

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**Université Frères Mentouri Constantine 1**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Appliquée**



## *Mémoire*

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant  
Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : LOUNICI SARA.  
SEFSAF MARIA THOURIA.

## *Thème*

**Processus de fabrication et de contrôle de qualité  
du DIPRIM.**

### Jury d'évaluation :

Président de jury: M. KACEM CHAOUCH.N  
Rapporteur : M<sup>me</sup>. NEMOUCHI .S  
Examineur: M<sup>me</sup>. BENCHIHEUB.M  
Maitre de stage : M<sup>me</sup> BENDIB.A

Prof. UFM. Constantine 1.  
Dr. UFM. Constantine 1.  
Dr. UFM. Constantine 1.  
PHARMIDAL NS.

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018**

# REMERCIEMENTS

Après avoir terminé ce travail grâce à dieu,.

Nous remercions nos aimables enseignants du département **Biologie Appliquée** ainsi que **M. le chef de département Pr. KACEM CHAOUCHE.N** qui nous a aidé jusqu'au bout pour que nous ayons une bonne formation durant notre parcours.

Nous présentons également nos sincères gratitude et reconnaissances à notre chef de stage **M<sup>me</sup> KHATTABI LYLIA** qui nous a permis de voir de plus près tout détail concernant notre travail ,et tout le personnel du laboratoires **PHARMIDAL.NS** à leurs têtes **M<sup>me</sup> BENDIB ASMA** et **M<sup>me</sup> GUIDOUM MEZIAN MOUNI** pour leurs disponibilités et de nous avoir permis de travailler dans les meilleurs conditions.

Nous tenons à présenter nos chaleureux remerciements à notre encadreur **M<sup>me</sup> NEMOUCHI SARA** pour sa disponibilité, sa contribution dans ce travail et surtout pour sa gentillesse

Nous remercions infiniment les membres du jury pour avoir consacré leurs temps à lire et à évaluer notre humble travail.

# DEDICACES

## **SEFSAF MARIA THOURIA.**

Tout d'abord je remercie dieu le tout puissant et miséricordieux pour m'avoir donné la force et le courage d'accomplir ce mémoire qui représente une grande étape dans ma vie.

### **A Mes Chers Parents ;**

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon éducation.

Je vous remercie pour le soutien et l'amour que vous me portez depuis ma naissance.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés et le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse dieu vous accorde bonheur, santé et longue vie.

### **A mon cher oncle « SID ALI » et son épouse :**

Qui m'ont assisté dans les moments difficiles je vous suis reconnaissante et je ne vous remercierai jamais autant pour votre amabilité, votre générosité, votre aide précieuse et votre amour.

### **A mes deux sœurs : LYLIA ET KHAOULA, à mes frères ZIZOU, LARBI son épouse HIND et mon petit ange RACIM, à mes deux chères tantes :**

A qui j'adresse toute ma reconnaissance pour leur amour, leur soutien et leur encouragement dans toutes les étapes de mes études.

### **A toute la famille SEFSAF et KHATTABI :**

Recevez l'assurance de mon profond respect et mon éternelle reconnaissance.

### **A la mémoire de mes grands-pères, ma grand-mère, mon oncle et ma chère tante « SASSIA » :**

J'aurai tant aimé que vous soyez présents. Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

**A mes deux collègues SARA et Kenza et à toutes les personnes qui ont contribué à ce travail, et à tous ceux qui sont chers à mon cœur et que j'ai omis de citer.**

# DEDICACE :

LOUNICI SARA

Je dédié ce mémoire à mes chers parents, pour leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes sœurs : **TOUSSA, YASMINE et CHAHRA.**

A ma tante **Djamila** et sa fille **Dorsaf**, mon oncle **Tarek.**

A mes cousines **Farah** et **Abir**

A mes deux collègues **Kenza** et **Maria**

A mes copines **Kenza** et **Amina**

A tous ceux qui par un mot et geste, m'ont donné la force de continuer ce modeste travail.

## Liste des abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**GPL** : Good Laboratory Practices.

**FDA** : Food and Drug administration Americain.

**ICH** : International Council Harmonisation ; le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.

**PH.EUR** : Pharmacopée Européenne.

**DCI** : Dénomination Commune Internationale.

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

**Tr** : Temps de Rétention.

**MP** : Matière Première.

**P.A** : Principe Actif.

**v** : Volume.

**TSE** : Eau peptonée.

**DGAT** : Dénombrement de Germe Aérobie Totaux.

**DMLT** : Dénombrement de Moisissures et Levures total.

**TSA**: Tryptic Soy Agar.

**TSB**: Tryptic Soy Broth.

**U.V** : Rayon Ultra-Violet.

**HPLC**: High-Performance Liquid Chromatography.

**SCR** : Standard de référence certifié.

**pH** : Potentiel Hydrogène.

## Liste des tableaux

<b>N° Tableau</b>	<b>TITRE</b>	<b>N° DE PAGE</b>
01	Avantages et inconvénients de la voie transcutanée.	09
02	Avantages et inconvénients de la voie transmuqueuse.	10
03	Avantages et inconvénients de la voie percutanée.	11
04	Avantages et inconvénients de la voie cutanée.	12
05	Avantages et inconvénients de la voie orale.	12
06	Les formes médicamenteuses administrées par voie orale.	12
07	La classification des suspensions.	13
08	Propriétés des suspensions.	14
09	Le spectre d'action du DIPRIM.	20
10	Les étapes de fabrication du DIPRIM.	30
11	Résultats du volume.	35
12	Résultats du pH.	36
13	Identification du TRIMETHOPRIME.	36
14	Identification du SULFAMETHOXAZOLE.	36
15	les résultats HPLC.	39
16	Interprétation des résultats microbiologiques.	43

## Liste des figures

N° FIGURE	TITRE	N° DE PAGE
01	Cible d'action des antibactériens.	18
02	Structure chimique du SULFAMETHOXAZOLE.	22
03	Structure chimique du TRIMETHOPRIME.	23
04	Structure chimique du Benzoate de sodium.	23
05	Structure chimique du Carboxyméthylcellulose.	24
06	Structure chimique d'Edétate sodique.	24
07	Structure chimique du Saccharine sodique.	25
08	Structure chimique du Sorbitol 70%.	25
09	Structure chimique de Métabisulfite.	25
10	Structure chimique de Polysorbate80	26
11	Structure chimique du Propylène glycol	26
12	Spectre identifiant le SULFAMETHOXAZOLE.	32
13	Spectre identifiant le TRIMETHOPRIME	33
14	Dessiccateur.	34
15	pH mètre.	35
16	HPLC.	37
17	Colonne HPLC.	37
18	Chromatogramme de l'injection témoin.	38
19	Chromatogramme de l'injection DIPRIM.	39
20	La roue représentant les 5M.	47

## Sommaire

- Remerciement et dédicaces.
- Liste des abréviations.
- Liste des tableaux.
- Liste des figures.

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

### Partie théorique :

#### Chapitre I : généralités sur les médicaments

1. Introduction.....	3
2. Définition du médicament.....	3
3. Composition du médicament.....	3
4. Origine du médicament.....	4
5. La dénomination du médicament.....	5
6. Les différents types de médicaments.....	6
7. Définition de la AMM.....	7
8. Les différentes formes de médicament.....	8
9. Les voies d'administration d'un médicament.....	9
10. Forme suspension.....	13

#### Chapitre II : La classification du DIPRIM

Introduction.....	17
1. Classification des médicaments.....	17
2. Les Antibactériens.....	18

#### Chapitre III : Généralités sur le DIPRIM

1. Définition du DIPRIM.....	20
2. Caractéristique et composition.....	21
3. Précautions d'emploi du DIPRIM.....	27
4. Contre-indications.....	27
5. Effets secondaires du DIPRIM <small>nourrisson/enfant</small> .....	27
6. Les étapes de la préfabrication du DIPRIM.....	28

### Partie pratique :

1. Fabrication.....	30
2. Conditionnement.....	30
3. Contrôles de qualité.....	31
<b>Conclusion</b> .....	44

- **Annexes.**



**Introduction**

**Générale**

## Introduction

En étant en contact direct avec la nature, l'être vivant est prédisposé aux maladies. On définit le plus souvent la maladie comme un dysfonctionnement de l'organisme par différents symptômes et une certaine évolution dans le temps. La plupart des maladies sont multifactorielles et leur occurrence dépend de l'environnement, du vécu de l'individu, mais aussi des prédispositions que lui confère son patrimoine génétique.<sup>[1]</sup>

Pour combattre les maladies, certains scientifiques, chercheurs et savants tels que les pharmaciens et biologistes ont découvert un remède appelé MEDICAMENT.

Le médicament est défini comme étant une « substance ou une composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »<sup>[2]</sup>.

Depuis longtemps, chaque pharmacien était responsable de la fabrication de ses médicaments à partir des plantes ou des matières minérales. C'est à la fin du XIXe siècle que l'industrie pharmaceutique a fait son apparition<sup>[3]</sup>.

Ces industries pharmaceutiques s'intéressent à la fabrication de médicament pour découvrir, produire, commercialiser des produits innovants pour combattre les maladies et améliorer la qualité de vie des patients. Voilà ce qui justifie leur existence et leur fonction sociale.

Mais elles s'intéressent aussi à la fabrication des médicaments dans le but d'optimiser la rémunération de l'actionnariat et réaliser des performances financières.<sup>[4]</sup>

Le marché pharmaceutique algérien est le deuxième marché pharmaceutique sur le continent africain après l'Afrique du sud, avec des ventes annuelles totalisant 3 milliards de dollars, l'Algérie qui détient des réserves d'hydrocarbures considérables, est particulièrement attrayante par les groupes internationaux.<sup>[5]</sup>

---

[1] : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-maladie-5116/>.

[2] : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament>.

[3] : (Lloyd, 1911),( boukli 2011).

[4] : <https://www.cairn.info/revue-humanisme-et-entreprise-2008-1-page-13.htm>.

[5] : <https://fr.linkedin.com/pulse/la-production-pharmaceutique-en-alg%C3%A9rie-zahir-serrai>.

PHARMIDAL NS est un laboratoire de production et de conditionnement de médicaments génériques à CONSTANTINE. PHARMIDAL NS fait partie du groupe VETOPHARM qui est un groupe pharmaceutique et vétérinaire créé en 1995. Le laboratoire a comme activité : conditionnement primaire et secondaire, fabrication, contrôle qualité et même l'exportation.

Dans ce travail, nous présentons le processus de fabrication du « DIPRIM » ainsi que son contrôle de qualité. Nous avons organisé ce travail en deux grandes parties :

**1-Partie théorique** : cette partie est consacrée pour les notions et des informations de bases sur les médicaments ainsi que des généralités et la classification du médicament d'intérêt DIPRIM.

**2-Partie pratique** : nous avons consacré cette partie pour expliquer les différentes étapes de fabrication du DIPRIM et les contrôles physico-chimiques et microbiologiques de ce dernier.

On termine par une conclusion dont on a confirmé la conformité de notre produit d'étude fabriqué par le laboratoire PHARMIDAL.NS.

**PARTIE**  
**THEORIQUE**

**Chapitre I :**  
**Généralités sur les**  
**médicaments:**

## 1. Introduction

La pharmacologie se définit comme la science qui étudie les médicaments et leurs propriétés chimiques c'est-à-dire de l'effet de substance chimique ou biologique sur les fonctions des êtres vivants. Elle a pour but d'apprendre et d'appliquer les règles de l'utilisation correcte de médicament, Elle permet de :

-Faire une prescription médicamenteuse et réhabiliter la sélection thérapeutique médicamenteuse.

-Analyser et comprendre de nouvelles informations sur le nouveau médicament.

## 2. Définition du médicament

Un médicament est défini d'une façon très large comme une substance chimique qui affecte les processus de la vie. L'OMS donne une définition plus restrictive : « Toute substance ou produit utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance ». <sup>[1]</sup>

## 3. Composition de médicament

Tout médicament se compose de deux types de substances :

-Principe actif

-Excipients <sup>[2]</sup>

### 3.1 Principe actif

Un Principe actif est une substance possédant une certaine activité biologique utilisée comme moyen thérapeutique dans des préparations médicinales. Généralement, le principe actif est en faible proportion par rapport aux excipients. Généralement les principes actifs sont classés selon plusieurs aspects tels que : classe chimique, classe thérapeutique, cible moléculaire ou spécificité. <sup>[3]</sup>

---

[1]: helali, 1994.

