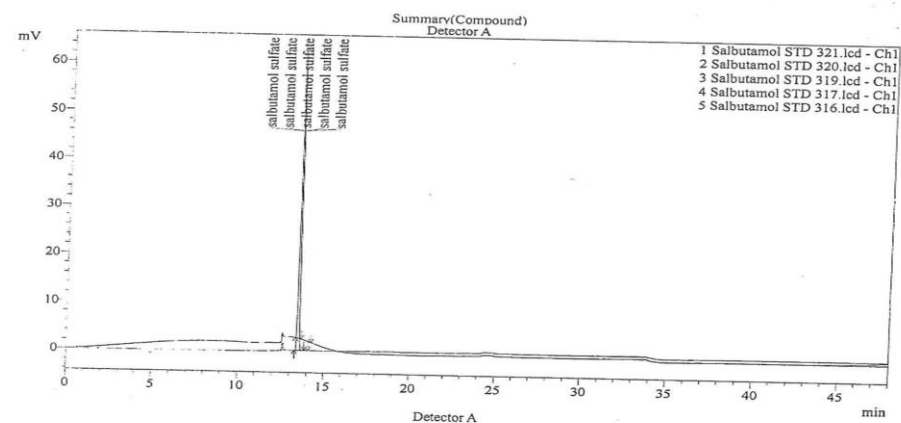


Figure 37: Chromatogramme de standard.

D'après les figures (36,37) les deux chromatogrammes obtenus pour la solution témoin et standard, montrent que les pics ont un temps de rétention très proche (13.484 minutes pour la solution standard et 13.310 minutes pour la solution sirop). Cela indique une similarité des principes actifs chimiquement. Le chromatogramme du sirop montre un autre pic indiquant que le PA n'est pas pur à 100% dans le produit fini.

Chapitre 03 : Résultats et discussion

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

$$\text{Teneur en principe actif} = \frac{SE}{SST} \times \frac{PST}{DILUTION ST} \times \frac{DILUTION E}{V SIROP} \times \text{La pureté}$$

$$\text{Donc : } T = \frac{335724}{310258} \times \frac{0.00381}{100} \times \frac{50}{5} \times 99,4$$

4.8 mg salbutamol sulfate → 4 mg salbutamol base.

4.58 mg salbutamol sulfate → X mg salbutamol base.

$$X = 3.81\text{mg}$$

$$T = \frac{335724}{310258} \times 0.0378 = 0.04097\text{g/ml}$$

Tableau 5: Calcul de la teneur en P.A en g/ml.

	Numéro d'essai	Surface	Surface	Pureté(%)	Tr (min)	Résultat
Salbutamol sulfate échantillon	01	335678		99.4	13.330	0.04097 g/ml
	02	335862			13.299	
	03	335632			13.300	
		Moy = 335724			Moy =13.310	
Salbutamol sulfate standard	01		310077		13.479	
	02		312192		13.487	
	03		309425		13.481	
	04		310186		13.473	
	05		309408		13.499	
			Moy= 310258		Moy=13.484	

Chapitre 03 : Résultats et discussion

La teneur en principe actif exprimée en Salbutamol base doit être comprise entre 0,036 g/100 ml et 0,042 g/ 100 ml. Donc le produit analysé est conforme.

