

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université des Frères Mentouri Constantine 1**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Appliquée**

# **Mémoire**

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

**Etude de processus de fabrication et de contrôle  
qualité d'une forme liquide, sirop «Sulpuren»**

**Présenté par :**

BRIOUAT Ikram

**Devant le jury :**

- **Président du jury :** Pr KACEM Chaouche. (UFMC1)
- **Examinatrice :** Dr BENCHIHEUB Meriem. (UFMC1)
- **Encadreur :** Dr DINAR Karim. (UFMC1)

Année universitaire 2019/2020

## *Remerciement*

*Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, je remercie mon encadreur Mr. DINAR Karim, pour l'orientation, la confiance, et son aide durant toute la période du travail.*

*Je remercie monsieur, KACEM Chaouche le président de jury.*

*Je remercie aussi Docteur BENCHIEUB Meriem d'avoir accepter de faire partie du jury et d'examiner le travail.*

*Je tiens à remercier l'ensemble du personnel de Saidal pour leur patience, leurs conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont portaient à mes travaux.*

*Mon remerciement s'adresse aussi à tous les enseignants du département de Biologie appliquée pour leurs aides et encouragements au cours de mes études.*

*Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille et mes proches, qui m'ont toujours encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.*

# Dédicace

*Avec mes sentiments de gratitudes les plus profonds, Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents : **Ahcene** et **Nadjet** sans eux je n'est pas pu être ce que je suis, en reconnaissance de leurs efforts, leurs amours leurs soutiens et leurs encouragements durant toutes mes études et mes recherches, Je pris Dieu pour qu'il vous accorde santé et une longue vie.*

*A ma grand-mère **Yemati chérie** Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et bcp de santé et de bonheur*

*A Mes frères : **Aladdin** ; **Karam errahmene** pour votre amour, Votre soutien, et support Je vous remercie de tout cœur.*

*A tous mes amis plus particulièrement **Bouchra** & **Djihene** pour vos fidèle amitié et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors.*

*A tout les membres de ma famille **Briouat** et a tout personnes qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes études.*

# Table de matières

Introduction générale .....	1
-----------------------------	---

## Partie I : Etude Bibliographique

### Chapitre I : Généralité sur les médicaments et Sulpuren

I.1. Définition d'un médicament .....	3
I.2. Classification des médicaments .....	3
I.2.1. Classification Selon la forme galénique et la voie d'administration .....	3
I.2.1.1. Les médicaments destinés pour la voie orale .....	4
I.2.1.2. Les médicaments destinés pour la voie cutanée .....	6
I.2.1.3. Les médicaments destinés pour la voie parentérale (injectable) .....	6
I.2.1.4. Les dispositifs transdermiques .....	6
I.2.1.5. Autres voies d'administration .....	6
I.2.2. Classification Selon la classe thérapeutique (familles de Médicaments ) .....	7
I.3. Les médicaments psychotropes .....	8
I.3.1. Les différentes familles des médicaments à effet psychotrope .....	9
I.3.1.1. Les anti-dépresseurs .....	10
I.3.1.2. Les hypnotiques ou somnifères .....	10
I.3.1.3. Les anxiolytiques .....	10
I.3.1.4. Les psychodysléptiques .....	10
I.3.1.5. Les neuroleptiques ou antipsychotiques .....	10
I.3.2. Classification des neuroleptiques .....	11
I.3.2.1. La classification des neuroleptiques basées sur la structure chimique .....	11

I.4. Présentation de la molécule « sulpiride » .....	12
I.4.1. Propriétés physicochimiques du sulpiride .....	14
I.4.1.1 Propriétés calculées .....	14
I.4.1.2 Propriétés expérimentales .....	14
I.4.2 Pharmacocinétique du sulpiride .....	15
I.4.2.1. Absorption .....	15
I.4.2.2. Distribution .....	15
I.4.2.3. Biotransformation et Élimination .....	15
I.4.3. Mécanisme d'action du sulpiride .....	16
I.4.4. La synthèse sulpiride .....	16
I.4.5. La toxicité du sulpiride .....	16
I.5. Présentation du Sirop Sulpuren SAIDAL .....	17
I.5.1. Propriétés .....	17
I.5.2. Posologie .....	17
I.5.3. Contre-indications .....	17
I.5.4. Autres informations .....	17
I.6. Composition du sulpuren .....	18
I.6.1. Les excipients .....	18
I.6.1.1. Parahydroxybenzoate de méthyle .....	19
I.6.1.2. Parahydroxybenzoate de propyle .....	19
I.6.1.3. Acide sorbique .....	20
I.6.1.4. Hydroxyethylcellulose .....	20
I.6.1.5. Cyclamate de sodium .....	21