[2] : [//www.memoireonline.com/04/11/4448/m\\_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principe-actif-oxacilline-sodique-e3.html](http://www.memoireonline.com/04/11/4448/m_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principe-actif-oxacilline-sodique-e3.html)

[3] : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-principe-actif-15081/>

### 3.2 Excipients

Les excipients sont : les espèces chimiques qui n'ont pas d'effet thérapeutique propre, ce sont des substances destinées à apporter une consistance, un goût, une couleur à un médicament. Ils jouent plusieurs rôles :

- Conservateurs.
- Modifier la couleur, goût, l'odeur.
- Améliorer l'efficacité du principe actif et du médicament.
- Accélérer la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme. <sup>[4]</sup>

### 4. Origine du médicament

Les médicaments ou plus précisément les P.A ont trois origines principales :

#### 4.1 Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne ; les médicaments d'origine végétale comprennent soit la plante entière ou certains de ses parties. La phytothérapie est actuellement appréciée par un grand nombre de personnes qui y voient un traitement naturel et écologique.

Un grand nombre de PA extraits des plantes ont un intérêt primordial en thérapeutique. Ces PA peuvent être synthétisés.

On a comme exemple des PA de nature végétale :

- Les alcaloïdes comme la QUININE, la MORPHINE, la COCAINE.
- Les hétérosides ou glucosides comme la DIGITALINE, l'OUBAINE. <sup>[5]</sup>

---

[4] : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-excipient-15083/>

[5] : <https://fr.scribd.com/document/39066355/Originedesmedicaments>.

### 4.2 Origine animale

De nombreux médicaments sont fournis du règne animal :

1. A partir des organes d'animaux : appelée **Opothérapie**, les médicaments à base de produits d'origine bovine sont interdits pour éviter toute transmission de maladie de la vache folle.
2. A partir des produits obtenus par expression de certains tissus : comme l'huile de foie de morue.
3. A partir des préparations dérivées du sang des animaux : ce qu'on appelle les « sérums thérapeutiques ».

### 4.3 Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement sont obtenus par synthèse organique (hémisynthèse) ou synthèse totale, réalisées par l'industrie pharmaceutique.

### 4.4 Origine biogénétique

L'utilisation des méthodes de génie génétique dans la fabrication des médicaments est apparue récemment. Ces méthodes permettent la fabrication par : cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes), des substances naturelles polypeptidiques. La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments : Hormones ; Facteurs de croissances. <sup>[6]</sup>

## 5. Dénomination du médicament

Lorsqu'un nouveau médicament est commercialisé dans les pays ses PA doivent en être correctement identifiés sur l'étiquette par leurs DCI ou par d'autres dénominations reconnues. Chaque médicament possède au moins 3 noms : un **nom chimique**, une **dénomination commune internationale** et un **nom de spécialité ou commercial**. <sup>[7]</sup>

### 5.1 Nom chimique

Il correspond à la formule chimique de la molécule, cette dénomination est élaborée à l'aide des règles de nomenclature très stricte.

---

[6] : [//www.memoireonline.com/04/11/4448/m\\_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principe-actif-oxacilline-sodique-e3.html](http://www.memoireonline.com/04/11/4448/m_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principe-actif-oxacilline-sodique-e3.html)

[7] : cours génie industriel pharmaceutique, Dr NEMOUCHI SARA, 2017

**5.2 Dénomination commune internationale**

L'OMS attribue à chaque préparation pharmaceutique un nom scientifique. La DCI est un terme commun pour tous les pays ; on la distingue généralement du nom de marque et le nom chimique du médicament. Il est aujourd'hui obligatoire aux médecins de prescrire la DCI pour faciliter la délivrance du médicament. En cas d'automédication, il est important de connaître la DCI pour éviter tout surdosage.

**5.3 Nom de spécialité ou de marque (commercial)**

Le nom commercial d'un médicament est défini par le producteur de ce dernier. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser ; contrairement à la DCI le nom commerciale peut différer d'un médicament à un autre.

On prend comme exemple le Rifampicine :

**Nom chimique :** (12Z,14E,24E)-(2S,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22S,23S)-1,2dihydro-5,6,9,17,19-pentahydroxy-23methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-(4-methylpiperazin-yliminomethyl)-1,11,13-trienimino)naphtho (2,1-b)-furan-21-yl acetate.

**DCI :** Rifampicine.

**Nom commercial :** Rifadine, Rifampine, Rimactane.

**6. Les différents types de médicaments <sup>[8]</sup>****6.1 Médicaments magistraux**

Ce sont des préparations réalisées temporairement par le pharmacien selon une formule prescrite par le médecin sur une ordonnance tel que les pommades.

**6.2 Médicaments officinaux**

Ce sont des préparations réalisées en pharmacie d'officine à l'avance selon la formule inscrite par la pharmacopée ou le formulaire national, ces préparations sont destinées directement au client de la pharmacie.

---

[8] : cours génie industriel pharmaceutique, Dr NEMOUCHI SARA, 2017

### **6.3 Médicaments génériques**

On entend par médicament ou spécialité générique une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontre qu'il a la même efficacité thérapeutique.

### **6.4 Médicament spécialisés**

Préparés à l'avance et conditionnés pour la vente en pharmacie, cette spécialité doit avoir une autorisation de mise sur le marché sur commande de pharmacie.

## **7. Définition d'A.M.M**

Pour être commercialisée, une spécialité pharmaceutique doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, sur la base d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée.

Les données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité du dossier d'AMM sont issues notamment des expérimentations conduites chez l'animal et d'essais cliniques menés chez l'homme, selon des normes fixées internationalement et harmonisées au niveau communautaire.<sup>[9]</sup>

L'évaluation des effets thérapeutiques du médicament au regard des risques pour la santé du patient doit être jugée favorable (rapport bénéfice/risque favorable).

Le rapport bénéfice/risque doit être au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication.

L'A.M.M doit être renouvelée tous les 5 ans dans la majorité des pays ; elle peut être annulée pour des diverses raisons<sup>[10]</sup>:

- Effets secondaires indésirables majeurs.
- Le non-respect de fabrication.
- La faillite du laboratoire.

---

[9] : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>

[10] : cours génie industriel pharmaceutique, Dr NEMOUCHI SARA, 2017

[11] : Module de pharmacologie « formes pharmaceutiques », 05/01/2006.

**8. Les différentes formes de médicament**

Ils existent différentes formes pharmaceutiques des médicaments appelées aussi les formes galéniques.<sup>[11]</sup>

Selon le dictionnaire médical, la forme galénique d'un médicament c'est : l'étude des formes d'administration des médicaments, il peut s'agir d'un :

- ✓ **comprimé** : Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle. Préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

On distingue : Comprimés non enrobés, Comprimés effervescents, Comprimés solubles ou dispensables, Comprimés enrobés, Comprimés gastorésistants, Comprimés à libération modifiée et Comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

- ✓ **Les sachets** : Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.
- ✓ **Les gélules ou capsules dures** : Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisée
- ✓ **Sirop** : Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre / L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Se conserve dans une bouteille bien close. (Cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert : 10 ml, cuillère à soupe : 15ml). Fabrication officinale et industrielle.
- ✓ **Ampoules buvables** : Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; ampoule injectable, verre incolore). Fabrication industrielle.
- ✓ **Pommades** : Ce sont de préparations composées d'un excipient d'une mono phase hydrophile ou lipophile dans laquelle sont dispersées des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.
- ✓ **Crèmes** : Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.
- ✓ **Gels** : Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

**9. Les voies d'administration d'un médicament**

-voie transcutanée.

-voie transmuqueuse.

- voie percutanée.

-Voie cutanée.

-voie orale.

**9.1 Voie transcutanée (parentéral)**

L'administration par injection, quelques molécules actives ne peuvent être absorbées par l'intestin, l'effet peut être interne et rapide.

Elle comprend les voies suivantes :

-Sous-cutanée (sous la peau) administrée dans le tissu conjonctif.

-Intramusculaire (dans un muscle) administration dans le tissu musculaire.

-Intraveineuse (dans une veine) utilisée comme voie d'urgence par une administration directe dans la veine.

-Intrathécale (autour de la moelle épinière).

**Tableau 01 :** les avantages et inconvénients de la voie transcutané.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
-voie utilisée en cas d'inconscience -effet rapide -pas de contact avec les sucs digestifs -pas de 1er passage hépatique	- douloureuse -risque d'infection très important -chaque patient nécessite un matériel d'injection personnel -voie peut être irréversible en cas d'erreur

La forme d'administration de médicament par voie parentéral est :

- solution et suspensions injectable.
  - ✓ en ampoules.
  - ✓ en flacons.

- préparations (liquide).
- implants (solide).

### 9.2 Voie transmuqueuse

L'administration sur ou à travers la muqueuse qui permet aux principes actifs une administration véhiculée par le sang jusqu'à l'organe pour rechercher une action locale ou générale.

Elle comprend :

-voie pulmonaire : le médicament est absorbé au niveau pulmonaire : des gaz, des vapeurs de liquide volatil, des aérosols et des particules atmosphériques.

-voie nasale : administration du médicament via la cavité nasale (le nez), elle permet un passage rapide et important du principe actif sur la circulation systémique.

-voie sublinguale : le principe actif qui est absorbé à travers la muqueuse sublinguale vascularisée.

-voie rectale : administration du médicament dans le rectum, elle permet d'obtenir une action locale ou générale.

-voie vaginale : médicament administré directement dans le vagin.

-voie buccale : utilisation locale pour traiter les affections buccales.

-voie oculaire : administration directe au niveau de l'œil, pour un effet local.

-voie auriculaire : médicament qui administrés dans les oreilles

**Tableau 02 :** avantages et inconvénients de la voie transmuqueuse.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
-Peut avoir une action directe sur la muqueuse à traiter : agit efficacement localement.	-Possibilité d'irritation de la muqueuse.

La forme d'administration de médicament par voie transmuqueuse est :

- ✚ Suppositoires.
- ✚ Capsules (rectale, vaginale).

- + Pommades (rectale, ophtalmique).
- + Lavement (rectale).
- + Comprimés (vaginal).
- + Solutés (vaginal, d'irrigation).
- + Crèmes et gelées vaginales.
- + Bains (oculaire, de bouche).
- + Gouttes nasales.
- + Collyre (oculaire).
- + Ovules (vaginale).

### 9.3 Voie percutanée

L'administration du médicament au niveau de la peau

**Tableau 03 :** avantages et inconvénients de la voie percutanée.

Avantages	Inconvénients
-pas de 1 <sup>er</sup> passage hépatique -pas de risque infectieux	-Risque allergique à l'adhésif -Pas une voie d'urgence

La forme d'administration du médicament par voie percutanée est :

- Gels, pommades.
- Lotions, timbres, patch

### 9.4 Voie cutanée

L'administration du médicament par la peau, On applique par cette voie des principes actifs sur le revêtement cutané pour un but local.

**Tableau 04 :** avantages et inconvénients de la voie cutanée.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
-administration facile -on peut avoir une action locale sans avoir besoin d'une administration générale	-Absorption irrégulière - Le risque d'allergie -on peut avoir des effets secondaires généraux

La forme d'administration de médicament par voie cutanée est :

Pommades, Crèmes, Lotions, Liniments.

### 9.9 Voie orale

Administration du médicament par la bouche pour passer à l'estomac vers a l'intestin grêle, c'est la voie la plus utilisée.

**Tableau 05 :** avantages et inconvénients de la voie orale.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
-administration facile -mieux acceptée par le patient -économique -risque infectieux est très minime -possibilité de lavage d'estomac -réversible en cas d'erreur	-1 <sup>er</sup> passage hépatique -interaction avec les substances alimentaires ou autre médicaments -peuvent être altérés par les sucs digestifs -l'odeur et le gout de médicament sont parfois désagréables

Les formes médicamenteuses administrées par voie orale est :

**Tableau 06 :** les formes médicamenteuses administrées par voie orale.

<b>Solides :</b>	<b>Liquides :</b>
– comprimés – gélules – granules – poudres	– sirops – ampoules – huiles – suspensions et solutions buvables

**10. La forme suspension**

Les suspensions ont une place importante parmi les formes pharmaceutiques. En effet, dans le domaine pharmaceutique, un grand nombre de substances actives posent des problèmes de mise en forme, notamment du fait de leur faible solubilité aqueuse entraînant ainsi une mauvaise biodisponibilité. Différentes approches permettent d'améliorer leur hydro solubilité. Lorsque ces approches ne sont pas possibles, le formulateur s'oriente vers la préparation des suspensions. <sup>[11]</sup>

**10.1 Définition des suspensions**

Les suspensions sont des systèmes bis phasiques constitués par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles.