1.2.3. Identification de l'impureté Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol :

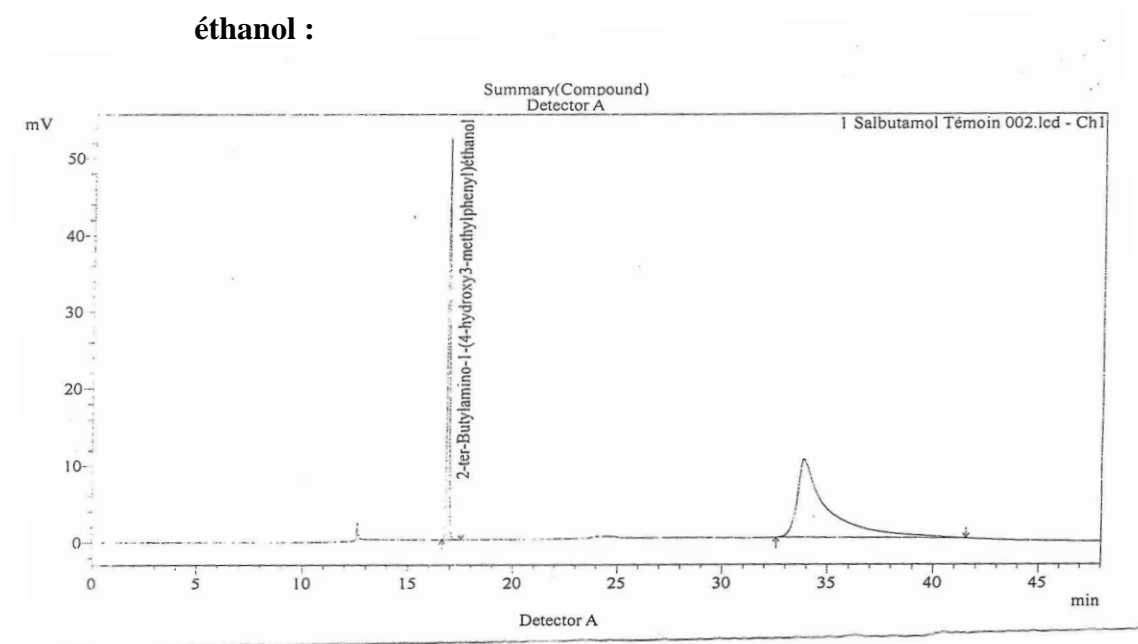


Figure 38: Chromatogramme de Salbutamol témoin.

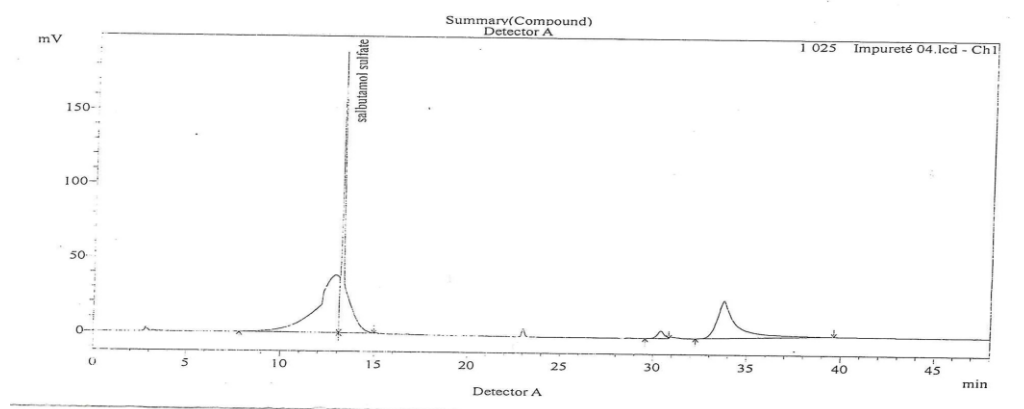


Figure 39: Chromatogramme Salbutamol impureté.

Chapitre 03 : Résultats et discussion

La comparaison entre les deux chromatogrammes de l'impureté et la solution témoin montre que les pics obtenus n'ont pas le même temps de rétention (13.228 min pour la pureté et 16.881 min pour le témoin). Cela indique la conformité de notre produit.

Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol du Salbutamol sirop selon cette relation :

$$T = \frac{S_I}{S_P}$$

- S_I : Surface de l'impureté.
- S_P : Surface de principe actif.

$$T = \frac{376584}{2261022} = 0.166 \%$$

Tableau 6: Dosage de l'impureté Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol.

	Moyenne	Tr (min)	Résultat
Salbutamol sulfate	376584	16.881	0.166 %
Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol	2261022	13.228	

Le résultat de la teneur en Ter-butylamino-1-(4hydroxy3-méthylphenyl) éthanol du Salbutamol sirop est inférieur à la norme ($\leq 0,5 \%$). Donc le produit analysé est conforme.

Chapitre 03 : Résultats et discussion

1.2.4. Dosage et identification des conservateurs :

1.2.4.1. Dosage des conservateurs :

La formule permettant de calculer la teneur du conservateur et la suivante :

$$T = \frac{A_E}{A_{ST}} \times \frac{TR}{DILUTION_{ST}} \times \frac{DILUTION_E}{V_{SIROP}}$$

- A_E : Absorption de l'essai.
- A_{ST} : Absorption de standard.
- TR : Teneur de référence avec :

$$TR = (P_{MP} \times T_{RMP}) + (P_{EP} \times T_{REP})$$

- P_{MP} : Poids de méthyl parabène.
- T_{RMP} : Teneur de référence de méthyl parabène.
- P_{EP} : Poids d'éthyle parabène.
- T_{REP} : Teneur de référence d'éthyle parabène.

$$TR = (85\text{mg} \times 0.994) + (15.03 \text{ mg} \times 1) = 99.52$$

$$T = \frac{1.226}{0.807667} \times 99.52 \times \frac{3}{100} \times \frac{50}{10} \times \frac{100}{3} \times \frac{10}{50} = 151.06668 \text{ mg/100 ml}$$

Tableau 7: Dosage des conservateurs par UV/Vis.

