



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Département : Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Biochimie de la Nutrition

Intitulé :

CONTROLE QUALITE D'UNE FORME LIQUIDE : SIROP ANTITUSSIF ENCOFLUIDE ADULTE

Présenté et soutenu par : *BOUHADEDE NEDJLA*
BEDJAOUI MAJDA

Le : 27/06/2019

Jury d'évaluation :

Président du jury : *NECIB YOUCEF* (Pr - UFM Constantine1).

Rapporteur : *MOUAS TOMA NERDJES* (MCA - UFM Constantine1).

Examineurs : *DJEDOUANI AMELLE* (Pr - ENS Constantine3).

Année universitaire
2018 - 2019

Remerciements

Remerciements :

Tout d'abord et bien plus qu'habituel soucie d'honnête formel, nous tenons à remercier Dr. CHERIF SEDRATI directeur de laboratoire SANDAL qui nous a permis d'effectuer notre stage dans les meilleures conditions.

Nos vifs remerciements vont aussi à notre Encadreur T. NARDJES MOUAS, MCA à l'Université Frères Mentouri Constantine 1 pour son encadrement et son aide précieuse, ainsi que les conseils qu'elle nous a prodigué et qui nous ont beaucoup facilité notre travail.

Nous tenons également à remercier chaleureusement les membres de jury d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous remercions aussi toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de notre mémoire en particulier les techniciens et biologistes : SALAH SERADI, BADREEDINE MAADADI, TAHAR DERBAL, HADJER, OUMMA, MEN.

À nos professeurs de l'Université Frère Mentouries 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie qui ont perfectionné nos Connaissances théoriques et pratiques durant tout le cycle de formation.

Dédicace

Nous dédions cet humble travail avec grand amour, sincérité

Et fierté :

A nos chers parents, source de tendresse de noblesse et d'affection.

A nos frères et sœurs, en témoignage de la fraternité, avec nos souhaits de bonheurs de santé et de succès.

A tous les membres de nos familles respectives, amis et professeurs et à tous ce qui ont compulsé ce modeste travail.

Sommaire

1	Introduction:	
2	Etude bibliographique :	
2.1	Généralité sur le groupe SAIDAL :	03
2.1.1	Présentation de l'unité :	03
2.2	Généralité sur la qualité :	07
2.2.1	Définition :	07
2.2.2	La qualité pharmaceutique	07
2.2.3	Assurance qualité :	08
2.2.4	Définition de la norme :	08
2.2.5	Les Bonnes Pratiques de Laboratoire :	09
2.2.6	Les Bonnes Pratiques de Fabrication:	09
2.2.7	Pharmacopée européenne :	10
2.2.8	Le contrôle de qualité:...	10
2.3	Généralité sur les médicaments :	12
2.3.1	Le médicament :	12
2.3.2	Origine du médicament :	12
2.3.3	Catégories des médicaments :	13
2.3.4	Composition d'un médicament :	14
2.3.5	Produit fini :	15
2.3.6	Les différentes voies d'administration des médicaments :	15
2.3.7	L'élimination du médicament :	17
2.4	Définition de la toux:...	18
2.4.1	Causes:	18
2.4.2	Symptômes et signes :...	19
2.4.3	Traitement :	19
2.4.4	Les antitussifs :	19
2.5	Présentation du sirop antitussif opiacé «ENCOFLUIDE» :	20
2.5.1	Composition :	21
2.5.2	Principes actifs ENCOFLUIDE :	22
2.5.3	Excipients :	23

2.5.4	Interaction médicamenteuse :	23
2.5.5	Les effets secondaires du sirop« ENCOFLUIDE»:	23
2.5.6	Surdosage :	24
2.5.7	Précautions d'emploi :	24
2.5.8	Grossesse et allaitement :	24
2.5.9	Conduite et utilisation de machines :... ..	25
3	Matériel et Méthodes:	
	Introduction:	26
3.1	Contrôle physico-chimique des substances testés:	26
3.1.1	Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée:	26
3.1.2	Contrôle physico-chimique d'une matière première (exemple de la terpine):.....	29
3.1.3	Contrôle physico-chimique des principes actifs:	30
3.2	Contrôle microbiologique:	37
3.2.1	Eau purifiée et l'eau de rinçage:	37
3.2.2	Produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE ®:	38
4	Résultats et discussion :	
4.1	Contrôle physico-chimique des substances testées:	40
4.1.1	Matière primaire (exemple de la terpine):	41
4.1.2	Contrôle physico-chimique des principes actifs:	42
4.2	Contrôle microbiologique:	53
4.2.1	Eau purifiée et eau de rinçage:	53
4.2.2	Produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE ®:	54
	Conclusion :	57
	Références bibliographiques :	59
	Annexes	
	Résumés	

Liste des tableaux

Tableau 01: Présentation du sirop antitussif opiacé «ENCOFLUIDE ADULTE» ...	21
Tableau 02 : composition ENCOFLUIDE	21
Tableau 03: Teneur en excipients	23
Tableau 04 : Normes de température et de conductivité de l'eau purifiée.....	27
Tableau 05: dosage eucalyptol.....	31
Tableau 06 : Solution de référence d'eucalyptol.....	31
Tableau 07 : Condition opératoire eucalyptol.....	31
Tableau 08 : Solution de référence de Gaifénésine.....	Annex 1
Tableau 09 : Caractères physico-chimique d'eau purifié	40
Tableau 10 : Résultats de différents caractères de la terpine.....	41
Tableau 11: Concentration et absorption de l'eucalyptol.....	42
Tableau 12 : Résultats temps de retentions des différents principes actif d'ENCOFLUIDE ADULTE ®.....	46
Tableau 13: Résultats de l'absorption UV des solutions référence et essais.....	48
Tableau 14 : Résultats de la concentration en fonction de la densité de la teinture d'ipéca.....	50
Tableau 15 : Résultats de teneur de teinture d'ipéca.....	51
Tableau 16 : Résultats contrôle microbiologique de l'eau purifiée.....	54
Tableau 18 : Résultats contrôle microbiologique produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE.....	56

Liste des figures

Figure 01 : Répartition géographique des unités SAIDAL.....	04
Figure 02 : Flacon d'ENCOFLUIDE ADULTE ® solution buvable	20
Figure 03 : Structure Benzoate de sodium	22
Figure 04 : Structure de la Codéine.....	22
Figure 05 : Chromatogramme eucalyptol (0,8mg/ml).....	43
Figure 06 : Chromatogramme CPG Eucalyptol (1mgm/l).....	43
Figure 07 : Chromatogramme CPG Eucalyptol (1,2mg/ml).....	44
Figure 08 : Courbe d'étalonnage Eucalyptol.....	44
Figure 09 : Chromatogramme CPG d'ENCOFLUIDE ADULTE ®	45
Figure 10 : Résultat d'identification par CCM Teinture d'ipéca.....	49
Figure 11 : Courbe d'étalonnage Teinture d'ipéca.....	50
Figure 12 : Chromatogramme CPG Terpene	52
Figure 13 : Résultat Gérmes totaux eau purifié et eau de rinçage.....	53
Figure 14 : Résultat contrôle négatif eau purifiée et eau de rinçage.....	53
Figure 15 : Résultat témoin négatif.....	54
Figure 16 : Résultat recherche de Germes aérobies totaux	54
Figure 17 : Résultat recherche Levures et moisissures totale.....	55
Figure 18 : Résultat recherche d' <i>Escherichia coli</i>	55
Figure 19 : Certificat d'analyse matière primaire Teinture d'ipéca.....	Annex 2
Figure 20 : Certificat d'analyse matière Guaifénisine.....	Annex 2
Figure 21 : Certificat d'analyse matière Acide benzoïque.....	Annex 2
Figure 22 : Certificat d'analyse matière Eucalyptol.....	Annex 2
Figure 23 : Certificat d'analyse matière Codéine.....	Annex 2
Figure 24 : Conductimètre.....	Annex 3

Liste des figures

Figure 25: Appareil Karl Fischer.	Annex 3
Figure 26: Rampe de filtration	Annex 3
Figure 27: verrerie pour titrimétrie.	Annex 3
Figure 28: Appareil CPG CLARUS 500 (Perkinelmer).	Annex 3
Figure 29: Rota vapeur.....	Annex 3
Figure 30: Milieu d'enrichissement Macconkey liquide.	Annex 3

La liste des abréviations :

AFNOR: Association Française de la Normalisation.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

BPF: Bonne Pratique de Fabrication.

BPL: Bonne Pratique de Laboratoire.

Bz: Benzoate de Sodium.

C°: degré Celsius.

CCM: Chromatographie liquide sur Couche Mince.

CIP: Contrôle In Process.

COT: Carbone Organique Total.

CPG: Chromatographie Phase Gazeuse.

CPL: Chromatographie Phase Liquide.

DEQM: Direction Européenne de la Qualité du Médicament.

DCI: Dénomination Commune Internationale.

G: Guaifénésine.

g : Gramme.

HPLC: Chromatographie liquide Haute Performance.

IR: Infra Rouge.

ISO: Organisation international de normalisation.

L: litre.

M: Molaire (mol / litre).

Mg: Milli gramme.

Min: Minute.

N: Normalité (équivalent /litre).

Liste des abréviations

Nm: Nanomètre.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

Pb: Plomb.

PCA: Pharmacie Centrale Algérienne.

PDCA: Plan- Do-Check-Acte.

Pe: Prise d'essai.

PH: Potentiel Hydrogène.

PKa: Acide dissociation constant.

Ppm: Partie par million.

PSI: livre-force par pouce carré (unité de pression).

Pt: Point de fusion.

P / v: Poid / volume.

PVA: Alcool polyvinyle.

QSP : quantité spécifique de production

q.s.p: quel que soit pour.

R: Réactif.

Rf: Rapport frontal.

R2A: Milieu de culture de gélose.

S: Sulfurique.

SNIC: Société National des Industries.

TCD: Tableau Croisé Dynamique.

Tr: Temps de rétention.

UFC: Unité Formant Colonie.

µl : Microlitre.

Liste des abréviations

μs /cm: Microseconde par Centimètre.

UV: Ultra Violet.

®: Signe commerciale.

%: Pourcentage.

INTRODUCTION

1 Introduction

Le monde industriel d'aujourd'hui est soumis à de nombreux besoins imposés par une société de mondialisation et d'échanges.

Tel que son nom l'indique, l'industrie pharmaceutique possède un côté industriel. Comme toute entreprise elle a un enjeu économique et a comme fonction principale la production de biens, et de services. Ces entreprises, de tailles variables, allant de la start-up composée de seulement quelques collaborateurs à l'entreprise internationale embauchant plus de 100 000 employés sont soumises aux mêmes besoins de rentabilité, de bénéfices pour pouvoir exister et se développer.

Elle possède également un second côté, pharmaceutique, avec la production de médicaments : produits à visée thérapeutique pour l'Homme ou l'animal. De ce fait la production de médicaments est soumise à de nombreuses réglementations et est sous la surveillance étroite des Agences Réglementaires pour assurer une qualité suffisante du produit. Pour gérer, maintenir et accroître le niveau de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité efficace et optimisé permettant ainsi d'assurer l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

De ce fait l'industrie pharmaceutique englobe le besoin de bénéfice et de rentabilité nécessaire à la recherche, le développement de nouveaux médicaments ainsi que la gestion globale d'une entreprise mais aussi une obligation de qualité d'un produit complexe, destiné directement à l'Homme ou l'animal et dont la non-qualité peut occasionner de graves conséquences.

Ce système qualité encadré par des textes réglementaires est identique pour tous les acteurs du monde pharmaceutique. Un laboratoire à taille humaine produisant des médicaments aura les mêmes impératifs et obligations qu'un laboratoire international.

L'objectif de ce travail est de répondre à la problématique suivante : comment se fait un contrôle qualité d'une production pharmaceutique afin de servir un produit fini destiné à la consommation humaine ou animal et répondant aux normes internationales.

Afin de répondre à cette problématique nous détaillerons :

- Une première partie qui contient des généralités bibliographique sur le sujet.
- Une seconde partie de taille le contrôle qualité effectué pendant les différentes étapes de conception du médicament étudié.
- Et une troisième partie présentant l'ensemble des résultats obtenus et leur discussion par rapport aux normes internationales qui les regissent.

ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

2 Etude bibliographique :

2.1 Généralité sur le groupe SAIDAL :

2.1.1 Présentation de l'unité :

A. *Historique :*

Le groupe pharmaceutique Algérien SAIDAL a été créé 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). En 1989, et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion. En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales. En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Aantibiotical et Biotic).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75 % à 44,51%. En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%. En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption à la fusion de ses filiales détendues à 100% : Pharmal, Aantibiotical et Biotic¹.

Le Groupe d'industriel SAIDAL dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

¹ <https://www.saidalgroup.dz/fr/>.

- **Usine Constantine :**

Elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la production de sirops et Unité d'Insuline Cette unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action rapide (Rapide), lente (Basal) et intermédiaire mais ce projet est encore au cours de validation où il y a un développement de la méthode avec des ingénieurs étrangers

Le projet production d'insuline est prévu pour être lancée n 2021.



Figure 01 : Répartition géographique des unités SAIDAL.

Construction de l'unité :

Cette usine est constituée de plusieurs zones :

➤ **Zone de stocke :**

Dans la structure de stocke on distingue quatre magasins :

- 1- Le magasin des produits non conformes
- 2- Le magasin d'articles de conditionnement.

- 3- Le magasin des produits finis.
- 4- Le magasin de la matière primaire.

- ***Le magasin des produits non conforme :***

Ce sont les produits périmés.

- ***Le magasin d'articles de conditionnement :***

Constitué de trois conditionnements primaire, secondaire et tertiaire

- ✓ **Primaire** : ce sont les articles qui ont un contacte directe avec les produits
exemple : flacons, bouchons.
- ✓ **Secondaire** : étiquettes flacon, vignettes, étuis, notices.
- ✓ **Tertiaire** : cartons, fils d'emballage, scotch.

- ***Le magasin des produits finis :***

Cette zone est constituée du produit fini conforme plus celui en instance d'analyse où le produit n'est pas encore prêt. (le contrôle n'est pas fini)

- ***Le magasin de la matière primaire :***

Constitue tout ce qui rentre dans la production du produit conforme ou non conforme.

RQ : les responsables de stock contrôlent la quantité et la qualité des produits à l'extérieurs par exemple (matière première cartons,étuis). Lorsqu'il y'a un problème, ils utilisent une feuille de contrôle et l'envoient au CIP (contrôle in processe) pour donner un ordre de prélèvement.

- ✓ **Les produits finis consommable pour la production :**

Blouses, Bavettes, charlottes, produits de nettoyage, pantalons, les sacs poubelle pour matière primaire, papier A4, alcool, chaussures.

- ***La zone de production :***

Cette zone est constituée de 3 salles :

1- Salle de pesée.

2- Salle de fabrication : sous forme de trois cuves de préparation plus une cuve de stockage.

3- Salle de conditionnement.

➤ ***Le laboratoire contrôle qualité :***

Le laboratoire est constitué de plusieurs salles :

1- Salle physico-chimie.

2- Salle d'HPLC (contrôle d'insuline).

3- Salle d'identification des produits finis par CPG.

4- Salle de pesée.

5- Salle de spectre d'absorbance Atomique.

6- Salle d'analyse microbienne.

➤ ***Les spécialités de forme liquide (sirop) :***

Ce sont des spécialistes de forme liquide (sirop) :

SALBUTAMOL

EUPNEX

ENCOFLUIDE

SULPUREN

ALERTINE

2.2 Généralité sur la qualité :

2.2.1 Définition

La qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de la Normalisation) comme étant « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs »².

En résumé, la qualité résulte de la mise sur le marché d'un produit, performant, disponible à un prix raisonnable et auquel sont associées des présentations de service satisfaisantes³

2.2.2 La qualité pharmaceutique :

Appliquée au domaine pharmaceutique, la notion de la qualité équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments³.