- La phase solide est appelée phase dispersée, interne ou phase discontinue
- La phase liquide est dite phase dispersante, externe ou phase continue.

Le principe actif dans cette forme n'est pas soluble dans l'eau, c'est-à-dire une préparation pharmaceutique constituée d'un liquide contenant un ou plusieurs principe actif sous forme non dissoute.

**10.2 Classification**

Elles sont classées selon :

**Tableau 07 :** la classification des suspensions.

<b>La voie d'administration</b>	<b>La proportion des particules solides</b>	<b>La taille des particules solides</b>
-suspensions orales -pour application locale -suspensions parentérales (injectable)	- suspension diluée -suspension concentrée	-suspension colloïdale -nano suspension -coarse suspension

[11] : Les suspensions cours de 3<sup>ème</sup> année pharmacie galénique, Dr YANALLAH.

**10.3 Propriétés des suspensions**

Le médicament reste assez longtemps en suspension, après agitation, pour permettre un dosage précis.

**Tableau 08 : propriétés des suspensions.**

Viscosité	Dispersibilité	Taille des particules
- elle est fonction de la viscosité de la phase continue et de la concentration en phase dispersée. -La stabilité des suspensions peut être améliorée par augmentation de la viscosité de la phase dispersante.	-la remise en suspension doit être aisée par simple agitation manuelle de la préparation.	- Les particules en suspension sont petites et relativement uniformes : le produit n'a pas un aspect grumeleux. - en général, une taille allant de 1 à 50 $\mu\text{m}$ Pour les suspensions buvables et de 3 à 5 $\mu\text{m}$ pour les suspensions injectables .

**10.4 Avantages et inconvénients**

- Les avantages de la forme suspension est comme suit :
  - elles sont faciles à avaler.
  - forme intéressante pour les principes actifs insolubles dans les solvants aqueux ou non aqueux.
  - masquer le goût désagréable de certains principes actifs.
  - les antibiotiques en suspension sont plus stables qu'en solution (amélioration de la stabilité chimique des principes actifs).
  - éviter les difficultés à la déglutition.
  - Des dérivés insolubles mis en suspension sont plus acceptables que leurs dérivés solubles
  - Améliore la biodisponibilité.
  - meilleure stabilité chimique de certaines substances actives en suspension.
  - absorption plus rapide.

- Les inconvénients sont :
  - agitation obligatoire avant l'emploi.
  - problèmes lors de la fabrication.
  - des homogénéisations au cours de la conservation.
  - Le stockage peut modifier le système dispersé particulièrement avec des changements de température.
  - Formulation délicate nécessitant la connaissance des propriétés physico-chimiques et le comportement rhéologique des composants.
  - complexité à maîtriser les facteurs régissant la stabilité physique des suspensions.
  - problème de phénomène de sédimentation.

### **10.5 Préparation des suspensions**

La préparation des suspensions nécessite :

- un broyage de principe actif.
- L'ajout des mouillants :ils permettent un meilleur étalement d'un liquide sur un solide, faciliter le mouillage des particules.
- Agents flocculant.
- Agents de suspension.
- Edulcorants : Leur rôle principal est d'édulcorer l'ensemble de la préparation, mais ils peuvent aussi avoir un rôle mécanique en augmentant la densité du milieu.
- Tampons: les solutions tampons permettant de conserver le pH.
- Conservateurs.
- Antioxydant.
- Aromatisants : leur rôle principal est d'améliorer l'odeur ou saveur de principe actif.
- Colorants : elles permettent une identification rapide de produit ingéré.

**10.6 Contrôles des suspensions**

L'analyse et le contrôle de qualité d'une suspension comprend :

- Volume de sédimentation : C'est une tendance naturelle pour des particules dispersées, dont la densité est généralement supérieure à la densité du milieu dispersant, de sédimenter sous l'action de la pesanteur.
- Examen rhéologique.
- Granulométrie.
- pH.
- Potentiel zêta: mesure de la mobilité électrophorétique dans un champ électrique.
- Propreté microbiologique.
- Essais de stabilité
- Dosage du principe actif.

**CHAPITRE 2 :**  
**La classification du**  
**DIPRIM.**

## **Introduction**

Le nombre de maladies étant considérable et plusieurs médicaments existants pour une seule et même pathologie, on comprend qu'il existe un très grand nombre de remèdes. Il était donc nécessaire de mettre en place des classifications.

### **1. Classification des médicaments**

Il y'a plusieurs façons pour classifier un médicament, mais les trois plus importantes sont<sup>[1]</sup> :

#### **1.1 Classification selon leur P.A**

La première des classifications qu'on peut retenir est celle basée sur le principe actif du médicament. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde et quel que soit le nom de marque qu'il porte, On distingue ainsi deux grandes catégories de médicaments ; ceux d'origine naturelle et ceux d'origine synthétique.

#### **1.2 Classification par (DCI)**

Dans la classification par DCI, c'est la substance active, le nom chimique du médicament, qui est pris en compte. Grâce à cette classification, le médicament peut être retrouvé quelle que soit sa marque. C'est à partir de la DCI que les médicaments génériques sont mis au point.

#### **1.3 Classification par action thérapeutique**

La classification par action thérapeutique est intéressante puisqu'elle donne directement une indication sur l'utilité du médicament .on les classe dans ce cas par spécialité. Par exemple antiviraux (contre les virus) ; antifongique (contre les champignons) ; antibiotique (contre les bactéries).

#### **Exemples sur les différentes classes des médicaments**

- Antihistaminiques.
- Anti-inflammatoires.
- Anti-inflammatoires stéroïdiens.
- Anticancéreux (cytotoxiques et agents cytostatiques).
- Anti arythmiques.
- antihypertenseurs.
- Antibiotiques.
- Antibactériens. <sup>[2]</sup>

---

[1] : <https://www.topsante.com/Landing-Pages/classification-des-medicaments-tout-savoir>

Le produit de notre étude DIPRIM est un antibiotique antibactérien.

## 2. Les Antibactériens<sup>[3]</sup>

### 2.1 Définition

Un antibactérien est une substance bactéricide ou permettant le bactériostatisme c'est-à-dire qu'il tue les bactéries dans le premier cas et stoppe sa prolifération dans le seconde cas. Au niveau médical et pharmacologique, les antibactériens sont désignés par « antibiotique ». On les utilise pour venir à bout des infections bactériennes. Les antibiotiques sont une plus grande classe de médicaments dont les substances antibactériennes sont une sous-classe majeure.

### 2.2 La différence entre Antibiotiques et Antibactériens

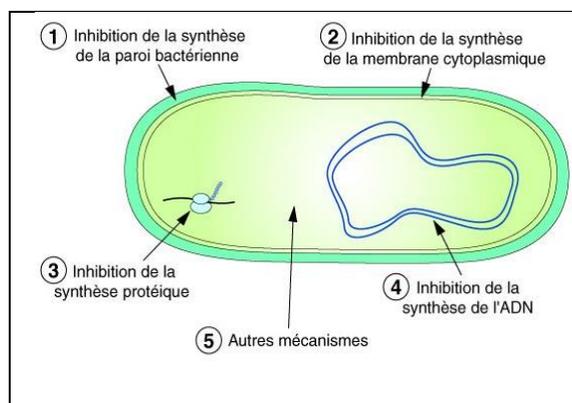
-Les antibiotiques sont utilisés contre les bactéries et les champignons, mais les composés antibactériens ne sont utilisés que contre les bactéries.

- Les antibiotiques sont des médicaments fabriqués à partir de cultures de micro-organismes ou sont entièrement synthétisés. Ils ont la propriété de tuer des bactéries ou d'empêcher leur prolifération.

### 2.3 Le mode d'action des antibactériens<sup>[4]</sup>

Certains agents antibactériens provoquent, à partir d'une certaine concentration seuil, l'apparition d'une mortalité bactérienne. On appelle cela la bactéricidie.

- On distingue donc deux types d'antibiotiques (antibactérien): les **bactéricides**, qui tuent les bactéries.
- les **bactériostatiques**, qui empêchent les bactéries de se multiplier.



**Figure01 : Cible d'action des antibactériens**

[2] : <http://www.docteurlic.com/traitement/classification-grandes-familles-de-medicaments.aspx#p2>

[3] : <http://csps.ma/2016/10/04/la-difference-entre-antibacterien-et-antibiotique/>

[4] : <http://www.antibiotique.eu/le-mode-daction.html>.

**2.3.1 Antibiotiques agissant sur la paroi**

La plupart des antibiotiques agissant sur la paroi des bactéries sont en réalité des inhibiteurs de la synthèse du **peptidoglycane**, polymère formant la paroi des bactéries. Ils cassent alors cette paroi pour tuer la bactérie. Ils sont donc des antibiotiques **bactéricides**. Parmi ces antibiotiques, on trouve les  $\beta$ -lactamines, les glycopeptides et les phosphomycines.

**2.3.2 Antibiotiques agissant sur la membrane plasmique**

La polymyxine B et colistine sont deux antibiotiques qui agissent sur la membrane, en perturbant la synthèse de celle-ci. Ils sont actifs sur les bacilles Gram -.

**2.3.3 Antibiotiques qui effectuent une inhibition de la synthèse protéique**

C'est le cas par exemple des tétracyclines, aminosides, chloramphénicol, macrolides, acide fucidique, linézolide. Ceux-ci se fixent sur des constituants spécifiques du ribosome bactérien. Ils empêchent ou gênent la traduction des ARNm (une "copie" d'un gène, destinée à être lue par les ribosomes pour permettre la synthèse d'une protéine) donc la formation de nouvelles protéines.

**2.3.4 Antibiotiques qui inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques**

Les Rifampicines, Sulfamides, Quinolones et Triméthoprimes inhibent la synthèse ou même le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotiques :

- Inhibition de la réplication de l'ADN ;
- Inhibition de la transcription / ARN polymérase ;
- Diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques.

**CHAPITRE III :**  
**Généralités sur le**  
**DIPRIM**

**1. Définition du DIPRIM**

DIPRIM est le médicament générique de BACTRIM nourrisson/enfant sous forme de suspension buvable, ce médicament est une association d'un sulfamide (SULFAMETHOXAZOLE) et DIAMINOPYRIMIDINE (TRIMETHOPRIME), qui ont des activités antibactériennes et antiparasitaire.

Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections à germes sensibles et dans la prévention de certaines infections. <sup>[1]</sup>

Le spectre d'action de DIPRIM est le suivant :

**Tableau 09:** Le spectre d'action du DIPRIM.

Espèces sensibles			Espèces résistances
Gram+	Gram-	Autre	Gram+
-Corynébactéries	-Citrobacter freundii	-Mycobacterium	-Mycobacterium avium
- Entérocoques	-Enterobacter	-Borrelia	intracellulare
- Listeria	-Escherichia coli	-Isospora belli	-Mycobacterium tuberculosis
-Staphylococcus aureus	-Haemophilus	-Pneumocystis carinii	-Pseudomonas
-Staphylococcus à coagulase négative	-Klebsiella.	- Spirochètes	
-Streptococcus	-Morganella	-Toxoplasma	
-Streptococcus pneumoniae	-Pasteurella		
	-Proteus		
	-Salmonella		
	-Shigella		
	-Peptostreptococcus.		

[1] : [www.medisite.fr/dictionnaire-des-medicaments-bactrim-nourrissons-et-enfants-suspen](http://www.medisite.fr/dictionnaire-des-medicaments-bactrim-nourrissons-et-enfants-suspen).

