

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 Constantin I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie appliquée

قسم البيولوجيا التطبيقية

## Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences biologiques

**Spécialité :** Biotechnologie et contrôle qualité

Intitulé :

---

**Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament  
forme liquide**

**Salbutamol SAIDAL®**

---

**Présenté par :** HANNACHI Chaima

Le : 19/06/2023

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Mme MILLET Asma

Dr. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur :** Mme MADI Aicha

Dr. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur :** Mme GHERBOUDJ Ouissem

Dr. Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire

2022 – 2023

**REMERCIEMENT**

*En préambule à ce mémoire ; je remercie **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux qui m'a donnée la force et la patience d'accomplir ce travail.*

*Je tiens à remercier et exprimer ma profonde gratitude au chef de département de biologie appliquée **Pr. Noureddine KACEM CHAUCHE** pour sa compétence et sa conscience professionnelle.*

*Qu'elle me soit permis de remercier profondément mon promoteur de mémoire **Dr. MADI Aicha**, MCB à l'université frères **MENTOURI** Constantine 1, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

*Je remercie l'ensemble des membres du jury, **Dr. MILLET Asma** et **Dr. GHERBOUDJ Ouisssem** pour leur engagement et leur dévouement dans l'évaluation de mon mémoire,*

*Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université frères **MENTOURI** Constantine 1 et les intervenants professionnels responsables de ma formation, pour avoir assuré la partie théorique de celle-ci.*

*Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux groupe **SAIDAL** site de production Constantine 2, pour leur excellent accueil et ses aides durant toute la période de stage.*

*A maitres et jury du mémoire ; merci d'avoir accepté de présider cette étude.*

*Soyez assurer de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.*

*Dédicace*

*Je dédie ce mémoire :*

*A ma chère mère ;*

*A mon cher père ;*

*Qui n'ont jamais cessé ; de formuler des prières à mon égard ; de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A mon frère AYMEN ;*

*A ma sœur ASMA ;*

*Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de mes études*

*A mes chères amies ;*

*Pour leur aides et supports dans les moments difficiles*

*A toute ma famille ;*

*Chaima.*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Laboratoire de CQ physico-chimique SAIDAL Constantine site 02. ....	7
<b>Figure 2</b>	Appareil HPLC de type Waters 2695 alliance. ....	9
<b>Figure 3</b>	Spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer (Dotmed). ....	10
<b>Figure 4</b>	Logo du groupe SAIDAL. ....	16
<b>Figure 5</b>	Répartition géographique des unités SAIDAL. ....	17
<b>Figure 6</b>	Unité de production Constantine 1. ....	18
<b>Figure 7</b>	Site de production de Constantine 2. ....	19
<b>Figure 8</b>	Sirop. ....	29
<b>Figure 9</b>	Compte-gouttes avec pipette. ....	30
<b>Figure 10</b>	Solution injectable avec seringue. ....	30
<b>Figure 11</b>	Principales causes de l'asthme. ....	33
<b>Figure 12</b>	Différents états des branches pulmonaire. ....	34
<b>Figure 13</b>	Traitement médicamenteux de l'asthme. ....	34
<b>Figure 14</b>	Sirop Salbutamol SAIDAL® 2mg / 5ml. ....	35
<b>Figure 15</b>	Structure chimique de Salbutamol. ....	36
<b>Figure 16</b>	Structure chimique développé de salbutamol. ....	36
<b>Figure 17</b>	Structure chimique de méthyle parabène. ....	38
<b>Figure 18</b>	Structure chimique d'Éthyle parabène. ....	38
<b>Figure 19</b>	Structure chimique de saccharose. ....	39
<b>Figure 20</b>	Structure chimique de rouge Azorubine. ....	39
<b>Figure 21</b>	Structure chimique de l'acide citrique monohydrate. ....	40
<b>Figure 22</b>	Structure chimique de l'éthanol. ....	40
<b>Figure 23</b>	Micro-ionisation du salbutamol. ....	41
<b>Figure 24</b>	Chambre de pesée. ....	44
<b>Figure 25</b>	Cuves de préparations SAIDAL Constantine – 2. ....	45
<b>Figure 26</b>	Modèle d'un agitateur magnétique nettoyeur. ....	45
<b>Figure 27</b>	Filtre a cartouche de code 7. ....	47
<b>Figure 28</b>	Souffleuse des flacons SAIDAL Constantine – 2. ....	48
<b>Figure 29</b>	Remplisseuse des flacons SAIDAL Constantine – 2. ....	48
<b>Figure 30</b>	Ligne de remplissage et de sertissage. ....	49
<b>Figure 31</b>	Etiquetage du flacon. ....	49

<b>Figure 32</b>	Notice du sirop Salbutamol. ....	50
<b>Figure 33</b>	Etui du sirop Salbutamol. ....	50
<b>Figure 34</b>	Stockage de produit fini. ....	51
<b>Figure 35</b>	Etiquette carton. ....	51
<b>Figure 36</b>	pH mètre METLER TOLEDO. ....	52
<b>Figure 37</b>	Conductimètre Seven compact METLER TOLEDO. ....	53
<b>Figure 38</b>	HCL 0,1N. ....	58
<b>Figure 39</b>	Solution standard. ....	59
<b>Figure 40</b>	Solution essai. ....	59
<b>Figure 41</b>	Phase chloroformiques. ....	59
<b>Figure 42</b>	Récupération des phases aqueuse ....	60
<b>Figure 43</b>	Dilution des solutions final. ....	60
<b>Figure 44</b>	Plant de travail d'une haute à flux laminaire. ....	62
<b>Figure 45</b>	Chromatogramme des 5 standard du Salbutamol sulfate. ....	70
<b>Figure 46</b>	Chromatogramme des injections essais de Salbutamol sulfate. ....	70
<b>Figure 47</b>	Résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifiée. ....	73

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Matières première du sirop.....	36
<b>Tableau 2</b>	Identification de principe actif Salbutamol sulfate. ....	37
<b>Tableau 3</b>	Température et exigences de conductivité .....	53
<b>Tableau 4</b>	Mode opératoire pour le dosage du PA par HPLC. ....	56
<b>Tableau 5</b>	Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour les standards.....	57
<b>Tableau 6</b>	Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour les essais. ....	57
<b>Tableau 7</b>	Mode opératoire de recherche de E. Coli et Salmonelle. ....	64
<b>Tableau 8</b>	Résultat d’analyses physico-chimiques de l’eau purifiée.....	67
<b>Tableau 9</b>	Résultat d’analyse physico-chimique de produit fini.....	68
<b>Tableau 10</b>	Résultats moyennes et écart types des Tr, surface et concentration. ....	71
<b>Tableau 11</b>	Absorbances des standards et des essais des conservateurs par UV-Vis. ....	72
<b>Tableau 12</b>	Résultat d’analyse microbiologique de l’eau purifiée.....	73
<b>Tableau 13</b>	Résultat d’analyse microbiologique de produit fini. ....	73

## Liste des abréviations

**AC** : Article de conditionnement.

**AMM** : Autorité de la mise en Marché.

**BPF** : Bonne Pratique de Fabrication.

**BPL** : Bonne Pratique de Laboratoire.

**CQ** : Contrôle qualité.

**DDF** : Date de fabrication.

**DDP** : Date de péremption.

**DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux.

**DMLT** : Dénombrement des Moisissures et Levures Totaux.

**HPLC** : Chromatographie Liquide Haute performance.

**IM** : Voie intramusculaire.

**ISO** : Organisation International de Normalisation.

**MP** : Matière Première.

**OMS** : Organisation Mondiale de la santé.

**pH** : Potentiel Hydrogène.

**PA** : Principe Actif.

**R2A** : Reasoner's 2A agar

**SC** : Sous Cutané.

**TSA** : Gélose aux peptones de caséine et de soja.

**Tr** : Temps de Rétention.

**TSB** : Bouillon aux peptones de caséine et de soja.

**UV/Vis** : Ultraviolet Visible.

**µl** : microlitre.

**µS/cm** : Micro Siemens par Centimètre.

**λ** : Largeur d'onde.

**IV** : Voie intraveineuse.

## *Résumé*

La fabrication et le contrôle qualité des médicaments jouent un rôle essentiel tout au long du processus de production pharmaceutique, et dans le but d'assurer une action thérapeutique cohérente et constante, un produit pharmaceutique doit répondre à cinq exigences essentielles : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté.

Cette étude vise à effectuer des contrôles physico-chimiques et microbiologiques sur le Salbutamol 2mg/5ml produit par l'unité SAIDAL Constantine 2 afin de vérifier sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 9ème édition.

Des analyses physico-chimique ont été effectuées pour identifier et quantifier les molécules du principe actif, les conservateurs, ainsi que pour évaluer la qualité de l'eau purifiée. Ces analyses utilisent des techniques telles que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie UV-Visible, ainsi que d'autres méthodes appropriées. Les résultats obtenus démontrent la conformité de notre produit aux normes requises.

Par ailleurs, une analyse microbiologique a été effectuée aussi sur le sirop ainsi que l'eau purifiée utilisée dans la fabrication. Les résultats de cette analyse indiquent que le nombre de bactéries viables totales, de levures et de moisissures est inférieur aux limites fixées par la pharmacopée européenne, 9ème édition.

En conclusion, le médicament générique Salbutamol SAIDAL sirop 2mg/5ml est considéré comme étant de bonne qualité pharmaceutique, puisque toutes les substances testées sont conformes aux normes établies.

### **Mots clés :**

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

## *Abstract*

The process of manufacture and quality control of medical products have a crucial role throughout the pharmaceutical production process, for ensuring the efficacy of the therapeutic action, So that a pharmaceutical product must response five important requirements; efficacy, purity, identity and safety.

This study focused on conducting physicochemical and microbiological assays on Salbutamol 2mg/5ml produced by SAIDAL Constantine 2 unity to verify its conformity with the standards set by the European pharmacopeia 9th edition.

Physicochemical analyses performed to identify and quantify the molecules of the active ingredient, preservatives, and evaluated the quality of purified water. Techniques such as a high-performance liquid Chromatography (HPLC), UV-Visibl Spectrophotometry, and other appropriate methods were used for these analyses. The results confirmed that the product meets the required standards.

Additionally, a microbiological analysis also performed on the syrup and the purified water used in the production. The obtained results, show that the total viable bacteria, yeast and mold counts are within the limits defined by the European pharmacopeia 9th edition.

In conclusion, the generic Salbutamol SAIDAL syrup 2mg/5ml considered as a high pharmaceutical conform product to the established standards.

### **Keywords:**

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

## المخلص

تشكل عمليتي تصنيع ومراقبة جودة الأدوية محورا أساسيا على مدار عملية الإنتاج الصيدلاني ومن أجل ضمان تأثير علاجي فعال، يجب أن يستوفي المنتج الصيدلاني خمسة متطلبات أساسية متمثلة في الجودة، الفعالية، النقاء، الصفة والسلامة. تهدف هذه الدراسة الى إجراء اختبارات فيزيائية وكيميائية وميكروبيولوجية على دواء سالبوتامول 2مغ/5مل الذي تنتجه وحدة انتاج الدواء صيدال قسنطينة 2 للتحقق من امتثاله مع معايير دستور الأدوية الأوروبية "الإصدار التاسع". أجريت تحاليل فيزيائية وكيميائية لتحديد وقياس جزيئات المكون النشط والمواد الحافظة وكذلك تقييم جودة الماء المنقى. اتبعت هذه التحاليل تقنيات متقدمة مثل الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء ( HPLC ) والأشعة فوق البنفسجية المرئية بالإضافة الى طرق أخرى مناسبة.

النتائج المتحصل عليها تؤكد مطابقة المنتج مع معايير دستور الأدوية الأوروبي "الإصدار التاسع".

علاوة على ذلك، تم أيضا إجراء تحليل ميكروبيولوجي على الماء المنقى الذي يدخل في عملية التصنيع.

تظهر النتائج المتحصل عليها في هذا التحليل الى أن اجمالي عدد البكتيريا والخمائر والفطريات الحية أقل من المعايير المنصوص عليها من قبل دستور الأدوية الأوروبي "الإصدار التاسع".

ختاما، يعد دواء سالبوتامول صيدال 2مغ/5مل ذو جودة عالية، حيث أن جميع المواد المختبرة تتوافق مع المعايير المعمول بها.

### الكلمات المفتاحية:

مراقبة الجودة، ميكروبيولوجية، فيزيائية، كيميائية، معيار، سالبوتامول، صيدال.

# Table des matières

<b>Remerciement.....</b>	
<b>Dédicace.....</b>	
<b>Liste des figures.....</b>	
<b>Liste des tableaux.....</b>	
<b>Liste des schémas.....</b>	
<b>Liste des abréviations.....</b>	
<b>Résumé.....</b>	
<b>Abstract.....</b>	
<b>المخلص.....</b>	
<b>Introduction générale.....</b>	

## Partie I synthèse bibliographique

### Chapitre 01 Contrôle qualité des médicaments

1. Introduction .....	5
2. Définition de la qualité.....	5
2.1. Contrôle qualité.....	5
2.2. Objectif de contrôle qualité.....	5
2.3. Assurance qualité .....	6
2.4. Objectif de l'assurance qualité .....	6
3. Règle des 5M.....	6
4. Types de contrôle qualité .....	7
4.1. Contrôle qualité physico-chimique .....	7
4.1.1. Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695).....	8
4.1.2. Objectif de l'HPLC dans le contrôle qualité .....	8
4.1.3. Spectrophotomètre UV visible (Perkin Elmer) .....	9
4.1.4. Objectif de UV-VIS dans le contrôle qualité .....	10
4.2. Contrôle qualité microbiologique .....	11
4.2.1. Tests microbiologiques utilisés .....	11
5. Références de la qualité d'un médicament.....	12
5.1. Pharmacopée .....	12

5.2. Norme ISO.....	13
5.3. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	13
5.4. Bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	14
5.5. Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	14

## **Chapitre 02 Présentation du groupe SAIDAL**

1. Introduction .....	15
2. Historique du groupe SAIDAL .....	15
3. Présentation des filiales .....	16
3.1. Filiale ANTIBIOTICAL (Médéa) .....	16
3.2. Filiale PHARMA.....	16
3.3. Filiale BIOTIC .....	16
4. Organisation du groupe .....	17
4.1. Sites de production .....	17
4.2. Centre de distribution .....	18
5. Présentation du Gué Constantine .....	19
6. Capacités de production .....	19
7. Gamme SAIDAL .....	20

## **Chapitre 03 Généralités sur les médicaments**

1. Introduction à la pharmacologie .....	21
1.1 Pharmacocinétique .....	21
1.2 Pharmacodynamie .....	21
1.3 Pharmacovigilance .....	22
2 Définition du médicament .....	22
3. Types des m médicaments .....	22
3.2 Médicaments officinaux .....	22
3.2 Médicaments magistraux .....	22
3.3 Préparations hospitalières .....	22
4. Dénomination des médicaments .....	23
4.1. Dénomination scientifique ou chimique .....	23
4.2. Dénomination commune internationale (DCI).....	23
4.3. Dénomination commerciale ou spéciale .....	23
5. Classification des médicaments .....	23
6. Composition d'un médicament .....	24

6.1. Principe actif .....	24
6.2. Excipients .....	24
7. Catégorie des médicaments .....	25
8. Processus de fabrication des médicaments .....	26
9. Formes pharmaceutiques des médicaments .....	26
9.1. Formes semi solides .....	26
9.1.1. Pommades .....	26
9.1.2. Crèmes .....	27
9.1.3. Gels .....	27
9.2. Formes solides .....	27
9.2.1. Comprimés .....	27
9.2.2. Gélules (capsules).....	28
9.2.3. Poudres .....	28
9.3. Formes liquides .....	28
9.3.1. Sirops .....	29
9.3.2. Suspensions .....	29
9.3.3. Solutions .....	29
9.3.4. Gouttes .....	30
9.3.5. Injectables .....	30
10. Vois d'administration des médicaments .....	30
10.1. Voie orale.....	31
10.2. Voies Transmuqueuses .....	31
10.2.1. Voie rectale .....	31
10.2.2. Voie nasale .....	31
10.2.3. Voie oculaire .....	31
10.3. Voie parentérale ou voie injectable .....	32
10.3.1. Voie intraveineuse-IV .....	32
10.3.2 Voie intramusculaire-IM .....	32
10.3.2 Voie sous-cutanée-SC .....	32

## **Chapitre 03 Présentation du générique Salbutamol**

1. Introduction .....	33
2. Aspect physiopathologique de l'asthme .....	33
2. 1. Causes.....	33
2.2. Symptômes .....	33
2.3. Prévention .....	34

2.4. Médicaments antiasthmatiques .....	34
3. Forme et voie d'administration de salbutamol.....	35
4. Identification du Salbutamol SAIDAL® 2mg / 5ml .....	35
5. Structure et activité de salbutamol .....	35
6. Composition de sirop Salbutamol .....	36
6.1. Principe actif .....	37
6.2. Excipients .....	37
6.2.1. Méthyle parabène (Nipagine).....	37
6.2.2. Éthyle parabène .....	38
6.2.3. Saccharose.....	38
6.2.4. Rouge azorubine .....	39
6.2.5. Acide citrique monohydrate .....	39
6.2.6. Éthanol 96% .....	40
6.2.7. Essence de cerise .....	40
7. Étude sur la stabilité et la perméabilité de Salbutamol en fonction du pH.....	40

## **Partie 02 Matériel et méthodes**

### **Chapitre 01 Fabrication du sirop**

1.Processus de fabrication préliminaire du sirop .....	43
1.1 Vérification de la conformité des matières premières .....	43
1.2. Ordonnancement .....	44
1.3. Pesée des matières premières .....	44
2. Processus de formulation de sirop Salbutamol SAIDAL® .....	44
2.1. Dissolution principe actif.....	44
2.2. Addition des Conservateurs et de l'Arome .....	45
2.3. Coloration .....	46
2.4. Prélèvement des échantillons .....	46
2.5. Filtration .....	47
2.6. Conditionnement .....	47
2.6.1. Conditionnement primaire .....	47
2.6.2. Conditionnement secondaire.....	49

### **Chapitre 02 Contrôle qualité**

1. Analyse physico-chimique .....	52
1.1. Analyse de l'eau purifiée .....	52

1.2. Analyse de sirop Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml .....	55
1.3. Dosage et identification du PA .....	55
1.4. Dosage et identification des conservateurs .....	58
2. Analyse microbiologique .....	61
2.1. Analyse de l'eau purifiée .....	61
2.2. Méthode filtration sur membrane .....	61
2.3. Analyse de sirop Salbutamol SAIDAL ® .....	63
2.4. Méthode .....	63
2.4.1. Dénombrement des germes aérobie totaux (DGAT) .....	63
2.4.2. Dénombrement des levures et moisissures totaux (DMLT).....	64
2.4.3. Recherche de <i>E. Coli</i> et <i>salmonelle</i> .....	64

### **Partie 03 Résultats et discussion**

1. Résultat de l'analyse physico-chimique .....	67
1.1. Résultat d'analyse de l'eau purifié .....	67
1.2. Résultat d'analyse de sirop Salbutamol SAIDAL® 2mg / 5ml.....	68
1.2.1. Dosage et identification du principe actif .....	70
1.2.2. Dosage et identification des conservateurs .....	72
2. Résultat d'analyse microbiologique.....	72
2.1. Résultat de l'analyse de l'eau purifiée.....	72
2.2. Résultats d'analyse de produit fini .....	73
<i>Conclusion</i> .....	74

# *Introduction générale*

## Introduction générale

---

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique joue un rôle primordial dans les systèmes de santé en fournissant une gamme de services et d'entreprises, tant publics que privés, qui travaillent à la découverte, au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments pour améliorer la santé humaine et animale.