La qualité pour un médicament, est définie dans un dossier d'AMM. Elle comprend :

- La qualité de conception.
- La qualité de l'exécution.
- La qualité de suivi⁴.

Chaque industrie pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit :

²**Feinberg M.** L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutiques. 2ème édition. Paris : Lavoisier Tec et Doc. 2001. P2-33, 55-64.

³**Grepic ;** Agence du médicament ; SNIP. Les ateliers nationaux de la qualité. Paris : John LibbeyEurotext, 1998. p. 15

⁴**Berkebi N.** Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique. 2009. Thèse, Université HENRY POINCARÉ-NANCY.

- Milieu (maîtrise de l'environnement selon sa criticité).
- Main d'œuvre (qualification, motivation, formation des opérateurs...).
- Méthodes (importance de la documentation écrite).
- Matériel (importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils).

2.2.3 Assurance qualité :

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'assurance qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit »⁵.

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité comme : « un ensemble d'activités pré établies et systématiquement mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité »⁶.

L'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant un cycle, illustré par la roue de Deming ou cycle PDCA ⁷:

- **Plan** : préparer, planifier, comprendre (engagement, planification).
- **Do** : faire, exécuter, mettre en forme (implantation et mise en œuvre).
- **Check** : contrôler, vérifier, faire le suivi (mesure et évaluation).
- **Act** : agir, améliorer, réagir (la revue, l'amélioration)

2.2.4 Définition de la norme :

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une

⁵ Ministère du travail, de l'emploi et de la santé : agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel N°2011/8bis. Paris : 2011.

⁶Giesen E. Démarche qualité et norme ISO 9001. IRD éditions.2008.p.20.

⁷Remed. 1999. La qualité des médicaments : publication OMS assurance qualité des produits pharmaceutiques. Pp.12-13

optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international⁸.

2.2.5 Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

➤ *Définition*

Les BPL sont un ensemble de règles rédigées sous formes de procédures dont l'application doit permettre la qualification d'un travail dans le cadre des normes de qualité.

Elles forment un système de garantie de la qualité portant sur le mode d'organisation des études non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

Elles définissent également la responsabilité de personnel, la gestion et la maintenance des équipements, la validation des procédés et des méthodes, les règles d'hygiène et de sécurité.

Leur but principal est d'aider les scientifiques à obtenir des résultats qui sont fiables, reproductibles, vérifiables, reconnus sur le plan international^{9,10}.

2.2.6 Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

Les BPF sont définies comme une partie de l'assurance qualité qui assure que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique conformément aux standards de qualité appropriés pour leurs usages. Les fabricants sont dans l'obligation de se conformer aux exigences des BPF pour la fabrication des médicaments. Ces recommandations décrivent les différents objectifs minimums à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel et de locaux, de matières premières, de méthode

⁸www.iso.org.

⁹UNDP/WB/WHO Good Laboratory Practice (Trainee) Document OMS, TDR 2001,142 p.

¹⁰UNDP/WB/WHO Good Laboratory Practice (Trainer) Document OMS, TDR 2001, 302p.

ainsi que les modalités de contrôles nécessaires : contrôle de matière première, en cours defabrication et produits finis¹¹.

2.2.7 Pharmacopée européenne :

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire. La Pharmacopée Européenne est largement utilisée à l'échelle internationale. La Commission souhaite travailler en collaboration étroite avec tous les utilisateurs afin de mieux répondre à leurs besoins et de faciliter leur coopération. A cet effet, elle œuvre à la mise en place de procédures mieux adaptées, à la fois pour l'organisation de consultations sur les priorités d'élaboration de nouvelles monographies et pour l'amélioration de la qualité de la Pharmacopée Européenne¹²

2.2.8 Le contrôle de qualité :

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures

¹¹World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, 2007. p.16-17.

¹² Pharmacopée européenne. 6ème édition. Publiée en 2007.

d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante¹³.

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir l'objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparé le contrôle des autres départements⁹.

La gamme des activités de contrôle de qualité s'est étendue bien au-delà des contrôles ponctuels lors du déroulement des fabrications. Ces activités incluent le « Contrôle en cours de fabrication » en vue d'atteindre une qualité de produit la plus haute possible. L'automatisation complète des procédés, depuis l'exclusion des erreurs dans la fabrication jusqu'à la vérification que le produit fini répond bien aux normes requises, tout cela est recouvert par le terme « Assurance qualité »⁹.

➤ ***Contrôle physico-chimie:***

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (Taux de friabilité, acidité/alcalinité, dissolution, dessiccation). IL permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles)¹⁴.

➤ ***Contrôle microbiologique:***

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes

¹³Bonnes Pratiques de Fabrication. 2011, chapitre I, pp: 15-19.

¹⁴Albert. L, Cœur. A, Lespagnol. C, Lesieur. D, (1974). Chimie des médicaments. Tome 1.1^{ère} édition. Maloine. Paris. pp : 234-324-403

dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement¹⁵.

2.3 Généralité sur les médicaments :

2.3.1 Définition du médicament

Le médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par extension on le considère comme tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique¹⁶.

2.3.2 Origine du médicament :

L'origine du médicament dépend de la substance active (principe actif) appropriée. Les médicaments utilisés pour le traitement étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci, peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique, mais aussi des composés toxiques¹⁷. L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal « Organothérapie ou Opothérapie » est aussi ancienne que le traitement des maladies¹⁸. Une variété d'éléments simples ou leurs sels comme le soufre, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc., qui servaient autrefois comme remède font toujours partie de l'arsenal thérapeutique¹⁹. Actuellement, les médicaments commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par synthèse totale ou hémi synthèse. Aussi, les méthodes de génie

¹⁵**Scriban;** (1999). Biotechnologie. 5^{ème} édition. Tec&Doc. Paris. pp : 920-927.

¹⁶MACE Gordon, guide d'élaboration d'un projet de recherche 2^{ème} édition
Paris Bruxelles De Boeck université. 1997, p.79-89

¹⁷**Heinz. L, Klaus. M.** (2003). Atlas de poche de pharmacologie. 3^{ème} édition. France. Flammarion SA.

¹⁸**Gabriel G.** 2013. L'opothérapie thyroïdienne : thyroïde, parathyroïde et hypophyse. 2^{ème} édition. Baillière, 1913.

¹⁹**Boutamina Nas.** 2014. Les fondateurs de la pharmacologie : A.I.M. Al-Ghafiki -A.M.A. Ibn-Al-Baïtar - A.H. Al-Dinawari - M.I.Z. Ar-Razi [Rhazès] - A.H. Ibn-Sina[Avicenne]. 1^{ère} édition. Books on Demand.

génétique « Biogénétique » sont les dernières venues pour l'obtention de médicaments à partir des cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes)²⁰.

2.3.3 Catégories des médicaments :

Suivant l'origine de leurs formules de préparation on a :

➤ ***Médicament magistral :***

C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur la base d'une formule détaillée d'une prescription médicale²¹.

➤ ***Médicament officinal :***

Il s'agit d'une préparation dont la composition et le mode de préparation sont inscrits dans la pharmacopée ou dans un formulaire national⁸.

➤ ***Médicament de spécialité :***

C'est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et destiné à être dispensé dans plusieurs officines⁸.

➤ ***Médicament générique :***

C'est une copie d'un médicament original, utilisé dans la plupart des pays pendant une durée suffisante pour que les brevets de propriété industrielle de sa molécule soient tombés dans le domaine public. Bref c'est une copie légale. Ils sont souvent fabriqués par des petites structures, avec des frais généraux réduits et une absence de dépenses de recherche et de promotion, c'est pourquoi ils ont un prix réduit dans lequel le coût des matières premières devient le facteur prédominant²².

²⁰Moulin. M, Coquerel. A. 2002. Pharmacologie : connaissance et pratique. 2ème édition. Elsevier-Masson. Paris.

²¹ USP Suncommittee on excipients, Pharm. Forum, 187, 1992, 4387.

²²Onahès. R, Devaller. B. 1988. Chimie générale. 4ème édition. Raymond.

➤ **Médicaments essentiels :**

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme thérapeutique appropriée²³.

2.3.4 Composition d'un médicament :

Un médicament est une composition d'une molécule biologiquement active dite « principe actif » avec d'autres substances appelées « excipients » qui permettent l'obtention de sa forme finale, diffusion dans l'organisme et sa conservation²⁴.

➤ **Matière première :**

Les matières premières sont des substances actives, excipients et éléments de mise en forme pharmaceutique destinée à être utilisée ou administrée chez l'homme ou l'animal²⁵.

➤ **Principe actif :**

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme²⁶. C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique²⁷

➤ **Excipient :**

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou préventif. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du

²³Goinard. F, Bardou. M, 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.

²⁴Talber. M, Willoquet G. 2017. Guide pharmaco clinique. 5ème édition. Le moniteur.

²⁵Husson H. (2011). Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique, académie nationale de pharmacie.

²⁶Ansm. (2012). Code de la santé publique article l5138-1.

²⁷Aiache J.M, Aiache. S, Cohen. Y, Renoux. R. (2001). Initiation à la connaissance du médicament. 4ème éditions, Masson.

vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit tel que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication²⁸.

2.3.5 Produit fini :

C'est un médicament qui a un nom commercial, qui a fait l'objet d'un enregistrement auprès des autorités de santé, qui est préparé industriellement selon des normes très strictes (les bonnes pratiques de fabrication) et est vendu par un laboratoire pharmaceutique. Sous son même nom de marque, il existe différentes formes pharmaceutiques et différents conditionnements, chacun faisant l'objet d'un enregistrement spécifique et restera protégé tant qu'elle fera l'objet d'une propriété intellectuelle et d'une protection des droits intellectuels et/ou commerciaux (brevet, exclusivité commerciale, licence). Une fois la propriété intellectuelle perdue (épuisement des droits du ou des brevets), le médicament peut être commercialisé sous des formes dites génériques²⁹.

2.3.6 Les différentes voies d'administration des médicaments

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme.

L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe. Elle est :

➤ *Directe :*

Quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)

²⁸Le Hir. 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7ème Edition, Masson, Paris, pp : 120-269.

²⁹Chast F. (2016). Médicaments en 100 questions ; Taillandier.

➤ **Indirecte :**

Quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau)³⁰.

➤ **Voie orale (buccale, per os) :**

La voie orale est la plus utilisée (70% à 80% des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et delà les organes pour son action thérapeutique³³. Elle implique que la forme galénique soit ingérée c'est-à-dire déglutie. Plusieurs formes galéniques permettent une administration per os : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistants, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules buvables, sirops, gels...³¹.

➤ **Voie parentérale ou voie injectable :**

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides : solutions, émulsions, suspensions. Ou solides : les implants³³.

➤ **Voie rectale :**

La voie rectale permet également d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique³⁴.

➤ **Voie cutanée et percutanée :**

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est

³⁰Goinard. F, Bardou M, 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.

³¹Sébastien. M, Mathieu. G, Nicolas C. 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.

générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieur et extérieur. Dans le cas contraire (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

➤ ***Voie nasale :***

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasal (poudres, pommades, solutions).

➤ ***Voie oculaire :***

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques inserts ophtalmiques)³³.

2.3.7 L'élimination du médicament

L'élimination du médicament et de ses métabolites est assurée essentiellement par voie rénale, et minoritairement par voie digestive (élimination biliaire), pulmonaire et autres voies comme la voie sudorale et lactée.

➤ ***Élimination rénale :***

La clairance rénale du médicament, est réduite au cours de l'insuffisance rénale et s'altère avec l'âge. La connaissance de la clairance plasmatique de la créatinine (composé endogèneimidazole) permet d'évaluer le degré d'insuffisance rénale et de réduire la posologie des médicaments³². L'unité fonctionnelle du rein, assurant la filtration est « le néphron », chacun des deux reins en possède plus d'un million.

➤ ***Élimination digestive***

Le tube digestif a un rôle d'absorption des médicaments et aussi considéré comme deuxième source de leur excrétion, qui peut avoir lieu le long du tube digestif en particulier par la voie biliaire débouchant dans les matières fécales³⁴.

³²Yves L. 2010. Initiation à la connaissance du médicament. 2ème édition. Paris. EdisciencesDunod DI.

➤ *Autres voies d'élimination*

- Elimination sudorale : négligeable
- Elimination pulmonaire : pour quelques médicaments, elle représente la voie principale d'élimination.
- Elimination dans le lait : (voie accessoire) pour les femmes allaitantes, mais elle constitue un danger pour le nouveau-né³⁵.

2.4 Définition de la toux :

C'est une expiration brusque et bruyante, réflexe ou volontaire, assurant l'expulsion de l'air contenu dans les poumons.

2.4.1 Causes:

On distingue:

- **Les toux aiguës :**

D'origine le plus souvent infectieuse.

- **Les toux chroniques :**

Dont les principales causes sont bénignes (asthme, reflux gastro-œsophagien, rhinite chronique, bronchite chronique).

Les autres étiologies sont :

- **Broncho-pulmonaires :**

(Trachéite, cancer broncho-pulmonaire, inhalation d'un corps étranger, dilatation des bronches, mucoviscidose, tuberculose, tuberculose, pneumopathie), oto-rhino-laryngologiques (otite, rhinopharyngite, sinusite), pleurales (Pleurésie, pneumothorax), cardiaque (insuffisance cardiaque gauche), et par élimination psychogène.

2.4.2 Symptômes et signes :

On distingue deux sortes de toux :

- **Toux grasse** : qui est suivie d'expectoration.
- **Toux sèche** : sans expectoration.
- Une **toux** peut être **aigüe** ou chronique lorsqu'elle dure plusieurs semaines.

2.4.3 Traitement :

La toux n'étant que le symptôme d'une maladie, on ne la traite pour elle-même, par des médicaments antitussifs, que si elle est sèche et très gênante. En revanche, les antitussifs sont contre-indiqués en cas de toux grasse, car, en supprimant la toux, il serait susceptible de provoquer une accumulation de sécrétions dans les bronches et les poumons et d'aggraver la gêne respiratoire³³.

2.4.4 Les antitussifs :

Ce sont des principes actifs qui agissent sur les centres bulbaire et médullaire de la toux par dépression du centre de la toux, c'est-à-dire par élévation du seuil de perception des stimuli provenant des zones tussigènes.

Après avoir défini le type de toux et son étiologie, le choix d'un antitussif doit être fondé sur la connaissance de son mode d'action et sur celle de ses effets secondaires. Un antitussif agira :

- Soit en déprimant le centre de la toux.
- Soit en interrompant l'influx au niveau des voies afférentes vagues.
- Soit en s'opposant à la broncho constriction.
- Soit en supprimant l'irritation ou ses causes au niveau des zones réflexogènes ou en diminuant leur stabilité.

³³Jean-Pierre W. 2009. Larousse médical. Edition 2009. Larousse.

Il existe quatre catégories d'antitussifs :

- Les antitussifs narcotiques, opiacés
- Les antitussifs non narcotiques, opiacés
- Les antitussifs antihistaminiques non opiacés
- Les antitussifs non antihistaminiques, non opiacés³⁴.

Le sirop ENCOFLUIDE ADULTE® représenté par la 1^{ère} catégorie.

2.5 Présentation du sirop antitussif opiacé «ENCOFLUIDE ADULTE ® solution buvable» :



Figure 02 :Etuis ENCOFLUIDE ADULTE ® solution buvable.

³⁴Florence M. 2000,La toux : traitement et conseils du pharmacien. Thèse de doctorat.Université de Limoges.

Tableau 01 : Présentation du sirop antitussif opiacé «ENCOFLUIDE ADULTE»

Principes actifs	Terpine, Eucalyptol, Benzoate de sodium, Guaifénésine, teinture d’Ipéca, Codéine.
Prix	180 DA.
Formes et présentations	Sirop. Flacon de 180 ml.
Classe pharmaco-thérapeutiques	Pneumologie : Antitussif opiacé
Indications	traitement d’appoint des troubles de la sécrétion bronchique.
Posologie	voie orale, réservé à l’adulte, 1 cuillère à soupe 3 fois par jour.