**2. Caractéristique et Composition** <sup>[2]</sup>

Classe pharmaceutique.....	antibactérien, antibiotique.
Médicament générique.....	DIPRIM
Forme pharmaceutique.....	suspension buvable
Voie d'administration.....	Oral
Taux de remboursement sécurité social.....	74.84%
Laboratoire.....	PHARMIDAL NS
Condition de délivrance.....	disponible sur ordonnance simple
<b>Principe actif :</b>	
SULFAMETHOXAZOLE.....	4.00g/100ml
TRIMETHOPRIME.....	0.80g/100ml
<b>Excipients :</b>	
Arome de banane, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, crémophor RH40, édétate disodique, métabisulfite sodique, polysorbate 80, propylène glycol, saccharine sodique, sorbitol 70%	
Eau purifiée.....	q.s.q100ml

**2.1 Les substances actives****• SULFAMETHOXAZOLE :**

Un agent antibactérien (bactériostatique) qui interfère avec la synthèse de l'acide folique dans les bactéries sensibles. Son large spectre d'activité a été limité par le développement de la résistance.

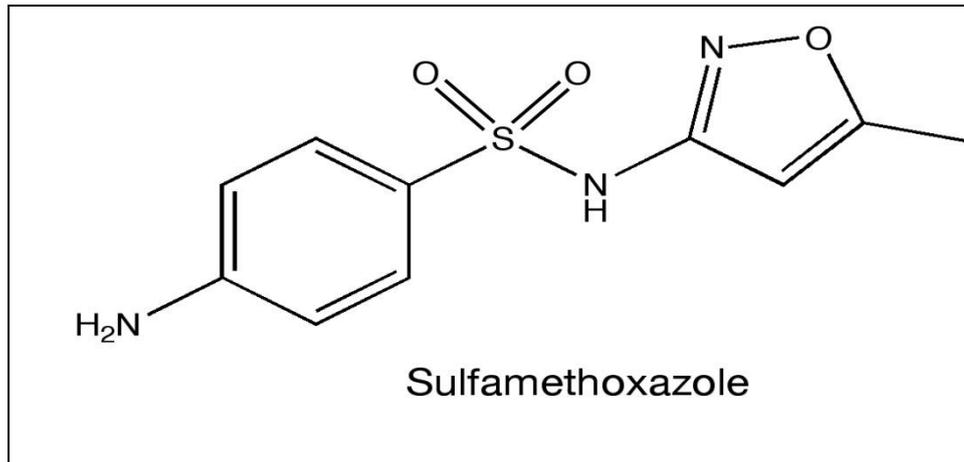
Il est le plus souvent utilisé dans le cadre d'une synergie avec TRIMETHOPRIME. <sup>[3]</sup>

[2] : [sante.lefigaro.fr](http://sante.lefigaro.fr) › ... › Antibactériens à usage systémique

[www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr) › Guide des médicaments

[www.informationhospitaliere.com](http://www.informationhospitaliere.com) › Dictionnaires › Guide des Médicaments

[3] : <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m10320?q=unauthorize>



**Figure02 : structure chimique du SULFAMETHOXAZOLE.**

**Propriétés chimiques du SULFAMETHOXAZOLE :**

- Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.
- Masse molaire : 253.28 g/mol.
- Pourcentage de composition (%): C:47.42%, H:4.38%, N:16.59%, O:18.95%, S : 12.66%.

**Propriétés physiques :**

-T° de fusion : 169C°.

- **TRIMETHOPRIME :**

Le trimethoprime est une molécule antibiotique utilisée pour freiner le développement bactérien, son association avec le **sulfaméthoxazole** rend l'inhibition de la croissance des bactéries plus efficace. Il appartient au groupe de médicaments appelés antibiotiques.

Il est utilisé pour soigner des infections de la vessie (des voies urinaires) causées par certains types de bactéries. Le **triméthoprime** agit en tuant les bactéries qui causent une infection.

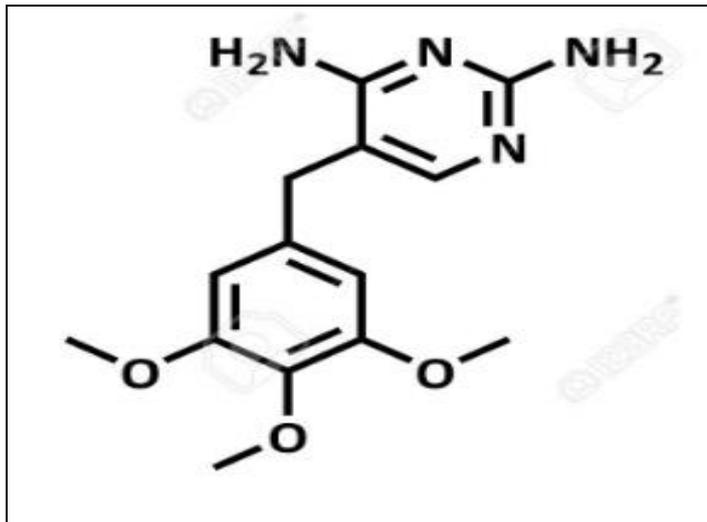


Figure03 : structure chimique du TRIMETHOPRIME.

### Propriétés chimiques :

Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

Masse molaire : 290.3177g/mol.

### Propriétés physiques :

T° de fusion : 199 à 203 C°.

## 2.2 Les excipients

- **Benzoate de sodium :**

C'est un composé chimique utilisé comme conservateur alimentaire et dans l'industrie pharmaceutique le benzoate de sodium est mis en cause dans l'hyperactivité de l'enfant qu'il majorerait.

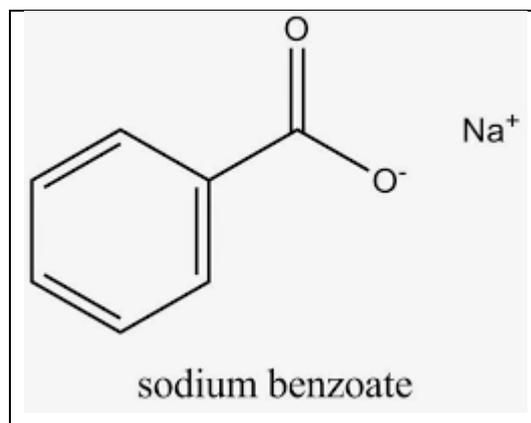


Figure04 : structure chimique du benzoate de sodium.

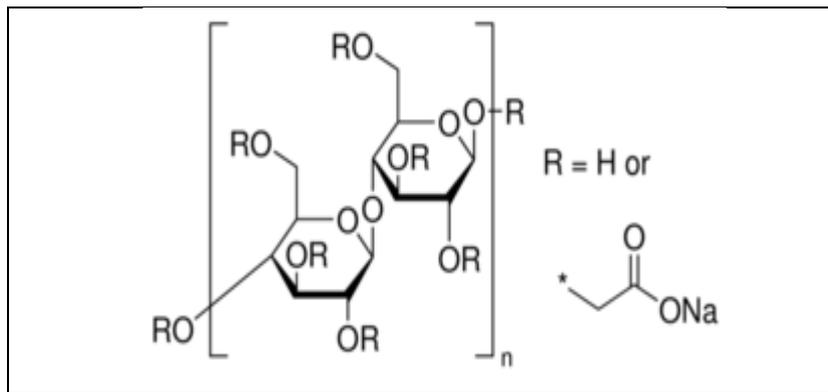
-Nom chimique : benzoate de sodium

-Formule chimique :  $C_7H_5NaO_2$ .

-Masse molaire : 144.103g/mol.

- **Carboxyméthylcellulose sodique:**

La carboxyméthylcellulose sodique apparaît sous la forme d'une poudre blanche, fibreuse et à écoulement libre, et est couramment utilisée comme désintégrant approuvé par la FDA dans la fabrication pharmaceutique.

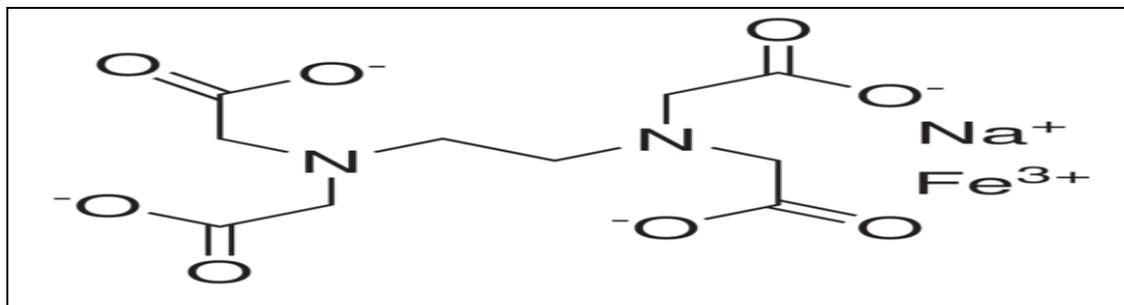


**Figure05 : structure chimique du carboxyméthylcellulose.**

-Formule chimique :  $[C_6 H_7 O_2 (OH)_x (OCH_2COONa)_y]_n$ .

-Masse molaire : variable.

- **Edétate sodique :**

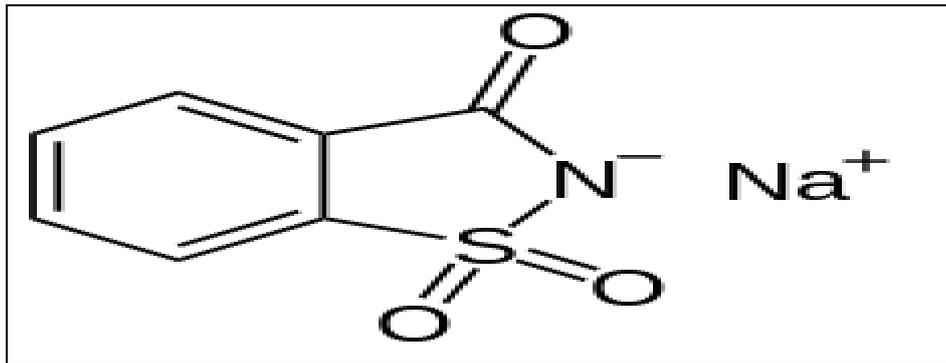


**Figure06 : structure chimique d'Edétate sodique.**

-Formule chimique :  $C_{10} H_{14} Na_2 O_8 (2H_2O)$ .

-Masse molaire : 372.24g/mol.

- **Saccharine sodique :**

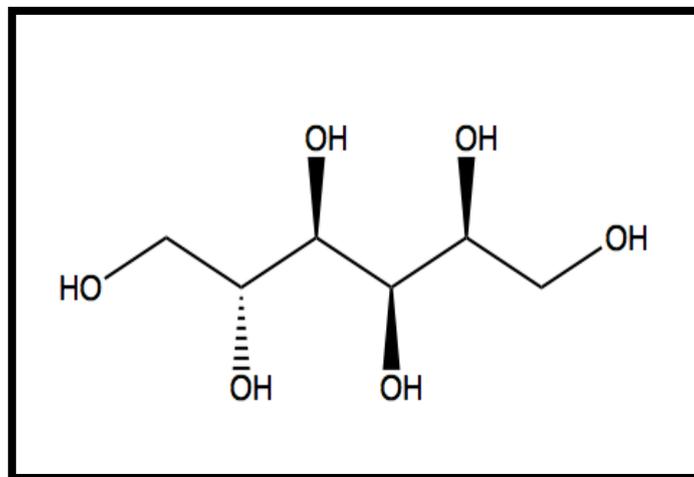


**Figure07 : structure chimique du Saccharine sodique.**

-Formule chimique :  $C_7 H_4 N Na O_3 \cdot 2H_2O$ .

-Masse molaire : 241.19g/mol.

- **Sorbitol 70% :**

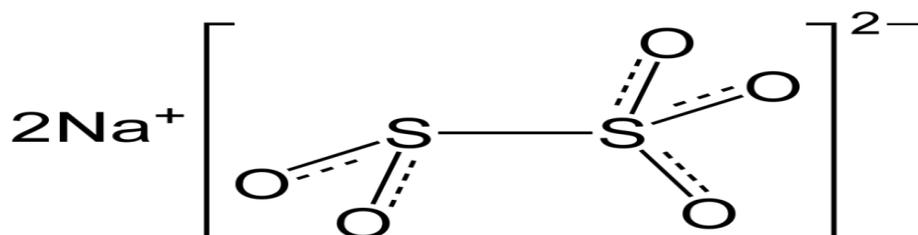


**Figure08 : Structure chimique du sorbitol 70%.**

-Formule chimique :  $C_6 H_{14} O_6$ .