	Moyenne	Teneure	Teneure référence
Echantillon	1.226	151.06668 mg/100 ml	99.52
Standard	0.807667		

D'après la pharmacopée européenne les résultats obtenus par les relations précédentes et le tableau 7 montrent que la quantité des conservateurs mesurée dans notre produit est conforme aux normes.

Chapitre 03 : Résultats et discussion

Normes : Teneur en agents conservateurs doit être comprise entre [147.5-152.5 mg/100 ml] du sirop.

1.2.4.2. L'identification des conservateurs :

L'identification du conservateur méthyle et l'éthyle parabène dans le produit fini Salbutamol est présentée dans la courbe ci-dessous :

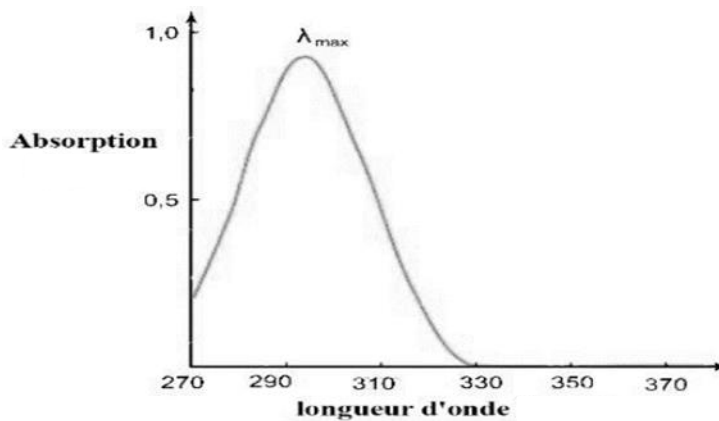


Figure 40: spectre UV-Visible des conservateurs méthyle et éthyle parabène

D'après le spectrophotomètre UV-Visible, l'échantillon présente un maximum d'absorption à 296 nm, ce qui confirme l'identification des conservateurs. Donc le résultat obtenu signifie qu'il s'agit bien de la matière recherchée dans notre produit.

2. Contrôle de qualité microbiologique :

2.1. L'eau purifiée :

L'analyse microbiologique des échantillons d'eau purifiée est représentée dans le tableau 7. Les résultats obtenus sont dans les normes, ce qui montre que la qualité de l'eau est conforme selon la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. L'eau est ainsi stérile et ne contient pas des germes (DGAT-DLMT) responsable de la non-conformité de l'eau purifiée.

Tableau 8: Résultat de l'eau purifiée.

Boîtes de prélèvement	Spécification	Résultat
1 ^{ère} échantillon	Inférieur à 100 UFC / ml	05 UFC / ml
2 ^{ème} échantillon		27 UFC / ml
3 ^{ème} échantillon		02 UFC /ml
4 ^{ème} échantillon		03 UFC / ml

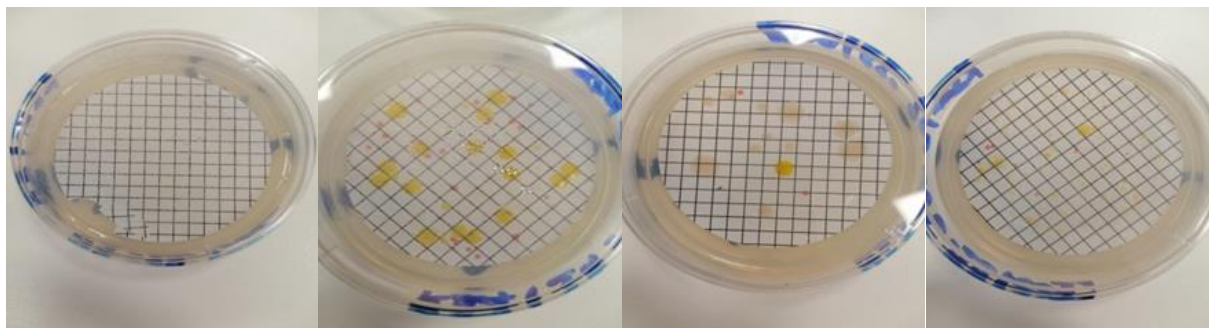


Figure 41: Image de résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifiée.