Les produits pharmaceutiques, indépendamment de leur forme, de leur processus de fabrication, de leur formulation et de leur voie d'administration, doivent respecter les normes de sécurité, de qualité, d'efficacité et de stabilité pour garantir leur utilisation sans risque pour les patients. L'industrie pharmaceutique doit élaborer ses productions dans des conditions appropriées, et les distribuer dans le monde entier.

L'assurance qualité est un élément clé de la conception des médicaments et assure une coordination efficace pour qu'ils respectent les normes requises.

La fiabilité de la qualité des médicaments et leur conformité aux exigences légales sont des éléments essentiels notamment pour la productivité de l'industrie pharmaceutique. Les conditions complémentaires telles que la qualité, l'efficacité et sont étroitement liées et définissent la qualité des médicaments dans son ensemble. Des contrôles doivent être effectués sur diverses matières premières, sur le produit en cours de fabrication et sur le produit fini pour vérifier leur conformité aux normes évoquées dans les pharmacopées.

La société SAIDAL est le principal acteur du marché des médicaments en Afrique du Nord en Algérie en raison de ses ressources humaines importantes et de son équipement.

Cette étude consiste à décrire les activités réalisées lors d'un stage pratique effectué entre mars et mai de l'année en cours dans l'unité de fabrication Salbutamol-SAIDAL à Constantine. Elle rapporte le processus de fabrication du médicament et à effectuer des analyses de contrôle qualité sur les matières premières et le médicament final, en se référant aux normes internationales.

Ce mémoire porte sur le Salbutamol-SAIDAL®2 en sirop, un médicament bronchodilatateur et antiasthmatique. Il est divisé en trois parties distinctes. La première partie est composée quatre chapitres dont le premier chapitre propose une étude générale sur le contrôle qualité des médicaments, les types de contrôle qualité et les normes exigences. Le deuxième chapitre décrit le groupe SAIDAL. Le troisième chapitre fournit des informations générales sur les médicaments, leur classification, voie d'administration etc. Le quatrième chapitre porte sur la présentation du générique Salbutamol et leur composition.

## **Introduction générale**

---

La deuxième partie du mémoire est consacrée à la partie pratique et se compose également de deux chapitres. Le premier chapitre se concentre sur les méthodes et les équipements utilisés lors de la fabrication et le contrôle qualité du sirop ainsi que le contrôle qualité de l'eau purifié, tandis que le deuxième chapitre présente les résultats obtenus et les discussions sur la comparaison des résultats d'analyse avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

Enfin, le mémoire se conclut par une synthèse des résultats et une conclusion générale.

*Partie 1*  
*Synthèse bibliographique*

## **1. Introduction**

Le contrôle qualité des médicaments est essentielle pour garantir leur efficacité, leur sécurité et leur fiabilité pour les patients. Les médicaments de qualité inférieure peuvent mettre en danger la vie des patients et avoir des conséquences néfastes sur la santé publique. Par conséquent, les autorités réglementaires mettent en place des normes et des exigences strictes pour se contrôler, depuis la fabrication jusqu'à leur distribution et leur utilisation. Les fabricants des médicaments doivent respecter ces normes rigoureuses pour s'assurer que leurs produits sont conformes et répondent aux besoins des patients.

## **2. Définition de la qualité**

Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites [1].

La qualité peut être évaluée en fonction de divers critères tels que la performance, la fiabilité, la durabilité, la sécurité, l'efficacité, la conformité aux normes, les coûts, etc. L'évaluation de la qualité peut être effectuée à différents niveaux tels que le niveau du produit, le niveau du processus, le niveau du système de gestion de la qualité, etc. [2]

### **2.1. Contrôle qualité**

Dans le contexte de la production de médicaments, le contrôle qualité comprend un ensemble d'activités visant à garantir que les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finis répondent aux normes de qualité requises [3]. Les activités de contrôle qualité peuvent inclure des analyses physico-chimique et microbiologiques. Les résultats du contrôle qualité sont utilisés pour décider si les produits peuvent être approuvés pour la distribution ou s'ils doivent être rejetés ou soumis à une action corrective pour améliorer leur qualité.

### **2.2. Objectif de contrôle qualité**

Le contrôle qualité a pour objectif d'assurer que les produits ou services d'une entreprise respectent les normes de qualité établies par celle-ci ou par des réglementations spécifiques. Cette démarche permet d'identifier les éventuels défauts ou erreurs dans les produits ou les services avant leur mise sur le marché, afin d'assurer la satisfaction des clients et de préserver la réputation de l'entreprise [4].

### 2.3. Assurance qualité

Dans le contexte de la production des médicaments, l'assurance qualité englobe l'ensemble du processus depuis l'approvisionnement des substances pharmaceutiques jusqu'à la transformation en un produit final disponible pour le consommateur [5]. Ce système est mis en place par une entreprise pour assurer directement la qualité des médicaments, ainsi que pour garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui ont une influence sur la qualité des médicaments [6].

### 2.4. Objectif de l'assurance qualité

L'objectif de l'assurance qualité est d'assurer que les produits répondent aux exigences de qualité et de sécurité, tout en respectant les réglementations en vigueur. Les résultats des activités d'assurance qualité sont utilisés pour améliorer la qualité des produits, prévenir les non-conformités et les rappels de produits, ainsi que pour garantir la satisfaction des clients [7].

## 3. Règle des 5M

Méthode d'analyse qui a pour objectif de rechercher les différentes causes possibles d'un problème. En effet, elle permet d'identifier la cause racine d'un dysfonctionnement.

Les 5M représentent cinq catégories de facteurs dans le processus de production : main-d'œuvre, matériaux, machines et milieu [8].

Voici une description plus détaillée de chaque catégorie :

- ❖ **Main-d'œuvre** : il concerne tous les individus qui sont liés de près ou de loin au projet étudié. Cela comprend leurs compétences, leur niveau de connaissance, leur motivation, leur capacité à influencer, l'effectif du personnel, le niveau de coordination, ainsi que l'organisation des équipes [9].
- ❖ **Matière** : il s'agit des matières premières, des composants, des pièces ou des produits utilisés dans le processus de production ou de réalisation. Cela inclut leur qualité, leur conformité aux spécifications, leur disponibilité, etc. [9].
- ❖ **Matériel** : cette liste regroupe les causes potentielles qui peuvent être attribuées aux supports techniques et aux produits utilisés, tels que les machines, les outils, les équipements. Elle inclut des aspects tels que leur capacité, leur âge, leur nombre ainsi que leur maintenance [10].
- ❖ **Méthodes** : se réfère aux procédures, aux instructions, aux normes et aux règles utilisées pour réaliser le processus de production. Les problèmes liés aux méthodes peuvent

inclure des problèmes de qualité de la documentation, des erreurs de communication, ou des problèmes de mise en œuvre [10].

- ❖ **Milieu** : se réfère à l'environnement de travail, y compris les conditions physiques telles que la température, l'humidité et l'éclairage, ainsi que les facteurs sociaux et culturels tels que les attitudes et les croyances [10].

## **4. Types de control qualité**

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matière premières jusqu'à la libération de produits finis. Ce contrôle qualité concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique [11].

### **4.1. Control qualité physico-chimique**

Le contrôle qualité physico-chimique est une méthode utilisée pour vérifier que les matières premières, les produits semi-finis et finis répondent aux spécifications physiques et chimiques requises.

Les tests physico-chimiques incluent la mesure de :

- ✓ Densité,
- ✓ Viscosité,
- ✓ pH,
- ✓ Conductivité électrique,
- ✓ Couleur,
- ✓ Texture et de l'odeur.

Il d'autres tests physico-chimiques peuvent inclure la titration, la chromatographie et la spectrophotométrie.



**Figure 1** Laboratoire de CQ physico-chimique SAIDAL Constantine site 02.

#### 4.1.1. Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695)

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique d'analyse très utilisée en chimie, en biologie et dans d'autres domaines scientifiques pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un échantillon.

Les composants de l'échantillon sont dissous dans la phase mobile, qui est pompée à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire. Les différents composants de l'échantillon interagissent différemment avec la phase stationnaire, ce qui entraîne leur séparation dans le temps et leur détection par un détecteur approprié [12].

L'HPLC est une technique très puissante qui permet l'analyse de molécules de petite à grande taille avec une grande précision et sensibilité. Elle peut être utilisée pour des applications très diverses telles que l'analyse des médicaments, la recherche en biologie, l'analyse de l'environnement et de l'alimentation, etc. [13].

Cependant, cette technique nécessite un équipement spécialisé et une formation spécifique pour son utilisation et son interprétation des résultats. Les méthodes d'HPLC doivent être validées selon les normes en vigueur pour garantir la qualité des résultats [14].

#### 4.1.2. Objectif de l'HPLC dans le contrôle qualité

Voici quelques-uns des principaux objectifs de l'utilisation de l'HPLC dans le contrôle qualité

- ✓ **Contrôler la pureté et la qualité des ingrédients actifs** dans une formulation pharmaceutique. Cette technique permet également de détecter et quantifier les impuretés qui peuvent affecter la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit [15].
- ✓ **Déterminer la quantité des ingrédients actifs** : elle est utilisée pour quantifier la quantité des ingrédients actifs dans une formulation pharmaceutique. Cette information est cruciale pour garantir que la dose thérapeutique prescrite est correctement délivrée au patient.
- ✓ **Déterminer la stabilité du produit** : utilisée pour mesurer la stabilité des produits pharmaceutiques au fil du temps. Cette technique permet de détecter les changements dans la composition du produit qui peuvent affecter sa qualité, son efficacité et sa sécurité [16].
- ✓ **Contrôler la qualité des excipients** : utilisée pour mesurer la pureté et la quantité des excipients utilisés dans une formulation pharmaceutique. Les excipients sont des

ingrédients qui ne sont pas des ingrédients actifs, mais qui sont ajoutés à une formulation pour améliorer sa stabilité, sa viscosité ou sa biodisponibilité.

- ✓ **Contrôler la qualité des produits finis** : utilisée pour contrôler la qualité des produits finis avant leur distribution. Cette technique permet de s'assurer que les produits répondent aux normes de qualité requises avant d'être mis sur le marché.



**Figure 2** Appareil HPLC de type Waters 2695 alliance.

#### 4.1.3. Spectrophotomètre UV visible (Perkin Elmer)

La spectrophotomètre UV-visible est une technique d'analyse optique largement utilisée pour déterminer la concentration d'un échantillon en fonction de son absorption ou de sa transmission de lumière dans le spectre UV-visible. Cette technique est couramment utilisée en chimie analytique pour mesurer la concentration de composés organiques et inorganiques, tels que les acides aminés, les peptides, les protéines, les vitamines, les oligonucléotides, les acides nucléiques, les ions métalliques, etc. [17].

Le principe du spectrophotomètre UV-visible repose sur la mesure de la quantité de lumière absorbée par un échantillon à une longueur d'onde donnée. Un faisceau de lumière UV ou visible traverse l'échantillon et la quantité de lumière absorbée est mesurée par un détecteur. La quantité d'absorption de la lumière est ensuite convertie en concentration de l'échantillon à l'aide d'une courbe d'étalonnage, qui est générée en mesurant la quantité d'absorption de plusieurs solutions standard de concentration connue [18].

Le spectrophotomètre UV-visible est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour contrôler la qualité des médicaments, notamment pour mesurer la quantité de principe actif dans un produit fini. Il est également utilisé dans d'autres industries telles que la biotechnologie, la cosmétique et l'agroalimentaire.

#### 4.1.4. Objectif de UV-VIS dans le contrôle qualité

Les applications les plus courantes de la spectrophotométrie UV-VIS dans le contrôle qualité des médicaments incluent :

- ✓ **Détermination de la concentration des principes actifs** : La spectrophotométrie UV-VIS est utilisée pour mesurer la concentration des principes actifs dans les formulations médicamenteuses. Cette méthode est basée sur la capacité des molécules de principes actifs d'absorber la lumière UV ou visible à des longueurs d'onde spécifiques. En mesurant l'absorption de la lumière par une solution contenant le principe actif, la concentration peut être déterminée en utilisant une courbe d'étalonnage préalablement établie [19].
- ✓ **Détection des impuretés** : utilisée pour détecter les impuretés dans les produits pharmaceutiques. Les impuretés peuvent être des produits de dégradation du principe actif, des impuretés de synthèse ou des contaminants environnementaux [20].
- ✓ **Contrôle de la pureté** : utilisée pour mesurer la pureté des produits pharmaceutiques. La pureté peut être affectée par la présence d'impuretés ou de produits de dégradation. En mesurant l'absorption de la lumière à différentes longueurs d'onde, la pureté d'un échantillon peut être déterminée [20].
- ✓ **Analyse de la dissolution** : cette méthode est utilisée pour mesurer la vitesse à laquelle un principe actif se dissout dans l'estomac et l'intestin grêle. En mesurant l'absorption de la lumière à différentes longueurs d'onde, la quantité de principe actif dissous peut être déterminée [20].

En somme, la spectrophotométrie UV-VIS est une technique d'analyse largement utilisée dans le contrôle qualité des médicaments en raison de sa simplicité, sa rapidité et sa précision.



**Figure 3** Spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer (Dotmed).

## 4.2. Control qualité microbiologique

Le contrôle qualité microbiologique des médicaments est une étape essentielle du processus de fabrication pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Le contrôle microbiologique est effectué pour détecter la présence de micro-organismes pathogènes et pour surveiller l'environnement de fabrication afin de minimiser le risque de contamination [21].

### 4.2.1. Tests microbiologiques utilisés

- **Test de stérilité** : méthode utilisée dans le contrôle qualité des produits pharmaceutiques pour s'assurer qu'ils ne contiennent aucun microorganisme viable. Cette méthode est basée sur la culture de l'échantillon sur un milieu de culture approprié pour détecter la présence des micro-organismes [22]. Les résultats doivent être interprétés selon des critères précis afin de déterminer la stérilité du produit. Des normes spécifiques sont établies pour les tests de stérilité par les autorités réglementaires.
- **Test de toxicité des conservateurs** : L'objectif de ce test est de déterminer la concentration maximale d'un conservateur pouvant être utilisée dans un produit pharmaceutique sans causer de toxicité pour les patients [22]. Le test est effectué sur des cellules cultivées en laboratoire afin de mesurer leur viabilité en présence de différentes concentrations de conservateurs [22]. Les résultats du test sont utilisés pour déterminer la concentration optimale de conservateur à utiliser dans le produit pharmaceutique.
- **Test de pyrogènes** : une analyse effectuée dans le cadre du contrôle qualité des médicaments. Son objectif est de détecter la présence de substances pyrogènes, c'est-à-dire des substances qui peuvent causer de la fièvre chez les patients, dans les produits pharmaceutiques avant leur utilisation [22]. Le test est réalisé en utilisant des lapins ou d'autres animaux pour évaluer la réponse de leur corps à l'injection de la substance testée. L'objectif est de s'assurer que les produits pharmaceutiques ne contiennent pas de substances pyrogènes qui pourraient causer des effets indésirables chez les patients.
- **Test d'endotoxines bactériennes** : Les endotoxines bactériennes sont des composés toxiques libérés par les bactéries lorsqu'elles meurent ou se divisent. Ces toxines peuvent provoquer une réaction inflammatoire chez les humains, les animaux et les plantes, ce qui peut entraîner des problèmes de santé graves. Les tests d'endotoxines bactériennes sont utilisés dans le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques pour

s'assurer que les niveaux d'endotoxines sont conformes aux normes réglementaires. L'objectif de ces tests est donc de garantir que les produits pharmaceutiques sont sûrs et ne présentent pas de risque pour la santé humaine ou animale [23].

## 5. Références de la qualité d'un médicament

### 5.1. Pharmacopée

La pharmacopée est un recueil de normes et de spécifications techniques pour les médicaments et autres produits de santé. La pharmacopée définit des normes pour les matières premières, les procédés de fabrication, les produits finis, les méthodes d'analyse et les critères de qualité. Ces normes sont régulièrement mises à jour pour refléter les dernières avancées scientifiques et technologiques. Les médicaments et les produits de santé qui sont conformes aux normes de la pharmacopée sont considérés comme étant de qualité pharmaceutique, ce qui est essentiel pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits de santé pour les patients [17].

Ils sont généralement édités par des organismes gouvernementaux ou des associations professionnelles pour garantir :

- ✓ La qualité.
- ✓ La sécurité.
- ✓ L'efficacité des médicaments.

Les normes de la pharmacopée comprennent des spécifications pour les ingrédients actifs, les excipients, les méthodes d'essai et les critères de qualité pour les formes galéniques finales, telles que les comprimés, les capsules et les solutions injectables [17].

Le contrôle du Salbutamol SAIDAL® est mené à l'exigence de la pharmacopée européenne.

- **Pharmacopée européenne (Ph. EUR.)**

La pharmacopée européenne est un ouvrage réglementaire conçu spécifiquement pour les professionnels de la santé. Il joue un rôle essentiel dans le domaine de la qualité et du contrôle des médicaments en Europe. En effet, il fournit des directives précises et exhaustives concernant les critères de pureté des matières premières et des préparations utilisées dans la fabrication des médicaments, ainsi que les méthodes d'analyse requises pour garantir leur conformité. L'ensemble de ces critères essentiels pour assurer une qualité optimale est présenté sous forme de monographies dans la pharmacopée européenne [17].

## 5.2. Norme ISO

La norme ISO est un ensemble de normes internationales qui définissent les exigences en matière de qualité, de sécurité, de fiabilité et de performances des produits et des services [40].

Les normes ISO couvrent un large éventail de domaines, y compris :

- ❖ La gestion de la qualité.
- ❖ La gestion environnementale.
- ❖ La sécurité alimentaire.
- ❖ La technologie de l'information.
- ❖ Les normes de fabrication.
- ❖ La responsabilité sociale des entreprises, et bien d'autres encore.

Il existe plusieurs systèmes de normes ISO applicables à l'industrie pharmaceutique, notamment

- **ISO 9001 :2015 - Systèmes de gestion de la qualité** : cette norme spécifie les exigences pour un système de gestion de la qualité qui peut être utilisé dans toutes les organisations, y compris dans l'industrie pharmaceutique [41].
- **ISO 31000 :2018 - Management du risque** : cette norme spécifie les principes et les lignes directrices pour le management du risque dans toutes les organisations, y compris dans l'industrie pharmaceutique [43].