2.5.1 Composition :

Tableau 02 : Composition ENCOFLUIDE

	Par cuillère à soupe
Terpine	37,5mg
Guaifénésine	30mg
Eucalyptol	1,5mg
Codéine	7,2mg
Teinture d’épica	150mg
Benzoate de sodium	300mg

2.5.2 Principes actifs de l'ENCOFLUIDE ADULTE :

➤ *Benzoate de sodium :*

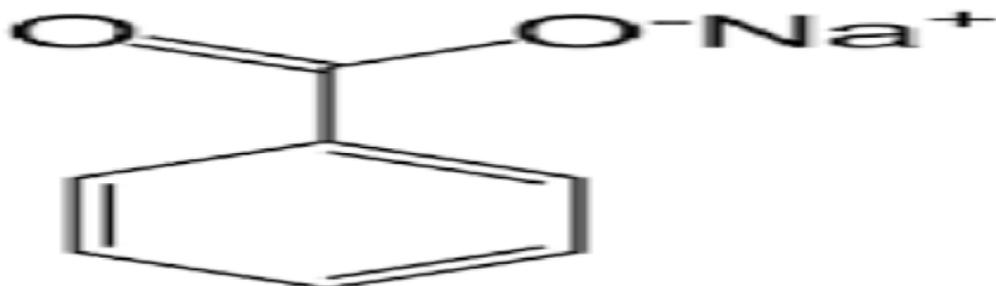


Figure 03 :structure *Benzoate de sodium*

➤ *Codéine :*



Figure04 : Structure de la codéine

• *La codéine :*

La codéine ou méthyl-morphine et ses sels sont bien absorbés par voie orale et par voie intramusculaire. Son temps de demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures. Elle est métabolisée au niveau hépatique en morphine et en norcodéine. La codéine et ses métabolites subissent également une sulfo- et une glucuroconjugaison. L'élimination de la codéine est principalement urinaire. Après l'administration orale d'une dose unique, 86 % sont excrétés dans les urines en 24 heures et plus de 95 % en 48 heures. Les proportions retrouvées sont : 5 à 17 % de la codéine libre, 32 à 46 % de codéine conjuguée, des traces de norcodéine libre, 10 à 21 % de norcodéine conjuguée, des traces de la morphine libre, 5

à 13 % de morphine conjuguée. Entre les 10 et 20 premières heures après une ingestion de codéine, le rapport urinaire codéine/morphine est supérieur à 1. La présence de norcodéine indique que la codéine a été prise en tant que première drogue. Entre 20 et 40 heures ce rapport s'inverse et devient inférieur à 1 et la norcodéine n'est plus détectable. Trois jours après une prise de codéine, on retrouve encore de la morphine dans les urines, le Tableau résume les principales caractéristiques de la codéine³⁵.

2.5.3 Excipients :

saccharose*, **acide benzoïque***, **alcool éthylique***, propylène glycol, bleu patenté V, jaune orangé S, eau déminéralisée

Tableau 03 : Teneur en excipients

	Par cuillère à soupe
Teneur en saccharose	3,6 g
Teneur en sodium	48 mg
Teneur en éthanol	2.39 g

Excipients à effet notoire : aucun.

2.5.4 Interaction médicamenteuse :

Du fait de sa teneur en alcool.

2.5.5 Les effets secondaires du sirop « ENCOFLUIDE » :

Possibilité de troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements, douleurs abdominales), des réactions cutanées allergiques et d'états vertigineux.

³⁵G. Pépin. Opiacés et opioïdes. Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Elsevier,(1998); 335-430.

En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :

- Risque de convulsions chez l'enfant et chez le nourrisson.
- Possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

2.5.6 Surdosage :

Bien qu'il n'ait jamais été signalé de surdosage avec la solution buvable ENCOFLUIDE, les signes de surdosage liés à la codéine pourraient être : somnolence, vomissement, prurit, ataxie, dépression aiguë des centres respiratoires.

2.5.7 Précautions d'emploi :

Anticoagulants oraux : variations possibles de l'effet anticoagulant :

- augmentation en cas d'intoxication aiguë ;
- diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).
- Autres dérivés morphiniques : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques (sujet âgé).

2.5.8 Grossesse et allaitement :

➤ *Grossesse :*

En l'absence de données cliniques et animales, il est préférable de ne pas administrer ce médicament pendant toute la durée de la grossesse. Cependant, à ce jour, aucun effet malformatif particulier n'a été rapporté chez la femme enceinte.

➤ *Allaitement :*

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait.

- de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson,
- du manque de données cliniques et cinétiques sur les autres composants.

2.5.9 Conduite et utilisation de machines :

L'attention est attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament³⁶.

³⁶ <https://fr.scribd.com/doc/52053836/Dictionnaire-Saidal>.

MATÉRIELS

ET

MÉTHODES

3 Matériel et Méthode

Le présent travail ayant pour but, le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de l'ECOFLUIDE ADULTE ®, à partir de la matière première jusqu'au produit fini, afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition. La partie expérimentale a été effectuée au niveau des différents laboratoires de l'unité SAIDAL Constantine ; à savoir, le laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique et le laboratoire de microbiologie afin de contrôler la qualité du médicament étudié et aussi de maîtriser le bon fonctionnement des appareils et leur fiabilité.

3.1 Contrôle physico-chimique des substances utilisées :

Afin d'assurer le contrôle de la qualité physico-chimique de l'eau, la matière première, le principe actif, les différents excipients (Terpine, Eucalyptol, Benzoate de sodium, Gaifénésine, teinture d'Ipéca, Codéine), et le produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE ®), plusieurs essais sont exigés par la pharmacopée européenne 8^{ème} édition, à savoir : les essais liés à la nature et dosage du principe actif, les essais d'identification, le dosage de diverses impuretés et les essais pharmaco-techniques (pH, métaux lourds, la teneur en eau, conductivité, cendres sulfuriques...etc.).

3.1.1 Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée :

Ce contrôle est réalisé en mesurant différents paramètres (Aspect, caractère, conductivité, nitrate, métaux lourd, PH...etc.).

➤ *Caractère organoleptique :*

Description : voir l'aspect du liquide et sa coloration.

Norme : le liquide doit être limpide, incolore, inodore.

➤ **Substance oxydable :**

- **Préparation des solutions :** voir Annex 1
- **Essais :**

Mélanger 100ml d'eau purifiée avec 10ml d'acide sulfurique dilué et 0,1ml de permanganate de potassium à 0,02M.

Norme : couleur légèrement rosée.

➤ **Test de Conductivité :**

La mesure se fait à l'aide d'un conductimètre étalonné (Annex 3 figure 24). La limite à appliquer est 4,3 $\mu\text{s/cm}$ à 20°C.

Le tableau(04) représente les différentes normes de température et conductivité de l'eau purifiée :

Tableau 04 : Normes de température et de conductivité de l'eau purifiée.

T°C	Conductivité ($\mu\text{s/cm}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

➤ **Test de Nitrate :**

- **Préparation des solutions :** voir Annex 1
- **Essais :**

Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, introduire 5ml d'eau purifiée au 1/10 et 0,4ml d'une solution de diphénylamine, puis ajouter goutte à goutte et avec agitation 5ml d'acide sulfurique exempt de nitrate, ensuite placer le tube dans un bain marie à 50°C, après 15mn il apparaît une coloration bleue elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5ml d'eau exempte de nitrates et 0,5ml de solution à 2ppm de nitrates.

Norme : max = 0,2ppm.

➤ **Test métaux lourds :**

- **Préparation des solutions :** voir Annex 1
- **Essais :**

Dans une capsule en verre introduire 200ml d'eau purifiée en vrac, puis ajouter 0,15ml d'acide nitrique 0,1M, ensuite chauffer dans un bain marie jusqu'à réduction du volume à 20ml. 12ml de la solution concentrée satisfait à l'essai limite A.

✓ **Essai A :**

Essai A :

Solution à examiner : 12ml de la solution aqueuse prescrite de la substance à examiner.

Solution témoin : mélanger 10ml de solution à 1ppm de plomb(Pb) et 0,075ml d'acide nitrique 0,1M et 2ml de la solution aqueuse prescrite de la substance à examiner.

Solution à blanc : mélanger 10ml d'eau purifiée et 0,075ml d'acide nitrique 0,1M

Ajouter à chaque solution 2ml de la solution tampon à PH 3,5, puis 1,2ml de réactif au Thio acétamide.

Rq : le test métaux lourd ne se fait que si les résultats du test de conductivité sont supérieurs à la valeur limite.

3.1.2 Contrôle physico-chimique d'une matière première (exemple de la Terpene) :

➤ **Le but :**

Permet l'identification et le dosage de l'hydrate de terpene.

- **Domaines d'application :**

Concerne la terpene comme matière première utilisée pour la fabrication de sirop au niveau de l'usine de Constantine.

- **Solution préparée :** voire Annex 1

- **Essais :**

- ✓ **Aspect de la solution :**

Dissoudre 0,5 mg d'hydrate de terpene dans 1,5 ml d'alcool R bouillant. La solution doit être limpide et incolore.

- ✓ **Teneur en eau :**

Déterminée par un semi micro dosage sur 0,500 g d'hydrate de terpene, la teneur en eau doit être de l'ordre 9% à 10%.Appareil (Annex 2 figure 07).

- ✓ **Cendres sulfuriques :**

Déterminées sur 0,2 g d'hydrate de terpene, le taux de cendres sulfuriques ne doit pas être supérieur à 0,1%.

Dosage :

Opéré par chromatographie en phase gazeuse

✓ **Solution à examiner :**

Dans une ampoule à décantation, dissoudre 0,170g d'hydrate de terpine dans 5ml d'alcool R. Ajouter 20 ml d'eau, 15 ml de solution diluée d'hydrate de sodium R et agiter avec 3 fois 25 ml de chloroforme R. filtrer chaque fois les extraits chloroformiques sur le même tampon de coton en les réunissant dans une fiole jaugée. On complète jusqu'à 100 ml avec du chloroforme R.

La chromatographie CPG est réalisée à l'aide de :

1. Une colonne de verre d'une longueur de 1,8 m et d'un diamètre de 2 mm remplie de terre d'infusoires silanisée pour CPG imprégnée de 3% m/m de polyméthylsiloxane.
2. Azote pour chromatographie R comme gaz vecteur à débit de 30 ml/min.

La température de la colonne est maintenue à 90°C, celle de la chambre de détection et détecteur à 250°C. 1 µl à 2µl de solution à examiner a été injectés. Le temps de l'analyse chromatographique est de 20 min.

Conservation : en récipient bien fermé.

3.1.3 Contrôle physico-chimique des principes actifs :➤ ***Eucalyptol :***• **Identification :**

Eucalyptol est identifié par son Temps de Rétention qui doit être identique pour l'essai et la référence.

Dosage :**Tableau 05 :** Dosage eucalyptol.

Les réactifs utilisés	Solution Hydroxyde de sodium N.
	Solution Chlorure de sodium 25%.
	Chloroforme R.
	Solution d'étalon interne (dodécane)
	Solution mère n-dodécane 5ml. Chloroforme 100ml
Solution mère :	Eucalyptol de référence 1g dans Chloroforme 100ml.

Solution de référence :**Tableau 06 :** Solution de référence d'eucalyptol.

Solution A	0.8 mg/ml	1.0mg/ml	1.2mg/ml
Solution mère (ml)	8	10	12
Solution mère d'étalon interne (ml)	4	4	4
Chloroforme	100	100	100

Conditions opératoires :**Tableau 07 :** Conditions opératoires eucalyptol.

Conditions d'opératoires :	La température de la colonne isotherme à 75 °C pendant 6min, puis élévation de température de 12°C /min jusqu'au 280°C.
	La température de l'injecteur 25 °C.
	La température de détecteur : 300°C.
	Gaz vecteur : Hélium.
	Pression en tête de colonne : 15 PSI.

- **Essais :**

Prélever 10ml d'ENCOFLUIDE ADULTE ® et les introduire dans un tube à essai bouché puis ajouter 1ml de solution d'Hydroxyde de sodium, 7.5ml de solution de Chlorure de sodium et extraire par 1ml de solution diluée de dodécane en agitant à l'agitateur vibrant pendant 10min, récupérer la phase organique, la sécher sur du sulfate de sodium anhydre, puis injecter 0.4 µl des trois solutions de référence et 0.5 µl de la solution à doser.

L'Eucalyptol a un temps de rétention caractéristique qui doit être identique pour l'essai et la référence.

Avec une valeur identique de l'étalon interne on trace la gamme d'étalonnage et on en déduit la quantité d'eucalyptol rapporté à l'étalon interne, soit X La quantité d'eucalyptol exprimé en g /100ml d'ENCOFLUIDE ADULTE® est de X/100.

- **Expression des résultats :**

La quantité d'eucalyptol exprimé en gramme, contenu dans 100ml d'ENCOFLUIDE ADULTE ® doit être comprise entre 0.009 et 0.0110g et que la teneur théorique 0.01 ±0.001g/100ml.

- **Benzoate de sodium :**

- **Identification :**

Le Benzoate de sodium est identifié dans le produit fini en deux étapes :

- ✓ La 1^{re} étape : c'est l'identification des Benzoate dans le produit fini.
- ✓ 2^{ème} étape : c'est l'identification du sodium par le teste de flamme.

- **Dosage par titrimétrie :**

Le benzoate de sodium dans le produit fini est dosé sous forme Acide Benzoïque total.

Réactifs utilisés : voire Annex 1

- **Essais :**

Prélever 10ml d'ENCOFLUIDE ADULTE® et les acidifier par 2ml d'acide sulfurique dilué R, les extraire par 4x30ml de chloroforme R et réunir les extractions, les laver avec 2 fois 15ml d'eau purifiée, puis rajouter à la solution Chloroformique 100ml d'alcool neutralisé, à la fin faire un titrage à l'aide de la solution alcoolique d'hydroxyde de sodium 0.1N en présence de la solution de rouge de phénol.

- **Les conditions opératoires :**

Pour 1ml de solution d'Hydroxyde de sodium 0.1N correspond 0.0122g d'acide Benzoïque, et la quantité exprimée en gramme pour 10ml D'ENCOFLUIDE ADULTE® est donnée par l'expression :

$$n \times 0.0122$$

La teneur en acide benzoïque total dans 100ml d'ENCOFLUIDE ADULTE® doit être comprise entre 1.64 et 1.90g soit $\pm 7.5\%$ ($1.77 \pm 0.13\text{g}/100\text{ml}$).

➤ **Guaifénésine :**

- **Identification par spectrophotométrie UV-visible :**

La solution échantillon doit présenter un maximum d'absorption à 276nm.

Les réactifs utilisés : voir Annex 1

Solution de référence de Gaifénésine : voir tableau 08(Annex 1)

- **Essais :**

Opérer dans les mêmes conditions sur :

- ✓ 2ml d'ENCOFLUIDE ADULTE®.

Et sur :

- ✓ 2ml de solution de référence.

Alcaliniser par 2ml de solution d'Hydroxyde de sodium 1N et extraire par 3 fois 25ml de Chloroforme ensuite réunir les extraction Chloroformiques et les laver par 5ml de solution d'acide sulfurique 1N bien décanter, puis laver par 5ml de solution de carbonate d'acide de sodium a 8% et faire sécher sur le sulfate de sodium anhydre (0.5g maximum), filtrer sur un filtre bande rouge préalablement lavé à l'aide de Chloroforme, et transvaser la solution Chloroformiques dans une fiole jaugée de 100ml, à la fin rincer le sulfate de sodium par du Chloroforme et on complète au trait de jauge la solution G pour l'ENCOFLUIDE ADULTE® et la solution R pour la solution de référence.

- **Les conditions opératoires :**

Déterminer l'absorbance de la solution R et de la Guaifénésine (G) dans cuve de 1cm, au maximum à $276\text{nm} \pm 2\text{nm}$ en utilisant le chloroforme comme blanc.