I.6.1.6. Alcool éthylique 96% (éthanol) .....	21
I.6.1.7. Arôme de citron .....	21
I.6.1.8. Acide chlorhydrique .....	22
 <b>Chapitre II : Technique de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique</b>	
II. Le médicament dans l'industrie pharmaceutique .....	23
II.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	23
II.2. Définitions .....	23
II.2.1. Qualité .....	23
II.2.2. Assurance qualité .....	23
II.2.3. Contrôle de qualité .....	25
II.2.4. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) .....	25
II.2.5. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) .....	25
II.2.6. Les normes ISO .....	25
II.3. Méthodes de séparation, d'analyse de contrôle de qualité .....	26
II.3.1. Méthodes de séparation .....	26
II.3.2. Méthodes de contrôle de qualité Physico-chimique et Microbiologique .....	26
II.3.2.1. Techniques de contrôle de qualité physico-chimique .....	26
II.3.3. Les essais du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini .....	27
II.3.3.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) .....	27
II.3.3.1.1. Définition .....	27
II.3.3.1.2. Principe de la méthode .....	27
II.3.3.1.3. Conception générale d'un appareil de HPLC .....	28
II.3.3.2. L'absorbance par spectrophotométrie UV-Visible .....	31

II.3.3.2.1. Définition .....	31
II.3.3.2.2. Principe de la méthode .....	31
II.3.3.2.3. Loi de BEER-LAMBERT .....	32
II.3.3.3. Spectroscopie Infrarouge (IR) .....	32
II.3.3.3.1. Définition .....	32
II.3.3.3.2. Principe de la méthode .....	33
II.3.3.3.3. Appareillage .....	34
II.3.3.4. La résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	34
II.3.3.4.1. Définition .....	34
II.3.3.4.2. Principe de la méthode .....	34
II.3.3.4.3. Appareillage .....	35
II.3.4. Techniques de contrôle qualité microbiologique .....	36
II.3.4.1. Recherche de germes aérobies totaux .....	36
II.3.4.2. Recherche de levures et moisissures .....	37
II.3.4.3. Recherche de germes spécifiés .....	37

## **Partie II : Etude Expérimentale**

### **Chapitre III : Matériel et méthodes**

III.1. Description de SAIDAL .....	38
III.1.1. Antibiotical .....	38
III.1.2. Pharmal .....	38
III.1.3. Biotic .....	39
III.2. Production du sirop « Sulpuren » .....	39
III.2.1. Vérification de la conformité des matières premières .....	39

III.2.2. Pesée .....	40
III.2.3. Protocole de fabrication .....	40
III.2.3.1. vérification .....	40
III.2.3.2. Eléments à contrôler .....	40
III.2.3.3. Préparation du produit .....	40
III.2.3.3.1. Préparation de la solution épaississante .....	40
III.2.3.3.2. Préparation du mélange conservateur-acide sorbique-arome de citron .....	40
III.2.3.3.3. Préparation de la solution mère .....	41
III.2.3.3.4. Ajustement .....	41
III.2.3.3.5. Préparation du mélange finale dans la cuve de 3000 l .....	41
III.2.3.3.6. Prélèvements des échantillons pour la mesure du pH et de la densité .....	41
III.2.3.3.7. Filtration .....	42
III.2.3.3.8. Conditionnement .....	42
III.3. Contrôle de qualité Sulpuren SAIDAL .....	43
III.3.1. Contrôle du produit fini .....	43
III.3.1.1. Contrôle de qualité physicochimique du Sulpuren SAIDAL .....	43
III.3.1.1.1. But .....	43
III.3.1.1.2. Appareillages .....	44
III.3.1.1.3. Réactifs .....	44
III.3.1.1.4. Mesure du pH .....	45
III.3.1.1.5. Densité .....	45
III.3.1.1.6. Contenance des flacons .....	45
III.3.1.1.7. Identification du principe actif sulpiride par UV-Visible .....	45



III.3.1.1.8. Dosage des conservateurs par spectroscopie UV-Visible .....	46
III.3.1.1.9. Méthode de dosage par HPLC .....	47
III.3.1.2. Contrôle de qualité microbiologique du Sulpuren SAIDAL .....	49
III.3.1.2.1. Equipement et verreries .....	49
III.3.1.2.2. Solution et milieux de culture .....	50
III.3.1.2.3. Préparation de l'échantillon .....	50
III.3.1.2.4. Examen de l'échantillon .....	51
III.3.1.2.5. Interprétation .....	52
III.3.1.2.6. Recherche d'Escherichia Coli .....	52
III.3.1.2.7. Interprétation .....	53
III.3.1.2.8. Spécification .....	53
 <b>Chapitre IV : Résultats et Discussions</b>	
IV.1. Contrôle en cours de production .....	54
IV.2. Contrôle du produit fini de Sulpuren sirop (0,5%) .....	55
IV.2.1. Contrôle les caractères organoleptiques .....	55
IV.2.2. Les essais de contrôle .....	55
IV.2.2.1. Mesure de pH .....	55
IV.2.2.2. Densité .....	55
IV.2.2.3. Contenance des flacons .....	56
IV.2.2.4. Identification du principe actif sulpiride par UV-Visible .....	56
IV.2.2.5. Dosage des conservateurs par HPLC .....	58
IV.3. Contrôle de qualité microbiologique du Sulpuren SAIDAL .....	62
Conclusion générale .....	64