-Masse molaire : 190.11g/mol.

- **Métabisulfite sodique :**

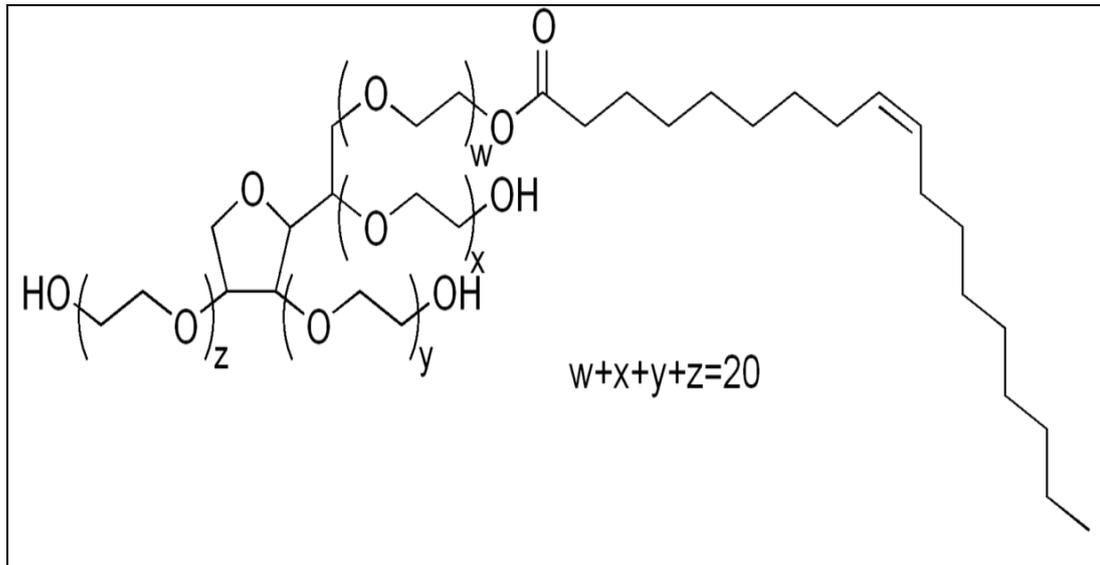


**Figure09 : Structure chimique de Métabisulfite sodique.**

-Formule chimique :  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$

-Masse molaire : 190.11g/mol.

- **Polysorbate 80 :**

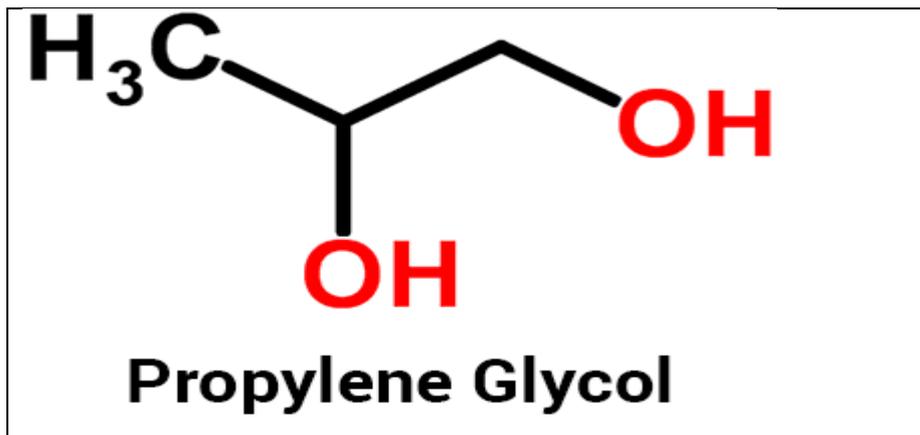


**Figure10 : Structure chimique du Polysorbate 80.**

-Formule chimique :  $\text{C}_{64} \text{H}_{124} \text{O}_{26}$ .

-Masse molaire : 1310g/mol.

- **Propylène glycol :**



**Figure11 : structure chimique du Propylène glycol.**

### **3. précautions d'emploi du DIPRIM**

Nous prenons ce médicament contre :

- ✓ Infection à Pneumocystose carinii.
- ✓ Infection à Pneumocystis carinii chez l'immunodéprimé.
- ✓ Infection urinaire de l'enfant.
- ✓ Otite.
- ✓ Sinusite.
- ✓ Infection broncho-pulmonaire.
- ✓ Infection digestive.
- ✓ Fièvre typhoïde. <sup>[4]</sup>

### **4. Contre-indications**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- ✓ Chez les prématurés et nouveau-nés.
- ✓ Pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois.
- ✓ En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants.
- ✓ En cas de déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité: risque de déclenchement d'hémolyse.
- ✓ En cas d'association avec le méthotrexate.
- ✓ En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique.
- ✓ En période d'allaitement.
- ✓ En association avec la phénytoïne, les hyperkaliémiants.

### **5. Effets secondaires du DIPRIM nourrisson/enfant :**

Comme tous les médicaments, DIPRIM peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

- ✓ Troubles généraux : Augmentation de la température corporelle, choc allergique, œdème de Quincke.
- ✓ Manifestations cutanée : Eruptions cutanées avec des démangeaisons, Urticaire, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson.
- ✓ Troubles digestifs : Nausées, vomissements, douleur au niveau de l'estomac, diarrhée.
- ✓ Troubles hépatiques : Hépatite, jaunisse.

---

[4] : <http://sante.canoe.ca/drug/getdrug/trimethoprim>

- ✓ Manifestations sanguines : Possibilité de modifications du bilan sanguin (thrombopénie, leuco-neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, anémie mégalo-blastique, cytopénie).
- ✓ Troubles urinaires.
- ✓ Troubles neurologiques.

## **6. Les étapes de la préfabrication du DIPRIM**

Nous allons aborder les principales étapes de fabrication du DIPRIM.

### **6.1 La pesée**

Pour chaque médicament fabriqué les quantités de matière première sont mesurés dans une salle spécifique à la pesée, c'est une salle à haut risque à cause du grand nombre des produits qui y rentrent et qui y sont manipulés à l'air libre.

C'est une balance du type « SARTORIUS » qu'on a utilisé, elle pèse de 500mg (valeur minimale) jusqu'à 61kg (valeur maximale).

La pesée est réalisée par une personne qualifiée qui ne doit rien confondre, rien oublier, rien contaminé, doit être bien organisée et doit travailler dans un milieu sécurisé.

#### **Avant la pesée :**

- Vérification de l'emballage et l'étiquette.
- Préparation de tout ce dont on a besoin comme matériel.

#### **Pendant la pesée :**

- Suivre les instructions de chaque produit.
- Fermeture et étiquetage de chaque produit.

#### **Après la pesée :**

- Regroupement des produits pesés ainsi que les dossiers de lot.
- Vérification des quantités restantes et réaliser un bilan.
- Restitution des produits au magasin.
- Rangement et nettoyage.

### **6.2 Purification d'eau**

La fabrication des produits pharmaceutiques nécessite l'utilisation d'une eau pure. L'industrie reçoit une eau brute elle doit donc purifier cette eau pour pouvoir l'utiliser.

Il existe plusieurs modes purification d'eau, mais les plus utilisés sont :

- ✓ La distillation.
- ✓ La permutation : c'est un échange d'ions qui conduit à une déminéralisation.

- ✓ Osmose inverse : sous pression, l'eau doit passer d'une solution moins concentrée vers une solution plus concentrée ; en inversant ce phénomène l'eau passe du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentrée et cette méthode nous permet d'obtenir une eau pure. <sup>[1]</sup>
- ✓ L'ultrafiltration : est une technique de séparation des éléments contenus dans un liquide. Elle utilise des membranes semi-perméables dont le diamètre des pores est compris entre 0,001 et 0,1 micromètre. Les molécules organiques, les microorganismes et les virus sont éliminées par cette technique. <sup>[1]</sup>

### **6.3 Désinfection des conteneurs**

C'est un nettoyage qu'on effectue au niveau des surfaces externes des conteneurs du pré-mix en utilisant l'OXYANOS dans le but d'éliminer toutes traces restantes de la fabrication précédente.

Après avoir effectué toutes ces différentes étapes on passe à l'ajout des différents composants du DIPRIM ainsi qu'au contrôle de qualité.

---

[1] : protocole de fabrication PHARMIDAL CONSTANTINE.

[1] : <http://www.eskawater.com/the-different-purification-methods/?lang=fr>.

# **PARTIE PRATIQUE**

Dans ce chapitre nous allons présenter les différentes étapes d'identification fabrication et les différentes méthodes de contrôle de qualité ainsi que leurs résultats et la discussion des résultats.

### 1. Fabrication

**Tableau10** : Les étapes de fabrication du DIPRIM.

Etape	Matériel	Procédures	Durée
1	-Cuve de préparation	L'eau purifiée + CARBOXYLMETHYL CELLULOSE	Avant 24 h
2	-Cuve de préparation -Cuve prémix	TRIMETHOPRIME+ SULFAMETHOXAZOLE+ Sorbitol 80+ Crémophore RH 40 + Propylène glycol	au moins 1h
3	-Fut en polyéthylène -Cuve de préparation -Cuve premix	Sorbitol 70%+ H <sub>2</sub> O Purifiée + E di sodique + Saccharine Sodique + Benzoate de sodium	1 h
4	-Fut en polyéthylène -Cuve de préparation	- Eau purifiée - Méta bisulfate sodique	30 mn
5	-Cuve de préparation	- Eau purifiée	5 mn
6	-Cuve de préparation -Cuve de stockage	- Arome de banane	3 h

### 2. Conditionnement :

Cette étape de fabrication comprend deux sous étapes :

- **Conditionnement primaire :**

\***Remplissage** : on prend des flacons de 100ml pour les remplir avec la suspension liquide (cette opération est réalisée par un appareil appelé **REMP LISSEUSE**).

\***Sertissage** : les flacons doivent être bien fermés et bien sertis.

- **Conditionnement secondaire** : les flacons doivent porter des étiquettes sur lesquelles certaines informations concernant le médicament doivent être notées comme (N° de lot, date de fabrication et péremption le nom du produit, le volume).

\***Mise en étuis** : chaque étui comporte un flacon, une étiquette et une notice.

\***vignettage** : sur chaque étui apparaît une vignette ou sont marquées : le nom de l'unité de fabrication, le prix, le N° de lot, la date de fabrication et péremption).

\***encartonnage** : les cartons présents ont la capacité de porter un nombre suffisant d'étuis, chaque carton doit être étiqueter par une étiquette de confirmation.

\***mise en palette** : toutes chaque palette doit contenir un nombre suffisant et satisfaisant de cartons. Après avoir terminé le conditionnement le nettoyage des ateliers et matériaux utilisés est nécessaire.