Soit D l'absorbance de la solution R

Soit d l'absorbance de la solution G

La quantité de la Guaifénésine, exprimée en grammes, contenue dans 100ml d'ENCOFLUIDEADULTE®, est donnée par l'expression :

$$0.004 \times d \times 100 / D \times 2$$

La teneur en Guaifénésine de 100ml d'ENCOFLUIDE ADULTE® doit être comprise entre 0.185 g et 0.215 g, soit $\pm 7.5\%$.

- **Teinture d'ipéca :**

- **Identification par CCM :**

Réactifs : voir Annex 1

- **Essais :**

Sur 20 ml d'ENCOFLUIDE ADULTE® ajouter 10 ml de solution saturée de sulfate de sodium, 1 ml d'ammoniaque concentré, et 20 ml de chloroforme. Puis séchage sur sulfate de sodium anhydre et évaporer le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par 2 ml d'alcool = la solution B. Sur une plaque de gel de silice G fluorescente, déposer à 1 cm au moins des bords : 1 µl de solution B, 1 µl de solution de référence, puis on place la plaque dans une enceinte à chromatographie préalablement saturée par le solvant de migration et laisser migrer jusqu'à ce que le front du solvant atteint 16cm. Retirer la plaque, puis la sécher sous courant d'air rapidement. Pulvériser sur la plaque une solution chloroformiques d'iode, Puis la porter à 70°C pendant 15min.

- **Dosage par spectroscopie UV :**

La solution échantillon doit présenter un maximum d'absorption à 283nm.

Pour des raisons d'interférences analytiques entre les composants de la teinture d'ipéca et les autres composants de la solution (à l'exception de la terpène), le dosage de la teinture d'ipéca doit s'effectuer sur le produit intermédiaire qui est la solution alcoolique de teinture d'ipéca.

➤ **La codéine**

- **Identification par CPG :**

L'identification de la codéine est effectuée en même temps que le dosage de l'Eucalyptol par CPG. Le temps de rétention dans la solution à examiner est comparable à celui de dans la solution de référence.

Réactifs : voir Annex 1

- **Essai :**

Introduire dans une ampoule à décanter :

- 25ml d'ENCOFLUIDE ADULTE
- 25ml de solution saturée de sulfate de sodium

- 1ml d'ammoniaque

Mélange, extraire 4 fois 30ml de chloroforme.

Réunir les extractions chloroformiques, les laver par 20ml d'eau purifiée, puis les sécher sur 1g de sulfate de sodium anhydre, filtrer dans un ballon rodé.

Rincer le sulfate de sodium et le filtre par 2 fois 5ml de chloroforme porter à ébullition dans un bain marie puis réduire le volume du chloroforme a 45 ml en évaporant sous pression réduite.

Ajouter à la solution chloroformique :

- 15ml d'eau purifiée
- 5ml de tampon a PH 2.8

Agiter, vérifier l'acidité de la couche supérieure (PH 2,8) puis ajoute 5ml d'indicateur mixte.

Agiter titrer par la solution de docusate de sodium 0.01M selon la technique décrite.

- **Les conditions opératoires :**

La teneur du sirop en codéine est calculée par l'expression suivante :

$$(n-n') \times 0.03174 \times 100/25$$

Soit **n** le nombre de ml de docusate de sodium 0.01M.

Soit **n'** le nombre de ml de solution de docusate de sodium 0.01M par un essai à blanc dans les mêmes conditions et avec le même réactif.

La teneur en codéine est exprimée en g/100ml d'ENCOFLUIDE ADULTE® et doit être comprise entre 0.0451 g et 0.0547g.

3.2 Contrôle microbiologique :

3.2.1 Eau purifiée et l'eau de rinçage :

➤ **But :**

Décrire la méthode et les exigences nécessaires pour le test microbiologique de l'eau purifiée et l'eau de rinçage selon les normes de la pharmacopée européenne 8eme éditions.

➤ **Echantillonnage :**

- ✓ Les échantillons sont prélevés suivant les spécifications des procédures d'échantillonnage.
- ✓ La quantité d'échantillon prélevé ne doit pas être inférieure à 10ml.
- ✓ Après l'échantillonnage l'eau est conservée entre 2-8°C.
- ✓ Les tests microbiologiques de l'échantillon doivent être effectués dès que possible et au plus tard 24heures après le prélèvement.

• **Essais :**

L'analyse microbiologique doit s'effectuer dans des conditions d'asepsie totale afin d'éviter toute contamination éventuelle de l'échantillon à examiner. L'analyse se fait par la méthode de filtration sur membrane en utilisant 1ml de l'échantillon et une membrane de filtration en nitrate de cellulose à 0,45µm de diamètre, avant de commencer l'analyse on retourne le recopiant quatre fois. L'échantillon est transféré dans 20ml de liquide de rinçage (bien mélangé) puis le filtrer. Après la filtration la membrane de filtration est placée sur la gélose R2A et incubée à 30-35°C pendant pas moins de 5jours (120h). La lecture des boites détermine le nombre de colonies (UFC) par 1ml s'il y'a présence.

Contrôle négatif :

Il a été réalisé avec le liquide de rinçage. Ce contrôle négatif permet de confirmer ou éliminer une source possible de contamination. Il ne doit pas y avoir une croissance des micro-organismes.

Norme :

Les résultats sont établis selon les spécifications : $\leq 1000\text{UFC/ml}$.

3.2.2 Produit fini (l'ENCOFLUIDE ADULTE ®) :➤ **But :**

Contrôler le niveau de contamination bactérienne et fongique des produits non obligatoirement stériles <<sirop>> par la méthode de dénombrement sur plaque gélosé.

➤ **Solutions et milieux de culture :** voire Annex 1➤ **Préparation de l'échantillon :**

Devant le bec bunsen un mélange moyen à partir de cinq flacons du produit fini (environ 5ml de chaque flacon) dans un erlenmeyer stérile (on homogénéise chaque flacon avant l'utilisation)est effectué, puis on introduit 10ml du mélange dans un erlenmeyer ou flacon de 100ml, ajouter 90ml de solution tampon peptonée au chlorure de sodium PH 7 pour obtenir un rapport de dilution de 1/10, puis homogénéiser cette solution (c'est la solution de travail).

- **Préparation des dilutions de l'échantillon :**

Préparer à partir de la solution de travail les dilutions suivantes : au 1/100 pour la recherche de levures et moisissures et au 1/1000 pour la recherche des bactéries, en utilisant la solution tampon peptonée au chlorure de sodium PH 7 comme solvant de dilution.

➤ **Examen de l'échantillon**

- **Recherche des germes aérobies totaux et des levures et moisissures :**

Couler des boites de pétrie de 9cm de diamètre de 15ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfiés pour la recherche de bactéries et de 15ml du milieu sabouraud dextrosé liquéfié pour la recherche de levures et moisissures. Laisser solidifier et sécher dans une hotte à flux laminaire horizontale stérile, puis étaler à la surface de chaque boite

0,1ml de chaque solution préparée, on inscrit sur le dos des boîtes gélosées : le N° de lot de produit et la date d'analyse. Incuber des boîtes destinées au dénombrement des germes aérobies totaux à 30-35°C pendant 3 à 5 jours et les boîtes destinées au dénombrement des levures et moisissures totales à 20-25°C pendant 5 à 7 jours.

Remarque :

Un double contrôle et un test négatif à la fin de l'analyse sont réalisés chaque jour.

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

Prélever 1ml de produit à examiner et ensemencer dans un flacon de 100ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja, puis homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18 à 24h. Agiter le flacon après l'incubation, et transférer 1ml dans un autre flacon de 100ml du milieu liquide de Macconkey, puis incuber à 42-44°C pendant 24 à 48h. Effectuer des subcultures sur deux boîtes du milieu gélosé de Macconkey et les incuber à 30-35°C pendant 18 à 72h.

Normes :

La qualité microbiologique de L'ENCOFLUIDE ADULTE ® solution buvable 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 totale d'*Escherichia coli*.

RÉSULTATS

ET

DISCUSSION

4 Résultats et discussion :

Le présent travail porte sur le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'ENCOFLUIDEADULTE ® afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la Pharmacopée européenne 8ème édition.

4.1 Contrôle physico-chimique des substances testées :

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec les normes de la pharmacopée européenne 8^{ème}, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les Médicaments.

Tableau 09 : Caractères physico-chimique de l'eau purifiée

Paramètres	Critères d'acceptation	Essais	Conformité
Caractères organoleptiques	Limpide et incolore	Limpide incolore	conforme
Conductivité (µs/cm)	≤3,6 à 10°C et ≤4,3 à 20°C et ≤ 5,1 à 25°C.	0,333 à 25°C	conforme
Substances oxydables	Solution légèrement rosée	Solution légèrement rosée	Conforme
COT	≤ 0,5 ppm	0,20	Conforme
Nitrates	≤ 0,2 ppm	0,09	Conforme

4.1.1 Matière première (exemple de la Terpène) :

Tableau 10 : Résultats des différents caractères de la Terpène.

Analyses	Normes	résultats
Caractères organoleptiques :	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores brillants, inodores	conforme
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau bouillante soluble dans l'alcool bouillant, peu soluble dans le chloroforme et dans l'Ether	Conforme
Identification : A/spectre infra-rouge :	Le spectre de la substance à examiner correspond en position et en intensité relative à celui du spectre de la substance de référence.	Conforme
B/point de Fusion :	115°C à 118°C	115.6°C
C/ colorimétrique	La solution se trouble et il se dégage une odeur de lilas	conforme
Essaie :		
A/ Aspect de la solution S :	La solution S est limpide et incolore	Conforme
B/ Teneur en eau	9.0 à 10.0%	9.59%
C/ Cendres Sulfurique :	≤ 0.1%	0.004%
Dosage par CPG (% pureté)	98.0% à 100.5%	100.27%

Tous les résultats obtenus (tableau 10) ont été comparés avec la norme pharmacopée européenne 8^{ème} édition et sont tous conformes.

4.1.2 Contrôle physico-chimique des Principes actifs :

➤ *Codéine* :

Le dosage de codéine se fait au même temps que l'analyse de produit fini par CPG.

Soit l'expression suivante :

$$(n - n') \times 0,003174 \times (100/25)$$

n= 4, 35ml.

n'= 0,2ml.

$$(4,35-0,2) \times 0,003174 \times (100/25) = 0,0526\text{mg.}$$

Norme : 0.0451 g et 0.0547g.

La teneur en codéine est de 0.0526 mg elle est comprise dans l'intervalle donné par la norme ce qui confirme que les résultats sont conformes à la norme de la pharmacopée européen 8^{eme} édition.

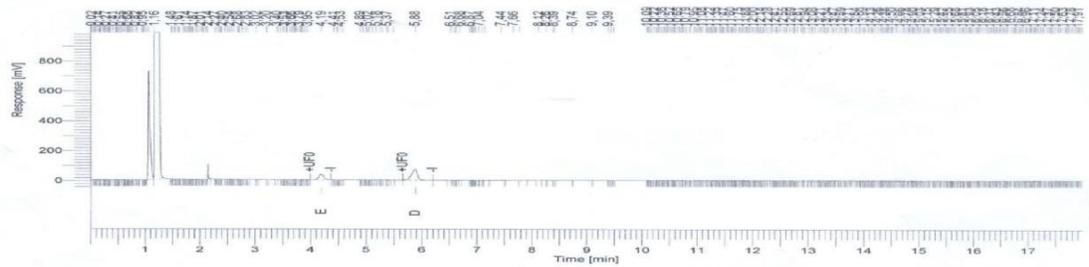
➤ *Eucalyptol* :

Le tableau 11, représente la variation de surfaces du chromatogramme et temps de rétention en fonction de la concentration.

Tableau 11 : Concentration et absorption de l'eucalyptol.

Concentrations (mg/ml)	0,8	1	1,2
Les area d'eucalyptol (Y)	0,4334	0,55572	0,66874
Temps de rétentions	4,189	4,188	4,181

Raw Data File : E:\Analyses\Resultats\strd 0,8 mg002-20190214-121740.raw
 Result File : c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 0,8 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Inst Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18 from E:\Analyses\Resultats\strd 0,8 mg002-20190214-121740.raw
 Proc Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18.mth from c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 0,8 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Calib Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18.mth from c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 0,8 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Report Format File: E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE PF.rpt
 Sequence File : E:\Analyses\Sequences\Encofluide 19 12 18.seq



ENCOFLUIDE PF

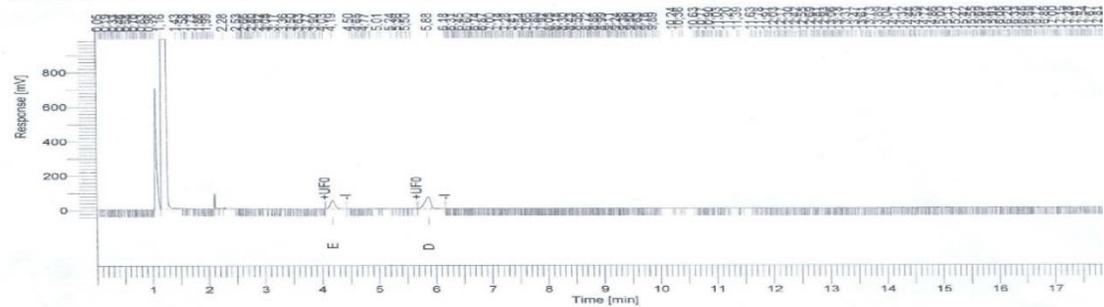
Peak #	Component Name	Time [min]	Area [uV*sec]	Height [uV]	Area [%]
127	Eucalyptol	4,189	220482,59	39067,69	30,24
148	Dodecane	5,880	508727,54	72379,80	69,76
		729210,13	111447,48	100,00	

Missing Component Report
 Component Expected Retention (Calibration File)

Codeine	32,661
---------	--------

Figure 05 : Chromatogramme CPG Eucalyptol (0,8mg/ml).

Raw Data File : E:\Analyses\Resultats\strd 1,0 mg003-20190214-124252.raw
 Result File : c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 1,0 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Inst Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18 from E:\Analyses\Resultats\strd 1,0 mg003-20190214-124252.raw
 Proc Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18.mth from c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 1,0 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Calib Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18.mth from c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 1,0 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Report Format File: E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE PF.rpt
 Sequence File : E:\Analyses\Sequences\Encofluide 19 12 18.seq



ENCOFLUIDE PF

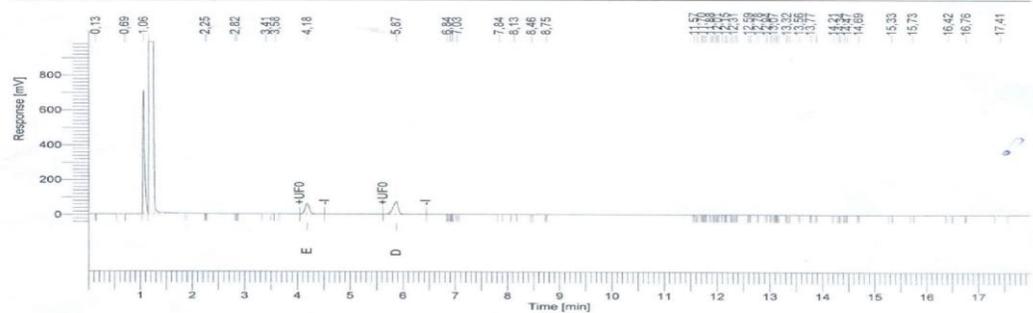
Peak #	Component Name	Time [min]	Area [uV*sec]	Height [uV]	Area [%]
112	Eucalyptol	4,188	272781,02	48132,50	35,72
138	Dodecane	5,877	490858,67	68620,94	64,28
		763639,69	116753,45	100,00	

Missing Component Report
 Component Expected Retention (Calibration File)

Codeine	32,661
---------	--------

Figure 06 : Chromatogramme CPG Eucalyptol (1mg/ml).