Références bibliographiques .....	65
-----------------------------------	----

Résumés

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : les différentes formes des médicaments destinés pour la voie orale .....	04
<b>Tableau 2</b> : la classe thérapeutique et l'effet des Médicaments .....	07
<b>Tableau 3</b> : le degré d'activité psychologique et mentale des psychotropes .....	09
<b>Tableau 4</b> : Classification des phénothiazines neuroleptiques .....	11
<b>Tableau 5</b> : Butyrophénones et apparentés .....	12
<b>Tableau 6</b> : les Benzamides substituées .....	12
<b>Tableau 7</b> : Les Propriétés physicochimiques du sulpiride calculées selon la banque de données PubChem.....	14
<b>Tableau 8</b> : Quelques propriétés expérimentales de Sulpuren .....	14
<b>Tableau 9</b> : Quelques information supplémentaire pour Sulpuren sirops .....	18
<b>Tableau 10</b> : Composition du Sulpuren SAIDAL .....	18
<b>Tableau 11</b> : différentes méthodes de séparation .....	26
<b>Tableau 12</b> : Les fréquences de vibration correspondantes de chaque liaison chimique .....	33
<b>Tableau 13</b> : Milieux sélectifs permettant la recherche de germes spécifiés .....	37
<b>Tableau 14</b> : la Séquence d'échantillonnage .....	49
<b>Tableau 15</b> : Résultats des analyses physicochimiques pratiquées en cour de production.....	54
<b>Tableau 16</b> : Représentation des résultats qui nous a permet de calculer la densité .....	54
<b>Tableau 17</b> : Caractères organoleptiques du sirop Sulpuren .....	55
<b>Tableau 18</b> : Les résultats des volumes mesurés pour chaque flacon .....	56
<b>Tableau 19</b> : Les résultats de la densité optique mesurée .....	57
<b>Tableau 20</b> : Détermination des temps de rétention $T_r$ moyen et des surfaces moyennes pour	

l'essai et le standard d'acide sorbique .....	59
<b>Tableau 21</b> : Détermination des temps de rétention $T_r$ moyen et des surfaces moyennes pour l'essai et le standard du Nipagine .....	60
<b>Tableau 22</b> : Détermination des temps de rétention $T_r$ moyen et des surfaces moyennes pour l'essai et le standard du Nipasol .....	60
<b>Tableau 23</b> : Résultats du test microbiologique du Sulpuren sirop .....	62

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Schématisation des cellules nerveuses avec le mécanisme de système nerveux .....	09
<b>Figure 2</b> : Structure chimique du sulpiride .....	13
<b>Figure 3</b> : Structures chimiques des énantiomères R et S du sulpiride.....	13
<b>Figure 4</b> : Mécanisme réactionnelle pour synthétiser le principe actif du sulpiride .....	16
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de parahydroxybenzoate de méthyle .....	19
<b>Figure 6</b> : Structure chimique de parahydroxybenzoate de propyle .....	19
<b>Figure 7</b> : Structure chimique de l'acide sorbique .....	20
<b>Figure 8</b> : Structure chimique de L'hydroxyéthylcellulose .....	20
<b>Figure 9</b> : Structure chimique de cyclamate de sodium .....	21
<b>Figure 10</b> : Structure chimique de L'arôme de citron .....	22
<b>Figure11</b> : Diagramme représente la roue de Deming .....	24
<b>Figure 12</b> : Exemple d'un chromatogramme .....	28
<b>Figure 13</b> : Conception générale d'un appareil d'HPLC .....	29
<b>Figure 14</b> : La structure d'un spectromètre RMN .....	36
<b>Figure 15</b> : Chromatogramme de la solution standard .....	58
<b>Figure 16</b> : Chromatogramme de la solution échantillon .....	58

## Liste des abréviations

**IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry.

**GABA** : gamma-aminobutyric acid.

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

**AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé.

**EMA** : Agence européenne des médicaments.

**AFNOR** : Association française de normalisation.

**PDCA** : plan-do-check-act.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**BPL** : Bonnes pratiques de laboratoire.

**ISO** : Organisation International de normalisation.

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography.

**UV** : Ultraviolet.

**IR** : Infrarouge.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**PEEK** : Polyétheréthercétone.

**RF** : radiofréquence.

**FID** : Détecteur à ionisation de flamme.

**TSB** : Bouillon tryptone caséine soja.

**SDA** : gélose de Sabouraud Dextrose.

**pH** : Potentiel d'Hydrogène.

**°C** : Degré Celsius.

**μS** : Micro Siemens.

**QS** : Quantité suffisante.

**Tr** : temps de rétention.

**UFC** : Unité Formant Colonie.

**DDF** : Date de Fabrication.

**DDP** : Date de péremption.

A blue scroll graphic with a gradient from light blue to a darker blue at the top. The scroll is unrolled, showing the word "Introduction" in a bold, black, serif font. The scroll has a dark blue circular element at the top right corner, suggesting a rolled-up end.