2.2. Produit fini :

Après l'incubation, la lecture des résultats du dénombrement des germes aérobie totaux (DGAT), des levures et des moisissures totales (DLMT) a été effectuée par un comptage des colonies. La recherche d'*Escherichia coli* a été effectuée par l'observation à l'œil nu. Puis a été confirmée par des tests d'identification (galerie API 20 E).

Chapitre 03 : Résultats et discussion

Tableau 9: Résultat de produit fini Salbutamol _Saidal 2 mg / 5 ml sirop.

Teste	Les normes	Résultat
Dénombrement de germes aérobie totaux (DGAT)	inferieur ou égale 10^2 UFC / ml	00 UFC / ml
Dénombrement de Levures et moisissures totales(DLMT)	inferieur ou égale 10^1 UFC / ml	00 UFC / ml
Recherche d'Escherichia coli	Absence d'Escherichia coli	Absence

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini SALBUTAMOL 2 mg / 5 ml sirop fabriqué par l'industrie SAIDAL Constantine 2, sujet de notre étude, ont montré l'absence totale des germes (DGAT-DLMT-Escherichia coli) responsables de la non-conformité du produit fini. Ainsi, ces résultats ont révélé que le produit analysé est de qualité microbiologique satisfaisante, dit conforme selon la pharmacopée européen 9ème édition.



Figure 42: Image de résultats de contrôle microbiologique de produit fini.

Chapitre 03 : Résultats et discussion

Remarque

Après l'incubation, les résultats du contrôle qualité de l'environnement de la Hotte à flux laminaire et le témoin négatif effectué pour l'analyse du produit fini et de l'eau purifiée sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 10: Résultat Contrôle qualité de l'environnement.

Test	Spécification	Résultat	Interprétation
Air passif côté droit	Inférieur à 01 UFC / ml	00 UFC / ml	Conforme
Air passif côté gauche	Inférieur à 01 UFC / ml	00 UFC / ml	Conforme
Témoin négatif	Absence	Absence	Conforme

D'après les résultats présentés dans le tableau ci – dessus, on peut affirmer que l'environnement de la hotte à flux laminaire et le témoin négatif sont stériles et ne contiennent aucun germe microbologique. Le résultat est conforme selon les normes de la pharmacopée européenne.

Conclusion

Conclusion

Afin de garantir que les médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, ce dernier doit répondre à des normes précises.

Dans notre étude, les résultats obtenus à partir des différentes analyses de plusieurs paramètres physico-chimiques et microbiologiques, effectuées pour le contrôle de la qualité de notre produit pharmaceutique Salbutamol 2mg/5ml, fabriqué par l'entreprise algérienne SAIDAL, démontrent que ce produit répond à toutes les exigences et performances spécifiques élaborées dans cette approche harmonisée.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques :

1. Laouar I, Kara Mostafa R. (2021). Processus de production, control qualité et stabilité d'un médicament forme sèche Zanidip 10mg.mémoire mastère : Bio-industrie, Analyse et Contrôle. Université Frères Mentouri Constantine 1,2p.
2. Sébastien M., Mathieu G., Nicolas C. 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.
3. Chouchana, L., Dussaule, N. (2016). Méga guide pharmaco infirmier. Paris : Elsevier Masson Sciences. 5,6,8,37p.
4. Farinde, A, PhD, Columbia University, Beach, O. et al. (2021). Revue générale de la pharmacodynamie.
5. Bouvenot, G., Caulin, C. (2011). Guide du bon usage du médicament 2 ème édition. Paris : Lavoisier. 29p.
6. Memvanga Bondo, P. (2021). Pharmacie galénique et dermopharmacie .Paris : Editions L'Harmattan. p13.
7. Lacour, A-C . , Lelurier, J. (2000). Introduction à la pharmacoéconomie: PUM . 15p.
8. Maurice, M., Coquerel, A. (2002) . « Pharmacologie ». 2^{ème} édition .Paris : Elsevier Masson .7-8 p.
9. Moulin, M., Coquerel, A. (2002) . « Pharmacologie ». 2^{ème} édition .Paris : Elsevier Masson .5, 6,9 ,11-12 ,50 p.
10. Gagnault (G.-A.), 1982. Principe de la recherche du médicament. Edition Masson. Paris. p75.M1.
11. Gouraud, A. (2012). Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. 8,42,43,48 p.
12. Boutamina, N. (2014). Les fondateurs de la pharmacologie. Paris: BoD – Books on Demand. 26,33p.
13. Bouchicha, C., Aouifer , B., Guembeir, Y. (2008). Le contrôle de la qualité physicochimique et pharmaceutique de deux médicaments de l'appareil respiratoire cas du Salbutamol et Bromhexine .Mémoire mastère : Contrôle de qualité et Analyses. Université de jijel.
14. Talbert, M., Willoquet, G., et Gervais, R. (2009). « Le guide pharmaco clinique », Wolters Kluwer France. 1043p.
15. Djeflal, A. Cours : Pharmacocinétique et pharmacodynamie des molécules actives.