Raw Data File : E:\Analyses\Resultats\strd 1,2 mg005-20190214-135211.raw
 Result File : c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 1,2 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Inst Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18 from E:\Analyses\Resultats\strd 1,2 mg005-20190214-135211.raw
 Proc Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18.mth from c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 1,2 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Callb Method : E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE 19 12 18.mth from c:\users\administrateur\desktop\encofluide pf 2019\strd 1,2 mg 17 02 19.rst [Editing in Progress]
 Report Format File: E:\Analyses\Methodes\ENCOFLUIDE PF.rpt
 Sequence File : E:\Analyses\Sequences\Encofluide 19 12 18.seq



ENCOFLUIDE PF

Peak #	Component Name	Time [min]	Area [uV*sec]	Height [uV]	Area [%]
11	Eucalyptol	4,181	329035,66	60032,74	40,07
12	Dodecane	5,872	492023,66	72482,28	59,93
			821059,32	132515,02	100,00

Missing Component Report
 Component Expected Retention (Calibration File)
 Codeine 32,661

Figure 07 : Chromatogramme CPG Eucalyptol (1,2mg/ml).

Le tracé de la variation de densité en fonction de la concentration d'Eucalyptol est présenté par la figure 08.

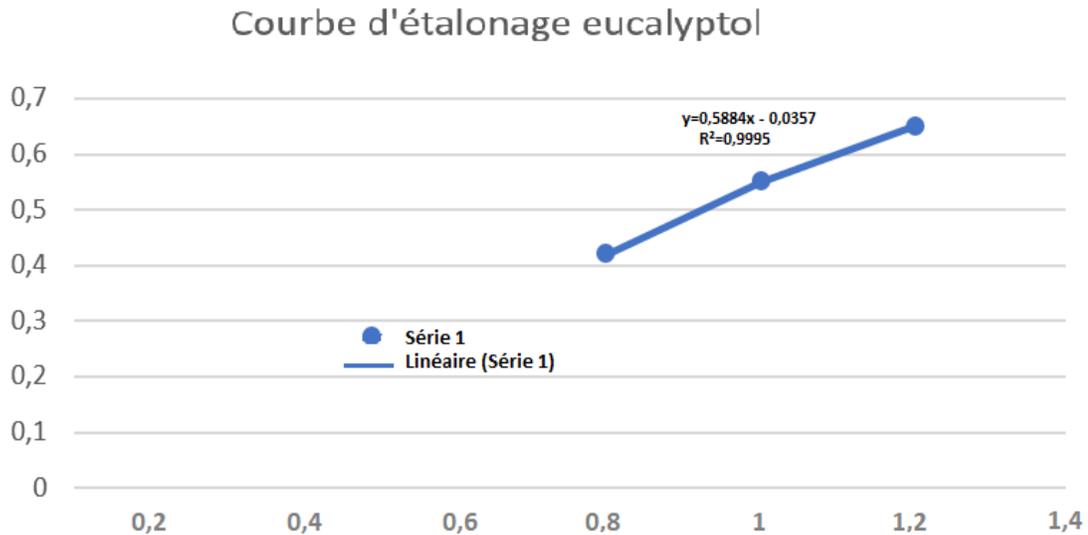


Figure 08 : Courbe d'étalonnage de d'Eucalyptol.

- **Discussions de la courbe d'étalonnage de l'Eucalyptol :**

La courbe d'étalonnage de l'eucalyptol (Figure 08) est une droite d'équation :

$$y = 0,5884x - 0,0357 \cdot (R^2 = 0,9995).$$

X est la concentration d'eucalyptol dans la solution finale (en g/ml).

Y = area eucalyptol / area dodécane.

$$Y = 350571,80 / 692404,59$$

$$Y = 0,5063.$$

$$Y = 0,5884x - 0,0357.$$

$$X = (y + 0,0357) / 0,5884.$$

$$X = (0,5063 + 0,0357) / 0,5884.$$

$$X = 0,9211.$$

$$X / 100.$$

$$X = 0,009211.$$

Norme : 0,009 à 0,011 g.

La quantité d'eucalyptol exprimé en g, contenue dans 100ml **D'ENCOFLUIDE ADULTE** ® est de 0.009211, elle est comprise dans l'intervalle de la norme, les résultats obtenu sont donc conformes.

- Produit fini :

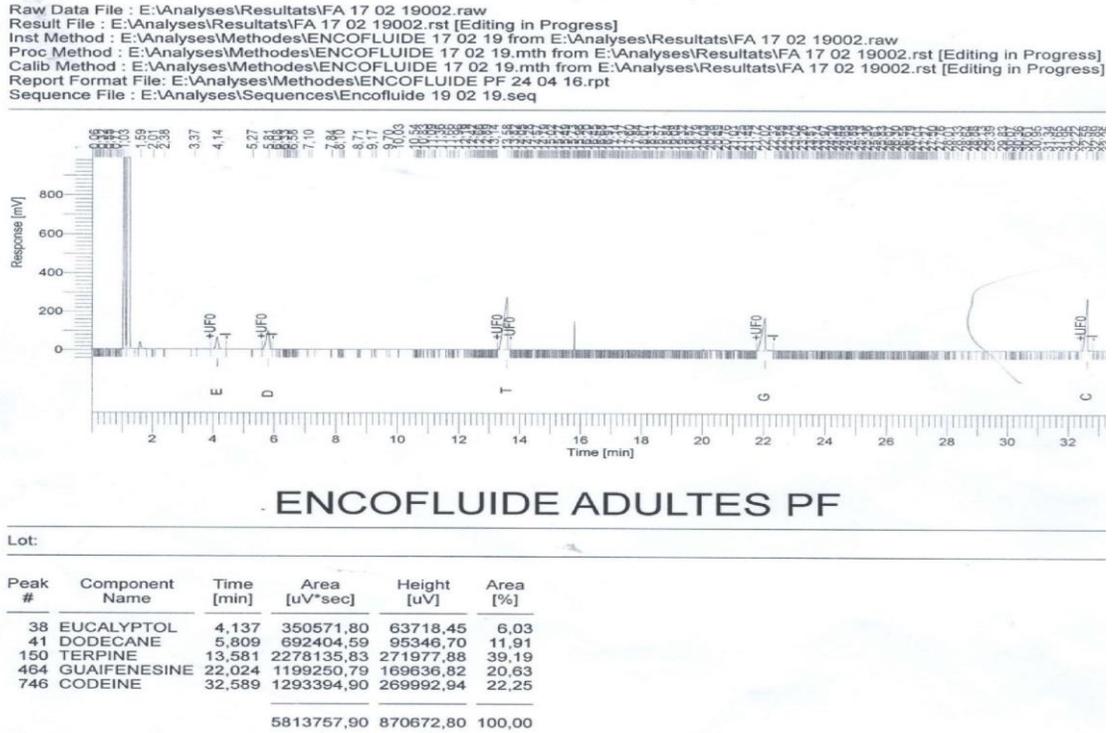


Figure 09: Chromatogramme CPG d'ENCOFLUIDE ADULTE ®.

Tableau 12 : Résultats des temps de retentions des différents principes actifs de l'ENCOFLUIDE ADULTE ®.

Principes	Temps de rétentions
Eucalyptol	4,137
Dodécane	5,809
Terpine	13,581
Guaifénésine	22,024
Codéine	32,589

- **Discussion de chromatogramme du produit fini :**

L'analyse par CPG du produit fini a permis d'identifier quatre principes actifs grâce à leur temps de rétention :

Le chromatogramme de l'échantillon montre l'apparition de cinq pics, avec un temps de rétention (Tr) de l'eucalyptol identique pour l'essai et le produit de référence. (Fig09)

Le 1^{er} pic après le pic de solvant correspond à l'eucalyptol avec un temps de rétention caractéristique égale à 4,137.

Le 2^{eme} pic après le pic de solvant correspond à l'étalon interne (dodécane) avec un temps de rétention caractéristique égale à 5,809.

Le 3^{eme} pic après le pic de solvant correspond à la terpine avec un temps de rétention caractéristique égale à 13, 581.

Le 4^{eme} pic après le pic de solvant correspond à la Guaifénisine avec un temps de rétention caractéristique égale à 22, 024.

Le 5^{eme} pic après le pic de solvant correspond à la codéine avec un temps de rétention caractéristique égale à 32, 589.

Des résultats comparables sont obtenu par comparaison des (Tr) des deux pic principaux [Tr (min) :4.18 et 5.18] correspondant respectivement à l'eucalyptol et le dodécane ainsi que leur forme et leurs surfaces, et ceux obtenu avec la solution de référence témoin[Tr (min) :4.18 et 5.18]. (Fig05 ; 06 et 07).

➤ **Benzoate de sodium :**

Le dosage du Benzoate de sodium se fait par titrimétrie

Soit l'expression :

$$\text{Titre} = \text{Pe} / (\text{n} \times 12,21)$$

$$\text{Titre} = 200,22/16,5 \times 12,21$$

Titre = 0,993

Titre = 99,3%

Soit l'expression :

$$\text{Titre} \times v \times 12,21 \times 100/10$$

Bz = 0,993 × 14 × 12,21 × 100/10

Bz = 1,69 g.

Norme : 1,64 à 1,90g.

La teneur en acide benzoïque total dans 100ml D'ENCOFLUIDE ADULTE® est de 1.69g les résultats sont donc conformes à la norme de la pharmacopée européenne 8^{eme} édition.

➤ **Guafénisine :**

Le tableau 13 représente les résultats d'absorption UV de la solution de référence et de l'essai.

Tableau 13 : Résultats de l'absorption UV des solutions référence et essais.

D	D	
Référence	Essais	
0,4532	0,4473	
0,4522	0,4471	
0,4522	0,4474	
0,4525	0,4473	Moyenne

Soit l'expression :

$$0,2 \times d/D$$

Guaifénisine = $0,2 \times 0,4473 / 0,4525$

Guaifénisine = 0,1994 g.

Norme : 0,185 à 0,215 g.

La teneur en Gaifénésine dans 100ml D'ENCOFLUIDE ADULTE ® est de 0.1994 g ce qui confirme que les résultats sont conformes à la norme de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

➤ *Teinture d'ipéca :*

- **Identification par CCM :**

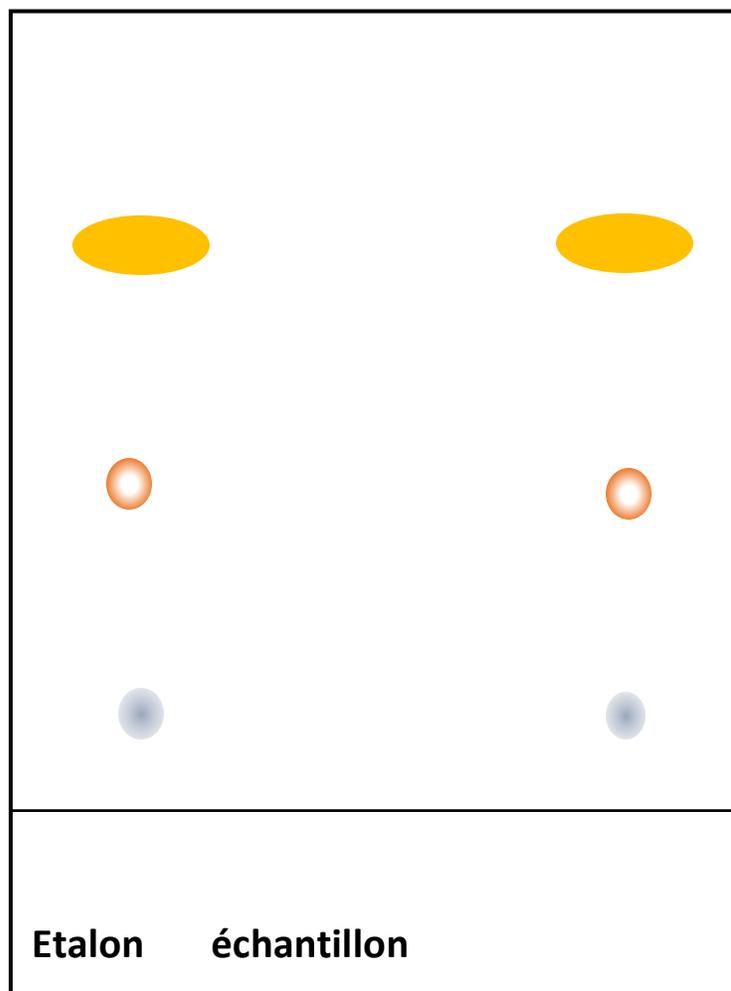


Figure 10 : Résultat d'identification par CCM de la teinture d'ipéca.

- **Discussion de la plaque CCM :**

Les taches sur la plaque CCM montrent la migration des composants de l'Encofluide, les deux premières taches correspondent à la codéine et la Guaifénésine et la dernières à la teinture d'ipéca qui montre la même intensité de coloration et même distance de migration (Rf).

Le tableau 14 suivant représente le résultat de la densité en fonction de différentes concentrations.

Tableau 14 : Résultats de la concentration en fonction de la densité de la teinture d'ipéca.

Concentration	Densité
0,6	0,4567
1	0,7754
1,4	1,0855

Le tracé de la variation de l'absorbance en fonction de la concentration de la teinture d'ipéca est représenté sur la figure 11 suivante :

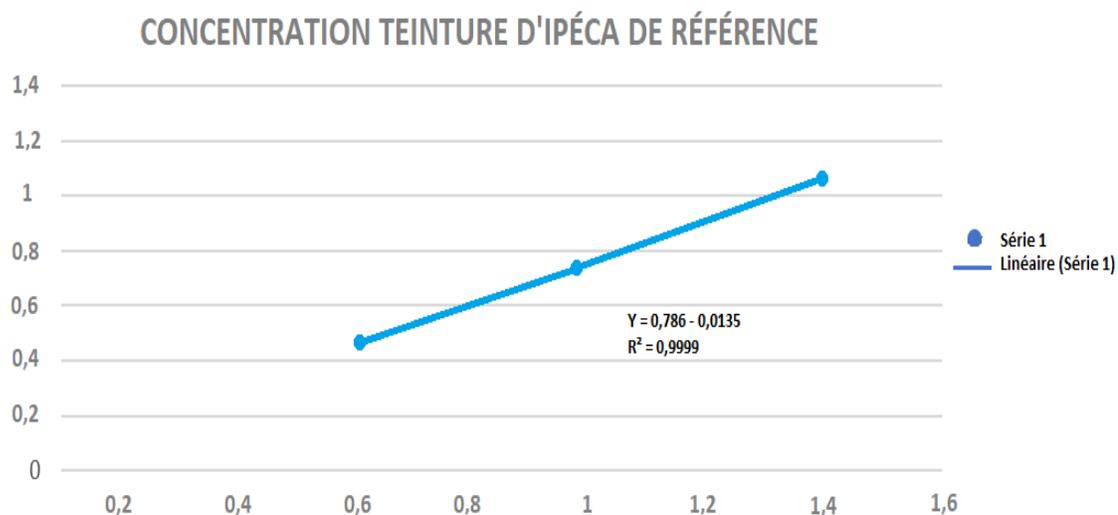


Figure 11 : Courbe d'étalonnage teinture d'ipéca.

• **Discussions de la courbe d'étalonnage teinture d'ipéca**

La courbe d'étalonnage du système teinture d'ipéca (Figure 11) est une droite d'équation :

$$y = 0,786x - 0,0135 \cdot (R^2 = 0,9999).$$

A est l'absorbance à max 283 nm contre un blanc de réactif.

X est la concentration de teinture d'ipéca dans la solution finale (en g/ml).

On a : $Y = ax + b$.

$$Y = 0,786x - 0,0135.$$

$$\text{Donc : } x = (y + 0,0135) / 0,786.$$

Le tableau 15 représente les résultats de teneur en teinture d'ipéca.

Tableau 15 : Résultats de la teneur de teinture d'ipéca.

Essais (Y)	Teneur en gramme (X)
0,7436	0,963146735
0,7435	0,963146735
0,7435	0,963146735

$$X = \text{teneur de la teinture d'ipéca} = 0,96 \text{ g.}$$

Norme : 0,9 à 1,1 g.