Il convient de noter que d'autres normes ISO peuvent également être pertinentes pour l'industrie pharmaceutique en fonction des besoins spécifiques de chaque organisation.

## 5.3. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques [44].

Les principaux objectifs des BPL sont les suivants :

- ✓ Garantir la qualité et la fiabilité des données générées lors des essais non cliniques.
- ✓ Assurer la protection des sujets d'étude et du personnel impliqué dans les essais.
- ✓ Promouvoir la transparence et la traçabilité des données générées lors des essais non cliniques.
- ✓ Faciliter la reconnaissance internationale des données générées lors des essais non cliniques.

#### **5.4. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont des normes internationales de qualité qui sont appliquées dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que dans d'autres industries telles que l'alimentaire et les dispositifs médicaux. Les BPF sont des exigences réglementaires qui définissent les normes minimales que les fabricants doivent respecter pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits [39].

Les principaux objectifs des BPF sont les suivants :

- ✓ Garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits finis.
- ✓ Réduire les risques de contamination, d'erreur de fabrication et de malfaçon.
- ✓ Assurer la traçabilité des produits tout au long du processus de fabrication, de la réception des matières premières jusqu'à la distribution des produits finis.
- ✓ Éviter les faux positifs et les faux négatifs dans les résultats de tests de contrôle qualité.

#### **5.5. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est une procédure réglementaire qui permet la mise sur le marché d'un médicament ou d'un produit de santé.

La demande d'AMM est déposée par le fabricant du produit et doit contenir des informations détaillées sur la composition, la fabrication, la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité du produit. Cette demande doit être accompagnée de données d'essais cliniques et non cliniques ainsi que d'une analyse des bénéfices et des risques du produit [39].

## **1. Introduction**

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique clé qui s'occupe de la recherche, du développement, de la production et de la distribution de médicaments pour prévenir, traiter et guérir diverses maladies. Cette industrie est essentielle pour le bien-être et la santé de la population mondiale, offrant une large gamme de médicaments pour traiter diverses conditions médicales.

Les entreprises pharmaceutiques investissent considérablement dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments, qui peuvent nécessiter plusieurs années d'essais cliniques avant d'être approuvés et commercialisés. Les processus de production de médicaments sont également strictement réglementés pour garantir leur qualité et leur sécurité.

## **2. Historique du groupe SAIDAL**

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques) [24]. En 1989 et à la suite de la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion [1]. 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 [24]. 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, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de So médial 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 et Biotic [24].



Figure 4 Logo du groupe SAIDAL.

### 3. Présentation des filiales

En janvier 2014, le Groupe SAIDAL a réalisé la fusion des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC.

#### 3.1. Filiale ANTIBIOTICAL (Médéa)

La filiale se trouvant à Médéa, à environ 80 km d'Alger, est spécialisée dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Elle est équipée des installations nécessaires pour la fabrication de médicaments, depuis la production du principe actif jusqu'à la mise en forme galénique. Elle possède deux unités de semi-synthèse pour les produits oraux et stériles injectables, ainsi qu'une entité de spécialités pharmaceutiques composée de deux bâtiments, l'un dédié aux produits pénicilliniques et l'autre aux produits non pénicilliniques, ayant une capacité de production de 60 millions d'unités [25].

#### 3.2. Filiale PHARMA

La filiale est également issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en un groupe industriel le 20 février 1988. Elle se compose de trois usines de production, à savoir l'usine de Dar el Beida, l'usine de Constantine et l'usine d'Annaba [24].

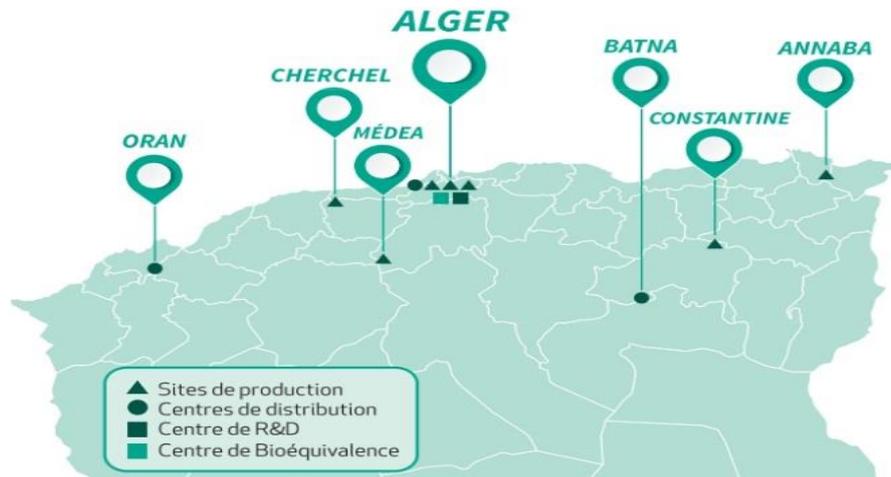
#### 3.3. Filiale BIOTIC

L'une des trois filiales de la société SAIDAL, créée suite à une restructuration. Forte d'une grande expérience et d'un savoir-faire reconnu dans le domaine de la production pharmaceutique, Biotic est équipée de matériels modernes qui lui permettent de proposer une gamme variée de médicaments produits dans les usines d'El Harrach, de Cherchell et l'usine Gué de Constantine [24].

## 4. Organisation du groupe

### 4.1. Sites de production

SAIDAL compte 08 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions unités de ventes :



**Figure 5** Répartition géographique des unités SAIDAL.

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

Située dans la zone industrielle d'Alger, l'usine produit une large gamme de plusieurs formes galéniques des médicaments (sirop, solution, comprimé et pommade) [24].

- **Site de production d'Al Harrach**

L'usine d'El-Harrach dispose de quatre halls de production : Sirops, Solutions, comprimés et onguents [24].

- **Site de production Chercell**

Il se compose de trois ateliers de production : sirop, agent sec (pastille, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse [24].

- **Site de production Médéa**

Production professionnelle d'antibiotiques à base de pénicilline et de non-pénicilline [24].

- **Site de production Batna**

Spécialisée dans la production de suppositoires, la capacité de production est 3 millions d'unités sont vendues chaque année [24].

- **Site de production Annaba**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules), elle a été transférée auparavant à la filiale Pharma suite à la dissolution de L'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997 [26].

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

Il se compose de deux parties distinctes : une pour faire la forme galénique (suppositoires, ampoules, gélules et comprimés), l'autre est Technologie de pointe dédiée à la production de grandes quantités de solutés (poches). L'usine dispose d'un laboratoire de contrôle qualité [25].

- **Site de production Constantine 1 d'insuline**

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapide), lente (Basal) et intermédiaire [23].



Figure 6 Unité de production Constantine 1.

## 4.2. Centre de distribution

Ces sites assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national ; il au nombre.

- **Centre de Distribution Centre (UCC)**

Il a été créé en 1996 en tant que premier centre de distribution du groupe. Son but est Commercialisation et distribution de tous les produits du groupe à partir d'un point unique Vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres Distribués à Batna et Oran [24].

- **Centre de Distribution Est (UCE)**

Le centre a été créé à Batna en 1999 pour assurer la commercialisation des produits SAIDAL dans l'Est [26].

- **Centre de Distribution Ouest (UCO)**

Créé en 2000 pour assurer une meilleure distribution des produits dans la région L'ouest [2].

## 5. Présentation du Gué Constantine

Usine située à une douzaine de kilomètres au sud-ouest d'Alger, en Algérie, créée par le décret n°82161 du 24 avril 1982. Elle est considérée comme la première des trois filiales BIOTIC et possède une capacité de vente de 20 millions d'unités. L'usine est spécialisée dans la production de formes sèches, telles que les comprimés et les gélules, ainsi que les formes liquides, comme les ampoules, les solutés massifs poches et les flacons [2].

L'usine G.D.C est divisée en deux blocs, dont le premier est spécialisé dans la fabrication des formes sèches et le second dans la fabrication des formes liquides. Elle possède cinq ateliers de production, dont trois ateliers de production pour différents produits. En outre, elle dispose d'un laboratoire de contrôle qualité qui est chargé de l'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique, ainsi que de la gestion technique et documentaire [2].

Dans le cadre de sa stratégie, le groupe SAIDAL a mis en œuvre différentes procédures conformément aux normes internationales, et a obtenu le certificat ISO 9001/2000 [2].



Figure 7 Site de production de Constantine 2.

## 6. Capacités de production

Production moyenne annuelle de 250 millions d'unités de vente [3].

- ✓ **Forme sèche** : 18 millions de boîtes/an
- ✓ **Sirop** : 1,4 millions de flacons/an
- ✓ **Forme pâteuse** : 2 millions de tubes/an

## **7. Gamme SAIDAL**

200 produits répartis sur 20 classes thérapeutiques [4].

- Allergologie
- Antalgiques
- Cardiologie et Angiologie
- Gastro-entérologie
- Infectiologie
- Neuro Psychiatrie
- Pneumologie
- Rhumatologie
- Anesthésiologie
- Anti-inflammatoires
- Dermatologie
- Hématologie et Hémostase
- Métabolisme-Nutrition-Diabète
- Ophtalmologie
- Rhinologie
- Stomatologie

## 1. Introduction à la pharmacologie

La pharmacologie est l'étude des médicaments et de leur interaction avec le corps humain. Elle vise à comprendre comment les médicaments agissent sur le corps, comment ils sont absorbés, distribués, métabolisés et éliminés, ainsi que leurs effets thérapeutiques et indésirables. La pharmacologie est une discipline multidisciplinaire qui implique des connaissances en chimie, biologie, physiologie, pharmacocinétique, pharmacodynamie et toxicologie [46].

La pharmacologie joue un rôle important dans la recherche, le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments, ainsi que dans l'utilisation des médicaments existants. Les professionnels de la santé, tels que les médecins, les pharmaciens et les infirmiers, utilisent des connaissances en pharmacologie pour prescrire et administrer des médicaments de manière sûre et efficace.

En tant que telle, la pharmacologie est subdivisée en de nombreuses spécialités qui se concentrent sur des domaines spécifiques tels que

### 1.1 Pharmacocinétique

Décrite parfois comme l'action de l'organisme sur un médicament, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme, l'évolution en fonction du temps. Elle comprend quatre phases [46] :

- L'absorption ;
- La distribution ;
- Le métabolisme ;
- L'élimination.

### 1.2 Pharmacodynamie

Branche de la pharmacologie qui étudie les effets des médicaments sur le corps, en particulier les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels les médicaments produisent leurs effets thérapeutiques et indésirables [5].

Elle examine la manière dont les médicaments interagissent avec des cibles spécifiques, telles que des récepteurs, des enzymes ou des protéines membranaires, pour produire des effets pharmacologiques [8].

### 1.3 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une discipline de la santé publique qui a pour objectif de surveiller et de prévenir les effets indésirables des médicaments. Elle vise à collecter, à évaluer et à analyser les informations sur les effets indésirables des médicaments, ainsi qu'à communiquer ces informations aux professionnels de la santé et au grand public [7].

## 2 Définition du médicament

Un médicament est une substance, composée d'un ou plusieurs principes actifs, destinée à prévenir, guérir, soulager ou diagnostiquer une maladie chez l'homme ou l'animal.

Les médicaments peuvent être sous forme de comprimés, de gélules, de sirops, d'injections, de crèmes, etc. Ils sont prescrits par un professionnel de la santé autorisée, comme un médecin, un pharmacien ou un dentiste, et doivent être pris conformément aux instructions fournies avec le médicament ou selon les instructions du professionnel de la santé [46].

Les médicaments peuvent être vendus en vente libre, c'est-à-dire sans ordonnance, ou sur ordonnance uniquement. Les médicaments sont soumis à des réglementations strictes pour assurer leur sécurité et leur efficacité

## 3. Types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en différentes catégories en fonction de leur origine et de leur mode de préparation.

### 3.2 Médicaments officinaux

Médicaments qui doivent être disponibles dans une pharmacie et qui sont décrits dans la pharmacopée européenne [5].

### 3.2 Médicaments magistraux

Médicaments préparés à la demande pour un seul patient, selon la prescription du médecin et préparés par le pharmacien [6].

### 3.3 Préparations hospitalières

Médicaments préparés dans la pharmacie d'un établissement de santé sur prescription médicale, soit à l'avance, soit extemporanément, et sont destinés à être délivrés uniquement dans cet établissement à un ou plusieurs patients, tels que les anticancéreux [5].

## 4. Dénomination des médicaments

Chaque médicament est identifié par une dénomination spécifique qui peut être de trois types :

### 4.1. Dénomination scientifique ou chimique

Répond à une nomenclature internationale, mais qui peut être complexe pour une utilisation courante. Par exemple, l'acide acétylsalicylique [8].

### 4.2. Dénomination commune internationale (DCI)

Proposition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui attribue à chaque principe actif un nom simple et compréhensible dans tous les pays. Par exemple, l'aspirine [8].

### 4.3. Dénomination commerciale ou spéciale

Appelée spécialité pharmaceutique, est le nom de marque déposé par le fabricant. Ces noms sont généralement écrits en lettres majuscules. Par exemple, le CATALGINER [6].

## 5. Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classés selon différents critères, notamment :

- **Mode d'action** : cette classification est basée sur le mécanisme d'action du médicament, tel que les agents antihypertenseurs, les agents anti-infectieux, les agents antipsychotiques, les agents anti-inflammatoires, etc.
- **Voie d'administration** : cette classification est basée sur la voie par laquelle le médicament est administré, telle que la voie orale, la voie intraveineuse, la voie transdermique, la voie ophtalmique, la voie nasale, etc.
- **Structure chimique** : cette classification est basée sur la structure moléculaire du médicament, telle que les dérivés de la morphine, les antibiotiques, les benzodiazépines, les antihistaminiques, etc.
- **Utilisation thérapeutique** : cette classification est basée sur l'indication thérapeutique du médicament, telle que les médicaments antidiabétiques, les médicaments cardiovasculaires, les médicaments anti-cancéreux, etc.
- **Statut réglementaire** : cette classification est basée sur la réglementation du médicament, telle que les médicaments en vente libre, les médicaments sur ordonnance, les médicaments à prescription restreinte, les médicaments à usage hospitalier, etc.

## 6. Composition d'un médicament

### 6.1. Principe actif

Un principe actif est une substance chimique qui est responsable de l'activité pharmacologique du médicament ou d'un produit thérapeutique [46]. Il s'agit généralement d'une molécule ou d'un ensemble de molécules qui sont capables d'interagir avec des récepteurs spécifiques dans l'organisme, afin de produire un effet thérapeutique recherché.

Les principes actifs sont souvent extraits de plantes, d'organismes marins ou de micro-organismes, ou bien synthétisés en laboratoire. Ils peuvent être utilisés pour traiter une large gamme de maladies et de troubles, tels que les infections, les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes, les troubles du système nerveux, les cancers, etc.

Les principes actifs sont souvent administrés sous forme de médicaments, de produits thérapeutiques ou de compléments alimentaires, et leur efficacité dépend de leur concentration, de leur voie d'administration, de leur durée d'action et de leur compatibilité avec le patient [9].

### 6.2. Excipients

Un excipient est une substance, qu'elle soit d'origine chimique ou naturelle, qui est utilisée dans un médicament pour faciliter son administration, sans avoir d'effet curatif ou préventif en soi. Son rôle principal est de servir de support ou de base au principe actif du médicament, ou d'être intégré dans la composition du support, afin de contribuer à certaines propriétés du produit. Ces propriétés comprennent notamment la stabilité du médicament, son profil biopharmaceutique, son apparence et son acceptabilité pour le patient, ainsi que la facilité de fabrication [10].

Les excipients peuvent être classés en différentes catégories en fonction de leur fonctionnalité et de leur origine, notamment :

- **Excipients pharmaceutiques**

Ce sont des substances actives qui sont ajoutées aux médicaments pour les stabiliser, les diluer ou les rendre plus solubles.

- **Excipients fonctionnels**

Ce sont des substances qui remplissent une fonction spécifique dans la formulation du médicament, comme la formation des granulés, la compression en comprimés, etc.

- **Excipients d'origine naturelle**

Ce sont des substances qui sont extraites de sources naturelles telles que les plantes, les animaux ou les minéraux, comme la cellulose, la gélatine, etc.

- **Excipients synthétiques**

Ce sont des substances qui sont fabriquées par synthèse chimique, comme les polyéthylènes glycols, les acides gras, les alcools, les esters, etc.

- **Excipients inorganiques**

Ce sont des substances qui sont d'origine minérale, comme les sels, les oxydes, les silicates, les sulfates, etc.

Il est important de noter que chaque excipient doit être choisi avec soin en fonction de son innocuité, de sa stabilité et de sa compatibilité avec les principes actifs du médicament, afin d'assurer l'efficacité et la sécurité de la formulation [46].

## 7. Catégorie des médicaments

Il existe de nombreuses classes de médicaments, classés en fonction de leur mode d'action, de leur utilisation thérapeutique. Voici quelques exemples :

- **Analgésiques :**

Ils soulagent la douleur, tels que l'aspirine, le paracétamol ou les opioïdes.

- **Antibiotiques :**

Ils combattent les infections bactériennes, tels que la pénicilline, la ciprofloxacine ou la clarithromycine.

- **Antifongiques :**

Ils luttent contre les infections fongiques, tels que le fluconazole ou la terbinafine.

- **Antiviraux :**

Ils traitent les infections virales.

- **Anti-inflammatoires :**

Ils réduisent l'inflammation, tels que le diclofénac, l'ibuprofène ou la prednisone.

- **Médicaments contre le cancer :**

Ils sont utilisés pour traiter les tumeurs malignes, tels que le cis platine ou le paclitaxel.

- **Médicaments contre les troubles psychiatriques :**

Ils traitent les troubles de l'humeur, tels que la dépression, l'anxiété, la schizophrénie ou le trouble bipolaire, tels que le lithium [46].

- **Médicaments cardiovasculaires :** Ils sont utilisés pour traiter les maladies

cardiovasculaires, telles que l'hypertension artérielle, les troubles du rythme cardiaque ou les maladies coronariennes.

Il est important de noter que chaque médicament a des effets secondaires et des contre-indications potentiels, et doit être utilisé sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

## 8. Processus de fabrication des médicaments

Le procédé de fabrication des médicaments est une série d'étapes qui visent à

- **Transformer des matières premières en médicaments prêts à être utilisés.** Il comprend plusieurs étapes, telles que la formulation, la préparation des matières premières, le mélange, le conditionnement, l'étiquetage et la stérilisation. La formulation implique le choix des ingrédients actifs et des excipients pour créer une formule stable et efficace [11].
- **Les matières premières sont ensuite préparées et mélangées pour créer la formulation.** Le conditionnement implique la mise en forme galénique du médicament, telle que la création de comprimés, de capsules ou de liquides [11].
- **L'étiquetage et la stérilisation** sont des étapes importantes pour garantir que le médicament est correctement identifié et sûr à utiliser.

Le processus de fabrication est soumis à des réglementations strictes pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments.