# **Introduction**



## **Introduction générale**

La santé est notre héritage, notre droit, c'est l'union totale et profonde entre l'âme, l'esprit et le corps, donc on doit la protéger. Pour cela, les médicaments ont toujours été l'objectif à de nombreuses recherches afin d'améliorer les conditions de la santé et du bien-être des humains.

A l'époque, l'homme utilise les plantes comme remèdes à certaines maladies à partir de son environnement naturel. Au cours de l'histoire, les moyens de guérison ont évolué allant des plantes médicinales naturelles aux médicaments industriels les plus élaborés. Mais malgré les multiples recherches d'élaboration de nouveaux médicaments, les plantes restent toujours l'origine d'un grand nombre de ces derniers dont il a été estimé que les principes actifs provenant des végétaux représentent 25 % des médicaments commercialisés.

Ces médicaments doivent d'être préparés avec des mesures bien précises et des contrôles continus durant chaque étape de leur production, ce qui permet l'obtention d'un produit efficace et de bonne qualité.

Le contrôle de la qualité des médicaments est un élément indispensable de l'assurance qualité qui est basée sur une parfaite connaissance de bonnes pratiques de fabrication des médicaments et un contrôle dans le bon sens de vérification, c'est-à-dire la qualité se fabrique avant d'être contrôler. Toutes les entreprises pharmaceutiques doivent alors se doter d'un système de contrôle de la qualité afin de garantir ce facteur important dont dépendent le bien-être des humains et leur santé

C'est dans ce contexte de contrôle de qualité que mon stage de fin d'étude de master a été envisagé au sein du groupe SAIDAL, l'unité de Constantine spécialisée dans la production d'insuline et des formes liquides (SIROPS) qui se situe dans la zone industriel 24 Février 1956 (zone industriel Palma).

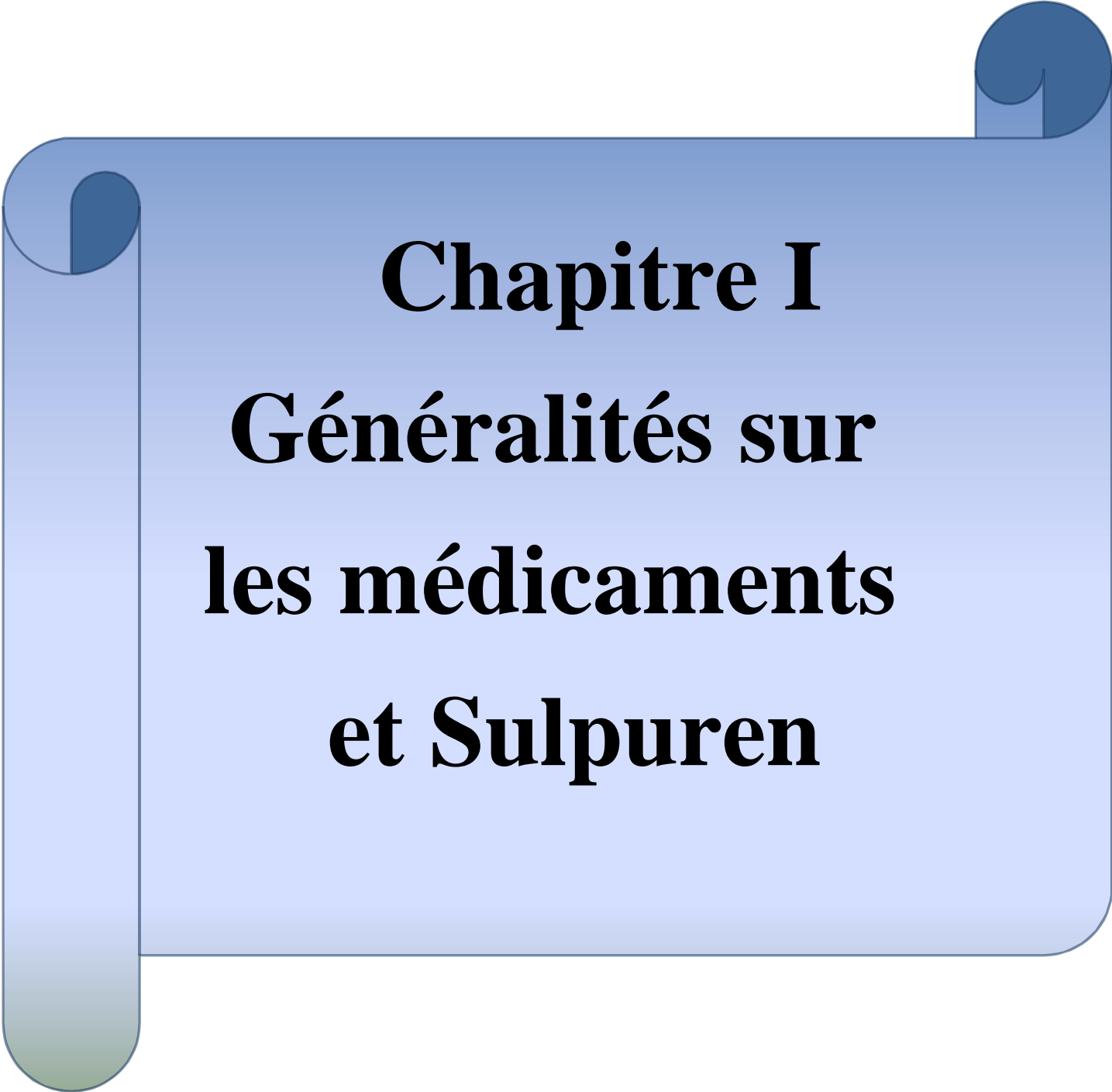
L'objectif de ce travail était d'acquérir des connaissances pratiques ainsi qu'une connaissance approfondie du secteur d'activité de l'entreprise sans oublier bien entendu de développer mes compétences, la plus importante était le suivi de fabrication et de faire le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique du Sulpuren sirop pour déterminer sa conformité avec les normes en vigueur et donc sa qualité.