La teneur de la teinture d'ipéca est de 0.9g ce qui confirme que les résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

➤ **Terpine :**

Le dosage de Terpine se fait par CPG

La figure suivante (Fig 12) représente le chromatogramme de Terpène matière primaire

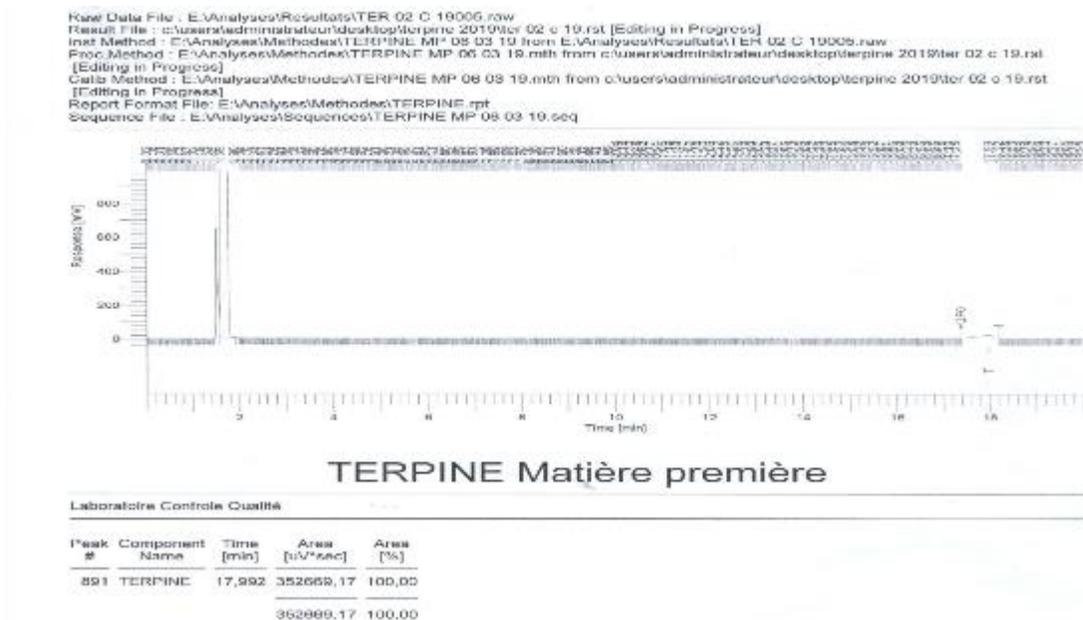


Figure 12 : Chromatogramme terpène matière primaire.

- **Discussion du Chromatogramme de la Terpène :**

L'analyse par CPG de la matière primaire Terpène a permis d'identifier une seule substance grâce à son temps de rétention :

Le chromatogramme de l'échantillon montre l'apparition d'un seul pic, avec un temps de rétention ($T_r = 17,992$) de la Terpène identique pour l'essai et le produit de référence. (Fig 12)

On a l'expression suivante :

$$\% \text{ teneur en terpène} = (\text{area essai} / \text{area standard}) \times (\text{pesé standard} / \text{pesé essai}) \times \text{teneur de référence}$$

$$\% = (352669,17 / 351996,06) \times (0,1704 / 0,1706) \times 100,11.$$

$$\% = 100,18 \%$$

Norme : 98 à 100,5 %.

La teneur de terpine obtenue par un dosage CPG est de 100.18%, le résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

4.2 Contrôle microbiologique :

4.2.1 Eau purifiée et eau de rinçage :

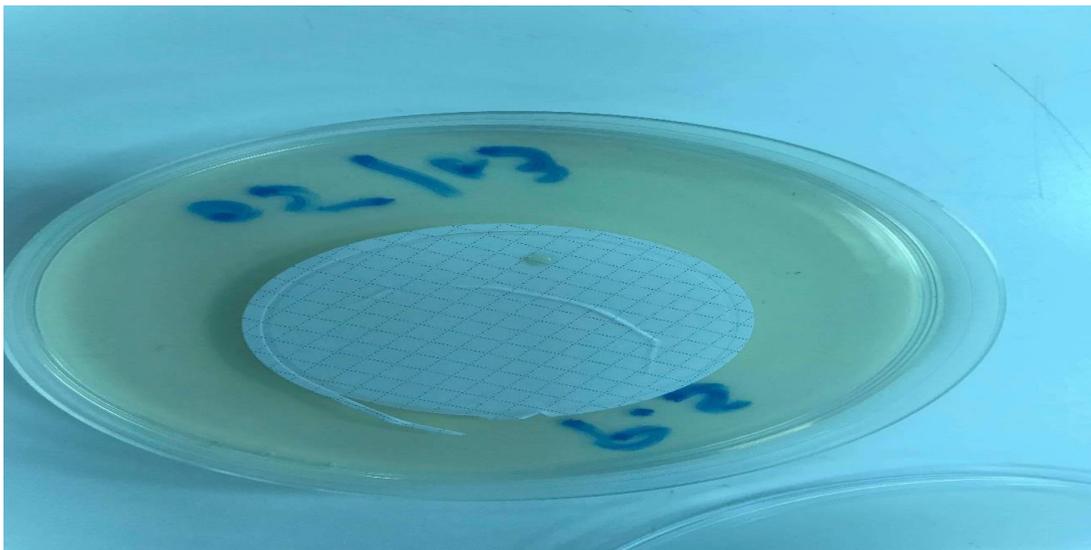


Figure 13 : Résultat Gérmes totaux eau purifiée et eau de rinçage.

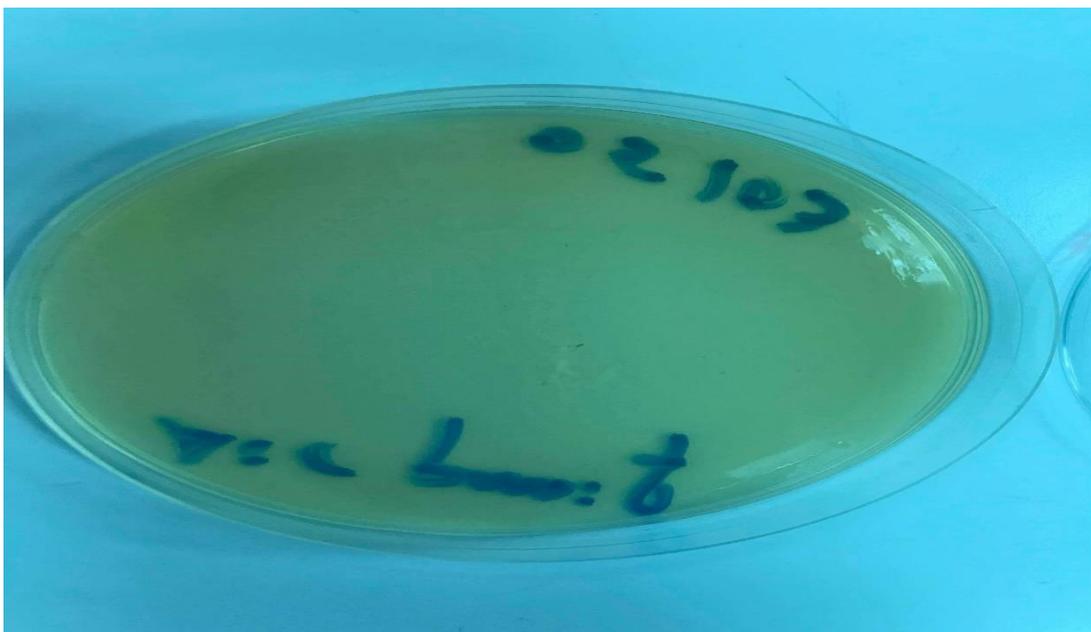


Figure 14 : Résultat contrôle négatif eau purifiée et eau de rinçage.

Tableau16 : Résultats contrôle microbiologique de l'eau purifiée.

Gérmes totaux	1UFC/ml.
Contrôle négatif	absence totale.

4.2.2 Produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE ®) :

Les différents résultats sont montrés dans les figures 15 ; 16 ;17 ; 18 suivantes :



Figure 15 : Résultat témoin négatif



Figure 16 : Résultat recherche des Germes aérobies totaux

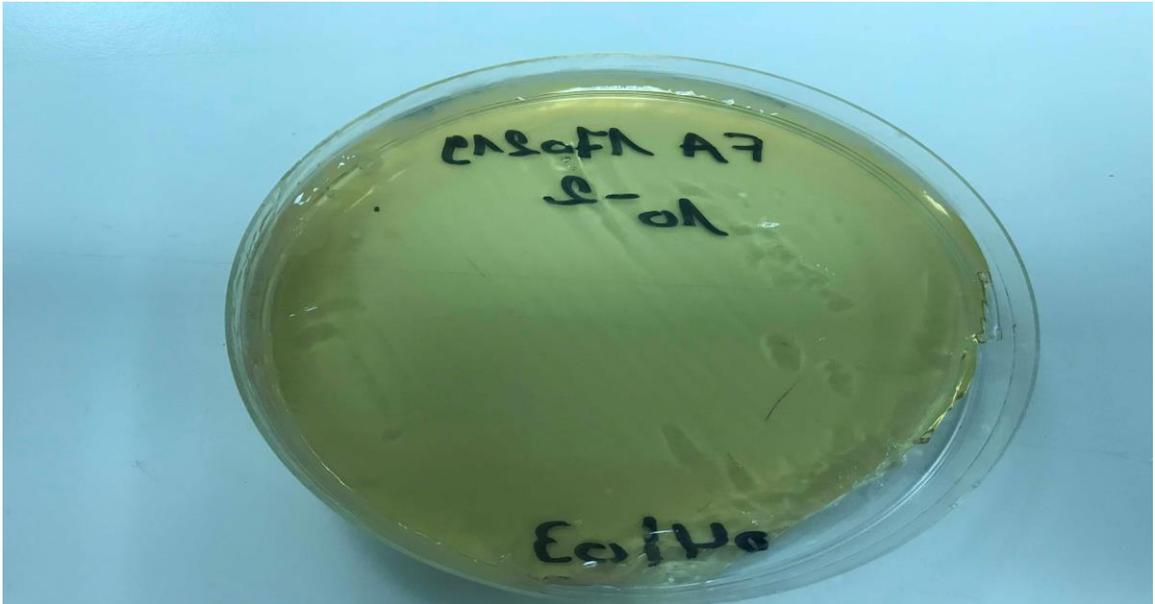


Figure 17 : Résultat recherche Levures et moisissures totales



Figure 18 : Résultat recherche d'*Escherichia coli*.

Tableau 17 : Résultats contrôle microbiologique produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE®).

Gérmes aérobies totaux	1.10 ³ UFC/ml
Levures et moisissures totales	Absence
<i>Escherichia coli</i>	Absence totale
Témoin négatif	absence totale.

➤ **Discussion :**

Le résultat obtenu démontre une qualité microbiologique satisfaisante et conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition de la spécialité ENCOFLUIDE ADULTE®.

CONCLUSION

Conclusion :

La notion de contrôle qualité a pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Son objectif principal est d'étudier les normes qui garantissent les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas ces normes.

Le stage pratique effectué au sein de l'unité de production pharmaceutique Industrielle du groupe SAIDAL (unité de fabrication des médicaments, Constantine), nous a permis de nous familiariser avec le monde du travail et de mettre nos connaissances dans le domaine chimique et microbiologique en pratique.

Ainsi, des analyses physico-chimiques qualitatives et quantitatives ont permis l'identification et le dosage de six composés chimiques rentrant dans la fabrication du sirop ENCOFLUIDE ADULTE en utilisant des méthodes analytiques (titrage) et spectroscopique (UV, CCM, CPG).

La qualité microbiologique du produit fini a également été investie en utilisant la filtration sur membrane et l'ensemencement sur milieu gélosé.

D'après les résultats des analyses de contrôle de qualité physico-chimiques et microbiologiques effectuées sur les différents composants de la spécialité ENCOFLUIDE ADULTE entre principes actifs et excipients, le produit commercialisé par la firme nationale répond effectivement aux normes et exigences internationales dans le domaine et ce au niveau de toutes les étapes de sa production depuis le stockage de la matière première, jusqu'au conditionnement du produit fini en passant par la formulation et le contrôle qualité de ce dernier. Fort de constater par la même toute la rigueur et le sérieux pratiqués dans l'industrie du médicament où la moindre petite erreur est fatale.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

Références bibliographiques

- 1) <https://www.saidalgroup.dz/fr/>.
- 2) **Feinberg. M.** L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutiques. 2ème édition. Paris : Lavoisier Tec et Doc. 2001. P2-33, 55-64.
- 3) **Grepic** ; Agence du médicament ; SNIP. Les ateliers nationaux de la qualité. Paris : John LibbeyEurotext, 1998. p. 15
- 4) **Berkebi N.** Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique. 2009. Thèse, Université HENRY POINCARÉ-NANCY.
- 5) Ministère du travail, de l'emploi et de la santé : agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel N°2011/8bis. Paris : 2011.
- 6) **Giesen E.** Démarche qualité et norme ISO 9001. IRD éditions.2008.p.20.
- 7) **Remed.** 1999. La qualité des médicaments : publication OMS assurance qualité des produits pharmaceutiques. Pp.12-13
- 8) www.iso.org.
- 9) UNDP/WB/WHO Good Laboratory Practice (Trainee) Document OMS, TDR 2001,142 p.
- 10) UNDP/WB/WHO Good Laboratory Practice (Trainer) Document OMS, TDR 2001,302p.
- 11) World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, 2007. p.16-17.
- 12) Pharmacopée européenne. 6ème édition. Publiée en 2007.
- 13) Bonnes Pratiques de Fabrication. 2011, chapitre I, pp: 15-19.
- 14) **Albert. L, Cœur. A, Lespagnol. C, Lesieur. D,** (1974). Chimie des médicaments. Tome 1.1ère édition. Maloine. Paris. pp: 234-324-403
- 15) **Scriban;** (1999).Biotechnologie. 5èmeédition. Tec&Doc. Paris. pp : 920-927.
- 16) MACE Gordon, guide d'élaboration d'un projet de recherche 2ème édition Paris Bruxelles De Boeck université. 1997, p.79-89
- 17) **Heinz. L, Klaus. M.** (2003). Atlas de poche de pharmacologie. 3ème édition. France. Flammarion SA.
- 18) **Gabriel G.** 2013. L'opothérapie thyroïdienne : thyroïde, parathyroïde et hypophyse. 2èmeédition. Bailière, 1913.

Références bibliographiques

- 19) **BoutaminaNas**. 2014. Les fondateurs de la pharmacologie : A.I.M. Al-Ghafiki -A.M.A. Ibn-Al-Baïtar - A.H. Al-Dinawari - M.I.Z. Ar-Razi [Rhazès] - A.H. Ibn-Sina[Avicenne]. 1ère édition. Books on Demand.
- 20) **Moulin. M, Coquerel. A**. 2002. Pharmacologie : connaissance et pratique. 2ème édition. Elsevier-Masson. Paris.
- 21) USP Suncommitee on excipients, Pharm. Forum, 187, 1992, 4387.
- 22) **Onahès. R, Devaller. B**. 1988. Chimie générale. 4ème édition. Raymond.
- 23) **Goinard. F, Bardou. M**, 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.
- 24) **Talber. M, Willoquet G**. 2017. Guide pharmaco clinique. 5ème édition. Le moniteur.
- 25) **Husson H**. (2011). Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique, académie nationale de pharmacie.
- 26) Ansm. (2012). Code de la santé publique article l5138-1.
- 27) **Aiache J.M, Aiache. S, Cohen. Y, Renoux. R**. (2001). Initiation à la connaissance du médicament. 4ème éditions, Masson.
- 28) Le Hir. 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7ème Edition, Masson, Paris, pp : 120-269.
- 29) **Chast F**. (2016). Médicaments en 100 questions ; Taillandier.
- 30) **Goinard. F, Bardou M**, 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.
- 31) **Sébastien. M, Mathieu. G, Nicolas C**. 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.
- 32) **Yves L**. 2010. Initiation à la connaissance du médicament. 2ème édition. Paris. EdisciencesDunod Dl.
- 33) **Jean-Pierre W**. 2009. Larousse médical. Edition 2009. Larousse.
- 34) **Florence M**. 2000, La toux : traitement et conseils du pharmacien. Thèse de doctorat. Université de Limoges.
- 35) **G. Pépin**. Opiacés et opioïdes. Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Elsevier, (1998); 335-430.
- 36) <https://fr.scribd.com/doc/52053836/Dictionnaire-Saidal>.