## 9. Formes pharmaceutiques des médicaments

Il existe différents formes pharmaceutiques des médicaments ; les plus courantes sont : semi solide ; liquide et solide.

### 9.1. Formes semi solides

Les formes semi-solides des médicaments sont des préparations pharmaceutiques qui ont une texture intermédiaire entre les formes solides et les formes liquides [13]. Voici quelques exemples courants de formes semi-solides des médicaments :

#### 9.1.1. Pommades

Les pommades sont des préparations semi-solides qui sont principalement utilisées pour des applications topiques (sur la peau) ou pour des instillations dans les cavités corporelles. Elles

sont constituées d'une base semi-solide, telle que la vaseline, le lanoline ou l'huile minérale, dans laquelle le principe actif est dispersé [46]. On distingue :

- ✓ **Pommades hydrophobes**, également appelées lipophiles, ont une capacité limitée à absorber l'eau. Elles sont généralement formulées à partir des substances telles que la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires [9].
- ✓ **Pommades absorbant l'eau** sont capables d'absorber des quantités plus importantes d'eau. Elles sont composées des mêmes excipients que les pommades hydrophobes, mais incluent également des émulsifiants de type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, les alcools de graisse de laine, les mono glycérides et les alcools gras [9].
- ✓ **Pommades hydrophiles**, elles sont préparées avec des excipients miscibles dans l'eau. Ces préparations contiennent généralement des mélanges de polyéthylène glycols sous forme liquide et solide

### 9.1.2. Crèmes

Les crèmes ou émulsions épaissies sont des préparations multiphasiques. Elles sont en général constituées d'une phase lipophile (huileuse) et d'une phase hydrophile (aqueuse) Pour stabiliser les deux phases, il est nécessaire d'ajouter un ou plusieurs tensioactifs et un agent épaississant ou viscosant [12].

### 9.1.3. Gels

Forme galénique liquide gélifié à l'aide d'agents gélifiants utilisée pour l'administration d'au moins un principe actif de médicament par différentes voies d'administration [12].

## 9.2. Formes solides

Parmi les différentes formes de médicaments, les formes solides représentent environ 55% de l'ensemble. Ces formes comprennent les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées [13]. Les médicaments sous forme solide sont mieux adaptés à une conservation prolongée en raison de l'absence d'eau. Cette caractéristique facilite la résolution des problèmes d'incompatibilité et permet de masquer plus facilement les goûts désagréables [14].

### 9.2.1. Comprimés

Selon la Pharmacopée, les comprimés sont des formes solides qui renferment une dose unique d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en comprimant un volume constant de

particules. Les comprimés sont la forme galénique la plus couramment utilisée sur le marché [15].

Les comprimés sont des objets cylindriques qui sont formés par compression d'un mélange contenant la substance active, un excipient et divers additifs. L'excipient a pour rôle de donner au comprimé une taille appropriée, facilitant ainsi sa manipulation et son ingestion aisée [16].

### 9.2.2. Gélules (capsules)

« Les gélules sont des formes solides qui se composent d'une enveloppe, qu'elle soit dure ou molle, de différentes formes et tailles, contenant généralement une dose individuelle de principe actif. Elles sont principalement conçues pour être administrées par voie orale. » [17].

Il existe différentes catégories de gélules (9) :

- **Les gélules ou capsules à enveloppe dure.**
- **Les gélules à enveloppe molle.**
- **Les gélules gastro-résistantes.**
- **Les gélules à libération modifiée.**
- **Les cachets.**

Ces différentes formes permettent de répondre à des besoins spécifiques en termes de dissolution, de libération contrôlée du principe actif, de protection de l'enveloppe contre les sucs gastriques, ou encore de faciliter l'administration et l'ingestion du médicament.

### 9.2.3. Poudres

Forme solide de médicament qui est constituée de particules fines d'ingrédients actifs et/ou inactifs. Elle peut être ingérée directement ou dissoute dans un liquide avant l'ingestion. Voici quelques exemples courants de médicaments sous forme de poudre [17] :

- Antibiotiques en poudre.
- Analgésiques en poudre.
- Antiacides en poudre.

## 9.3. Formes liquides

Des médicaments qui se présentent sous forme liquide. Ils peuvent être ingérés oralement ou administrés par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Voici quelques exemples courants de médicaments sous forme liquide :

### 9.3.1. Sirops

Les sirops sont des préparations à base d'eau, sucrées et visqueuses. Généralement, ils sont préparés avec du saccharose à une concentration d'environ 65%, ce qui leur confère une protection antimicrobienne lorsqu'il est utilisé avec précaution. Selon la convention, une solution contenant au moins 45% de saccharose est considérée comme un sirop [11]. Il est également accepté que d'autres sucres tels que le glucose, le fructose, le sucre inverti, ainsi que des polyols à saveur sucrée tels que le glycérol, le sorbitol, des édulcorants artificiels et des épaississants puissent être utilisés pour préparer les sirops, atteignant une viscosité similaire à celle du sirop de saccharose [11].

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs, ainsi que des substances auxiliaires telles que des colorants, des arômes et des agents antimicrobiens. Il est obligatoire d'indiquer sur l'étiquette le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens utilisés [11].



Figure 8 Sirop.

### 9.3.2. Suspensions

Les suspensions sont des mélanges liquides qui contiennent des particules de médicament en suspension. Ils sont souvent utilisés pour les antibiotiques pédiatriques ou les médicaments qui ne sont pas solubles dans l'eau [16].

### 9.3.3. Solutions

Les solutions sont des mélanges liquides homogènes qui contiennent des médicaments. Ils peuvent être ingérés oralement ou administrés par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée [16].

### 9.3.4. Gouttes

Les gouttes sont des solutions médicamenteuses qui sont administrées par voie orale ou ophtalmique. Ils sont souvent utilisés pour traiter les infections oculaires ou les maladies gastro-intestinales [16].



**Figure 9** Compte-gouttes avec pipette.

### 9.3.5. Injectables

Les injectables sont des médicaments liquides qui sont administrés par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Ils sont souvent utilisés pour administrer des médicaments rapidement dans le corps, tels que les antibiotiques ou les analgésiques [16].



**Figure 10** Solution injectable avec seringue.

## 10. Voies d'administration des médicaments

La voie d'administration d'un médicament désigne le lieu par lequel il est introduit dans l'organisme. L'absorption fait référence au processus par lequel une substance, provenant de l'extérieur, pénètre dans le système sanguin ou lymphatique. L'absorption peut se produire de deux manières [9] :

- 1. Absorption directe :** Dans ce cas, le médicament pénètre directement dans l'organisme sans avoir à traverser de barrière. Cela se produit notamment par les voies d'administration intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.

- 2. Absorption indirecte :** Dans ce cas, le médicament doit traverser une barrière avant de rejoindre la circulation générale. Cela se produit par des voies d'administration telles que l'administration orale (par la bouche) ou l'application topique (sur la peau) [18].

### 10.1. Voie orale

La voie orale est la méthode d'administration la plus couramment utilisée pour les médicaments, représentant 70% à 80% des cas. Après avoir été administré par voie orale, le médicament traverse la barrière intestinale avant de passer par le foie avant d'atteindre la circulation générale. À partir de là, il peut se rendre vers les organes cibles pour exercer son action thérapeutique [19].

La voie orale implique que la forme galénique du médicament soit ingérée, c'est-à-dire avalée. Plusieurs formes galéniques permettent une administration par voie orale, telles que les gélules ou capsules dures, les capsules molles, les comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistants, les solutions, les émulsions ou suspensions buvables, les gouttes buvables, les ampoules buvables, les sirops, les gels, et bien d'autres [20].

### 10.2. Voies Transmuqueuses

Sont des méthodes d'administration qui permettent l'absorption de molécules médicamenteuses à travers les muqueuses. Voici quelques exemples de voies transmuqueuses :

#### 10.2.1. Voie rectale

La voie rectale permet l'absorption de médicaments par le biais de suppositoires. Cette voie évite une éventuelle dégradation par les enzymes digestives et réduit en partie l'effet du premier passage hépatique [20].

#### 10.2.2. Voie nasale

La voie nasale est utilisée pour traiter localement les affections de la sphère nasale. On peut administrer des poudres, des pommades ou des solutions par cette voie.

#### 10.2.3. Voie oculaire

La muqueuse oculaire étant fragile et sensible, l'administration de médicaments par voie oculaire nécessite des produits spécialement formulés et adaptés à cette zone.

### **10.3. Voie parentérale ou voie injectable**

#### **10.3.1. Voie intraveineuse-IV**

Les médicaments sont administrés par voie intraveineuse, c'est-à-dire qu'ils sont injectés directement dans une veine. Cette voie est souvent utilisée pour administrer des médicaments rapidement dans le corps [21].

#### **10.3.2 Voie intramusculaire-IM**

Les médicaments sont administrés par voie intramusculaire, c'est-à-dire qu'ils sont injectés dans le muscle. Cette voie est souvent utilisée pour les médicaments qui doivent être absorbés lentement dans le corps [21]

#### **10.3.2 Voie sous-cutanée-SC**

Les médicaments sont administrés par voie sous-cutanée, c'est-à-dire qu'ils sont injectés sous la peau. Cette voie est souvent utilisée pour les médicaments qui doivent être absorbés lentement dans le corps [21].

## 1. Introduction

Le salbutamol est un médicament bronchodilatateur utilisé pour traiter les problèmes respiratoires tels que l'asthme, la bronchite chronique et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Il est également utilisé pour prévenir les symptômes respiratoires déclenchés par l'exercice physique ou l'exposition à des allergènes [9].

## 2. Aspect physiopathologique de l'asthme

L'asthme est une affection pulmonaire qui se manifeste par une obstruction réversible des voies respiratoires, une inflammation des voies aériennes et une sensibilité accrue aux stimuli. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il s'agit d'une maladie chronique caractérisée par des crises récurrentes, entraînant des difficultés respiratoires et des sifflements, dont la gravité et la fréquence peuvent varier d'une personne à l'autre [9].

### 2.1. Causes

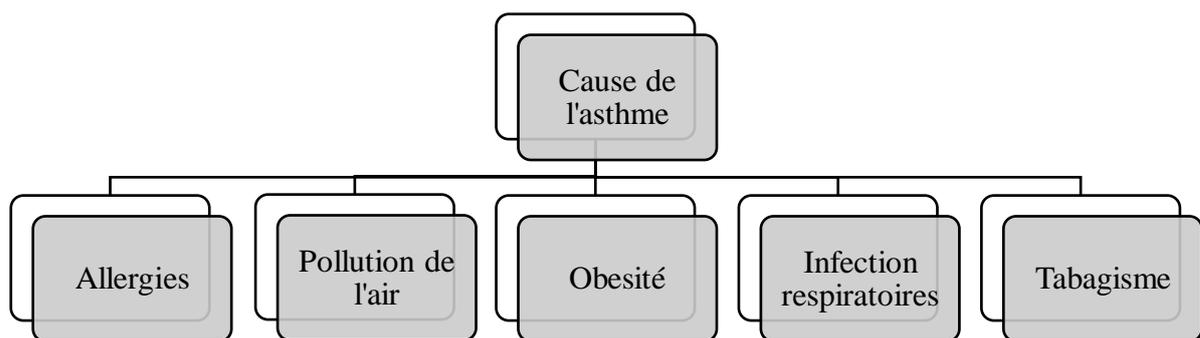


Figure 11 Principales causes de l'asthme.

### 2.2. Symptômes

Voici les symptômes les plus courants de l'asthme :

- ✓ Respiration sifflante : cela peut être entendu lors de l'expiration.
- ✓ Toux : la toux est souvent sèche et persistante, surtout la nuit.
- ✓ Difficulté à respirer : cela peut être une sensation de souffle court ou de ne pas pouvoir inhaler ou expirer complètement.
- ✓ Essoufflement : c'est la sensation de manque d'air, comme si on avait couru un marathon.

Ces symptômes peuvent varier en intensité et en fréquence, et peuvent être déclenchés par des allergènes tels que la poussière, les polluants atmosphériques, les moisissures, les pollens ou les

animaux domestiques. Ils peuvent également être déclenchés par des infections respiratoires, des émotions fortes, l'exercice physique, le stress ou l'exposition à des irritants chimiques [45].

### 2.3. Prévention

- Les personnes atteintes d'asthme doivent éviter les déclencheurs qui peuvent aggraver leurs symptômes, tels que la fumée de cigarette, les polluants atmosphériques, les parfums et les produits de nettoyage.
- Ils doivent prendre les médicaments prescrits par leur médecin pour prévenir et contrôler leurs symptômes.
- Ils doivent éviter les infections respiratoires en se lavant les mains régulièrement, en évitant les personnes malades et en se faisant vacciner contre la grippe chaque année.
- Le stress peut aggraver les symptômes de l'asthme, il est donc important d'apprendre des techniques de relaxation et de gérer le stress efficacement [45].

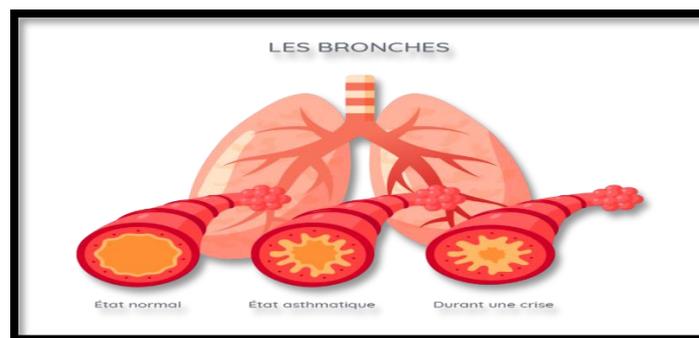


Figure 12 Différents états des bronches pulmonaire.

### 2.4. Médicaments antiasthmatiques

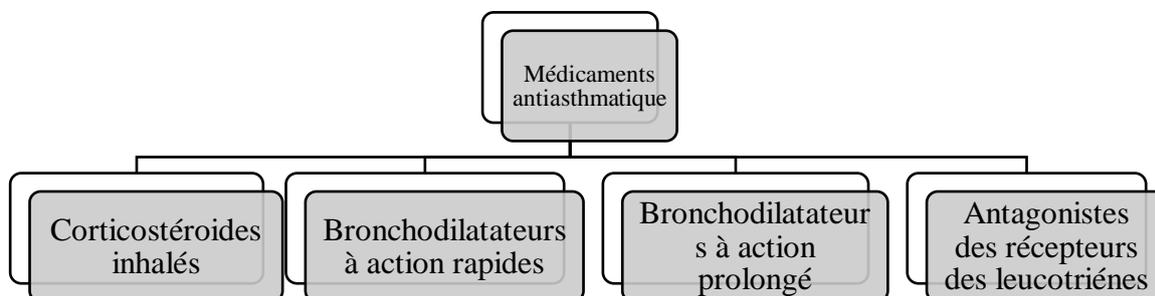


Figure 13 Traitement médicamenteux de l'asthme.

### 3. Forme et voie d'administration de salbutamol

- Sirop à 2mg / 5ml : Flacon de 150ml.
- Administration par voie orale.

### 4. Identification du Salbutamol SAIDAL® 2mg / 5ml

Le produit Salbutamol choisi pour le stage est un sirop,

- ✓ **Nom commercial** : Salbutamol SAIDAL®.
- ✓ **Fabricant** : Groupe SAIDAL Constantine – 2
- ✓ **Dosage** : 2mg / 5ml
- ✓ **Aspect** : liquide de couleur rouge rubis.
- ✓ **Odeur** : Cerise.
- ✓ **Forme pharmaceutique** : solution buvable.



Figure 14 Sirop Salbutamol SAIDAL® 2mg / 5ml.

- ✓ **Classe pharmaco-thérapeutique** : bronchodilatateurs.
- ✓ **Dénomination commune internationale (DCI)** : Salbutamol.
- ✓ **Nom IUPAC** : (RS)-4-[2-(tertbutylamino) -1-hydroxyéthyl] -2- (hydroxy méthyl) phénol.

### 5. Structure et activité de salbutamol

La structure du salbutamol est importante pour son activité car elle permet au médicament d'interagir avec les récepteurs  $\beta$ -2-adrénergiques présents dans les muscles des voies respiratoires. L'interaction entre le Salbutamol est ces récepteurs entraîne le soulagement des muscles, pour bute de facilite la respiration [9]

Plus précisément, le groupe amino-alcool en position 3 est essentiel pour l'activité bronchodilatatrice du Salbutamol, il permet au médicament de se lier de manière sélective aux récepteurs  $\beta$ .

De plus, le groupe alcool en position 4 joue un rôle important dans la stabilité chimique et la solubilité du médicament.

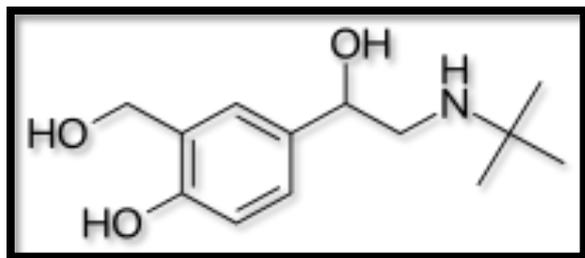


Figure 15 Structure chimique de Salbutamol.

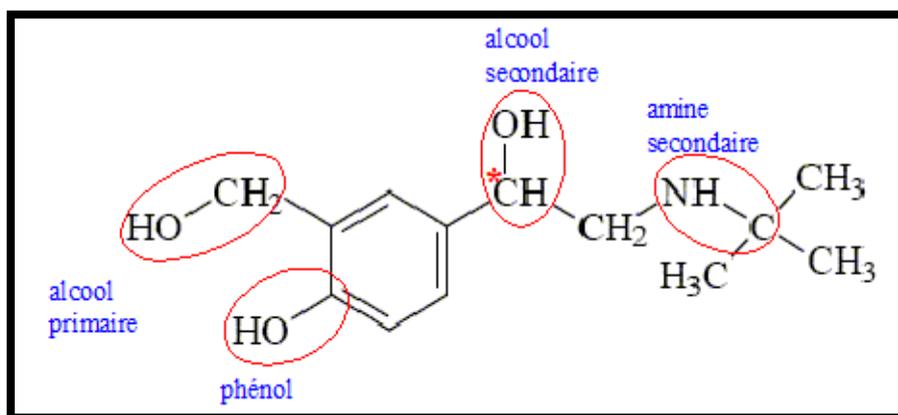


Figure 16 Structure chimique développée de salbutamol.

## 6. Composition de sirop Salbutamol

Dans la présente partie, des données bibliographiques sont fournies sur les composants utilisés dans la fabrication de ce médicament (principe actif, excipient).