### **3. Contrôle de qualité**

#### **3.1 Définition**

Le contrôle de la qualité consiste à vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies. Il se fait :

- En amont, sur les intrants (les matières premières).
- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (le sirop avant l'étape de stockage).
- En fin de fabrication, sur le produit fini. <sup>[1]</sup>

#### **3.2 Contrôle de qualité physico-chimique**

##### **3.2.1 Identification des principes actifs**

Le DIPRIM est composé de deux principes actifs, donc l'identification des deux est obligatoire :

- **Identification du SULFAMETHOXAZOLE :**

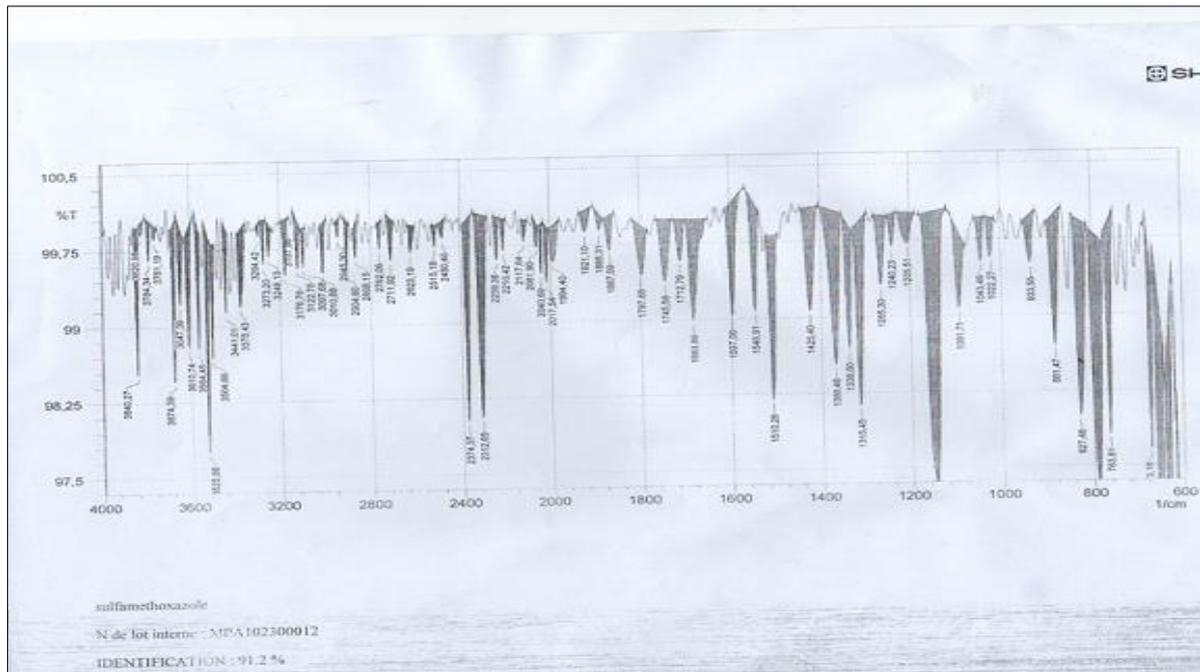
Selon la pharmacopée européenne son identification se fait par :

- Le point de fusion : 169°C à 172°C.

---

[1] :MATHIEU S,DEL CERRO C,NOTIS M-H.1996.Gérer et assurer la qualité , AFNOR,6<sup>e</sup> édition,p.703.

- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (figure12)



**Figure 12 : spectre identifiant le SULFAMETHOXAZOLE.**

**Résultat :** identification du SULFAMETHOXAZOL: 91.2% => résultat conforme.

• **Identification du TRIMETOPRIME :**

Selon la pharmacopée européenne son identification se fait par :

-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (figure13).

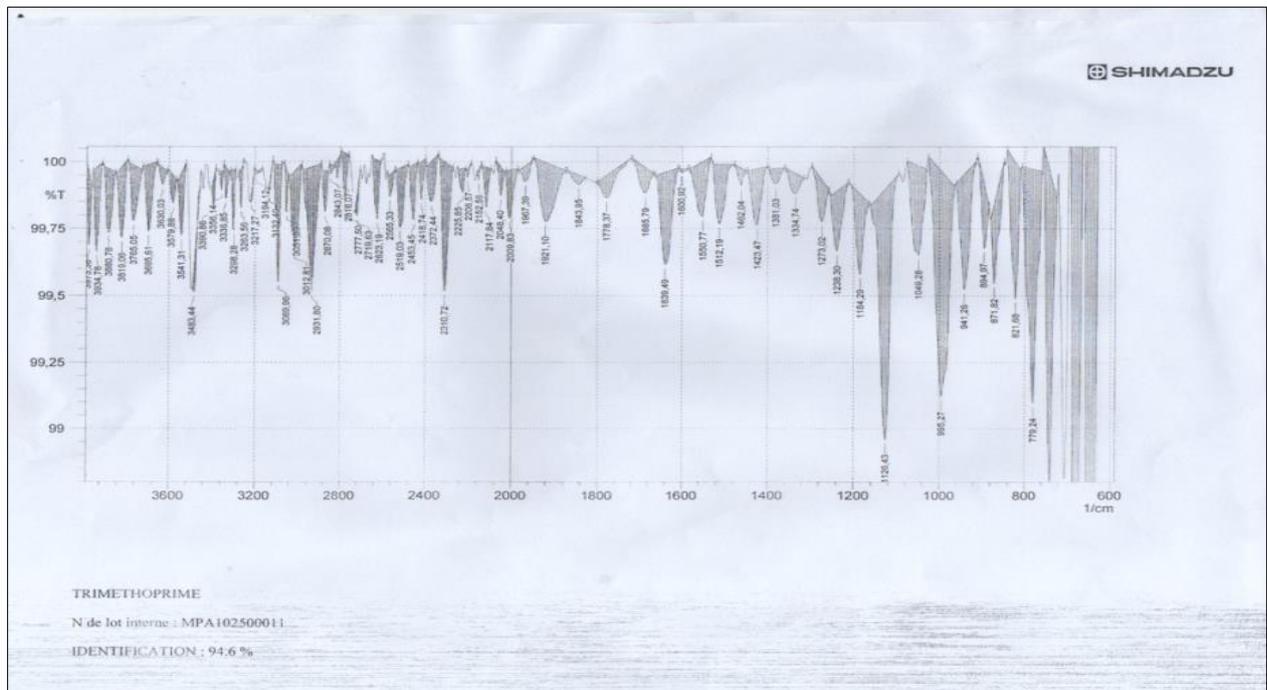


Figure 13 : spectre identifiant le TRIMETHOPRIME

**Résultat :** identification du triméthoprime : 94.6% => résultat conforme.

En comparant les résultats obtenus par cette identification avec le SCR on confirme l'identité des deux principes actifs.

Après avoir fait l'identification des principes actifs qui est une étape primordiale on passe à l'étape suivante.

Les analyses physico-chimiques contribuent à la protection du consommateur pour tous les paramètres qui n'entraînent pas de modifications visibles des caractéristiques du produit (tout ce qui n'est pas détectable visuellement).

### 3.2.2 Caractère organoleptique

**Aspect :** des flacons hermétique qui contiennent une suspension de couleur blanche.

### 3.2.3 Détermination du pH

Limite d'acceptation du pH : 5 - 6.5.

A l'aide d'un pH mètre, le pH = 5.65.

Le résultat est dans les limites d'acceptation => résultat conforme.

### 3.2.4 Contrôle de qualité du produit fini

Le contrôle de qualité du produit fini touche l'étude de plusieurs paramètres physico-chimiques et microbiologiques.

#### 3.2.4.1 Contrôles de qualité physico-chimique

Le contrôle de qualité physico-chimique lui aussi comprend plusieurs paramètres à contrôler tel que l'identification des P.A, le pH... Chaque paramètre à des limites à respecter.

Certains essais sont réalisés sur 3 échantillons prélevés lors du début de la répartition, le milieu et la fin.

- **paramètres contrôlés**

#### **Test d'étanchéité**

##### **Matériel utilisé :**

- Pompe à vide.
- 10 flacons du DIPRIM.
- Papier absorbant
- Dessiccateur.



**Figure14 : Dessiccateur.**

##### **Principe du test :**

On commence d'abord par installer le papier absorbant dans le dessiccateur, on ramène 10 flacons du DIPRIM on les met sur le papier absorbant, on applique le vide pendant 10minuttes puis on vient vérifier si le papier est propre et sec.

##### **Résultat :**

On a remarqué que le papier est propre et sec, donc c'est conforme.

- **Détermination du volume**

**Matériel utilisé :**

-Une éprouvette de 250ml.

**Le principe :**

A l'aide d'une éprouvette, on mesure individuellement le volume de 10 flacons puis on calcule le volume moyen.

**Limites d'acceptation :**

[95ml – 105.0ml].

**Résultat :****Tableau 11 : Résultats du volume.**

N° du flacon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Volume en ml	102	101	101	100	102	101	100	101	100	100

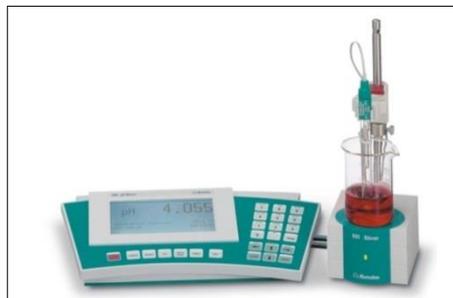
$$V_{\text{moyen}} = (\sum V)/10 = 1008\text{ml}/10 = 100,8\text{ml}$$

Le volume  $V_{\text{moyen}}$  obtenu et le volume individuel sont dans les limites d'acceptation, on considère que les résultats sont conformes.

- **Détermination du pH**

**Appareillage :**

Le pH mètre.

**Figure15 : le pH mètre.****Principe :**

On verse le contenu du flacon dans un bécher de 250ml, à l'aide de pH mètre on détermine le pH.

**Limites d'acceptation :**

[5,0 à 6,5].

**Résultat :**

**Tableau 12 : Résultats du pH.**

Le flacon	Début	Milieu	Fin
pH	5,65	5,7	5,73

$\text{pH}_{\text{moyen}} = (\sum \text{Ph}) / 3 = 17,08 / 3 = 5,69$
--

Le  $\text{pH}_{\text{moyen}}$  et le pH individuel obtenus sont conformes.

- **Identification et dosage des deux principes actifs**

L'identification se fait par HPLC et en comparant le temps de rétention( $\text{Tr}$ ) du témoin avec le temps de rétention( $\text{Tr}$ ) de l'essai (figure 18.19)

Le témoin comprend le principe actif à l'état brut. En revanche, la solution d'essai contient la suspension liquide médicamenteuse.

**Identification du TRIMETHOPRIME**

**Tableau 13 : Identification du TRIMETHOPRIME.**

Temps de rétention du témoin =3,048min	Tr du TRIMETHOPRIME=3,054min (solution essaie)
--	---

**Identification du SULFAMETHOXAZOLE**

**Tableau 14 : Identification du SULFAMETHOXAZOLE.**

Temps de rétention du témoin =4,832min	Tr du SULFAMETHOXAZOLE=4,810min (solution essaie)
--	--

On a remarqué que les résultats de l'analyse HPLC ont donné des temps de rétention des échantillons très proches à ceux des solutions témoins. On déduit que les deux P.A sont conformes.

**Appareille et équipement utilisés :**

- Equipement HPLC.

**Figure16 : HPLC.**

- Colonne spécifique.

**Figure17 : Colonne HPLC.**

- Matériel pour filtration de la phase mobile.
- Fiole jaugée
- pH mètre
- Balance analytique.
- Agitateur magnétique.
- Filtres pour seringue et seringues.

**Le Principe du dosage :**

Le dosage des deux P.A se fait par HPLC dont la colonne est spécifique (spécifications mentionnées dans le dossier technique) et dans des conditions précisées dans le dossier techniques ; les conditions concernent : la spécification de la colonne, la préparation de la phase mobile, le débit, la température et la longueur d'onde du détecteur U.V d'HPLC.

**Limites d'acceptation**

- Dosage du TRIMETHOPRIME : [760-840 mg/100ml].
- Dosage du SULFAMETHOXAZOLE : [3,80-4,20 g/100ml].

En appliquant la formule suivante on détermine le dosage des deux P.A :

**Formule de calcul générale :**

$$\text{Dosage} = A_{\text{essai}}/A_{\text{témoin}} \times C_{\text{témoin}} / C_{\text{essai}} \times T\% \times (100-T_{\text{eau}})/100.$$

$A_{\text{essai}}$  : Air de pic essai (SULFAMETHOXAZOLE ou TRIMETHOPRIME).

$A_{\text{témoin}}$  : Air de pic témoin (SULFAMETHOXAZOLE ou TRIMETHOPRIME).

$T\%$  : Teneur des principes actifs (matières premières) utilisées pour la préparation de la solution témoin.

$T_{\text{eau}}$  : teneur en eau des principes actifs.