16. Mme Damman Debbih, O. (2018). « Sources de molécules thérapeutiques », Université de Larbi.
17. Talbert, M., Willoquet, G., et Labayle, D., (2001). Guide pharmaco. Edition Lamare. France. 25-44p.
18. Aiche, J., Beyssac, E. et al. (2008). Initiation à la connaissance du médicament 5^{ème} édition. Elsevier Masson, 7, 12, 13p.
19. Benattla, F. (2012). Mémoire mastère La qualité microbiologique des médicaments : Génie pharmaceutique. Abou Bekr Belkaid-Tlemcen. 7p.
20. Amraoui, F., Hafis, M. (2017). Contrôle qualité d'un médicament générique anti inflammatoire non stéroïdien « CLOGEL®1% ». Mémoire mastère : Procédés organiques et macromoléculaires. Université Mouhamed Bougara – Boumerdes. 9, 10, 11p.
21. Charpentier, B., Lorléach, F., Harlay, A., Huard, A., Ridoux, L. et Chansellé, S. (2004). Guide du préparateur en Pharmacie. Masson édition (Paris).
22. Hir, A., Chameil, J.-C., Brossard, D. (2009). « Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Elsevier Masson SAS 9^{ème} édition.
23. Le Hir, (2001). Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments. 7^{ème} édition. Masson. Paris. 120-269 p.
24. Stora, D. (2013). Pharmacologie et thérapeutique 2^{ème} édition. France : Initiatives sante.
25. Wiam, D. (2013). Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle : études des interactions physico-chimiques des bêtabloquants avec les excipients. Université de Carthage.
26. Brossard, D., Charrueau, C., et al. (2016). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments 10^{ème} édition. Paris : Elsevier Health Sciences. 294p.
27. Gazengel, J.-M., Orechioni, A.-M. (2013). « Le préparateur en pharmacie », 2^{ème} édition, Lavoisier, Paris : 1461p.
28. Moumine, M. (2018). Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'une antipyrétique et antalgique : le paralgan. Mémoire master : Génie pharmaceutique. Badji Mokhtar – Annaba : université Badji Mokhtar – Annaba, 5, 6, 7p.
29. Belbacha, S. (2019). « L'eau, validation et qualification d'une unité forme liquide ». Mémoire de Master, Université de Badji Mokhtar-Annaba-Algérie.

30. Lehir, A. (2009) .Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratique de fabrication : Abrèges de pharmacie galénique, Bonne pratiques de fabrication des médicaments.9^{ème} édition. Masson.4p.
31. Le Hir, A., Chaumeil, J.-C.et al. (2016). Pharmacie galénique : Bonne Pratique de Fabrication des médicaments 10^{ème} édition : Elsevier Masson.4p.
32. Aiache, J., Cardot, M., Hoffart, V. (2012). Médicaments et autres produits de santé : Elsevier Masson.
33. Touitou, Y.(2011).Pharmacologie 11^{ème} édition :Elsevier Masson.22,26 ,35p.
34. Michael, N. (2017).Pharmacologie médicale 6^{ème} édition. Paris : De Boeck Suerieur.7p.
35. Vandamme, T .,Rival, Y.,Pabst,C.et al . (2010) « Initiation à la connaissance du médicament » : Lavoisier.26p.
36. Onusid, A. (2003). Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/SIDA. Onusida.
37. Moulin. M et Coquerel .A .2002. Pharmacologie, Connaissance et pratique. Masson 2^{ème} édition. 240p.
38. Dessaigne, A. (2004). Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Paris : Heureuse de France.13p.
39. Le Hir, A., Chaumeil, J.-C.et al. (2016). Pharmacie galénique : Bonne Pratique de Fabrication des médicaments 10e édition : Elsevier Masson.1p.
40. Marieb, E-N.(2005).Anatomie et physiologie humain.6^{ème} édition, adaptation à la 6^{ème} édition Américaine.
41. Datau, G.,Didier,A. L'asthmesévère.(2005) :Collection pathologie,sciences ,formation ,pathologie,science ,formation .Paris :Johan Libbey Eurotext.8p.
42. Bruton, A.,Lewith,G-T. (2005).The buteyko breathing technique far asthma:Arevie complement there Med,13(1):41-B.
43. Garnier, S.,Delamare ,M.(2002).Dictionnaire des termes de médecine .Maloine eds,Paris.
- 44.Cours de pharmacologie association des enseignants de pharmacologie.(1993).Ellipses 3^{ème} édition.
45. Kelly, H-W. (2005).What is new with the Be-agonists:Issues in the management of asthma,the armais of pharmacotherapy ISSN, Volume 39,n°5,pp:931-938.