Ce mémoire se comporte donc :

Une première partie, divisée en deux chapitres, je présente dans le premier des généralités sur les médicaments et Sulpuren sirop, le deuxième est consacré aux différentes méthodes d'analyses utilisées dans l'industrie pharmaceutiques.

Une deuxième partie qui est l'étude expérimentale dans laquelle je présente la société SAIDAL, le processus de fabrication, la méthodologie et l'instrumentation utilisée pour effectuer les analyses physicochimiques et microbiologiques du Sulpuren contrôlés toute au long de mon stage

Dans la troisième partie j'aborde les résultats obtenus avec leur discussion.



**Chapitre I**  
**Généralités sur**  
**les médicaments**  
**et Sulpuren**

## I. Généralité sur les médicaments

### I.1. Définition d'un médicament

Un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'être humain ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [14].

Le médicament contient :

- un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament, mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif [34].

### I.2. Classification des médicaments

Les médicaments sont classés selon plusieurs modes :

- la classe thérapeutique
- la voie d'administration
- la forme galénique
- la famille chimique

#### I.2.1. Classification Selon la forme galénique et la voie d'administration

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

- **orales** : administrées par la bouche,
- **injectables** : administrées par injection,
- **dermiques** : appliquées sur la peau,

- **inhalées** : administrées par aérosols,
- **rectales** : introduites par le rectum [47].

### I.2.1.1. Les médicaments destinés pour la voie orale

Le tableau ci-dessous explique les formes des médicaments administrés par la voie orale [21].

**Tableau 1** : les différentes formes des médicaments destinés pour la voie orale.

	<b>Solides</b>	<b>Liquides</b>
<b>Unidoses</b>	Cachet Capsule à enveloppe molle Comprimé Gélule Granule Pate officinale Pastille Pilule Tablette	
<b>Unidoses ou Multidoses</b>	Granulé poudre	Soluté buvable Suspension
<b>Sultidoses</b>		Emulsion, Gouttes buvables, Potion, Sirop

Les formes solides sont les plus utilisées, elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques [47].

### – Les comprimés

Préparation de consistance solide qui contient une unité de prise PA(s) ± excipient (s) obtenue par la compression d'un volume constant de particules [21].

Il en existe de nombreuses sortes :

- Comprimés à libération accélérée (comprimés effervescents, lyocs...);
- Comprimés gastrorésistants (dont la digestion ne commence que dans l'intestin et pas dans l'estomac);
- Comprimés à libération prolongée (les fameux LP) [32].

### – Les gélules (capsule dure)

Ces formes sont utiles pour les médicaments sensibles à la lumière ou qui possèdent un mauvais goût [32]. Elles sont constituées de deux enveloppes de gélatine emboîtées qui renferment une poudre. Cette forme doit toujours être avalée avec de l'eau pour éviter de se coller dans l'œsophage [47].

### – Les formes liquides

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids des patients. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux acceptées, il existe plusieurs types de forme liquide :

- **Le sirop** : c'est une préparation liquide contenant une forte teneur en sucre. Il existe également des sirops sans sucre, édulcorés avec des succédanés du sucre (aspartam par exemple) qui peuvent être pris par les diabétiques.
- **La solution buvable** : on peut l'utiliser pure ou diluée par une petite quantité d'eau selon les cas. La quantité à prendre doit être mesurée avec la cuillère doseuse, la seringue doseuse, calibrées en fonction de la nature du liquide. Il faut toujours utiliser le dispositif de mesure présent dans le conditionnement.

- **La suspension buvable** : elle contient une substance active qui n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit être toujours agitée avant l'emploi [47].
- **Les émulsions** : est un mélange de deux phases aqueuses et lipidique (la concentration en huile -huile de foie de morue, vaseline, paraffine- est d'environ 40 %) + un agent émulsionnant [21].