ANNEX

1 Matériels utilisés pour le contrôle physico-chimique et microbiologique

1.1 Equipments:

- spectrophotomètre d'absorption UV/Visible
- Fusiomètre
- Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge.
- PH-mètre
- Four à moufle
- Ultra son
- Hôte
- Balance analytique
- Plaque chauffante
- Conductimètre
- Agitateur magnétique
- Dessiccateur
- Chromatographe en phase gazeuse équipé de :
 1. Une colonne de verre d'une longueur de 1,8 m et d'un diamètre inférieure de 2 mm, elle est remplie de terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse pour polydiméthylsiloxane.
 2. Azote pour chromatographie comme gaz vecteur à un débit de 30 ml/min.
 3. Un détecteur à ionisation de flamme.
- Détection par ionisation de flamme.
- Colonne capillaire DB 17 (50 % méthyle / 50 % phényle silicone) :
 1. Longueur 30 mètre.
 2. Diamètre intérieure 2 mm.
 3. Epaisseur u film 0.2 μm .
- Rota vapeur sous pression réduite.
- Equipements de filtration sur membrane (rampe de filtration).
- Incubateur (30-35 °C ; 20-25 °C ; 42-44 °C)
- Hotte à flux laminaire/bec benzène.
- Compteur de colonies.

Verreries :

- Tube à essai + support
- Pipettes graduées en verre (1 ml, 2 ml, 10ml, 20 ml, 25 ml) ;
- Pipettes jaugées
- Fioles jaugées en verre (50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml) ;
- Flacons ;
- Eprouvette en verre gradué
- Burettes
- Bêchers
- Erlenmeyer
- Entonnoir en verre et en plastique
- Plaque en verre avec une couche de gel cilice pour CCM ;
- Cuve pour CCM
- Baguettes en verre.
- Pipettes pasteur stériles.
- Pipettes graduée de 1ml stériles.
- Boite de pétri préalablement gélosé.
- Flacons stériles de 100ml.
- Erlenmeyer stériles de 100ml.
- Ampoule à décanter.

Autres :

- Papiers filtres
- Papiers en aluminium
- Poires
- Portoirs
- Spatule en inox
- Coton
- Seringue 3 ml pour CCM.
- Pincés
- Gants bavettes et calots.
- Désinfectant.

1.2 Matériels chimiques

Réactifs, solution étalons e solutions tampons utilisés pour le contrôle physico-chimique :

1.2.1 Eau purifiée:

- Solution acide sulfurique
- Solution permanganate de potassium 0,02 M
- Chlorure de potassium
- Solution sulfurique exempte d'azote
- Eau exempte de nitrate
- Solution à 2 ppm de nitrate (NO₃)
- Solution à 0,1 % de plomb (Pb)
- Solution à 10 ppm de plomb (Pb)
- Solution acide nitrique 1 M
- Solution acide nitrique 0,1 M
- Solution tampon PH 3,5
- Solution acide chlorhydrique
- Solution acide chlorhydrique diluée
- Solution ammoniacale diluée
- Réactif au Thioacétamide
- Solution Thio acétamide
- Hydroxyde de sodium 1M
- Eau exempte de dioxyde de carbone
- Solution de sulfure de sodium

1.2.1.1 Substance oxydable:

1.2.1.1.1 Préparation des solutions:

- **Solution acide sulfurique** : à 60 ml d'eau purifié, 5,5 ml d'acide sulfurique (H₂SO₄) de 95 % à 97 % sont ajoutés, puis refroidir et compléter à 100 ml avec même solvant.
- **Solution permanganate de potassium 0,02 M** : 3,2 g de permanganate de potassium sont dissous dans l'eau purifier et compléter à 100 ml avec même solvant, chauffer la solution au bain marie pendant 1h, puis laisser refroidir, et

filtrer sur verre fritté, conserver la solution dans un flacon en verre ambré et à l'abri de la lumière.

1.2.1.2 Test de Nitrate:

1.2.1.2.1 Préparation des solutions:

- **Chlorure de potassium** : dissoudre 100 g dans 100 ml d'eau purifié
- **Diphénylamine** : dissoudre 1 g de diphénylamine dans 100 ml d'acide sulfurique de 95 % à 97 %.
- **Solution sulfurique exempte d'azote** : à 5 ml d'eau R on ajoute avec précaution 45 ml d'acide sulfurique exempt de d'azote, puis refroidir à 40°C, puis ajouter 8mg de diphénylbenzidine R. Le solvant est incolore à bleu très pale.
- **Eau exempte de nitrate** : à 100 ml d'eau purifiée ajouter quelque mg permanganate de potassium et hydroxyde de baryum, distiller en utilisant un appareil pour la détermination d'intervalle de distillation, puis éliminer les premiers 10ml et recueillir les 50ml suivants.
- **Solution à 2ppm de nitrate (NO₃)** : peser 0,185 g de KNO₃ et compléter jusqu'à 500 ml avec l'eau purifiée diluer au 1/10 avec l'eau purifiée avant l'emploi, puis diluer au 1/10 avec l'eau purifier immédiatement avant l'emploi et Redulier au 1/5 avec l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi.

1.2.1.3 Test métaux lourd:

1.2.1.3.1 Préparation des solutions:

Solution à 0,1 % de plomb (Pb) : dissoudre dans l'eau purifiée une quantité de nitrate de plomb correspondant à 0,400 g de (Pb) (NO₃)₂ et on complète à 250 ml avec le même solvant.

Solution à 10ppm de plomb (Pb) : diluer une solution à 100 ppm de plomb (PB) au 1/10 avec l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi.

Solution d'acide nitrique 1M : dissoudre 96,6 g d'acide nitrique R dans de l'eau purifiée et compléter jusqu'à 1000 ml avec le même solvant.

Solution d'acide nitrique 0,1M : diluer la solution d'acide nitrique à 0,1 M au 1/10 avec l'eau purifiée.

Solution tampon PH 3,5 : dissoudre 25 g d'acétate d'ammonium dans 25 ml d'eau purifiée et ajouter 38ml d'une solution acide chlorhydrique, puis ajuster le Ph à 3,5 (entre 3,45 et 3,54) avec une solution diluée ou ammoniacque dilué, puis compléter à 100 ml avec l'eau purifiée.

Solution d'acide chlorhydrique : peser 70 g d'acide chlorhydrique et compléter jusqu'à 100 ml avec l'eau purifiée.

Solution d'acide chlorhydrique diluée : peser 20 g d'acide chlorhydrique, puis compléter jusqu'à 100 ml avec l'eau purifiée.

Solution d'ammoniacque diluée : peser 41 g d'ammoniacque concentré et compléter à 100 ml avec l'eau purifiée.

Réactif au Thioacétamide : sur 0,2 ml de solution de réactif au Thio acétamide ajouter 1ml d'un mélange de 5ml d'eau purifiée et 15ml d'hydroxyde de sodium 1 M et 20 ml de glycérol à 85 %, puis chauffer dans un bain marie pendant 20s. Préparer extemporanément.

Rq : pour chaque échantillon dans d'eau en vrac, il faut 3×1,2ml de réactif au Thio acétamide.

Solution Thio acétamide : dissoudre 40 g de Thio acétamide dans 1 L d'eau purifiée.

Hydroxyde de sodium 1 M : dissoudre 42 g d'hydroxyde de sodium dans l'eau purifiée exempte de dioxyde de carbone et compléter jusqu'à 1000 ml avec le même solvant.

Eau exempte de dioxyde de carbone : faire bouillir de l'eau purifiée pendant quelques minutes, puis laisser refroidir à l'abri de l'air, et le conserver à cette condition.

Solution de sulfure de sodium : dissoudre 5 g de sulfure de sodium dans un mélange de 10 ml d'eau purifiée et 30 ml de glycérol.

1.2.2 Matière primaire terpène:

- Acide sulfurique dilué R
- Solution diluée d'hydroxyde de sodium R
- Solution de carbonate d'ammonium R

1.2.2.1 Solution préparée:**Acide sulfurique dilué R :**

A 60 ml d'eau R, ajouter 5,5 ml d'acide sulfurique R. Refroidir, puis on complète à 100 ml avec le même solvant.

Dosage :

Dans une fiole à bouchon rodé contenant 30 ml d'eau R, introduire 10 ml d'acide sulfurique dilué. Un titrage par l'hydroxyde de sodium 1M est réalisé en présence de 0,1 ml de solution de rouge de méthyle R.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1M correspond à 49,04 mg de (H₂SO₄).

Solution diluée d'hydroxyde de sodium R :

Dissoudre 8,5 g d'hydroxyde de sodium R dans de l'eau R et compléter à 100 ml avec le même solvant.

Solution de carbonate d'ammonium R :

Solution à 185 g/l.

1.2.3 Eucalyptol:

- Solution Hydroxyde de sodium N.
- Solution Chlorure de sodium 25 %.
- Chloroforme R.
- Solution d'étalon interne (dodécane)

- **Solution mère :**

n-dodécane 5 ml.

Chloroforme 100 ml.

- **Solution diluée de dodécane :**

Solution mère 4 ml.

Chloroforme 100 ml.

1.2.4 Benzoate de sodium:**Dosage par titrimétrie :**

- Chloroforme R.
- Solution d'acide sulfurique dilué R.
- Solution alcoolique d'hydroxyde de sodium 0.1 N.
- Solution alcoolique de Rouge méthyl R.
- Alcool R Neutralisé en présence de rouge de phénol.

1.2.5 Guaifénésine:

- Chloroforme R.
- Solution d'hydroxyde de sodium 1N.
- Solution d'acide sulfurique 1 N.
- Solution de carbonate acide de sodium 8 % (p/v) (extemporanément préparée).

Solution de référence de Guaifénésine	Guaifénésine	0.200 g.
	Alcool R	20 ml.
	Eau purifiée q.s.p	100 ml.

Tableau 09 : Solution de référence de Guaifénésine**1.2.6 Teinture d'ipéca:****Réactifs :**

- Alcool R.
- Solution d'acide sulfurique 0,5 N.
- Teinture d'ipéca de référence.
- Chloroforme R.
- Solution saturé de sulfate de sodium R.
- Ammonium concentré R.
- Plaque de gel de silice G fluorescente pour 254 nm R.
- Solvants de migration :
 1. Chloroforme R 85 ml.
 2. Méthanol R 15 ml.
 3. Diéthylamine R 0,5ml.

- Solution chloroformiques d'iode R : solution à 0,5 % m/v, dans chloroforme (R), conservation à l'abri de la lumière.
- Solution de référence :
 1. Teinture d'ipéca 20 g.
 2. Codéine 0,96 g.
 3. Guaifénésine 4 g.
 4. Alcool R q.s.p 100 ml.

Gamme de référence :

Solution mère de teinture d'ipéca constitué de 10 g de teinture d'ipéca et 50 ml d'alcool q.s.p R.

1.2.7 Codéine**Réactif :**

Solution tampon a 2.8 R

Solution d'indicateur mixte jaune de méthyle (bleu oracet)

Chloroforme R

Solution saturé de sulfate de sodium R

Ammoniaque concentré R

Solution de sodium anhydre R

Solution de docusate de sodium 0.01 M

1.3 Matériels microbiologique:

- Gélose R2A.
- Membrane de filtration en nitrate de cellulose de 0,45 µm.
- Liquide de rinçage : boillon peptonée en chlorure de sodium PH7.
- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium PH7.
- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.
- Milieu sabouraud dextrose gélosé.
- Milieu liquide de Macconkey.
- Milieu gélosé de Macconkey.

Préparation des réactifs usuelle pour analyse de l'laboratoire :**Hydroxyde de sodium 1 M :**

Disolver 42 g d'hydroxyde de sodium R dans de l'eau exempte de dioxyde de Carbone R et complétez 1000.0 ml avec le même solvant.

Détermination du titre :

Titrez 20 ml de la solution d'hydroxyde de sodium par l'acide chlorhydrique 1M en présence de l'indicateur prévu pour le dosage dans lequel l'hydroxyde de sodium 1M est utilisé

Solution de sulfate de cuivre : à 125 g /l

Solution d'acide chlorhydrique dilué : contient 73 g /l d'acide chlorhydrique R.

Solution nitrochimique 0.1 N : dissoudre 4.9 g de dichromate de potassium dans le minimum d'eau purifiée, compléter a 100 ml avec de l'acide nitrique pur.

Solution de thiosulfate de sodium 0.1M :

Dissoudre 25 g de thiosulfate de sodium R et 0.2 g de carbonate de sodium R dans l'eau ex / lempte de dioxyde de carbone R et compléter a 1000 ml avec le même solvant.

Détermination du titre : prélevez 10.0 ml de bromate de potassium 0.033 M

Ajouter 40 ml d'eau R ,10 ml de solution d'iodure de potassium R et 5 ml d'acide chlorhydrique R1.

Titrer par la solution de thiosulfate de sodium en présence de 1ml de solution d'amidon et ajouter en fin de titrage.

La solution d'iodure de potassium R : 10 % (m/v).

Solution par PH 2.8 :

Disolver 4 g d'acétate de sodium (R), exprimé en sel anhydre dans environs 800ml d'eau

Ajouter une quantité suffisante d'acide acétique R pour obtenir un PH égale à 2.8 (environs 155 ml) et compléter a 1000 ml avec de l'eau.

Solution indicateur mixte jaune de méthyle (bleu oracet) :

Solution renfermant 0.003 g de jaune de méthyle R et 0.003 g de bleu oracet R pour 100 ml de chloroforme R.

Solution de docusate de sodium 0.01 M (dioctylsulfosuccinate de sodium) :

La solution es préparée par rapport à la masse molaire qui égale 444.6 g /mol.

Disolver 0.4446 g dioctysulfosuccinate de sodium R dans l'eau et complétez a 100 ml avec le même solvant.

CERTIFICAT D'ANALYSE LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE		
Produit : TEITURE D'IPECA N° de lot : N° de code : N° d'analyse : Date d'analyse : Fournisseur : GIFRER Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL		
		Date de fabrication : 05/2018 Date de recontrôle : 05/2021
ANALYSES	SPECIFICATIONS	RESULTATS
Caractères organoleptiques:	Liquide limpide brun ambré et de saveur amère et nauséuse donnant un trouble plus ou moins important par addition de son volume d'eau.	Conforme
Identification : A/	Il apparaît un trouble qui se transforme en un précipité abondant jaunâtre par addition de 0.20 ml de la solution d'iodure mercuripotassique R.	Conforme
Essais : A/ Teneur en éthanol :	64.0 % à 69.0% V/V	64,62 %
Dosage :	0.18% à 0.22% d'Alcaloïdes totaux, exprimés en émétine.	0.1908 %

Figure 19: certificat d'analyse matière primaire teinture d'ipéca.

CERTIFICAT D'ANALYSE LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE		
Produit : GUAIFENESINE N° de lot : N° de code : N° d'analyse : Date d'analyse : Fournisseur : HAIZHOU PHARMA Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL		
		Date de fabrication : 24/05/2017 Date de Recontrôle : 23/05/2022
ANALYSES	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques :	Poudre cristalline blanche, ou sensiblement blanche.	Conforme
Solubilité :	assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans le chloroforme, peu Soluble dans l'éther.	Conforme
Identifications : B/ Infrarouge	Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le standard.	Conforme
Essai : Aspect de la solution S: Acidité Alcalinité :	La solution S est limpide et incolore. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.1 ml de NaOH 0.01M ou 0.1 ml d'HCl 0.01M.	Conforme Conforme
Gaïacol :	La solution essai n'est pas plus fortement colorée que la Solution témoin (500 ppm).	Conforme
Chlorures et monochlorhydrines:	La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (250ppm).	Conforme
Métaux lourds :	La solution satisfait à l'essai limite B des métaux lourds (25ppm).	< 25 ppm
Perte à la dessiccation :	N'est pas supérieure à 0.5 %.	0.059 %
Cendres sulfuriques :	N'est pas supérieure à 0.1 %.	0.00 %
Dosage (Titrimétrie) :	98.0 à 102 % par rapport à la substance desséchée	100.89 %

Figure 20: certificat d'analyse matière Guaifénesine.