46. Chabner, L. L., Knollman, B. A., Westfall, C. B., Westfall, D. P. (2011). Agonistes et antagonistes adrénergiques Goodman & Gilman est la base pharmacologique de la thérapeutique. New York: McGraw-Hill, 277-333.
47. . Drut-Grevoz, G., Laubriet, A. (2007). Reconnaissance et preparation de medicaments à l'officine. Paris. Maloine.
48. Adjedj, C-M. (2019). Contrôle de qualité d'une forme galénique liquide sirop salbutamol. Mémoire mastère : Génie de la formulation. Université akkli Mouhamd Oulhadj-Bouira-institut de technologie. 15p.
49. André, M-L. (2015). Les additifs alimentaires. Jouvence Maxi-pratiques.
50. Carlin, A., Debrauwer, L., Desprairies, M., Gros, V., Josèphe, M., Patrick, E., Pierre, F. (2010). La chimie et l'alimentation. Paris : EDP Sciences et L'Actualité Chimique.
51. Multon, J. L., Reynal, B. (2009). Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. Paris: Lavoisier.
52. Pillou, J. F. (2015). Azorubine - Définition. Récupéré sur Santé Médecine - Le journal des femmes: <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/50236-azorubine-definition>.
53. Benzahi, M., Klaai, Z-M. (2018) .Analyse physicochimique et microbiologique de salbutamol. Mémoire mastère bioindustrie, Analyse et contrôle. Frère Mentouri Constantine 1, 13 p.
54. Pharmacopée européenne : 10^{ème} édition.
55. Monographie interne Sidal. 2005.
56. Feinberg, M. (2001). L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutiques. 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier Tec et Doc.
57. Grepic., Agence du médicament. SNIP. Les ateliers nationaux de la qualité. Paris : John Libbey Eurotext, 1998. 15 p.
58. Le Hir, A., Chaumeil, J-C., Brossard, D. (2001). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8^{ème} édition. Paris. Elsevier-Masson.
59. Lambert, R. (2013). L'importance de l'approche qualité mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique. Université de Lorraine. Faculté de Pharmacie.
60. Alexandre, P. (2014). La qualité et ses outils applicatif. Université de Nantes. Faculté de Pharmacie.

61. « The ISO Survey of Management System Standard Certifications ». International Organization for Standardization (ISO), 2014.
62. ISO 9000: 2000. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire.
63. ISO 9001 : 2008. Les exigences du système de management de la qualité. 4^{ème} édition.
64. Boucenane, K. (2018). Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif « Eupnex » . Mémoire de Master Professionnalisant Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle. Frères Mentouri.
65. Pharmacopée européenne. 4^{ème} édition .(2004).
66. (World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, 2007.16-17p.
67. Dominique, B. (2012).Les Bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique 2^{ème} édition : PYS.
- 68..pharmacopée. (2017). - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
- 69."Pharmacopée Européenne".(2014).Université de Paris SUD.
70. (Organisation Mondiale de la Santé, 2000, « Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits », Genève.
71. ..Atoui, S., Midouna, I ."Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique", Mémoire de Fin de Cycle du diplôme Master, Université A.Mira–Bejaia.
72. A. L, C. A, L. C, et L. D, Chimie des médicaments, 1^{ère} édition. Paris: Maloine., 1974.
73. . Bonnet, « Contrôles microbiologiques », thèse, 2007.
74. Pharmacopée européenne 8^{ème} édition.
75. Algérie presse service. (2017).industrie pharmaceutique : l'Algérie « en pole position »pour conquérir le marché africain.
76. Site officiel du groupe SAIDAL :<https://www.saidalgroup.dz/>.
77. Processpropre.fr.
78. Document SAIDAL.