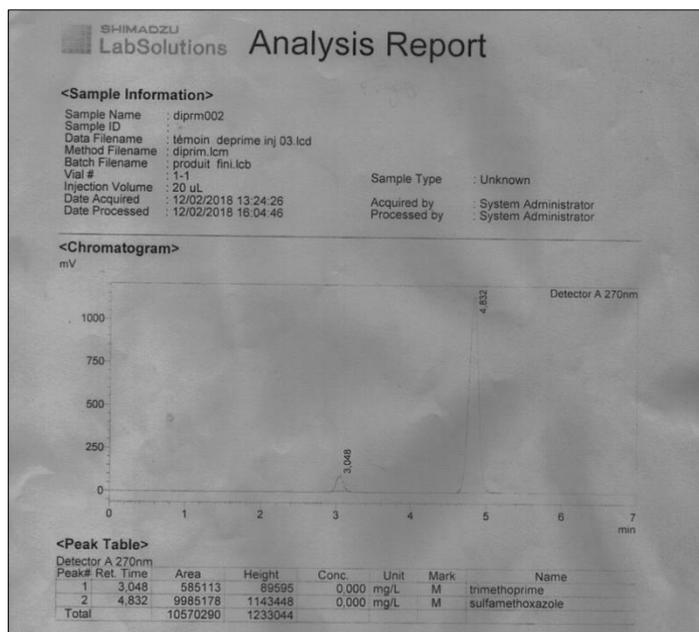
$C_{\text{témoin}}$  : concentration de la solution témoin.

$C_{\text{Essai}}$  : concentration de la solution essai.

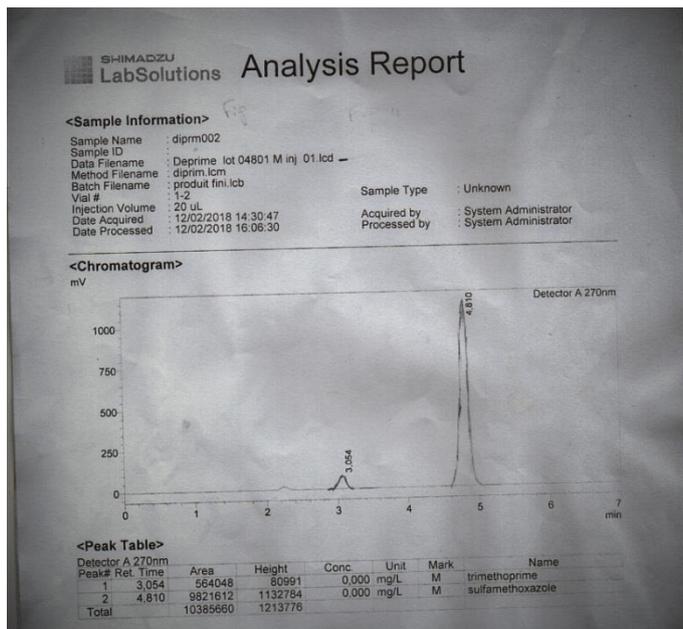
Chaque solution d'essai doit être injectée plusieurs fois.

**Résultats:**

- ✓ Les airs de pics utilisés dans les calculs sont issus des chromatogrammes.
- ✓ Exemples de chromatogrammes :



**Figure18: chromatogramme de l'injection témoin.**



**Figure19: chromatogramme de l'injection DIPRIM**

**Tableau 15 : les résultats HPLC.**

	Début	Milieu	Fin
TRIMITHOPRIME mg/100ml	793,44	770,39	793,82
SULFAMETHOXAZOLE g/100ml	4,07	3,93	4,11

- ✓ La moyenne du dosage du TRIMETHOPRIME : 785,88mg/100ml.
- ✓ La moyenne du dosage du SULFAMETHOXAZOLE : 4,03g/ml.
- ✓ Les résultats du dosage ainsi que le dosage moyen sont dans les limites d'acceptation => résultats conformes.

### 3.3 Contrôle microbiologique

Le contrôle de qualité microbiologique répond à plusieurs nécessités et utilise comme réactifs des organismes bactériens dont les réactions sont déterminées en présence des produits à étudier.

Les contrôles de stérilités ont pour but de vérifier l'absence ou présence des microorganismes capables de se multiplier.

**Les consommables, équipements, réactifs et milieux de culture utilisés****Les consommables et les équipements utilisés :**

- ❖ Boîtes de pétrie 90mm (stériles).
- ❖ Pipette pasteur.
- ❖ Flacons stériles.
- ❖ Micropipette et pipette graduée.
- ❖ Briquet.
- ❖ Bec benzène.
- ❖ Etuves d'incubation 25°C, 35°C, 44°C.
- ❖ Hotte à flux laminaire.
- ❖ Etuve de stérilisation.
- ❖ Autoclave.
- ❖ Distillateur.
- ❖ Tubes à essai.
- ❖ Vortex.
- ❖ Compteur de colonies.

**Les Réactifs utilisés :**

- ❖ Alcool.
- ❖ Tween80 (polysorbate80).
- ❖ DIPRIM (produit fini).

**Les Milieux de culture utilisés :**

- ❖ Gélose TSA.
- ❖ Gélose SABOURAUD.
- ❖ Bouillon TSB.
- ❖ Bouillon MAC CONKEY.
- ❖ Gélose MAC CONKEY.
- ❖ TSE. (Eau peptonée).

**3.3.1 Préparation des milieux de culture****Gélose TSA « milieu gélose aux peptones de caséines et de soja » :**

- Eau purifiée.
- Peptone papaique de soja.
- Chlorure de sodium.
- Gélose.

- Peptone pancréatique de caséine.

**Gélose SABOURAUD :**

- peptone de viande et de caséine.
- Glucose.
- Eau purifiée.

**Bouillon TSB « milieu liquide aux peptones de caséine et de soja » :**

- Eau purifiée.
- Peptone papaique de soja.
- Chlorure de sodium.
- Glucose di potassique.
- Peptone pancréatique de caséine.

**Bouillon MAC CONKEY :**

- Hydrolysats pancréatique de gélatine.
- Bile de bœuf déshydratée.
- Pourpre de Bromocrèsol.
- Eau purifiée.
- Lactose monohydrate.

**Gélose MAC CONKEY :**

- Eau purifiée.
- Hydrolysats pancréatique de gélatine.
- Peptone de viande et de caséine.
- Lactose monohydrate.
- Chlorures de sodium.
- Sels biliaires.
- Gélose.
- Rouge neutre.
- Violet cristallisé.

**Eau peptonée :**

- Peptone de viande.
- Eau distillée.

**3.3.2 Préparations de l'échantillon**

Dissolvez 10ml du produit DIPRIM dans un flacon stérile avec 90ml de TSE plus tween80.

Agitez le mélange avec le vortex.

**Remarque :** on doit toujours travailler dans la zone du bec benzène (zone stérile).

**3.3.3 Dénombrement de germes aérobies totaux (DGAT)**

La méthode de dénombrement utilisée est celle de l'ensemencement en profondeur.

**Limites d'acceptation :**  $\leq 10^2$ UFC/ml.

Introduisez dans 2 boîtes de pétri 1ml de l'échantillon préparé puis 15 à 20 ml de gélose TSA à une T° ne dépassant pas 45°C.

Incubez les boîtes à 35°C pendant 5 jours.

**Résultat :**

Après les 5 jours d'incubation à 35°C, et à l'aide du compteur de colonie on fait le dénombrement des germes.

Les résultats obtenus : 0UFC/ml.

**3.3.4 Dénombrement de moisissures et levures totales (DMLT)**

**Limites d'acceptation :**  $\leq 10^1$ UFC/ml.

La même méthode qu'avec le DGAT sauf qu'ici on utilise la gélose SABOURAUD (on prépare deux boîtes de pétrie) par essai.

Incubation à 25°C pendant 7jours.

**Résultat :**

Après les 7 jours d'incubation à 25°C, et à l'aide du compteur de colonie on fait le dénombrement des germes.

Les résultats obtenus : 0UFC/ml.

**3.3.5 Recherche spécifique d'*Escherichia Coli***

**La norme:** absence total d'*E.Coli*.

- **Enrichissement :**

Ensemencez 100ml du milieu TSB avec 10ml de l'échantillon.

Mélangez puis incubez à 35°C pendant 24H.

- **sélection :**

Agitez le récipient (précédent), puis transfert 1ml du milieu TSB dans 100ml du milieu liquide MAC CONKEY.

Incubez à 44°C pendant 24 à 48h.

## Partie pratique : Fabrication et contrôle de qualité du DIPRIM

- **Isolement :**

Repiquez en utilisant une pipette pasteur on prend 0.1ml du milieu liquide de MAC CONKEY par stries sur la surface de la gélose MAC CONKEY (On prépare une boîte de pétrie).

Incubation à 35°C pendant 72H.

### **Interprétation des résultats :**

**Tableau 16 :** Interprétation des résultats microbiologique.

<b>Caractère</b>	<b>Limite d'acceptation</b>	<b>Résultats</b>
<b>DGAT</b>	$\leq$ à $10^2$ UFC/ml	0 ufc/ml
<b>DMLT</b>	$\leq$ à $10^1$ UFC/ml	0 ufc/ml
<i>Escherichia Coli</i>	Absence totale	Absence totale

D'après le contrôle microbiologique on peut conclure que DIPRIM est un médicament de bonne qualité microbiologique (propre).

**Conclusion :** selon les résultats des contrôles physico-chimique et microbiologique, le DIPRIM est un médicament conforme.

# CONCLUSION

# **CONCLUSION**

---

## **Conclusion**

Le stage effectué au sein de l'industrie pharmaceutique nous a permis d'apprendre qu'afin d'obtenir un médicament, la matière première passe par plusieurs étapes et contrôles pour donner un produit fini (médicament) prêt à être consommé. La fabrication et les multiples contrôles sont réalisés en respectant les normes exigées par la pharmacopée en vigueur dans l'industrie du médicament.

Le DIPRIM est une suspension liquide antibactérienne pour nourrisson/enfant générique du BACTRIM, composé de deux principes actifs SULFAMETHOXAZOLE et TRIMETHOPRIME. La fabrication de ce médicament passe par plusieurs étapes :

- Identification des P.A.
- La pesée.
- Purification d'eau.
- Désinfection des conteneurs.
- Préparation des 3 différentes phases.
- Aromatisation.
- Broyage.
- Transfert vers la cuve de stockage.
- Le stockage.
- Analyses physico-chimique et microbiologique.
- Le conditionnement.

PHARMIDALNS nous a offert l'opportunité de voir le processus de fabrication et l'ensemble de contrôle de qualité du DIPRIM ainsi que les résultats de chaque contrôle. Au terme de cette étude nous avons pu vérifier la conformité de ce médicament par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

# **ANNEXES**

## **I- Définition de la qualité :**

C'est tout d'abord avoir la capacité de répondre et satisfaire les besoins du client comme l'a défini l'AFNOR : un produit ou un service de qualité et un produit dont les caractéristiques répondent et satisfont les besoins exprimés par le consommateur. La qualité se définit aussi comme étant un état d'esprit qui se repose sur le gout du travail bien fait et l'esprit d'équipe qui est une capacité personnel. <sup>[1]</sup>

Dans la pratique, la qualité se décline en deux formes :

### **I-1- Qualité externe :**

Est liée à la satisfaction du client. Il s'agit de fournir un produit ou un service qui répond parfaitement aux attentes du consommateur ; dans le but d'améliorer sa part dans le marché. Les bénéficiaires de la qualité externe sont les clients d'une entreprise et ses partenaires extérieurs. <sup>[2]</sup>

### **I-2- Qualité interne :**

Est liée au développement du fonctionnement interne de l'entreprise. Les bénéficiaires en sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires et bien sûr les clients. <sup>[3]</sup>

## **II- Définition générale de l'assurance qualité :**

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la qualité.»

L'assurance qualité est un document où sont notés :

\*Les objectifs atteints en termes de qualité,

\*Les méthodes employées pour atteindre ces objectifs. <sup>[4]</sup>

---

[1]: [//www.definitions-marketing.com/definition/qualite/](http://www.definitions-marketing.com/definition/qualite/) ; cours du module génie industrielle pharmaceutique, Dr NEMOUCHI, 2017.