CERTIFICAT D'ANALYSE LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE		
Produit : Acide benzoïque		Date de fabrication : 11/12/2017
N° de lot :		Date de péremption : 11/12/2019
N° de code :		
N° d'analyse :		
Date d'analyse :		
Fournisseur : Emerald Performance Materials, Kalma Chemical		
Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL.		
ANALYSES	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques :	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores inodores ou d'odeur très légère caractéristique.	Conforme
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante facilement soluble dans l'alcool, dans l'éther, le chloroforme.	Conforme
Identifications :		
A Point de fusion :	121°C.....à.....124 °C	121.6 °C
B Réaction des benzoates :	Satisfait à l'essai de la réaction (a) des benzoates.	Conforme
Essais :		
A Aspect de la solution S:	La solution S est limpide et incolore.	Conforme
B/Substances carbonisables:	La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J _s	Conforme
C/Substances oxydables :	La solution essai reste colorée en rose.	Conforme
D/ Composés halogénés et halogénures	L'absorbance de la solution A n'est pas supérieure à celle de la solution C	Conforme
E/ Métaux lourds	Satisfait à l'essai limite B des métaux lourds.	Conforme
F/ Cendre sulfurique :	≤ 0.1 %	0.00 %
Dosage Titrimétrie :	99.0.....à.....100.5 %	99.20 %

Figure 21: certificat d'analyse matière Acide benzoïque.

CERTIFICAT D'ANALYSE LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE		
Produit : EUCALYPTOL		Date de fabrication : 02/2017
N° de lot :		Date de péremption : 02/2020
N° de code :		
N° d'analyse :		
Date d'analyse :		
Fournisseur : POLY PHARMA		
Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL.		
ANALYSES	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques :	Liquide limpide, incolore l'odeur camphrée.	Conforme
Solubilité :	Pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'acide Acétique glacial, au chloroforme, à l'alcool, à l'éther et l'essence de térébenthine, peu soluble dans le glycérol.	Conforme
Identifications :		
A /indice de réfraction :	1.456..... à 1.459	1.4580
C / CPG	Les distances t _R des 2 pics principaux qui apparaissent après le pic du solvant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, ainsi que leurs formes et leurs dimensions, sont les mêmes que celles des 2 pics principaux qui apparaissent après le pic du solvant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	Conforme
Essais :		
Aspect de la solution S:	La solution S est limpide et incolore	Conforme
Densité relative :	0.922... à ... 0.927	0.9225
Angle de rotation Optique :	-0.2°.....à.....+0.2°	+ 0.1°
Substances apparentées :	La somme des surfaces de tout les pics secondaires à l'exception du pic du camphre n'est pas supérieure à 10 fois la surface du pic du au camphre (1 %).	Conforme
Résidu à l'évaporation :	La masse de résidu n'est pas supérieur à 2 mg (0.1 %)	0.07 %
Dosage :	≥ 98.0 %	99.48 %

Figure 22: certificat d'analyse matière Eucalyptol.

CERTIFICAT D'ANALYSE LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE		
Produit : CODEINE BASE N° de lot fournisseur : N° de code : N° d'analyse : Date d'analyse : Client: JOHNSON MATTHEY Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL.		
	Date de fabrication : 11/2015 Date de péremption : 10/2020	
Tests	SPECIFICATIONS	RESULTATS
Caractères Organoleptiques :	Poudre Cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores	Conforme
Solubilité :	Soluble dans l'eau bouillante, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme
Identifications :		
A. Le point de fusion :	155..... à..... 159 °C	155.0 °C
C. Spectrophotométrie dans l'infrarouge	Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la Substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec la codéine SCR.	Conforme
Essais :		
1) Pouvoir Rotatoire :	- 142 °.....à.....- 146°	-145 °
2) Aspect de la solution:	La solution S est limpide et incolore	Conforme
3) Ph	Le pH de la solution S est supérieur à 9	10.00
4) Perte à la dessiccation :	4 %à.....6%	5.91 %
5) Cendres sulfuriques :	≤ 0.1%	0.01 %
Dosage (titrage en milieu non aqueux) :	99.0.....à.....101.0% par rapport à la substance desséchée.	99.114 %

Figure 23: certificat d'analyse matière codéine.



Figure 24 : Conductimètre.

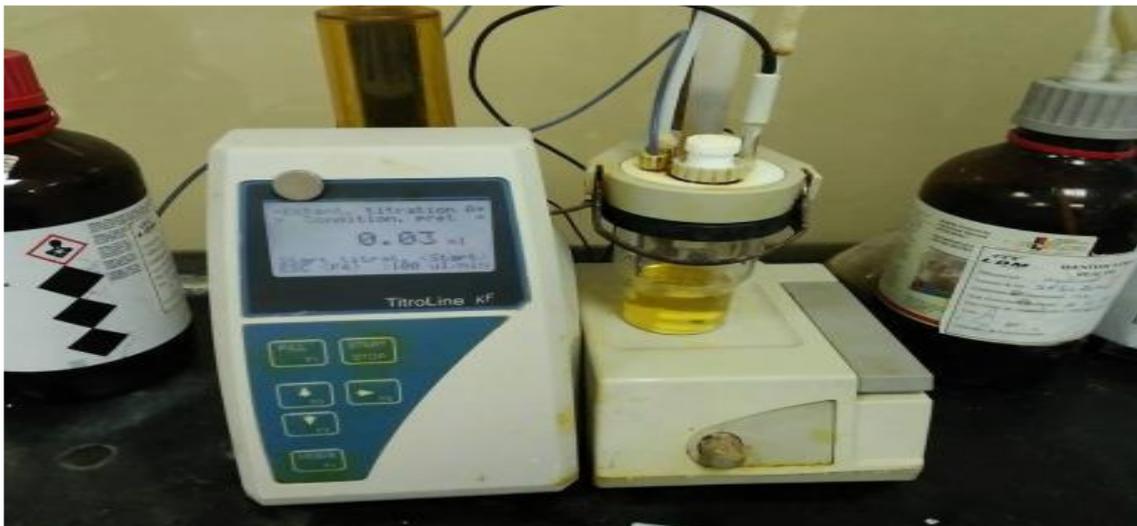


Figure 25 : Appareil Karl Fischer.(contrôle eau purifiée)



Figure 26 : Rampe de filtration



Figure 27: Verrerie pour titrimétrie.



Figure 28 : Appareil CPG CLARUS 500 (Perkinelmer).

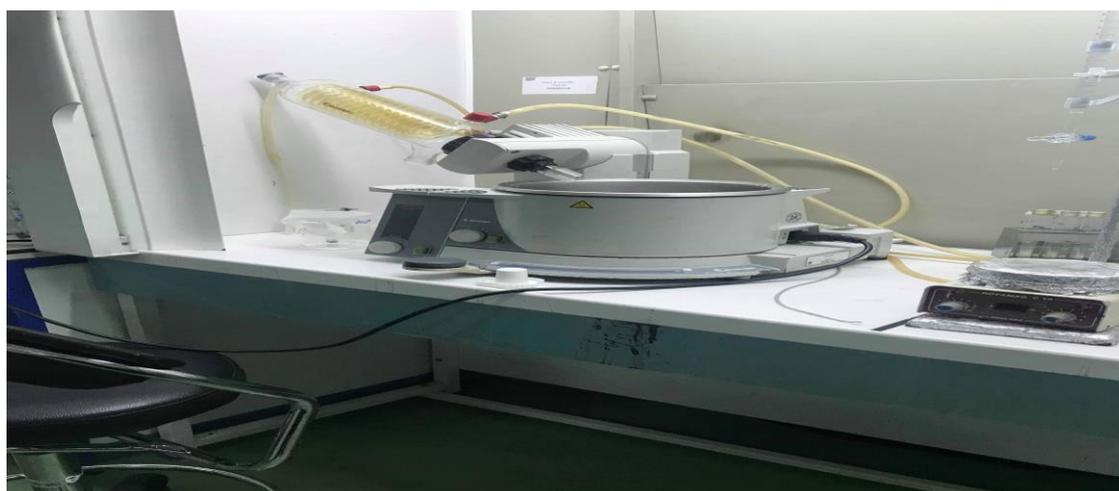


Figure 29: Rota vapeur .

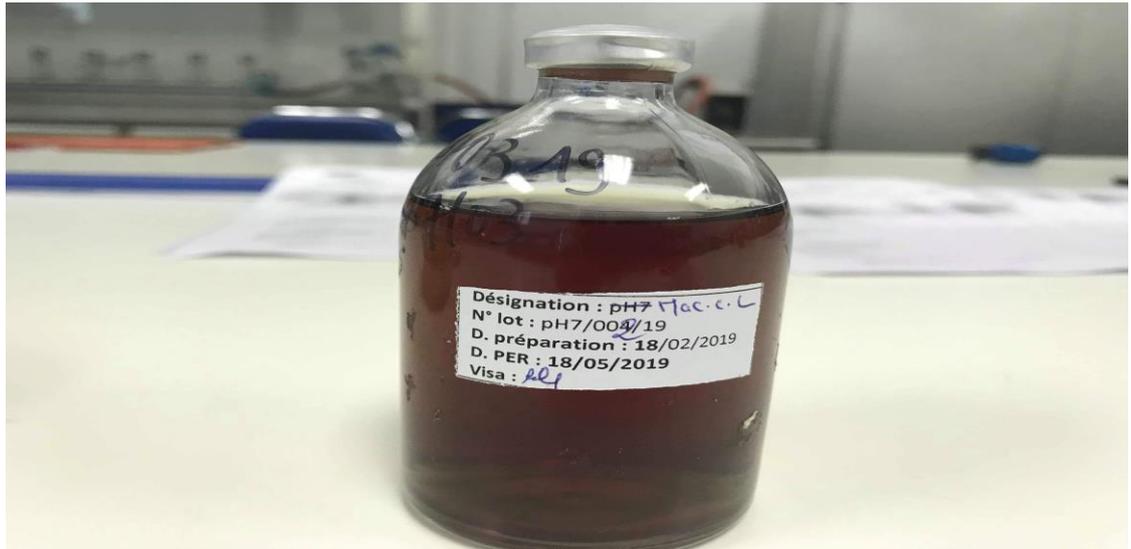


Figure 30: Milieu d'enrichissement Macconkey liquide.

Résumé :

Le présent travail a pour objectif le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la spécialité **ENCOFLUIDE ADULTE 180ml**® (sirop pour la toux) produit et commercialisé par l'unité SAIDAL Constantine, afin d'établir sa conformité aux normes internationales qui régissent la production et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain. Pour se faire, six principes actifs ont été analysés par plusieurs méthodes analytiques et spectroscopiques : titrimétrie, UV, CCM, CPG.

Toutes les substances testées ont donné des résultats conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8ème édition.

Par ailleurs, une analyse de la qualité microbiologique a été effectuée pour l'eau purifiée, et le produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE).

Les résultats obtenues montrent une qualité microbiologique satisfaisante selon la norme prescrite par la Pharmacopée Européenne 8eme édition.

En conclusion le médicament générique **ENCOFLUIDE ADULTE 180 ml** produit et analysé au niveau du laboratoire de SAIDAL Constantine est de bonne qualité physico-chimique et microbiologique et répond aux exigences internationales dans le domaine.

Mots clé :

Contrôle qualité, ENCOFLUIDE ADULTE 180 ml, principe actif, pharmacopée 8ème édition.

Abstract:

The objective of this work is the physicochemical and microbiological quality control of the speciality ENCOFLUIDE ADULT 180 ml ® (cough syrup) produced and marketed by SAIDAL Constantine unit, in order to establish compliance with the international standards governing the production and marketing of pharmaceuticals for human use. To do this, six active ingredients were analyzed by several analytical and spectroscopic methods: titrimetry, UV, TLC, GC.

All tested substances gave results in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia 8th edition.

In addition, a microbiological quality analysis was carried out for the purified water and the finished product (ENCOFLUIDE ADULT).

The obtained results show a satisfactory microbiological quality according to standard, prescribed by the European Pharmacopoeia 8th edition.

In conclusion the generic drug ENCOFLUIDE ADULT 180 ml produced and analyzed at the laboratory of SAIDAL Constantine exhibit à good quality physicochemical and microbiological and meets the international requirements in the field

Keywords:

ENCOFLUIDE ADULTE 180 ml, active ingredient, finished product, recipients, European pharmacopoeia 8th edition, quality control

ملخص:

هدف من هذا العمل هو مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية للمنتج الخاص ENCOFLUIDE ADULT 180 ml (شراب السعال) الذي تم إنتاجه وتسويقه بواسطة وحدة SAIDAL Constantine، من أجل إثبات الامتثال للمعايير الدولية التي تحكم إنتاج وتسويق الأدوية للاستخدام البشري. للقيام بذلك، تم تحليل ستة مكونات نشطة من خلال العديد من الأساليب التحليلية والطيفية: المعايرة، الأشعة فوق البنفسجية UV، CCM، GC.

أعطت جميع المواد التي تم اختبارها نتائج وفقاً لمعايير النسخة الثامنة من دستور الأدوية. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تحليل للجودة الميكروبيولوجية للمياه النقية والمنتج النهائي (ENCOFLUIDE ADULT). أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها جودة ميكروبيولوجية مرضية وفقاً للمعايير الموصوفة في الطبعة الثامنة لدستور الأدوية الأوروبي.

في الختام، إن الأدوية العامة ENCOFLUIDE ADULT 200mg المنتجة والمحللة في مختبر صيدال قسنطينة ذات جودة فيزيائية وكيميائية جيدة النوعية وتفي بالمتطلبات الدولية في هذا المجال.

الكلمات المفتاحية:

ENCOFLUID ADULT 200 mg ، العنصر النشط ، المنتج النهائي ، الطبعة الثامنة من دستور الأدوية الأوروبية ، تحاليل الجودة.

**Contrôle QUALITÉ D'UNE FORME LIQUIDE SIROP: ANTITUSSIF
ENCOFLUIDE ADULTE**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en BIOCHIMIE DE LA
NUTRITION

Le présent travail a pour objectif le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la spécialité ENCOFLUIDE ADULTE 180ml ® (sirop pour la toux) produit et commercialisé par l'unité SAIDAL Constantine, afin d'établir sa conformité aux normes internationales qui régissent la production et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain. Pour se faire, six principes actifs ont été analysés par plusieurs méthodes analytiques et spectroscopiques : Dosage titrimétrique, UV, CCM, CPG.

Toutes les substances testées ont donné des résultats conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8ème édition.

Par ailleurs, une analyse de la qualité microbiologique a été effectuée pour l'eau purifiée, et le produit fini (ENCOFLUIDE ADULTE).

Les résultats obtenues montrent une qualité microbiologique satisfaisante selon la norme prescrite par la Pharmacopée Européenne 8ème édition.

En conclusion le médicament générique ENCOFLUIDE ADULTE 180 ml produit et analysé au niveau du laboratoire de SAIDAL Constantine, est de bonne qualité physico-chimique et microbiologique et répond aux exigences internationales dans le domaine.

Mots clés : Contrôle qualité, ENCOFLUIDE ADULTE 180 ml, Principe actif, Pharmacopée Européenne 8ème édition

Laboratoire de recherche : SAIDAL

Jury d'évaluation :

Président du jury : *NESSIB Youcef* (Pr - UFM Constantine1),
Rapporteur : *MOUAS T.Nardjes* (MCA - UFM Constantine1),
Examineur : *DJEDOUANI Amelle* (Pr - ENS Constantine3).

Date de soutenance : 27/06/2019