79. Pharmacopée Européenne.(2008).
- 80.Eurosorb. Cuve de stockage 1000 L. (sans date). [photo] sur :<<https://www.google.com/search?q> > (consulté le13/03/2022).
81. Laboratoire CELS. conditionnement et fabrication de flacons (sirop ou drainaire). (sans date). [photo]sur :<<http://www.google.com/search?q> >. (consulte le 13/06/2022) .
82. Tovenà-Pecault, I.(2014). Maîtriser les risques industriels de contamination.Paris:Lavoisier.116p.
83. Mahou, A.(2013-2014). « Validation analytique du test de dissolution de la paroxétine par UV Visible », Mémoire de Master, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah -Fès- Maroc.
84. Henni, N., Benzine Bournia, Y. (2020-2021). Traitement et contrôle qualité de deux types d'eau à usage pharmaceutique : Eau purifiée et eau pour préparations injectables. Mémoire Mastère : bioindustrie analyse et contrôle. Université Frère Mentouri Constantine.
- 85.Pharmacopée européenne 9^{ème} édition.
86. Etiquette du flacon du milieu de culture.
87. Holzinger, STP pharma pratiques – Volumes 14 – N° 1 – Janvier/Février 2004 R.

Annexe

Annexe

Annexe 01 :

Acide sulfurique dilué : A 60 ml d'eau purifiée, on ajoute 5,5 ml d'acide sulfurique, on laisse refroidir et on complète à 100 ml avec le même solvant.

Permanganate de potassium 0,02 M : On dissout 3,2 g de permanganate de potassium dans de l'eau purifiée et on complète à 1000 ml avec le même solvant. On chauffe la solution au bain-marie pendant 1h, puis on laisse refroidir, on filtre et on conserve la solution dans un flacon en verre ambré et à l'abri de la lumière.

Annexe 02 :

Solution de chlorure de potassium à 100 g/l : On dissout 100 g de chlorure de potassium dans 1000 ml d'eau purifiée.

Solution de diphénylamine : On dissout 1 g de diphénylamine dans 1000 ml d'acide sulfurique de 95 % à 97 % (m/m) de H₂SO₄.

Solution d'acide sulfurique exempt d'azote : A 5 ml d'eau on ajoute avec précaution 45 ml d'acide sulfurique exempt d'azote, et on laisse refroidir à 40°C puis on ajoute 8 mg de diphénylbenzidine. La solution est incolore avec un bleu très pale.

Eau exempt de nitrate : A 100 ml d'eau purifiée, on ajoute quelques milligrammes de permanganate de potassium et d'hydroxyde de baryum. On distille en utilisant un appareil pour la détermination d'un intervalle de distillation, puis on élimine les premiers 10 ml et on recueille les 50 ml suivant (Préparé Extemporément).

Solution à 2 mmp de nitrate (NO₃) : On dissout dans de l'eau purifiée une quantité de nitrate de potassium correspondante à 0,815 g de KNO₃, et on complète à 500 ml avec le même solvant. Puis on dilue 1/10 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi. On dilue cette solution au 1/10 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi et on redilue la solution obtenue au 1/5 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi.

Annexe 03 :

Carbonate disodique à 1 % : Une solution de 1% m/v, on dissout exactement 10 g de carbonate disodique dans l'eau et on complète à 1000 ml avec le même solvant.

Annexe 04 :

Acide chlorhydrique 0,1 N : On dilue 8,33 ml d'acide chlorhydrique dans de l'eau et on complète à 1000 ml avec le même solvant.

Annexe 05 :

Solution d'Acétate d'ammonium 0,1 M : On dissout une quantité exactement pesée de 7,708 g d'acétate d'ammonium, dans l'eau purifiée, et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

Annexe 06 :

Tween ou le polysorbate 80 : Est un tensioactif non ionique et un émulsifiant souvent utilisé dans les aliments et les cosmétiques. Ce composé synthétique est un liquide jaune visqueux et soluble dans l'eau.

Annexe 07 :

- **Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7 :**
 - Phosphate mono potassique 3,6 g.
 - Phosphate disodique dihydrate 7,2 g équivalant à 0,067 M de phosphate.
 - Chlorure de sodium 4,3 g.
 - Peptone de viande ou de caséine 1 g.
 - Eau purifiée 1000 ml.
 - Stérilisez à l'autoclave à 121 °C, pendant 15 min.

- **Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja :**
 - Peptone pancréatique de caséine 17 g.
 - Peptone papaique de soja 3 g.
 - Chlorure de sodium 5 g.