### **I.2.1.2. Les médicaments destinés pour la voie cutanée**

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut agir localement, ou par pénétration à travers la peau vers le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non-gras, limpides), les solutions et les poudres.

### **I.2.1.3. Les médicaments destinés pour la voie parentérale (injectable)**

Certaines substances actives ne peuvent pas être absorbées par l'intestin (insuline, héparine, vaccin, aminoside, biothérapie...); elles doivent donc être injectées. La voie injectable peut également être utilisée quand on veut obtenir un effet intense et rapide.

L'injection est selon les produits, intramusculaire (pratiquée dans le muscle de la fesse, de l'épaule...), sous-cutanée (pratiquée sous la peau), intraveineuse (pratiquée dans une veine). Il existe plusieurs types de formes injectables [47] :

- solution en ampoule ou en seringue préremplie ou en stylo prérempli,
- poudre (lyophilisat) en flacon à dissoudre au moment de l'emploi,
- solution pour perfusion lente dans une veine.

### **I.2.1.4. Les dispositifs transdermiques**

Le patch (ou dispositif transdermique) est un système grâce à laquelle la substance active traverse lentement et régulièrement la peau et puis passe vers le sang. Les patches peuvent être gardés un ou plusieurs jours [2].

### **I.2.1.5. Autres voies d'administration**

Il existe également autres voies d'application ou introduction des médicaments tels que :

- La voie ophtalmique : tels que les collyres, les pommades, les suspensions ophtalmiques
- La voie rectale : suppositoires, pommade.
- La voie pulmonaire, la voie nasale [4].

### I.2.2. Classification Selon la classe thérapeutique (familles de Médicaments )

Le tableau suivant récapitule les différentes classes thérapeutiques en basant sur les littératures [24,9,38].

**Tableau 2 :** la classe thérapeutique et l'effet des Médicaments.

classe thérapeutique	effet
ANTI-INFECTIEUX (les antibiotiques Antifongiques les antiparasitaires)	visent à supprimer l'infection
Les antalgiques	agissant contre la douleur
Les médicaments du système digestif	modificateurs du transit intestinal : Laxatifs, Anti-diarrhéiques, spasmolytiques.
Les anti-allergiques	suppriment ou diminuent la réaction allergique
Médicaments de l'appareil respiratoires	traitement de l'asthme, action anti-inflammatoire et anti-allergique, d'anti-infectieux en cas d'infection respiratoire.
Les médicaments utilisés en ophtalmologie	le traitement local de certaines inflammations



---

et infections de l'œil.

Les médicaments utilisés en gynécologie et en obstétrique

favorisent les contractions utérines et arrêtent les hémorragies utérines, provoquent un relâchement des muscles

Les antiseptiques et désinfectants

désinfecter la peau et les plaies

Les solutions de perfusion

réhydratation par voie veineuse, remplissage vasculaire, dilution des médicaments injectables par voie veineuse

Les anti-anémiques et vitamines

Traitement prévention de l'anémie, la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme

Les psychotropes dont : neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs

agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique.

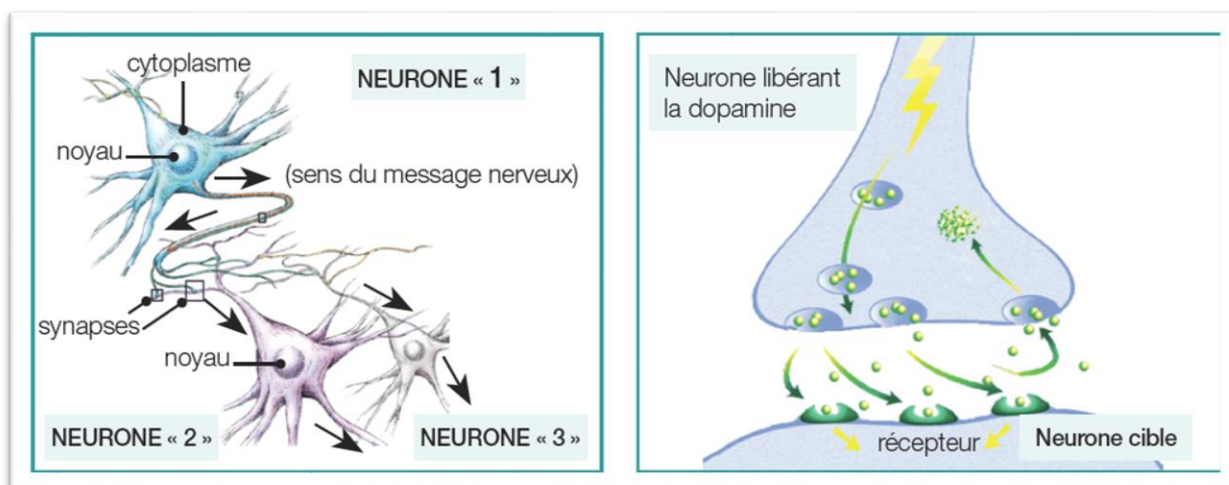
### I.3. Les médicaments psychotropes

Les médicaments psychotropes sont des médicaments qui agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique.

Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses « les neurones ». Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs), dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline (Figure 1).

Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones mais, peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire

insuffisante, entraînant des troubles, qui se manifestent par certaines pathologies comme la schizophrénie, les troubles de l’humeur ou les troubles anxieux.



**Figure 1** : Schématisation des cellules nerveuses avec le mécanisme de système nerveux.

Les médicaments psychotropes, suivant leurs propriétés spécifiques, se fixent au niveau des récepteurs neuronaux et entraînent des modifications biochimiques dans le but d’améliorer la neurotransmission [25].

**I.3.1. Les différentes familles des médicaments à effet psychotrope**

On distingue cinq grandes classes de médicaments : Les antidépresseurs, les hypnotiques, les anxiolytiques, les neuroleptiques et les psychodysleptiques [29].

**Tableau 3** : le degré d'activité psychologique et mentale des psychotropes.

Activité psychologique et mentale	Augmentée	Diminuée	Perturbée
	<p><b>Vigilance</b></p> <p>Psychostimulants ex : amphétamines</p>	<p>Somnifères :</p> <p>ex : barbituriques</p>	<p>Tranquillisants mineurs (anxiolytiques)</p> <p>Tranquillisants majeurs (neuroleptiques)</p>

### **I.3.1.1. Les anti-dépresseurs**

Ce sont des médicaments qui stimulent l'humeur et vise à développer l'état affectif des personnes dépressives vers le bien-être [48].

Ils sont constitués de plusieurs familles :

Les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [29].

### **I.3.1.2. Les hypnotiques ou somnifères**

Il s'agit de molécules qui induit ou prolonge le sommeil et permettent de le réguler pour éviter l'installation d'une insomnie. La première à être utilisée est l'hydrate de choral à la fin du XIXe siècle. Puis vinrent les barbituriques, puis les benzodiazépines [39].

### **I.3.1.3. Les anxiolytiques**

Les anxiolytiques ou tranquillisants mineurs sont des substances destinées à combattre l'anxiété et le stress. Ils sont sédatifs, mais à plus fortes doses que les somnifères. À dose normale, ils entraînent une somnolence qui les rend incompatibles avec la conduite d'un véhicule, on y trouve principalement les benzodiazépines [29].

### **I.3.1.4. Les psychodysléptiques**

Les psychodysléptiques sont des substances qui perturbent l'activité mentale et la vigilance. Elles ne sont pas utilisées comme médicament et sont d'ailleurs illicites.

Les psycholeptiques majeurs sont les hallucinogènes comme la mescaline, la psilocibine du champignon psylocibe, les opiacés, le cannabis, le datura, l'alcool et l'éther, substances responsables d'ivresse, sont à classer parmi les psychodysléptiques [29].

### **I.3.1.5. Les neuroleptiques ou antipsychotiques**

Les neuroleptiques sont des substances améliorant les symptômes des psychoses essentiellement la schizophrénie et les épisodes maniaques, ils semblent interférer avec la

dopamine en réduisant sa concentration (réserpine), et cela en bloquant les récepteurs dopaminergiques [11].

### I.3.2. Classification des neuroleptiques

#### I.3.2.1. La classification des neuroleptiques basées sur la structure chimique

Les neuroleptiques actuellement utilisés sont classés en trois groupes principaux : phénothiazines, butyrophénones, anisamides ou benzamides [19].

##### a- Dérivés des phénothiazines

Ces composés possèdent une structure tricyclique, correspondant à la fusion d'un cycle thiazine-1,4 avec deux cycles benzéniques [19].

**Tableau 4:** Classification des phénothiazines neuroleptiques.

Phénothiazines aliphatiques		Phénothiazines pipérazinées		Phénothiazine pipéridinées	
Chloropromazine	Largactil®	Fluphénazine	Moditen®	Pipotiazine	Piportil®
Lévomépromazine	Nozinan®	Trifluopérazine	Terfluzine®	Thioridazine	Melleril®
Acépromazine	Plégicil®	Thiopropérazine	Majeptil®	Péricianzine	Neuleptil®
Cyamémazine	Tercian®	Prochlorpérazine	Témentil®		
		Perphénazine	Trilifan®		

##### b- Butyrophénones et dérivés

Ce sont des dérivés de l' amino-4-fluorobutyrophénomne. Certains de ses dérivés sont utilisés comme antipsychotiques pour traiter par exemple la schizophrénie. Certains sont parfois utilisés comme antiémétiques [19].

**Tableau 5 :** Butyrophénones et apparentés.

Butyrophénones pipéridinées		Dérivés pipérazinés		Dérivés apparentés	
Alopéridiol	Haldol®	Fluanisone	Sédalande®	Penfluridol	Semap®
Triflupéridol	Tripéridol®			Pimozide	Orap®,opiran®
Dropérodol	Droleptan®				
Pipampérone	Dipipéron®				
benpéridol	Frénactil ®				

### c- Benzamides substituées

Ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy [19].