Tableau 1 Matières premières du sirop

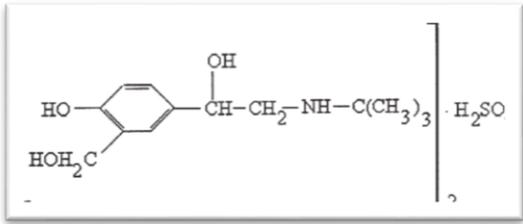
Composant	Forme	Rôle
Salbutamol sulfate	Poudre blanche	Principe actif
Méthyle parabène (Nipagine)	Poudre blanche	Régulateur de densité
Ethyle parabène	Poudre blanche	Conservateur
Sucre fine (saccharose)	Poudre blanche	Conservateur
Rouge azorubine	Poudre rouge foncé	Colorant

Acide citrique monohydrate	Liquide	Régulateur de Ph
Ethanol 96	Liquide	Solubilisant
Essence de cerise	Liquide	Aromatisant

## 6.1. Principe actif

Le salbutamol est une poudre cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther et très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

**Tableau 2** Identification de principe actif Salbutamol sulfate.

<b>Formule brute</b>	<b>C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S</b>	
<b>Formule chimique</b>	« (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> • H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> »	
<b>Masse molaire</b>	239,3107 ± 0,013 g/mol	
<b>Nom IPAC</b>	Bis[1RS) -2-[(1,1-diméthyléthyl) amino] -1- [4-hydroxy-3-(hydroxy méthyl)phényl] éthanol] sulfate	
<b>Nom DCI</b>	Sulfate d'albutérol, Ventoline sulfate, sulfate de salbutamol.	
<b>Rôle</b>	Agent thérapeutique.	
<b>Structure chimique</b>		
<b>Propriétés prédites</b>	Solubilité dans l'eau	2.15
	pKa (acide fort)	10.12
	pKa (base forte)	9.4

## 6.2. Excipients

### 6.2.1. Méthyle parabène (Nipagine)

Le méthyl parabène est un conservateur couramment utilisé dans les produits pharmaceutiques pour empêcher la croissance des bactéries, des champignons et des moisissures. Il est également connue sous le nom de Nipagine M.

- **Nom UICPA :** 4-hydroxybenzoate de méthyle.

- **Formule moléculaire brute :**  $C_8H_8O_3$
- **Masse molaire :**  $152,147\ 3 \pm 0,007\ 9\ \text{g/mol}$ .

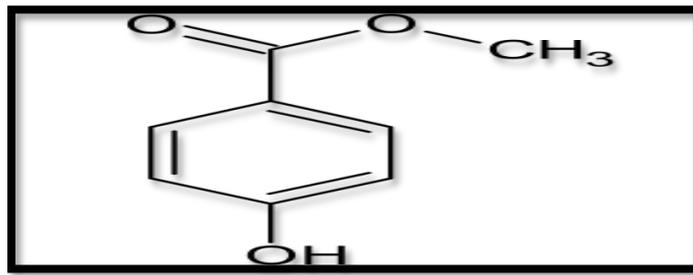


Figure 17 Structure chimique de méthyle parabène.

### 6.2.2. Éthyle parabène

Conservateur de la famille des parabènes utilisé dans les produit cosmétiques, pharmaceutiques et alimentaires pour des propriétés antibactériennes et antifongiques.

- **Nom IUPAC :** 4-hydroxybenzoate d'éthyle.
- **Formule moléculaire brute :**  $C_9H_{10}O_3$
- **Masse molaire :**  $166.176\ \text{g/mol}^{-1}$

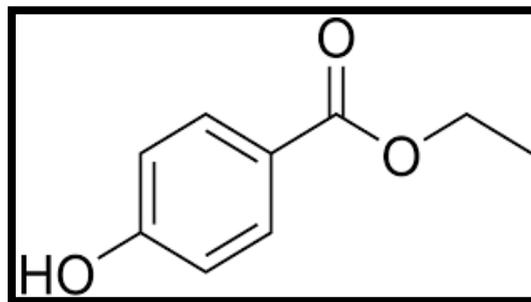


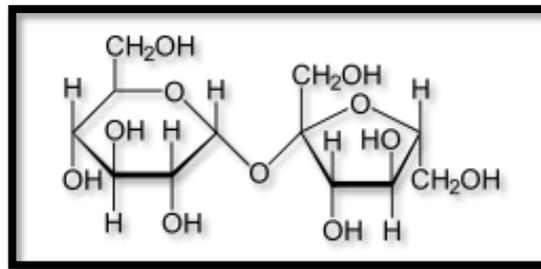
Figure 18 Structure chimique d'Éthyle parabène.

### 6.2.3. Saccharose

Poudre cristalline blanche, disaccharide constitué d'une unité de glucose et une unité de fructose, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol. Il peut être utilisé comme excipient dans certain médicament pour améliorer la saveur et la texture.

- **Nom IUPAC:** (2R,3R,4S,5S,6R) -2-[(2S,3S,4S,5R) -3,4-dihydroxy-2,5-bis(hydroxymethyl) oxolan-2-yl] oxy-6-(hydroxymethyl) oxane-3,4,5-triol.
- **Formule moléculaire brute :**  $C_{12}H_{22}O_{11}$

- **Masse moléculaire :** 342,3 g/mol

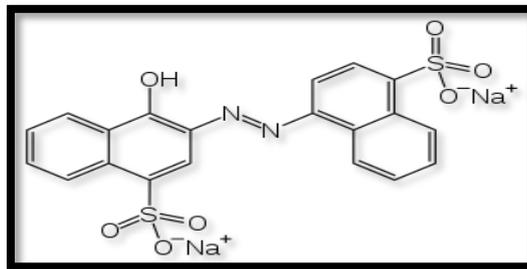


**Figure 19** Structure chimique de saccharose.

#### 6.2.4. Rouge azorubine

Connu sous le nom de Carmoisine ou E122, est un colorant alimentaire synthétique, rouge vif couramment utilisé dans certains produit cosmétique et pharmaceutique.

- **Nom IUPAC :** 4-hydroxy-3-[(4-sulfonatnaphtyl) azo] naphthalènesulfonate de disodium.
- **Formule moléculaire brute :**  $C_{20}H_{12}N_2Na_2O_7S_2$
- **Masse molaire :**  $502,428 \pm 0,029$  g/mol.



**Figure 20** Structure chimique de rouge Azorubine.

#### 6.2.5. Acide citrique monohydrate

L'acide citrique monohydrate est un acide organique utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme agent tampon pour ajuster le pH des médicaments.

- **Nom IUPAC :** Acide hydroxy-2 propanetricarboxylique-1,2,3 monohydrate.
- **Formule moléculaire brute :**  $C_6H_{10}O_8$
- **Masse molaire :** 210.14 g/mol.

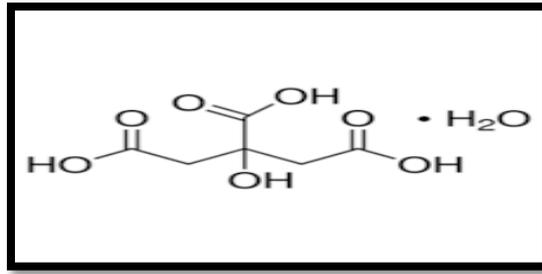


Figure 21 Structure chimique de l'acide citrique monohydrate.

### 6.2.6. Éthanol 96%

Un composé organique liquide, incolore, volatil, inflammable. L'éthanol est couramment utilisé comme solvant dans la fabrication de nombreux produits tel que les produits pharmaceutique et cosmétique.

- **Nom IUPAC :** Ethanol.
- **Formule moléculaire brute :** C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O
- **Masse molaire :** 46,068 4 ± 0,002 3 g/mol

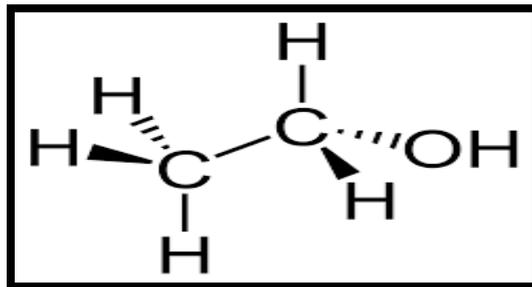


Figure 22 Structure chimique de l'éthanol.

### 6.2.7. Essence de cerise

L'essence de cerise est une huile essentielle extraite des cerises, souvent utilisée pour son arôme dans les produits pharmaceutiques et notamment pour masquer l'arrière-gout des médicaments pour but d'améliorer le gout et la saveur.

## 7. Étude sur la stabilité et la perméabilité de Salbutamol en fonction du pH

La solubilité du salbutamol peut varier en fonction du pH.

- À un pH plus élevé, le salbutamol est généralement plus soluble,

- À un pH plus faible, il peut être moins soluble.

La solubilité du salbutamol peut également être influencée par la forme pharmaceutique sous laquelle il est administré, telle que les comprimés, les inhalateurs ou les solutions pour injection.

La perméabilité du salbutamol à travers les membranes biologiques peut également être influencée par le pH [46].

- À un pH plus élevé, le salbutamol peut être plus perméable à travers les membranes,
- À un pH plus faible, il peut être moins perméable.

Cela peut avoir une incidence sur la biodisponibilité du médicament, c'est-à-dire la quantité de médicament qui est disponible dans la circulation systémique pour produire un effet thérapeutique.

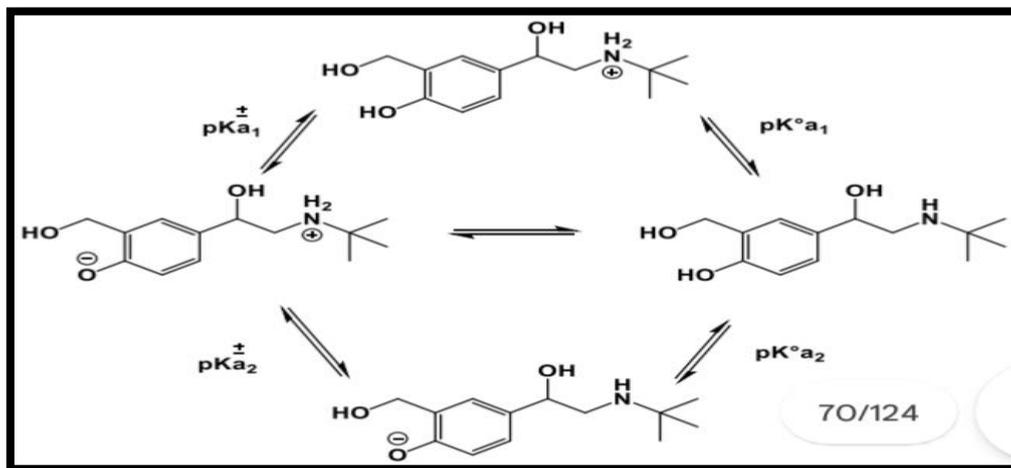


Figure 23 Micro-ionisation du salbutamol.

*Partie II*  
*Matériel et Méthodes*

## 1. Processus de fabrication préliminaire du sirop

Le processus suivi consiste à vérifier la conformité des matières premières, en se basant sur un document essentiel appelé "carte de fabrication". Ce document englobe toutes les étapes de production, conformément à la 9ème édition de la pharmacopée européenne.

Lors de la fabrication, des équipements spécialisés et des matières premières soigneusement sélectionnées sont utilisés pour garantir la qualité et la conformité du produit final.

### Equipement

- Cuve de préparation 6000 Kg.
- Cuve de stockage 6000 Kg.
- Conge de pré mélange 10 L.
- Conge de pré mélange 20 L.
- Fut de 50 L.
- Agitateur mobile.
- Balance de 6200 g

### Matières premières

- Sulfate de salbutamol.
- Méthyle, éthyle parabène.
- Essence de cerise.
- Rouge Azorubine.
- Acide citrique monohydrate.
- Ethanol 96%
- Saccharose.
- Eau purifié.

### 1.1 Vérification de la conformité des matières premières

Avant de procéder à la pesée des matières premières telles que le principe actif et les excipients, il est important de vérifier certains éléments pour garantir leur conformité [9]. Ces éléments comprennent :

- Le diagramme de température du réfrigérateur utilisé pour le transport,
- L'étiquette d'identification du produit,
- La correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur,
- La propreté et l'intégrité de l'emballage,
- La présence de la date de fabrication et de la date de péremption,
- Le certificat d'analyse du fournisseur,
- La conformité avec les normes pharmacopée,

## 1.2. Ordonnancement

Il s'agit d'un document essentiel pour le processus de production, chargée de planifier et de mettre en œuvre une feuille de route pour lancer la production en accord avec les directives émanant de la Direction Générale.

## 1.3. Pesée des matières premières

Des quantités précises doivent être mesurées, un certificat est établi et inclut des informations telles que l'ordre de pesée, la salle de pesée, l'équipement utilisé, le produit concerné (DDF, DDP) et la date de pesée. La pesée est effectuée dans des cabines down cross dotées de flux laminaire, par un professionnel qui doit porter des vêtements de protection tels que des blouses, des bavettes, des charlottes et des sur chaussures pour éviter toute contamination des matières premières. Une balance de type "SARTORIUS", équipée d'une hotte pour absorber toute poussière, est utilisée pour réaliser les pesées.



Figure 24 Chambre de pesée.

## 2. Processus de formulation de sirop Salbutamol SAIDAL®

### 2.1. Dissolution principe actif

Pour préparer la solution

- ✓ Verser une quantité de 1333 L d'eau purifiée dans une cuve de 6000 Litres jusqu'au niveau de l'agitateur,
- ✓ Ajouter la quantité de Salbutamol sulfate (PA) et laisser agir sous agitation pendant 10 minutes,



Figure 25 Cuves de préparations SAIDAL Constantine – 2.

## 2.2. Addition des Conservateurs et de l'Arome

Pour préparer la solution de parabène,

- ✓ Dissoudre une quantité de méthyle parabène, d'éthyle parabène dans de l'éthanol,
- ✓ Ajouter la quantité d'essence de cerise (arome) (E.9913471),
- ✓ Agiter le mélange pendant 5 min,
- ✓ Transférer le mélange du fut dans la cuve de préparation 6000L.

Pour préparer l'acide citrique,

- ✓ Ajouter la quantité nécessaire d'acide citrique monohydrate dans de l'eau purifiée dans un conge,
- ✓ Laisser agir sous agitation jusqu'à ce que l'acide citrique soit complètement dissous.

Pour préparer la solution de saccharose,

- ✓ Ajouter une quantité de saccharose (sucre),
- ✓ Introduire 267 litres d'eau purifiée pour la dissolution du saccharose,
- ✓ Laisser le mélange sous agitation jusqu'à dissolution complète.

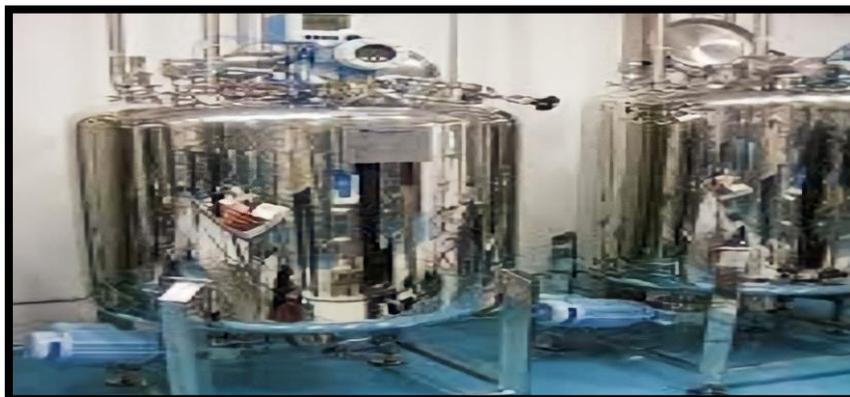


Figure 26 Modèle d'un agitateur magnétique nettoyable.

Ensuite, l'ajustement du pH est réalisé dans un conge par l'ajout de 7L d'eau purifiée avec une quantité précise d'acide citrique. La solution d'acide citrique est ensuite versée progressivement dans la solution de Salbutamol toutes les 15 minutes, en mesurant le pH à chaque étape. Ce processus se poursuit jusqu'à ce que le pH atteigne la valeur cible de 3,2.

### 2.3. Coloration

Dans un conge, 16,5 litres d'eau purifiée sont ajoutés, et la quantité précise de rouge Azorubine est soigneusement dissoute dans l'eau. Le mélange est agité jusqu'à ce que la dissolution soit complète, assurant ainsi une dispersion homogène du colorant. Ensuite, la solution obtenue est transférée vers le mélange dans la cuve de préparation, où elle sera utilisée dans les étapes ultérieures du processus de fabrication.

L'ajustement du volume final est réalisé en ajoutant de l'eau purifiée jusqu'à atteindre le volume précisément spécifié dans la pharmacopée, qui est de 4853 kg. Une fois le volume atteint, le mélange est agité pendant une durée de 30 minutes. Cette étape assure une répartition homogène des composants dans la solution, garantissant ainsi la qualité et la conformité du produit final.

### 2.4. Prélèvement des échantillons

Prélevez un échantillon pour effectuer des contrôles de qualité physico-chimiques tels que l'aspect, la densité et le pH, conformément aux normes en vigueur pendant la production. Cette étape permettra de garantir la qualité et la conformité du produit final. Il est essentiel de suivre les protocoles et les réglementations en matière de contrôle qualité pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit.

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

➤ **pH** : [2.7-3.7] est mesuré avec un pH mètre.

A. **Densité** : [1.19-1.23], la densité est calculée à partir de cette loi :

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

Dont : **X** : Poids de la fiole avec liquide (sirop).

**P1** : Poids de la fiole vide.

**P2** : Poids de fiole avec l'eau distillée.

En utilisant une balance de précision, en utilisant le pycnomètre en effectuant une tare, on peut

soustraire le poids du pycnomètre de la mesure totale et obtenir le poids de l'eau qui remplit le pycnomètre. Ensuite, on remplit le pycnomètre avec du sirop jusqu'au trait de jauge et mesure à nouveau son poids. Les deux mesures de poids obtenues permettent de déterminer avec précision la densité du sirop.

## 2.5. Filtration

Une fois que le contrôle qualité a été effectué et que les résultats sont conformes, le mélange final est transféré de la cuve de préparation à la cuve de stockage. Ce transfert est réalisé à travers une chambre filtrante dotée d'une porosité spécifique, qui assure la filtration du mélange. Toutefois, si les résultats des tests ne sont pas satisfaisants, des mesures correctives sont prises et les tests sont réévalués.

Une fois filtré, le produit est maintenu en agitation pour prévenir la séparation du sirop. Cette étape est essentielle avant le conditionnement primaire du produit. En maintenant le mélange en agitation, une distribution uniforme des composants est assurée, garantissant ainsi la qualité et l'homogénéité du produit final avant sa mise en conditionnement.

## 2.6. Conditionnement

Le processus de conditionnement débute dès que le produit est transféré de la cuve de stockage à la cuve de la remplisseuse par filtre de cartouche de code 7.



**Figure 27** Filtre a cartouche de code 7.

### 2.6.1. Conditionnement primaire

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

- A. Soufflage des flacons avant le remplissage avec de l'air comprimé. L'air comprimé passe par un filtre de 0.2  $\mu\text{m}$  placé à l'intérieur de la machine.

**Cadence :** 400 Flacons/heurs.



**Figure 28** Souffleuse des flacons SAIDAL Constantine – 2.

- B. Remplissage des flacons avec le produit arriver des suites de fabrication à la cuve tampon, ensuite vers les seringues de remplissage.