- Phosphate di potassique 2,5 g.
 - Glucose monohydrate 2,5 g.
 - Eau purifiée 1000 ml.
 - Ajustez le pH pour qu'il soit de $7,3 \pm 0,2$ à 25 °C après stérilisation.
 - Stérilisez à l'autoclave à 121 °C, pendant 15 min.
- **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja :**
 - Peptone pancréatique de caséine 15 g.
 - Peptone papaique de soja 5 g.
 - Chlorure de sodium 5 g.
 - Gélose 15 g.
 - Eau purifiée 1000 ml.
 - Ajustez le pH pour qu'il soit de $7,3 \pm 0,2$ à 25 °C après stérilisation.
 - Stérilisez à l'autoclave à 121 °C, pendant 15 min.
- **Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé :**
 - Dextrose 40 g.
 - Mélange de peptone peptique de tissu animal et de Peptone pancréatique de caséine 10 g.
 - Gélose 15 g
 - Eau purifiée 1000 ml
 - Ajustez le pH pour qu'il soit de $5,6 \pm 0,2$ à 25 °C après stérilisation.
 - Stérilisez à l'autoclave à 121 °C, pendant 15 min.
- **Milieu liquide de MacConkey :**
 - Hydrolysate pancréatique de gélatine 20 g.
 - Lactose monohydrate 10 g.
 - Bile de bœuf déshydratée 5 g.
 - Pourpre de bromocresol 10 mg.
 - Eau purifiée 1000 ml.
 - Ajustez le pH pour qu'il soit de $7,3 \pm 0,2$ à 25 °C après stérilisation.

- Stérilisez à l'autoclave à 121 °C, pendant 15 min.
- **Milieu gélosé de MacConkey :**
 - Hydrolysate pancréatique de gélatine 17 g.
 - Peptones de viande et de caséine 3 g.
 - Lactose monohydrate 10 g.
 - Chlorure de sodium 5 g.
 - Sels biliaires 1,5 g.
 - Gélose 13,5 g.
 - Rouge neutre 30 mg.
 - Violet cristallin 1 mg.
 - Eau purifiée 1000 ml.
 - Ajustez le pH pour qu'il soit de $7,1 \pm 0,2$ à 25 °C après stérilisation.
 - Stérilisation. Portez à ébullition pendant 1 min en agitant constamment, puis stérilisez à l'autoclave à 121 °C, pendant 15 min.
- **Milieu R2A :**
 - Extrait de levure 0.5 g.
 - Peptone Proteose N°3 0.5 g.
 - Acide caséinés 0.5 g.
 - Dextrose 0.5 g.
 - Amidon soluble 0.5g.
 - Pyruvate de sodium 0.3 g.
 - Dipotassium Phosphate 0.3 g.
 - Magnésium sulfate 0.05 g.
 - Agar 15 g.
 - Ajustez le pH pour qu'il soit de 7.2 ± 0.2 à 25°C.

<p>Nom et Prénom : Bezzaz Amira Slimani Youssra</p>	<p>Date de remise : 22/06/2022</p>
<p>Thème : Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop Antiasthmatique, Broncho-dilatateur. «Salbutamol 2mg/5ml »</p>	
<p>Résumé :</p> <p>Afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique, ce dernier doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté.</p> <p>L'objectif de cette étude consiste en le contrôle physico-chimique et microbiologique du Salbutamol 2mg/5ml produit par l'unité SAIDAL Constantine 2, et ce, dans le but d'établir la conformité de toutes les substances testées avec la norme de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Différentes analyses de contrôle physico-chimiques ont été réalisées pour l'identification et le dosage des molécules du principe actif et des conservateurs par HPLC et par UV-Visible. Les résultats obtenus ont prouvé que notre produit est conforme.</p> <p>Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite juste sur l'eau purifiée et notre produit non obligatoirement stérile. Les résultats obtenus montrent que le nombre de bactéries viables totales, levures et moisissures sont inférieures aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le médicament générique Salbutamol SAIDAL sirop 2mg/5ml est de ce fait, considéré de bonne qualité pharmaceutique.</p>	
<p>Mots clés : Salbutamol, SAIDAL, contrôle qualité, microbiologique, physicochimique, norme.</p>	
<p>Laboratoire : SAIDAL groupe Constantine 2</p>	
<p>Rapporteur : Mme Azzouz Sarah.</p>	<p>MCB.UFM Constantine 1.</p>
<p>Examinatrice 01 : Mme Halmi Sihem.</p>	<p>MCB.UFM Constantine 1.</p>
<p>Examinatrice 02 : Mme Boudoukhani Meriem.</p>	<p>MAB.UFM Constantine 1.</p>