[2]: [http://www.imanuel.fr/ME\\_commS/ME\\_commSpart1dos2CO3doc2.htm?Mobile=1&Source=%2F\\_layouts%2Fmobile%2Fview.aspx%3FList%3Dc70a556b-8d45-45a2-9e56-0a9e294deb1b%26View%3D0a780f43-9b1b-42eb-8952-ba8261937c7a%26CurrentPage%3D](http://www.imanuel.fr/ME_commS/ME_commSpart1dos2CO3doc2.htm?Mobile=1&Source=%2F_layouts%2Fmobile%2Fview.aspx%3FList%3Dc70a556b-8d45-45a2-9e56-0a9e294deb1b%26View%3D0a780f43-9b1b-42eb-8952-ba8261937c7a%26CurrentPage%3D)

[3] :

[http://www.imanuel.fr/ME\\_commS/ME\\_commSpart1dos2CO3doc2.htm?Mobile=1&Source=%2F\\_layouts%2Fmobile%2Fview.aspx%3FList%3Dc70a556b-8d45-45a2-9e56-0a9e294deb1b%26View%3D0a780f43-9b1b-42eb-8952-ba8261937c7a%26CurrentPage%3D](http://www.imanuel.fr/ME_commS/ME_commSpart1dos2CO3doc2.htm?Mobile=1&Source=%2F_layouts%2Fmobile%2Fview.aspx%3FList%3Dc70a556b-8d45-45a2-9e56-0a9e294deb1b%26View%3D0a780f43-9b1b-42eb-8952-ba8261937c7a%26CurrentPage%3D)

[4] : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite>.

### **Normes ISO :**

Une norme est un référentiel national ou international défini par consensus. L'objectif d'une norme est de garantir certaines caractéristiques des produits et services notamment la qualité, le respect de l'environnement, la sécurité, la fiabilité. La norme est régulièrement mise à jour pour suivre les évolutions du marché et de la technologie. <sup>[5]</sup>

ISO est un organisme non gouvernemental et non un organe de réglementation ou de législation, l'ISO compte 162 pays. Une norme ISO peut servir de base technique pour le gouvernement dans l'élaboration de leurs réglementations ou devenir une exigence du marché.

### **III- Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :**

#### **Définition des BPF :**

L'OMS définit les BPF comme un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptés à leurs utilisations et spécifiés dans l'AMM. <sup>[6]</sup>

#### **Les 10 principes des BPF :**

1. ECRIRE les modes opératoires et l'instruction à fin de fournir une « Feuille de route » nécessaire à une production de qualité régulière.
2. SUIVRE les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
3. RENSEIGNER rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité.
4. PROUVER que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
5. INTERGRER la productivité, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
6. EFFECTUER la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace. <sup>[7]</sup>

---

[5] : cours du module génie industrielle pharmaceutique, Dr NEMOUCHI, 2017.

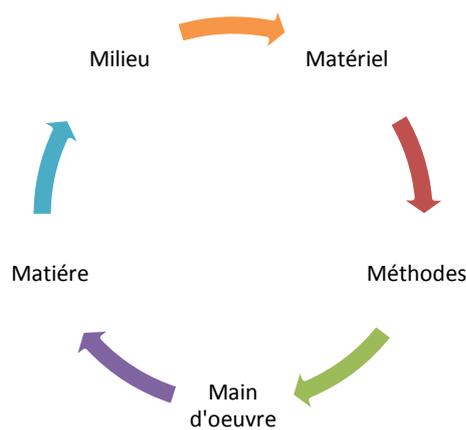
[6] : cours du module génie industrielle pharmaceutique, Dr NEMOUCHI, 2017.

[7] : <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/Bonnes%20pratiques%20de%20fabrication/fr-fr>

## Annexe:

7. DEVELOPPER et DEMONTRER clairement les compétences au poste de travail.
8. PROTEGER les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématique de propreté et d'hygiène.
9. CONSTRUIRE LA QUALITÉ dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage.
10. PLANIFIER et EFFECTUER régulièrement des AUDITS afin d'assurer conformité au BPF et efficacité du système qualité.

Ces 10 principes sont souvent résumés au tour des 5M :



**Figure 20 :** La roue représentant les 5 M

### **Le contenu des BPF :**

Les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

#### **Partie 1 : BPF des médicaments à usage humain.**

Comporte neufs chapitre ainsi que des annexes et lignes directrices qui viennent compléter et renforcer les neufs chapitres. <sup>[8]</sup>

1. **Chapitre1 :** Gestion de la qualité.
2. **Chapitre2 :** Le personnel.
3. **Chapitre3 :** Locaux et matériel.
4. **Chapitre4 :** Documentation.
5. **Chapitre5 :** La production.

---

[8] : cours du module génie industrielle pharmaceutique, Dr NEMOUCHI, 2017.

6. **Chapitre6** : Contrôle de la qualité
7. **Chapitre7** : Fabrication et analyse.
8. **Chapitre8** : Réclamation et rappel de médicament.
9. **Chapitre9** :Auto-inspection.

**Partie2 : BPF pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments :**

Cette partie reprend les travaux d'harmonisation de L'I.C.H : il est important de noter que cette partie relative au principe actif est harmonisée au niveau des acteurs majeurs de L'I.C.H

**Partie3 : Documents relatifs au BPF :**

Cette partie reprend les textes de L'I.C.H et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

**IV- Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :**

La loi des bonnes pratiques de laboratoire En anglais Good Laboratory Practices GLP a été introduite en 1978 après la mise en évidence par FDA.

Les BPL sont l'ensemble de règles à respecter lors d'un essai non-clinique. Les BPL ont été introduites dans le monde entier dans le but de garantir la fiabilité et la reconnaissance internationale des données.

Les BPL gèrent les questions du personnel et des locaux, ainsi que les impératifs organisationnels, comme l'infrastructure du laboratoire d'essai, mais également la planification et l'exécution d'un essai BPL. <sup>[9]</sup>

---

[9] :- [https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes\\_pratiques\\_de\\_laboratoire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes_pratiques_de_laboratoire);

-Supports de formation de la présentation des Bonnes pratiques de laboratoire QL334-18 du Centre de formation continue pour la technique et l'environnement du Karlsruher Institut für Technologie (KIT), société BINDER , 2012.

## **V- La pharmacopée :**

Historiquement, la Pharmacopée est l'encyclopédie de toutes les substances pouvant entrer dans la composition d'un médicament.

Aujourd'hui, la pharmacopée c'est un art de préparation des médicaments, c'est un regroupement officiel des médicaments pouvant être délivrés par un pharmacien.

La pharmacopée indique aussi la dénomination commune, les caractères des médicaments, les méthodes d'essai et d'analyse et même les méthodes de conservation.

Il existe plusieurs Pharmacopées : **pharmacopée Japonaise, pharmacopée Américaine, pharmacopée Européenne.** <sup>[10]</sup>

Le laboratoire **PHARMIDAL** suit les textes de la pharmacopée EUROPEENNE.

### **Description de la pharmacopée EUROPEENNE (PH.EUR) :**

La Pharmacopée EUROPEENNE est une convention signée par 37 membres y-compris l'UNION de L'EUROPE, son siège se trouve à STRASBOURG ; Elle a été élaborée sous la protection du conseil de l'EUROPE.

Le rôle de la PH.EUR se présume dans sa participation à la protection de la santé en produisant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires ; ces derniers donnent la permission de la fabrication des produits de santé et d'assurer leurs contrôle de qualité. (faculté pharmacie / DUGUET / services de formation / janvier2014). <sup>[11]</sup>

---

[10] : <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/22263-pharmacopee-definition>.

<http://dictionnaire.doctissimo.fr/definition-pharmacopee.htm>

[11] : Tutoriel pharmacopée européenne faculté de pharmacie, DUGUET C, Janvier 2014.

## Résumé

Tout médicament avant sa commercialisation, doit répondre à certaines exigences telles que : la qualité, l'efficacité et la sécurité.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les différentes étapes de fabrication du « DIRIM » une suspension médicamenteuse fabriquée par le laboratoire PHARMIDAL.NS à CONSTANTINE ; ainsi que le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique.

Des différentes analyses de contrôle physico-chimique ont été réalisées sur les principes actifs, produit semi-fini (in process) et produit fini : HPLC, spectrophotométrie(IR)...ect. Les résultats obtenus de ces analyses prouvent que les substances analysées sont conformes.

Par ailleurs, l'analyse microbiologique a démontré que le nombre de germes aérobies totaux, levures et moisissures est dans les normes exigées par la PH.EUR 9<sup>ème</sup> Edition ; cette analyse a aussi révélé l'absence totale d'E.coli.

Le médicament « DIPRIM » est donc définie comme produit de bonne qualité pharmaceutique.

### **Mot clés :**

Contrôle de qualité, DIPRIM, PH.EUR 9<sup>ème</sup> édition, analyses physico-chimiques, analyses microbiologiques.

## **Abstract**

Any drug before its marketing, must meet certain requirements such as: quality, efficiency and safety.

The objective of this study is to follow the different stages of manufacture of "DIRIM" a drug suspension manufactured by the laboratory PHARMIDALNS in CONSTANTINE; as well as the physical, chemical and microbiological quality control.

Various physico-chemical control analyzes were carried out on the active ingredients, semi-finished product (in process) and finished product: HPLC, spectrophotometry (IR) ... ect. The results obtained from these analyses prove that the substances analyzed are in conformity.

Moreover, the microbiological analysis has shown that the number of total aerobic germs, yeasts and molds is in the standards required by the PH.EUR 9th Edition, this analysis also revealed the total absence of E. coli.

The drug "DIPRIM" is therefore defined as a product of good pharmaceutical quality.

### **Key words :**

Quality control, DIPRIM, PH.EUR 9th edition, physico-chemical analyses, microbiological analyses.

## ملخص

يجب على أي دواء قبل تسويقه، تلبية متطلبات معينة مثل: الجودة والكفاءة والسلامة.

الهدف من هذه الدراسة هو اتباع المراحل المختلفة لتصنيع "DIRIM" تعليق الدواء الذي تم تصنيعه بواسطة المختبر PHARMIDAL.NS في قسنطينة ؛ وكذلك مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية.

أجريت تحاليل مختلفة للتحكم الفيزيائي الكيميائي على المكونات الفعالة ، والمنتج شبه النهائي (قيد المعالجة) والمنتج النهائي: HPLC ، الطيف الضوئي (IR) ... إلخ. النتائج التي تم الحصول عليها من هذه التحليلات تثبت أن المواد التي تم تحليلها هي في مطابقة.

علاوة على ذلك ، أظهر التحليل الميكروبيولوجي أن عدد الجراثيم الهوائية ، والخمائر ، والقوالب في المعايير المطلوبة في الطبعة التاسعة PH.EUR ، وكشف هذا التحليل أيضا عن الغياب التام لل *E. coli*.

ومن ثم يتم تعريف الدواء "DIPRIM" على أنه نتاج لجودة الأدوية الجيدة.

### الكلمات المفتاحية :

مراقبة الجودة ، DIPRIM ، PH.EUR الطبعة التاسعة ، التحاليل الفيزيائية الكيميائية ، التحليلات الميكروبيولوجية.

**Noms et Prénoms : LOUNICI SARA  
SEFSAF MARIA THOURIA**

**Date de soutenance : 27-06-2018**

**Thème : Processus de fabrication et de contrôle de qualité du DIPRIM.**

**Résumé :**

Tout médicament avant sa commercialisation, doit répondre à certaines exigences telles que : la qualité, l'efficacité et la sécurité.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les différentes étapes de fabrication du « DIPRIM » une suspension médicamenteuse fabriquée par le laboratoire PHARMIDAL.NS à CONSTANTINE ; ainsi que le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique.

Des différentes analyses de contrôle physico-chimique ont été réalisées sur les principes actifs, produit semi-fini (in process) et produit fini : HPLC, spectrophotométrie(IR)...etc. Les résultats obtenus de ces analyses prouvent que les substances analysées sont conformes.

Par ailleurs, l'analyse microbiologique a démontré que le nombre de germes aérobies totaux, levures et moisissures est dans les normes exigées par la PH.EUR 9ème Edition ; cette analyse a aussi révélé l'absence totale d'*E.coli*.

Le médicament « DIPRIM » est donc définie comme produit de bonne qualité pharmaceutique.

**Mot clés :** contrôle de qualité, DIPRIM, PH.EUR 9ème édition, analyses physico-chimiques, analyses microbiologiques.

**Laboratoires :**  
PHARMIDAL NS – CONSTANTINE

**Président de jury:** M. KACEM CHAOUCHE

**Prof. UFM. Constantine 1.**

**Rapporteur :** M<sup>me</sup>. NEMOUCHI SARA

**Dr. UFM. Constantine 1.**

**Examineur:** M<sup>me</sup>. BENCHIHEUB

**Dr. UFM. Constantine 1.**

**Maitre de stage :** M<sup>me</sup>. BENDIB ASMA

**PHARMIDAL NS.**