**Cadence :** 400 Flacons/heurs.



**Figure 29** Remplisseuse des flacons SAIDAL Constantine – 2.

- C. Le processus de sertissage des flacons implique l'utilisation d'une sertisseuse qui comporte huit têtes pour serrer les bouchons des flacons. Avant de procéder au conditionnement secondaire, neuf flacons sont prélevés pour mesurer leur volume (V max et V min).

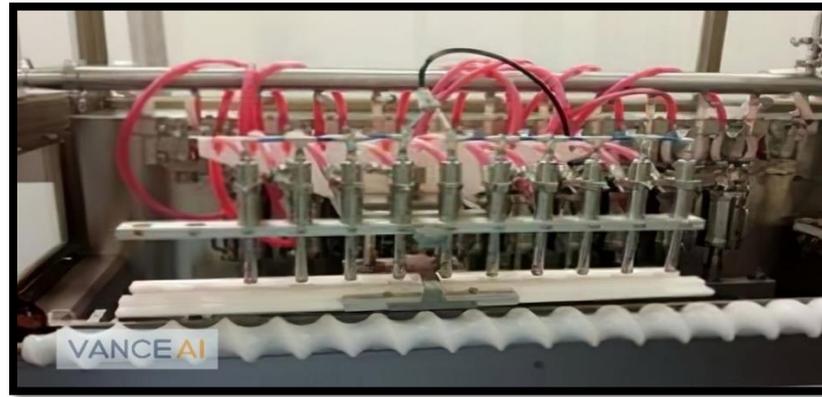


Figure 30 Ligne de remplissage et de sertissage.

### 2.6.2. Conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire est effectué par les étapes suivants :

#### A. Mise en place des étiquettes sur les flacons simples.



Figure 31 Etiquetage du flacon.

#### B. Mise en étuis des flacons avec la notice, caractères (DDF, DDP, N° de lot en noir) et la vignette.

**Cadence** : 400 Flacons/heurs.





Figure 34 Stockage de produit fini.



Figure 35 Etiquette carton.

## 1. Analyse physico-chimique

### 1.1. Analyse de l'eau purifiée

La prise d'échantillon d'eau purifiée s'est déroulée dans des conditions stériles et strictes, en utilisant un flacon doté d'un bouchon. Une fois rempli, le flacon est fermé et toutes les informations concernant l'eau prélevée sont notées sur le flacon, y compris la date et la quantité prélevée. Il est important de noter que le délai entre le prélèvement et l'analyse ne doit pas dépasser 8 heures.

#### A. Aspect

Nous effectuons une inspection visuelle pour évaluer l'apparence et la couleur de notre produit à l'aide de l'observation directe.

#### B. Détermination de pH

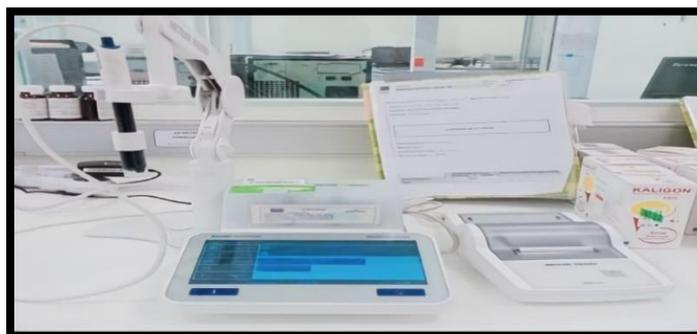
##### ➤ Principe

Le pH de l'eau purifiée est mesuré à l'aide d'un pH-mètre. L'électrode est immergée dans un bécher contenant l'eau purifiée et la valeur de pH est affichée sur un écran de visualisation.

##### ➤ Mode opératoire

Pour mesurer le pH de l'eau purifiée, l'électrode du pH-mètre est d'abord rincée à l'eau purifiée. Ensuite, il est immergé dans un bécher contenant l'échantillon d'eau purifiée à analyser. Une fois l'électrode en place, la valeur de pH est lue et enregistrée. Cette procédure permet d'évaluer l'acidité ou l'alcalinité de l'eau purifiée, fournissant ainsi des informations sur sa qualité et sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

##### ➤ Norme : La valeur du pH est comprise entre [5 à 7].



**Figure 36** pH mètre METLER TOLEDO.

### C. Conductivité

#### ➤ Principe

L'eau purifiée en vrac est considérée conforme si la conductivité mesurée à la température enregistrée ne dépasse pas les valeurs indiquée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 3** Température et exigences de conductivité

Température	Conductivité ( $\mu\text{S}/\text{cm}^{-1}$ )	Température	Conductivité ( $\mu\text{S}/\text{cm}^{-1}$ )
<b>0</b>	2,5	60	8,1
<b>10</b>	3,6	70	9,1
<b>20</b>	4,3	75	9,7
<b>25</b>	5,1	80	9,7
<b>30</b>	5,4	90	9,7
<b>40</b>	6,5	100	10,2
<b>50</b>	7,1	-	-

#### ➤ Mode opératoire

Le processus de mesure de la conductivité de l'eau purifiée commence par le rinçage de l'électrode de verre à l'eau purifiée. Ensuite, l'électrode est immergée dans l'échantillon d'eau purifiée à analyser, et la valeur de conductivité est lue. Cette mesure permet d'évaluer la capacité de l'eau purifiée à conduire l'électricité, offrant ainsi des informations sur sa pureté et sa qualité.

#### ➤ Norme : La valeur est $\leq 4,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ à $20 \text{ C}^\circ$



**Figure 37** Conductimètre Seven compact METLER TOLEDO.

#### D. Vérification de la présence des Substance oxydable

Les bactéries présentes dans l'eau utilisent l'oxygène dissous pour éliminer ces substances. Cependant, des rejets excessifs de matière organique peuvent entraîner une diminution notable de l'oxygène dissous dans l'eau, perturbant ainsi l'équilibre biologique de l'écosystème aquatique. Ce test est la seule méthode utilisée pour déterminer la présence ou l'absence limitée des substance oxydables (résidus organiques) dans l'eau destinée à un usage pharmaceutique.

##### ➤ Mode opératoire :

Pour réaliser ce test :

- Prélever 100 ml d'un échantillon d'eau purifiée et le verser dans un bécher.
- Ajouter 10 ml d'acide sulfurique dilué.
- Introduire 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M (un indicateur coloré), puis agiter légèrement.
- Placer le bécher sur une plaque chauffante sous la hotte jusqu'à ébullition, puis attendre 5 minutes et observer la couleur. Si la solution devient rose, l'eau est considérée conforme selon ce test.

#### E. Vérification de présence des Nitrate

##### ➤ Principe

L'azote organique subit une réaction d'oxydation qui le transforme en composés ammoniacaux, puis en nitrates. En plus d'être produits naturellement, les nitrates sont également fabriqués industriellement à partir de l'azote de l'air et du gaz naturel, car ils sont utilisés comme engrais.

##### ➤ Mode opératoire

- Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, prélevez 5 ml d'un échantillon d'eau purifiée.
- Ajoutez 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium R à une concentration de 100 g/L, ainsi que 0,1 ml de solution de diphénylamine.
- Ajoutez goutte à goutte, tout en agitant, 5 ml d'acide sulfurique R exempt d'azote.
- Placez le tube dans un bain-marie à 50°C.

##### ➤ Norme

La norme requiert une concentration maximale de 0,2 ppm.

## 1.2. Analyse de sirop Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml

L'analyse du sirop de Salbutamol est une étape essentielle dans le contrôle de la qualité et de la conformité de ce médicament. Elle implique la vérification rigoureuse de différents paramètres pour s'assurer de sa fiabilité et de son efficacité. Parmi ces paramètres :

### ➤ Contenance

La contenance des flacons du Salbutamol SAIDAL® est déterminé sur 9 flacons, le volume contenu dans chaque flacon doit être  $150 \text{ ml} \pm 5 \text{ ml}$

### ➤ Caractère organoleptique

L'apparence et la couleur sont évaluées visuellement, sans besoin d'instrumentation, tandis que la saveur est jugée par dégustation.

Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, gout doux.

### ➤ pH

Déterminer à l'aide d'un PH mètre, il doit être compris entre 2,7 à 3,7.

### ➤ Densité

Avec un densimètre, pycnomètre il doit être compris entre 1,19 et 1,23 à 20 C°.

## 1.3. Dosage et identification du PA

Le dosage du principe actif (PA) dans le sirop de Salbutamol est une étape importante pour garantir la qualité et l'efficacité de ce médicament. La méthode analytique utilisées, est la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et 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  $1 \text{ ml/ min}$ . Le solvant de dilution est l'éthanol et cela se fait à une température de  $30^\circ\text{C}$ . Les différentes étapes du processus sont présentées de manière détaillée dans le tableau suivant :

**Tableau 4** Mode opératoire pour le dosage du PA par HPLC.

Etapes	Méthode	Condition opératoires
Préparation des phases	<b>La phase mobile A</b> -Ajouter le propan-2-ol à un volumes d'une solution d'acétate d'ammonium 0,1M, déjà ajustée au Ph 4,5 avec l'acide acétique glacial.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longueur d'onde : 276 <math>\lambda</math></li> <li>- La colonne : C8(5<math>\mu</math>mm<math>\times</math>250mm<math>\times</math>4.6m m) hypersil BDS convient.</li> <li>- température de la colonne = 30°C.</li> <li>- Débit : 1 ml /min</li> <li>- Volume à injecter : 20 <math>\mu</math>l.</li> </ul>
	<b>La phase mobile B</b> -Propan-2-ol.	
	<b>Solution standard</b> -Peser 4,8 mg de salbutamol sulfate (équivalent de 4 mg salbutamol base) dans une fiole jaugée de 100 ml et complétez au volume avec la phase mobile A.	
	<b>Solution Essai</b> -Introduire une quantité de 2 mg de salbutamol soit un équivalent de 5 ml de sirop dans une fiole de 50 ml et jauger avec la phase mobile A. -Filtrer la solution à l'aide d'une micro-filtre 0,45 $\mu$ m, mettre dans des vials pour HPLC.	

Voici la présentation du tableau pour la détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour les standards comme références

**Tableau 5** Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour les standards.

Nom de l'échantillon	Volume d'injection	T. de rétention	Surface	Concentration	Unité
<b>Salbutamol STD 06</b>	20.0	12.232	332640	0.03986	g/100ml
<b>Salbutamol STD 05</b>	20.0	12.224	333161	0.03986	g/100ml
<b>Salbutamol STD 04</b>	20.0	12.214	332948	0.03986	g/100ml
<b>Salbutamol STD 03</b>	20.0	12.215	333277	0.03986	g/100ml
<b>Salbutamol STD 02</b>	20.0	12.210	332645	0.03986	g/100ml
Moyenne		<b>12.219</b>	<b>332934</b>	<b>0.03986</b>	

Voici un autre tableau qui représente les temps de rétention moyen et les surfaces moyennes pour les essais

**Tableau 6** Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour les essais.

Nom de l'échantillon	Volume d'injection	T. de rétention	Surface	Concentration	Unité
<b>Salbutamol 069 PF 03</b>	20.0	12.253	331143	0.03968	g/100ml
<b>Salbutamol 069 PF 02</b>	20.0	12.247	331782	0.03976	g/100ml
<b>Salbutamol 069 PF 01</b>	20.0	12.244	331305	0.03970	g/100ml

### Interprétation des résultats

La teneur en PA du Salbutamol SAIDAL® exprimée en g/100 ml est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{SE}{SST} * \frac{PST}{DILUTION ST} * \frac{DILUTIONE}{V SIROP} * La\ pureté$$

**S(E)** : Surface du salbutamol dans la solution à examiner.

**S(ST)** : Surface du salbutamol dans la solution standard.

**P(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(sirope)** : volume prélevé du produit fini en ml.

**Pureté** : La pureté du PA (matière première titré) exprimé en %

➤ **Identification du PA**

Une comparaison est réalisée entre le temps de rétention du Salbutamol sulfate (PA), dans la solution à analyser et celui dans la solution standard. Cette comparaison permet d'évaluer la correspondance des temps de rétention entre les deux échantillons, ce qui est un indicateur de la présence et de l'identité du salbutamol sulfate dans la solution à examiner.

#### 1.4. Dosage et identification des conservateurs

##### A. Préparation de solution (dosage)

###### - Solution standard

Dans une fiole jaugée de 100 ml, dissoudre 85 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 85 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans de l'eau purifié et compléter avec le même solvant.

###### - Solution essai

Solution non diluée (Salbutamol sirop).

➤ **Protocole**

Dans deux ampoules à décanter, introduire 50 ml d'HCL 0,1N (**figure 36**).

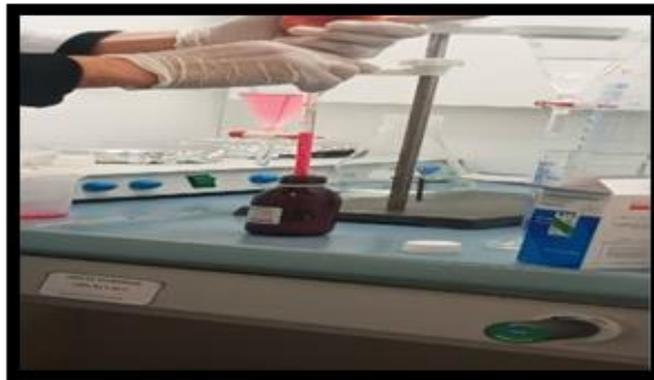


**Figure 38** HCL 0,1N.

Ajouter 3 ml de solution essai dans l'une et ajouter 3 ml de solution témoin dans l'autre (**figure 37, 38**).

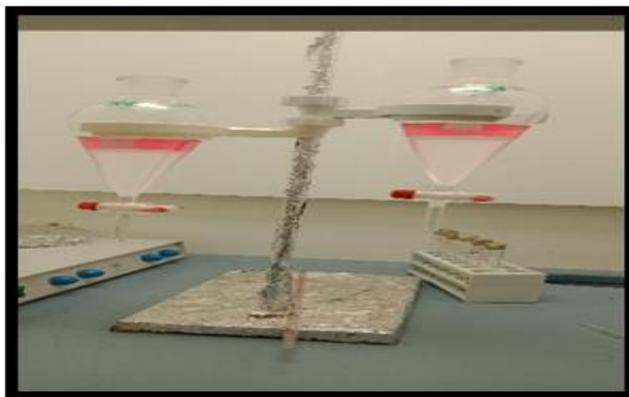


**Figure 39** Solution standard.



**Figure 40** Solution essai.

Extraire 3 fois avec 25 ml de chloroforme à chaque fois. Après chaque cycle d'extraction, les fractions chloroformiques sont filtrées à travers un filtre siliconé en les rinçant trois fois avec 5 ml de chloroforme (**figure 39**).



**Figure 41** Phase chloroformiques.

Recueillir les phases aqueuses et complétez à 100 ml avec le carbonate diasodique à 1% (voir annexe 4).

Diluer 10 ml de ces solutions avec le carbonate diasodique à 1% et complétez à 50 ml avec le même solvant (**figure 39, 40**).



**Figure 42** Récupération des phases aqueuse



**Figure 43** Dilution des solutions final.

➤ **Lecture**

Mesurer l'absorbance des solutions finales essai et témoin par spectrophotomètre UV-VIS à  $\lambda = 296$  nm en utilisant la solution de carbonate diasodique à 1% comme blanc.

➤ **Calcul**

La teneur globale des conservateurs mg/100 ml

$$T = \frac{Ae}{Ast} * \frac{(Pst01 * Pureté 01) + (Pst02 * Pureté 02)}{DILUTION ST} * DILUTION \frac{E}{V(strop)}$$

**A(e)** : Absorbance de la solution à examiner.

**A(st)** : Absorbance de la solution standard.

**P (st 01)** : Prise d'essai du méthyle parahydroxybenzoate (Nipagine) dans la solution standard en mg.

**P (st 02)** : Prise d'essai de l'éthyle parahydroxybenzoate 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 la solution standard en ml.

**DILUTION (E)** : Dilution de la solution à examiner en ml.

**V(sirop)** : volume prélevé du produit fini en ml.

### ➤ Identification des conservateurs

L'identification des conservateurs est effectuée en utilisant la technique de spectrophotométrie d'absorption UV-Visible. Deux cuves sont préparées, l'une contenant la solution standard et l'autre contenant l'échantillon d'essai (préparé de la même manière que pour le dosage. Les deux cuves sont ensuite introduites dans l'appareil de UV-VIS pour mesurer la densité optique. Cette méthode permet de déterminer la présence des conservateurs en se basant sur leurs propriétés d'absorption de la lumière dans la gamme des ultraviolets et du visible. En comparant les résultats obtenus avec la solution standard.

## 2. Analyse microbiologique

L'objectif de ces analyses est de s'assurer que le sirop et l'eau purifiée répondent aux normes microbiologiques définies par les réglementations pharmaceutiques. En détectant et en éliminant les micro-organismes indésirables, on garantit la sécurité et la qualité des produits, réduisant ainsi les risques potentiels pour les patients.

### 2.1. Analyse de l'eau purifiée

Pour réaliser cette analyse, des échantillons d'eau purifiée sont prélevés selon des protocoles spécifiques et soumis à des techniques microbiologiques appropriées. Parmi ces techniques, on utilise la filtration par membrane matériel utilisé (voir annexe 11).

### 2.2. Méthode filtration sur membrane

#### A. Echantillonnage

Le prélèvement de l'eau purifiée est effectué de manière aseptique en utilisant des tubes stériles spécialement préparés. Trois points différents sont sélectionnés par les responsables de l'usine pour effectuer les prélèvements. Cette approche permet de garantir la représentativité des échantillons et d'assurer la conformité de l'ensemble du circuit de l'eau purifiée dans l'industrie

## B. Protocol

L'analyse microbiologique nécessite des conditions d'asepsie totale afin d'éviter toute contamination de l'échantillon à examiner. Ainsi, il est essentiel de préparer le poste de travail en utilisant un flux laminaire pour créer un environnement stérile. Sur la rampe, la membrane ou le filtre de 0.45 µm est ensuite positionné sur le passoir, suivi des entonnoirs. Avant de commencer le prélèvement, le tube contenant l'eau purifiée est agité pour homogénéiser son contenu.

Le processus de prélèvement consiste à filtrer 10 ml d'eau purifiée à travers le dispositif. Une pince stérile est utilisée pour récupérer le filtre, qui est ensuite déposé sur la gélose R2A. Afin de vérifier la fiabilité du processus, un test négatif est effectué en filtrant 10 ml de solution tampon pH7, et le filtre est placé sur une autre boîte de gélose R2A.

Pendant toute la durée de l'analyse, un contrôle de l'environnement est réalisé en plaçant une boîte de gélose TSA sous la hotte à flux laminaire, permettant de détecter d'éventuelles contaminations de l'air environnant.

Enfin, les boîtes de gélose sont consciencieusement renseignées en indiquant le code du point prélevé et la date de l'analyse, assurant ainsi une traçabilité précise des échantillons.



**Figure 44** Plant de travail d'une hotte à flux laminaire.

## C. Incubation

Le processus d'incubation des échantillons se déroule selon les étapes suivantes :

- La gélose R2A est incubée à 30-35°C pendant de 5 jours.
- La gélose TSA est incubée à 30°- 35°C pendant 5 jours.
- La gélose du témoin négatif est incubée à 30-35°C pendant 5 jours.

## D. Critères d'acceptation

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 < 100 : **conforme.**
- ✓ Nombre de UFC/ml observé  $\geq$  100 : **non conforme.**

### 2.3. Analyse de sirop Salbutamol SAIDAL ®

La qualité microbiologique de Salbutamol SAIDAL sirop doit répondre aux normes suivantes :

- ✓ Germes aérobies totaux :  $\leq 5.10^3$  UFC/ml.
- ✓ Levures et moisissures totales :  $\leq 5.10^2$  UFC/ml.
- ✓ Absence d'E. coli : 00 UFC/ml (absence).

### 2.4. Méthode

Préparer le poste de travail et désinfecter tout le matériel qui entre dans la zone de travail Selon l'instruction « PRÉPARATION DU POSTE DE TRAVAIL » INS.SP-CNEII.MIC.04

- Mettre 02 boîtes gélosées TSA (une du côté droit et l'autre boîte du côté gauche) à l'intérieur de la hotte pour contrôler l'air passif Selon le mode opératoire « CONTRÔLE DE L'ENVIRONNEMENT SOUS LA HOTTE À FLUX LAMINAIRE » MO.SP-CNEII.MIC.14.
- Désinfecter les mains gantées (avant chaque manipulation ou après chaque sortie des mains de la hotte).
- En évitant toute sorte de contamination, dévisser le flacon de prélèvement contenant 10g du Salbutamol puis ajouter aseptiquement 90ml de solution tampon au chlorure de sodium pH 7 afin d'obtenir une solution mère d'un rapport de dilution de 1/10 (faire un flambage sur le contour du flacon si l'analyse est faite devant un bec bunsen).
- Fermer le flacon et homogénéiser l'échantillon.

#### 2.4.1. Dénombrement des germes aérobie totaux (DGAT)

Utilisant la méthode étalement en surface.

- A partir de l'échantillon préparé (solution mère 1/10), prélever un volume de 0.1ml (100 $\mu$ l) à l'aide d'une micropipette ou bien avec une pipette Pasteur.
- Déposer ce volume au centre d'une boîte gélosée TSA et étaler avec une pipette râteau (pour une meilleure lecture des UFC, veiller à ne pas trop étaler l'inoculum sur la paroi de la boîte Pétri).
- Effectuer un témoin négatif en ensemençant 100 $\mu$ l de la solution tampon du pH7 en surface d'une boîte gélosée TSA.

- Incuber les boîtes gélosées du TSA à 30-35 °C pendant 3 à 5 jours.

#### 2.4.2. Dénombrement des levures et moisissures totaux (DMLT)

Le dénombrement des levures et moisissures totaux est une étape essentielle dans l'analyse microbiologique de sirop. Cette méthode permet de quantifier la présence de levures et de moisissures dans un échantillon donné. Le processus se déroule selon les étapes suivantes :

- A partir de l'échantillon préparé (solution mère 1/10), prélever un volume de 0.1ml (100µl) à l'aide d'une micropipette ou bien une pipette Pasteur.
- Déposer ce volume au centre d'une boîte du milieu Sabouraud dextrosé gélosé et étaler avec une pipette râteau (pour une meilleure lecture des UFC, veiller à ne pas trop étaler l'inoculum sur la paroi de la boîte Pétri).
- Effectuer un témoin négatif en ensemençant 100µl du pH7 en surface d'une boîte Sabouraud dextrosé gélosé.
- Incuber les boîtes gélosées Sabouraud à 20-25 °C pendant 5-7 jours.

#### 2.4.3. Recherche de *E. Coli* et *salmonelle*

La recherche de *Escherichia coli* (*E. coli*) et de *Salmonella* dans le sirop est une étape essentielle pour assurer sa sécurité et sa conformité aux normes alimentaires. Voici les principales étapes de la recherche de *E. coli* et *Salmonella* dans le sirop :

**Tableau 7** Mode opératoire de recherche de *E. Coli* et *Salmonelle*.

Recherche de <i>E. Coli</i>	Recherche de <i>salmonelle</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prélever aseptiquement 10ml de l'échantillon préparé (solution mère), et ensemencher dans 100ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).</li> <li>➤ Homogénéiser.</li> <li>➤ Incuber le flacon TSB à 30-35°C pendant 18 à 24 h.</li> <li>➤ Agiter le flacon après cette incubation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Transférer aseptiquement 10g de la matière pure, et ensemencher dans 100ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).</li> <li>➤ Homogénéiser et Incuber à 30-35°C pendant 18 à 24 h.</li> <li>➤ Agiter le flacon après cette incubation.</li> <li>➤ Transférer aseptiquement 0.1ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja dans 10ml du</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Transférer 1ml du contenu dans 100ml de milieu liquide de MacConkey.</li> <li>➤ Incuber à 42-44°C pendant 24 à 48h.</li> <li>➤ Effectuer des subcultures 0.1ml (100µl) du milieu liquide de MacConkey sur une boîte de milieu gélosé de MacConkey et étaler à l'aide d'une pipette râteau stérile.</li> </ul>	<p>milieu liquide d'enrichissement pour les Salmonelles Rappaport-Vassiliadis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Incuber à 30-35°C pendant 18 à 24h.</li> <li>➤ Effectuer des subcultures sur boîte de milieu gélosé Xylose-lysine-désoxycholate.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Incuber les boîtes gélosées MacConkey à 30-35°C pendant 18 à 72h.</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Incuber à 30-35°C pendant 18 à 48H.</b></p>

*Partie III*  
*Résultats et discussion*

## 1. Résultat de l'analyse physico-chimique

Ces résultats peuvent être interprétés pour comprendre la nature des substances, identifier des composés spécifiques, évaluer leur pureté, détecter la présence de contaminants, évaluer la qualité des produits chimiques, et contribuer à la compréhension des processus chimiques et physiques qui se produisent dans divers systèmes.

### 1.1. Résultat d'analyse de l'eau purifié

Veillez trouver ci-dessous un résumé des données issues de l'analyse physico-chimique de l'eau purifiée, présentées sous forme de tableau :

**Tableau 8** Résultat d'analyses physico-chimiques de l'eau purifiée.

Paramètres	Normes	Point de prélèvement	Résultats
Aspect	Limpide et incolore	03 cuves	Conforme
pH	6.75		Conforme
Substance oxydable	Solution légèrement rosée		Conforme
Conductivité $\mu\text{s.cm}$	$\leq 3.6$ à $10^\circ\text{C}$		1.2 à $10^\circ\text{C}$
	$\leq 4.3$ à $20^\circ\text{C}$		1.9 à $20^\circ\text{C}$
	$\leq 5.1$ à $25^\circ\text{C}$		1.6 à $25^\circ\text{C}$
Nitrates (ppm)	$\leq 0.2$	Conforme	

#### A. Aspect

L'examen visuel de l'eau purifié révèle une absence de particules ou de turbidité. Elle se présente sous forme d'un liquide limpide, sans couleur, sans odeur et sans saveur, ce qui la rend conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

#### B. pH

Après avoir effectué l'analyse de l'eau purifiée, la valeur du pH trouvée était 6,7.

#### C. Conductivité

Lorsque la conductivité de l'eau purifiée était mesurée à différentes températures, Il a été constaté que les normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition étaient respectées tant que la limite

### Partie III Résultats et discussion

---

requisse n'était pas dépassée. Il est essentiel de souligner que la pureté de l'eau est inversement proportionnelle à sa conductivité, ce qui signifie que plus l'eau est pure, moins sa conductivité est élevée.

#### D. Vérification de la présence des Substances oxydables

La couleur de l'eau à analyser reste rose pendant 5 minutes. Cela indique qu'il n'y a pas de substances oxydables présentes et qu'elle satisfait aux exigences de la pharmacopée européenne, 9ème édition.

#### E. Vérification de la présence des Nitrates

Après avoir incubé les tubes du test de nitrate dans un bain-marie pendant 15 minutes, l'eau à analyser est dépourvue de couleur, contrairement au témoin qui a une couleur bleue (indiquant la présence de nitrate). Cette absence de couleur dans l'échantillon indique qu'il ne contient pas de nitrate et qu'il satisfait aux normes requises par la pharmacopée européenne, 9ème édition.

L'ensemble des résultats obtenus suite à l'analyse de l'eau purifiée indique une excellente qualité et une pureté élevée. L'eau purifiée présente un aspect clair et transparent, un pH légèrement acide mais conforme aux normes qui est de 6.75, une faible conductivité à 30 C° on a trouvé 5.3  $\mu\text{S}/\text{cm}^1$ , l'absence totale de substance oxydable et des niveaux de nitrates en dessous des seuils de sécurité. Ces résultats témoignent de l'efficacité du processus de purification utilisé, garantissant ainsi la production d'une eau purifiée sûre et de haute qualité.

### 1.2. Résultat d'analyse de sirop Salbutamol SAIDAL® 2mg / 5ml

Veillez trouver ci-dessous un résumé des données issues de l'analyse physico-chimique de produit fini, présentées sous forme de tableau :

**Tableau 9** Résultat d'analyse physico-chimique de produit fini.

Paramètres	Normes	Résultats
<b>Caractères</b>	Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise et gout doux.	<b>Conforme</b>
Aspect		
<b>Identification</b>	/	
Salbutamol sulfate par HPLC	le temps de rétention du PA dans la solution à examiner	

### Partie III Résultats et discussion

	correspond à celui du PA dans la solution standard	<b>Conforme</b>
-2-ter-butylamino-1-(4-hydroxy 3-methylphenyl) ethanol (%)	$\leq 0.5$	
<b>Essais</b>	/	<b>Conforme</b>
<b>pH</b>	2.7 – 3.7	<b>3.14</b>
<b>Densité</b>	1.19 – 1.23	<b>1.22</b>
<b>Volume moyen (ml)</b>	150 ± 5	<b>150.0</b>
<b>Dosage</b>	/	<b>Conforme</b>
<b>Principe actif par HPLC (g/100ml)</b>	0.0360 à 0.0420 (90% à 105.0%)	<b>0.00397</b>
<b>Dosage des conservateurs par UV-VIS (mg/100ml)</b>	147.5 – 152.5	<b>151.9</b>

#### ➤ **Contenance**

Déterminé le volume moyen du flacon comme étant de  $150 \pm 5$  millilitres. Cette valeur moyenne de 150 millilitres représente la quantité typique de liquide contenue dans le flacon, avec une marge d'erreur de  $\pm 5$  millilitres.

#### ➤ **Caractère organoleptique**

Le résultat de l'analyse montre que le liquide est limpide, d'une couleur rouge rubis. Il présente une odeur distincte de cerise et un goût doux. Cette description détaillée permet de caractériser les propriétés sensorielles du liquide. Sa limpidité indique qu'il ne contient pas de particules en suspension. La couleur rouge rubis suggère une teinte vive et profonde. L'odeur de cerise évoque une note fruitée spécifique, tandis que le goût doux indique une douceur lors de la dégustation.

#### ➤ **Ph**

La valeur de pH du sirop trouvé était 3.14. Ce qui montre la conformité de Salbutamol.

#### ➤ **Densité**

Les résultats obtenus indiquent une plage de densité de 1,22. Ce qui montre la conformité du sirop

### 1.2.1. Dosage et identification du principe actif

Les résultats de l'identification et le dosage du principe actif contenu dans chaque flacon de Salbutamol ont été obtenus grâce à la chromatographie HPLC. Les figures ci-dessous présentent les chromatogrammes obtenus. Les échantillons de la solution standard et la solution témoin ont été injectés pour cette analyse, 5 injection pour les standard et 3 pour les témoins.

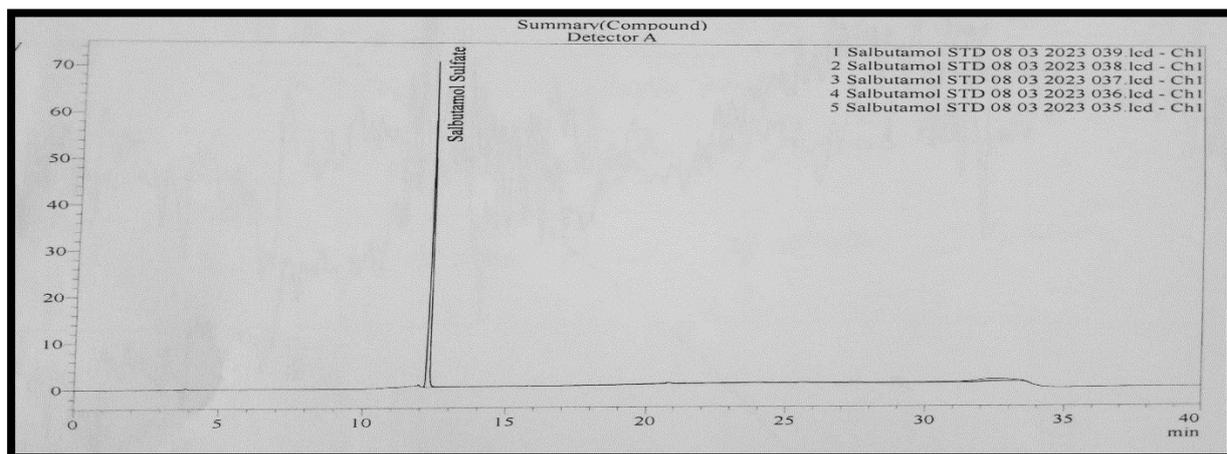


Figure 45 Chromatogramme des 5 standard du Salbutamol sulfate.

Le chromatogramme ci-dessus représente les 5 standards de Salbutamol sulfate utilisés dans notre analyse. Les 5 injections sont caractérisées par un seul pic chromatographique bien défini, ce qui permet d'identifier et de quantifier la présence de Salbutamol sulfate dans les échantillons testés (figure 43).

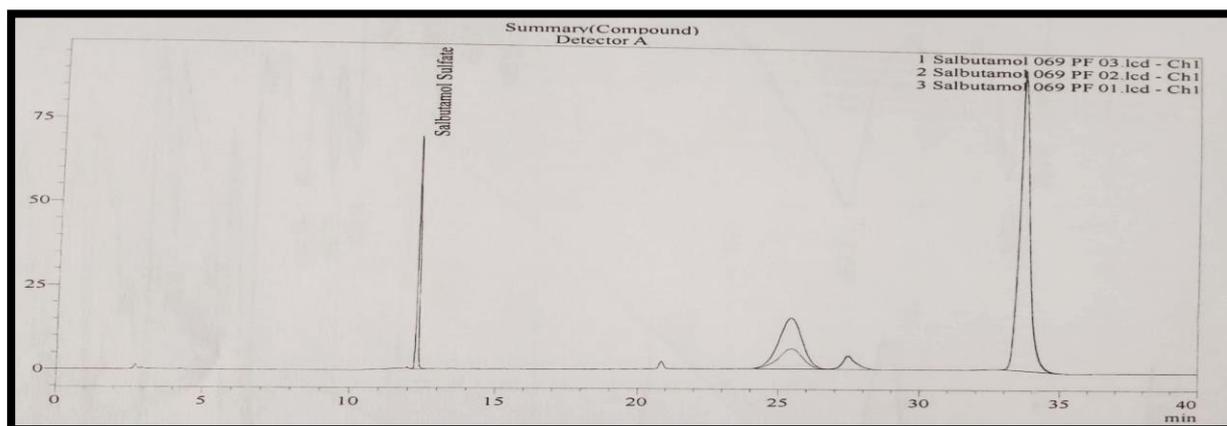


Figure 46 Chromatogramme des injections essais de Salbutamol sulfate.

### Partie III Résultats et discussion

Le chromatogramme ci-dessus représente les résultats d'injection des essais. Le pic chromatographique principal, représente la présence de Salbutamol sulfate dans les échantillons testés.

En plus du pic principal du Salbutamol sulfate, d'autres pics chromatographiques apparaissent dans le chromatogramme. Ces pics supplémentaires attribués à la présence des conservateurs associés à la formulation du sirop Salbutamol SAIDAL® (**figure 46**). Le tableau suivant représente les moyennes et l'écart types des Tr, surfaces et concentration des échantillons en comparaison avec les moyennes standards

**Tableau 10** Résultats moyennes et écart types des Tr, surface et concentration.

	Tr	Surface	Concentration
Moyenne essais	<b>12.248</b>	<b>331410</b>	<b>0.03971</b>
Ecart type essais	<b>0.00458</b>	/	/
<b>Moyenne standards</b>	12.219	332934	0.03986
<b>Ecart types standards</b>	0.00888	/	/

La teneur en PA (Salbutamol sulfate) g/100ml, d'après les figures **44** et **45** :

$$T = \frac{S e}{S STD} * \frac{P STD}{DILUTION STD} * \frac{DILUTION e}{V SIROP} * La\ purété$$

**La pureté : 99 %**

$$T = \frac{331410}{332934} * \frac{0.004}{100} * \frac{50}{5} * 99$$

**T=0.0397 g/100ml**

**La norme : [0.036 ~ 0.042]**

Les résultats des figures (**45,46**) démontrent que les chromatogrammes obtenus pour la solution témoin et le standard présentent des pics avec des temps de rétention proches 12.219 (minutes pour la solution standard et 12.248 minutes pour la solution sirop). Cette similitude indique une proximité chimique des principes actifs. Toutefois, le chromatogramme du sirop révèle la présence d'un autre pic, suggérant que le principe actif n'est pas présent à 100% de pureté dans le produit final. Ce résultat est en conformité avec les normes énoncées dans la Pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 1.2.2. Dosage et identification des conservateurs

Les résultats de la mesure des conservateurs par absorption UV-visible pour la solution de référence et l'échantillon sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 11** Absorbances des standards et des essais des conservateurs par UV-Vis.

Absorbance	Standard	Essai
01	0.824	1.216
02	0.824	1.215
03	0.824	1.216
<b>Moyenne</b>	<b>0.824</b>	<b>1.21567</b>

#### ❖ Calcul la teneur globale des conservateur mg/100 ml

La formule qui permet de calculer la quantité de conservateur est la suivante :

$$T = \frac{Ae}{Astd} * \frac{(P ST01 * Pureté 01) + (Pst02 * Pureté 02)}{DILUTION ST} * DILUTION \frac{E}{V(sirap)}$$
$$T = \frac{1.21567}{0.824} * \frac{(85 * 99.4) + (15 * 100)}{100} * \frac{100}{3}$$

$T = 149.7 \text{ g/100ml}$
-----------------------------

**La norme : [147.5 ~ 152.5]**

Il a été observé que la quantité de deux conservateurs, le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate d'éthyle, dans le Salbutamol était de 149.7 mg/100ml. Ces résultats ont été confirmés comme étant **conformes** à la norme de la pharmacopée européenne 9ème édition.

## 2. Résultat d'analyse microbiologique

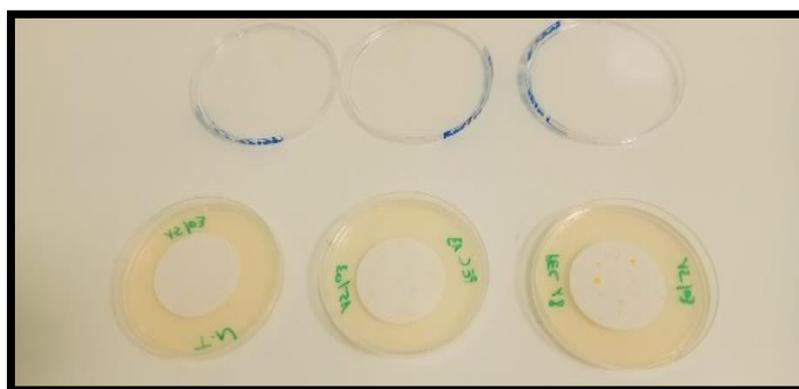
### 2.1. Résultat de l'analyse de l'eau purifiée

Les résultats obtenus indiquent que la qualité de l'eau est conforme aux normes établies dans la pharmacopée européenne 9ème édition, ce qui signifie que l'eau est stérile et ne contient pas de germes (DGAT-DLMT) qui pourraient être responsables de la non-conformité de l'eau purifiée.

### Partie III Résultats et discussion

**Tableau 12** Résultat d'analyse microbiologique de l'eau purifiée.

Boîte de prélèvements	Norme	Résultats
Boîte 01	$\leq 100$ UFC/ml	02 UFC/ml
Boîte 02		01 UFC/ml
Boîte 03		04 UFC/ml



**Figure 47** Résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifiée.

## 2.2. Résultats d'analyse de produit fini

Les résultats des tests microbiologiques effectués sur le sirop Salbutamol SAIDAL® 2 mg/5 ml sont représentés dans le tableau suivants

**Tableau 13** Résultat d'analyse microbiologique de produit fini.

Qualité microbiologique	Normes	Résultat
<b>DGAT (UFC/ml)</b>	$\leq 100$	<b>00</b>
<b>DMLT (UFC/ml)</b>	$\leq 10$	<b>00</b>
<i>Escherichia Coli / Salmonelle</i>	Absence	<b>Absence</b>

Ces résultats des tests microbiologiques, ont indiqué que les germes (DGAT-DLMT-Escherichia Coli) responsables de la non-conformité du produit final étaient absents. Par conséquent, il a été conclu que le produit testé satisfait aux normes microbiologiques requises et peut être considéré comme conforme à la 9<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne. En d'autres termes, le produit analysé répond aux critères de qualité microbiologique exigés.

## *Conclusion*

## *Conclusion*

---

Ces dernières années, le contrôle qualité a gagné en importance, notamment dans le domaine pharmaceutique. Son objectif principal consiste à examiner les normes qui assurent les caractéristiques du produit, à évaluer les résultats obtenus et à écarter les produits qui ne répondent pas à ces normes.

Dans ce contexte cette études a pour but d'explorer la question suivante : "Comment produire un médicament sous forme de sirop et quelles sont les mesures de contrôle mises en place pour garantir sa qualité ?

Le stage pratique était effectué au sein de l'unité de production pharmaceutique industrielle du groupe SAIDAL, située à Constantine et spécialisée dans la fabrication des médicaments, cela a permis de familiariser avec le milieu professionnel et de mettre en pratique les connaissances préalablement acquise dans le cursus universitaire. Grâce à un suivi détaillé du processus de fabrication et contrôle qualité du Salbutamol, une solide compréhension des bonnes pratiques de fabrication et des bons pratiques de laboratoire est une richesse de connaissances dans le domaine pharmaceutique." Etait acquise.

Nous avons également acquis une connaissance approfondie des diverses analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée utilisée dans la fabrication du sirop, notamment en ce qui concerne son aspect, sa conductivité, les substances oxydables et les nitrates. De plus, nous avons étudié la matière première qui est le principe actif Salbutamol sulfate. Nous avons également réalisé des analyses sur le produit fini Salbutamol SAIDAL ® 2mg/5ml, portant sur ses caractéristiques organoleptiques, son pH, sa densité, ainsi que l'identification et le dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), l'identification et le dosage des conservateurs par spectrophotométrie UV-visible.

Les résultats des analyses physico-chimiques et microbiologique confirment que le produit commercialisé par la société nationale répond aux normes et exigences internationales du secteur. Cela englobe toutes les étapes de production, depuis le stockage des matières premières jusqu'au conditionnement du produit final, en passant par la formulation et le contrôle qualité.

Ces résultats témoignent de la rigueur et du sérieux appliqués dans l'industrie pharmaceutique algériennes, où la moindre erreur peut avoir des conséquences graves.

*Références*  
*Bibliographiques*

## **Référence bibliographique**

---

- [1] 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.
- [2] Monographie interne de SAIDAL.
- [3] Dossier pharmaceutique SAIDAL.
- [4] Benmaadi, A, (2016). Contrôle de qualité et microbiologie d'une forme sèche de comprimés : biotechnologie microbienne. Université A. MIRA- Bejaia.
- [5] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- [6] Guergour H, (2020). Pharmacotoxicologie. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université Bachir El Ibrahimi de Bordj Bou Arreridj.
- [7] Goodman L, Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, (2017). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. McGraw-Hill Education.
- [8] Adeli K, Ahmadzai N, (2016). Drug Safety and Pharmacovigilance: A Practical Approach. John Wiley & Sons.
- [9] Organisation mondiale de la Santé. "Les médicaments : questions et réponses." Consulté le [09/05/2023], disponible sur : <https://www.who.int/medicines/services/inn/en/>.
- [10] Chellab A, Berkani M, 2022. Chimie physique. Université 08 MAI 45 GUELMA – Algérie 2021/2022 pp (14-17).
- [11] Talbert M, Willoquet G, et Labayle D. 2001. Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.
- [12] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé », Juillet 2007, version 10 : p1-18.
- [13] Le Hir, 2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, pp : 4-8.
- [14] Heinz L, Klaus M, 2003. Atlas de poche de pharmacologie. 3ème édition. France. Flammarion SA.

## **Référence bibliographique**

---

- [15] Le Hir, J-C Chaumeil D, Brossard, 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. Paris. Elsevier-Masson.
- [16] 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. Page 9 Université de Carthage.
- [17] Rédaction Médisitele ; (Mardi 17 Février 2015).
- [18] Pharmacopée Européen édition 5.5.
- [19] Goinard F, Bardou M, 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.
- [20] Boudendouna A, 2010. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse. Université de Toulouse.
- [21] Sébastien M, Mathieu G, Nicolas C, 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.
- [22] Thomas B, « Les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations », Pharmacie galénique IFSI, 2014.
- [23] Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Médicaments à Usage Humain. (2009). Lignes directrices tripartites harmonisées de l'ICH : Système Qualité Pharmaceutique Q10. Récupéré de <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- [24] Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D, (2001). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Paris. Elsevier-Masson.
- [25] Tovenca-Pecault, I, (2014). Maîtriser les risques industriels de contamination. Paris : Lavoisier.116p.
- [26] <http://www.vidal.fr/>, 2015).
- [27] Partie II matériels et méthodes VERSION 3 (1) (1), Du groupe pharmaceutique SAIDAL - Constantine1.
- [28] Bonnet, « Contrôles microbiologiques », thèse, 2007.
- [29] Louaar S, Hadje H, 2021. Chimie pharmaceutique, université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi, 2020/2021.

[30] UV-Visible Spectrophotometry of Water and Wastewater," Mark W. Le Chevallier and Kwok-Keung (Amos) Au, American Water Works Association, 2004.

[31] ISO 13485 :2016, "Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes," International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland.

[32] Valérie Delahaye-Guillocheau, Guide de bonne pratique de fabrication de ANSM, Bureau de la politique documentaire, Paris, 2016.

[33] ([Http://www.who.int/respiratory/asthma/fr/](http://www.who.int/respiratory/asthma/fr/), 2015).

[34] Benmhidi H, Benatia N, 2022. Génie chimie, étude de la production et contrôle physico-chimique d'un produit pharmaceutique de forme buvable – SAIDAL Constantine, université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi – Algérie 2021/2022.

[35] Blog Gestion de Projet. (2023). Diagramme d'Ishikawa. Récupéré le [17/05/2023] de [<https://blog-gestion-de-projet.com/diagramme-dishikawa/>].

[36] Djerafi, D Koudoua, Gestion des intrants : comparaison entre exigence BPF et norme ISO 9001 VERSION 2008. Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme en Pharmacie Industrielle Option Production. s.l: Université de Tlemcen, Faculté de Medecine-Faculte Technologie - Département de Pharmacie, 2013-2014.

[37] Belel F, Boularas I, 2017. Bio-industrie, analyse et contrôle, mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master professionnalisant, processus de fabrication et contrôle qualité du PLANADIX<sup>®</sup> Extra (500mg Paracétamol, 65mg caféine), université frères Mentouri Constantine 1 – 2016 / 2017.

[38] <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>.

[39] Encyclopédie de sécurité et de santé au travail 3<sup>ème</sup> édition française Chapitre 79 L'industrie pharmaceutique

[40] « The ISO Survey of Management System Standard Certifications ». International Organization for Standardization (ISO), 2014.

[41] ISO 9001 : 2008. Les exigences du système de management de la qualité. 4<sup>ème</sup> édition.

[42] 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 : Bio-industrie, Analyse et Contrôle. Frères Mentouri.

## ***Référence bibliographique***

---

[43] ISO 9000 : 2000. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire.

[44] (World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, 2007.16-17p.

[45] Pharmacopée européenne .4ème édition. (2004).

[46] Sébastien M, Mathieu G, Nicolas C. 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p

# *Annexes*

# Annexe 01

## Bulletin d'analyse produits intermédiaires



IMPRIMÉ  
**BULLETIN D'ANALYSE PRODUITS  
 INTERMEDIAIRES**

Référence : IMP04 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)  
 Version : 02  
 Page: 1 sur 1

Site de production : SAIDAL Constantine II      Date de réception : 06/03/2023      N° lot : 069  
 Désignation : Salbutamol saidal sirop 2mg/5ml  
 (Avant filtration)      Date d'analyse : 06/03/2023      N° contrôle : ~~01209/23~~  
 DCI : Salbutamol sulfate      Date réanalyse : NA  
 Forme pharmaceutique : Sirop      Type de contenant : flacon brun  
 Date de fabrication : 06/03/2023      de 150 ml  
 Date de péremption : 03/2025      Nombre de prélèvement : 01  
 Référence bibliographique : Pharmacopée      Département : Physico- chimie  
 britannique 2017\*/méthode interne.

Paramètres	Normes	Résultats
<b>Caractères :</b> Aspect	Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, goût doux.	Conforme
<b>Identification* par HPLC</b>  -Principe actif	Le temps de rétention du principe actif dans la solution à examiner correspond à celui du principe actif dans la solution standard.	Conforme
-2-ter-Butylamino-1-(4-hydroxy3- methylphenyl) éthanol (%)	≤ 0.5	/
<b>Essais</b> pH	2.7 à 3.7	3.18
Densité	1.19 à 1.23	1.22
Volume moyen (ml)	150 ± 5	/
<b>Dosage :</b> -Principe actif par HPLC* (g/100ml)	0.0360 à 0.0420 (90.0 % à 105.0%)	0.0392 98.0
- Dosage des conservateurs par UV-VIS (mg/100ml)	147.5 à 152.5	149.7

Observation : .....

	Etabli par	Vérifié par	Approuvé par
Nom et fonction			
Date et Signature			

## Annexe 02

### Bulletin d'analyse produit fini

	Imprimé	Référence : IMP.06(PR.SP-CNEII.LCQ.02)
	<b>Bulletin d'analyse</b> <b>PRODUIT FINI</b>	Version : 02 Page : 1 sur 1
Code : <del>321154</del>	Désignation : SALBUTAMOL SAIDAL 2 MG/5ML	Forme : Sirop
N° Lot : 069	DCI : SALBUTAMOL sous forme de sulfate	
Date fabrication : 06/03/2023	Date péremption : 03/2025	N° BA : <del>PF334/23</del>
Date d'analyse : 09/03/2023	Référence bibliographique : <b>Méthode Interne / Pharmacopée Européenne 2017 (9ème Edition) / BP</b>	

Paramètres	Normes	Résultats
<b>Caractères</b>		Conforme
Aspect	Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise et gout doux	Conforme
<b>Identification</b>		Conforme
Du Salbutamol sulfate par HPLC	Le temps de rétention du principe actif dans la solution à examiner correspond à celui du principe actif dans la solution standard	Conforme
Du 2-ter-Butylamino-1-(4-hydroxy3-methylphenyl) etalon par HPLC * (%)	<=0.5	Conforme
<b>Essais</b>		Conforme
pH	2.7-3.7	3.14
Densité	1.19-1.23	1.22
Volume moyen (ml)	150 ± 5	150.0
<b>Dosage</b>		Conforme
Du principe actif par HPLC (g/100ml)	0.0360 à 0.0420 (90.0 % à 105.0%)	0.0397
Dosage des conservateurs par JV-VIS (mg/100ml)	147.5 - 152.5	151.9
<b>Qualité Microbiologique</b>		Conforme
OGAT (UFC/ML)	<= 100	00
OMLT (UFC/ML)	<=10	00
Escherichia Coli (/ml)	Absence	Absence

Observation : **RAS**

Etabli par	Date	Vérfié par	Date	Approuvé par
MIMOUNE CN : 0	14/03/2023	oumnia beguiret .	14/03/2023	CHEBLI LAMIA
AMOURACHE CN : 0	14/03/2023	NEDJAR KARIMA .	14/03/2023	
				Date : 14/03/2023

## **Annexe 03**

Equipement, matériel et réactifs utilisé pour l'analyse microbiologique

### **Equipements :**

- Hotte à flux laminaire ou bec bunsen.
- Rampe de filtration avec pompe à vide.
- Incubateur 30 - 35°C.
- Incubateur 20 - 25°C.
- Incubateur 42-44°C

### **matériels :**

- Micropipette 100µl – 1000µl.
- Embouts stériles.
- Pipettes Pasteur stériles.
- Pipettes graduées de 1ml et 10ml stériles ou seringues stériles de 5ml et 10ml.
- Membrane de filtration 0,45 µm.
- Boîtes de Pétri stériles.
- Pinces stériles.
- Entonnoirs stériles pour la rampe de filtration.
- Boîtes de Pétri préalablement gélosée.
- Galerie API 20 E.
- Gants, bavette et calot.
- Compresses stériles.
- Désinfectant ou alcool isopropylique 70 %.

### **Solution et milieux de cultures :**

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH7
- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB)
- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA)
- Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé
- Milieu liquide MacConkey
- Milieu gélosé MacConkey.
- Milieu liquide pour Salmonelle Rappaport-Vassiliadis
- Milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycholate

## **Annexe 04**

Appareillage, liste des verreries et réactifs utilise pour l'analyse physico-chimique

### **Appareillages :**

- HPLC Waters 2695.
- Spectrophotomètre UV visible Perkin Elmer lambda 20.
- Pycnomètre.
- Densité-mètre.
- PH mètre.

### **Liste des verreries :**

- Filtre en microfibre de verre.
- Eprouvette 50 ml.
- Epourvette 250 ml.
- Firole jaugé de 1000 ml.
- Firole jaugé de 100 ml.
- Pipette jaugé de 3 ml.
- Eprouvette gradué de 100 ml.
- Becher 150 ml.
- Pmpoule à décanter.
- Pipette jaugé de 10 ml.
- Firole jaugé de 50 ml.

### **Réactifs :**

- Propan-2-ol R.
- Acétate d'amonium R.
- Acide acétique glacial R.
- Chloroforme R.
- Carbonate diasodique R.
- Acide chlorydrique R.

## **Annexe 5**

### **Carbonate diasodique à 1 %**

Une solution de 1 % dissolvez exactement 10 mg de carbonate diasodique dans l'eau purifié et complétez à 1000 ml avec le même solvant.

## **Annexe 06**

### **Acide chlorydrique 0.1M**

Diluez 8.33 ml d'acide chlorydrique dans l'eau purifié et complétez à 1000 ml avec le même solvant.

## **Annexe 07**

### **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja**

- Peptone pancréatique de caséine 15 g.
- Peptone 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.

## **Annexe 08**

### **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.

## **Annexe 09**

### **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.

## **Annexe 10**

### **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 cristallise 1 mg.
- Eau purifiée 1000 ml.
- Ajustez le pH pour qu'il soit de  $7,1 \pm 0,2$  à 25 °C après stérilisation.

## **Annexe 11**

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

- Phosphate mono potassique 3,6 g.
- Phosphate diasodique d'hydrate 7,2 g équivalent 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.

Nom et Prénom : Hannachi Chaima	Date de remise : 15/06/2023
<b>Thème :</b> étude de processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament forme liquide Salbutamol SAIDAL ® 2mg / 5ml	
<p>La fabrication et le contrôle qualité des médicaments jouent un rôle essentiel tout au long du processus de production pharmaceutique, et dans le but d'assurer une action thérapeutique cohérente et constante, un produit pharmaceutique doit répondre à cinq exigences essentielles : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté.</p> <p>Cette étude vise à effectuer des contrôles physico-chimiques et microbiologiques sur le Salbutamol 2mg/5ml produit par l'unité SAIDAL Constantine 2 afin de vérifier sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 9ème édition.</p> <p>Des analyses physico-chimique ont été effectuées pour identifier et quantifier les molécules du principe actif, les conservateurs, ainsi que pour évaluer la qualité de l'eau purifiée. Ces analyses utilisent des techniques telles que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie UV-Visible, ainsi que d'autres méthodes appropriées. Les résultats obtenus démontrent la conformité de notre produit aux normes requises.</p> <p>Par ailleurs, une analyse microbiologique a été effectuée aussi sur le sirop ainsi que l'eau purifiée utilisée dans la fabrication. Les résultats de cette analyse indiquent que le nombre de bactéries viables totales, de levures et de moisissures est inférieur aux limites fixées par la pharmacopée européenne, 9ème édition.</p> <p>En conclusion, le médicament générique Salbutamol SAIDAL sirop 2mg/5ml est considéré comme étant de bonne qualité pharmaceutique, puisque toutes les substances testées se conforment aux normes établies.</p>	
<b>Mots clés :</b> Salbutamol, SAIDAL, contrôle qualité, microbiologique, physicochimique, norme.	
<b>Laboratoire :</b> Groupe SAIDAL site de production Constantine – 2	
<b>Président :</b> Mme MILLET Asma	<b>MCB.UFM Constantine 1.</b>
<b>Rapporteur :</b> Mme MADI Aicha.	<b>MCB.UFM Constantine 1.</b>
<b>Examinatrice :</b> Mme GHERBOUDJ Ouissem	<b>MCB.UFM Constantine 1.</b>