**Tableau 6 :** Les Benzamides substituées.

Benzamides substituées	
<b>Sulpiride</b>	Dogmatil® ,synédile®,aiglonyl®
<b>Amisulpride</b>	Solian®
<b>Triapride</b>	Triaprida®

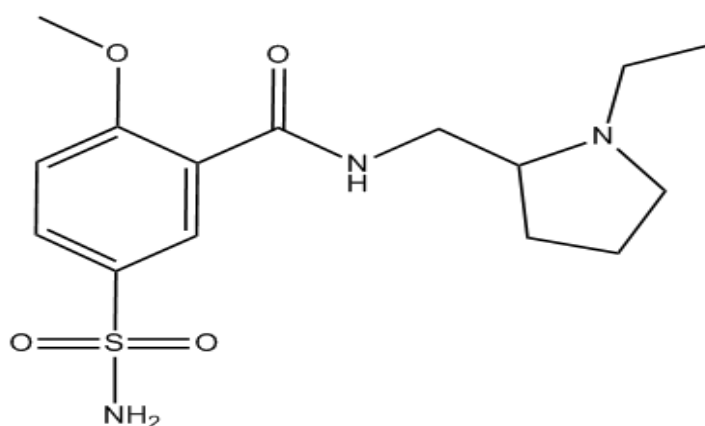
#### I.4. Présentation de la molécule « sulpiride »

Le sulpiride appartient à la famille des neuroleptiques atypiques, il a été découvert en France en 1965, selon la classification chimique, il appartient aux Benzamides, et selon le mécanisme d'action, c'est un neuroleptique désinhibiteur, car il améliore une certaine psychose résistante aux autres neuroleptiques [27].

Il est utilisé principalement dans le traitement de la psychose associée à la schizophrénie et le trouble dépressif majeur.

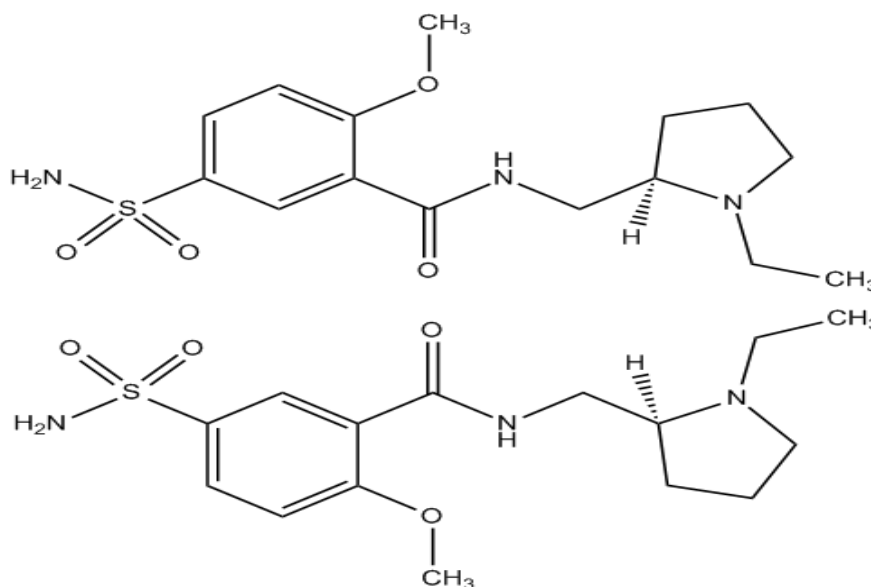
Sulpiride est commercialisé sous différents noms : Meresa®, Bosnyl®, Dogmatil®, Dolmatil®, Eglonyl®, Modal®, Sydénil® et aussi Espiride® en Afrique du Sud [35].

Le nom Sulpiride provient de l'assemblage des différentes fonctions que présente sa structure (Figure 2).



N-((1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl)-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide

**Figure 2** : Structure chimique du sulpiride



**Figure 3** : Structures chimiques des énantiomères R et S du sulpiride.

### I.4.1. Propriétés physicochimiques du sulpiride

#### I.4.1.1 Propriétés calculées

**Tableau 7:** Les Propriétés physicochimiques du sulpiride calculées selon la banque de données PubChem.

Nom IUPAC	N - [(1-éthylpyrrolidin-2-yl) méthyl] -2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide
Formule moléculaire	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Masse moléculaire	341,426 ± 0,02 g/mol
	C 52,77 %, H 6,79 %, N 12,31 %, O 18,74 %, S 9,39 %
Nombre de donneurs de liaison hydrogène	2
Nombre d'accepteurs de liaison hydrogène	6

#### I.4.1.2 Propriétés expérimentales

**Tableau 8 :** Quelques propriétés expérimentales de Sulpuren.

Etat physique	Solide
Point de fusion	178 ° C
Solubilité	2280 mg / L
Coefficient de partage octanol / eau LogP = Log(Coct/Ceau)	1.2 ALOGPS / 0,22 ChemAxon

---

Hydrosolubilité	<b>0,54 g / L</b>
pKa (acide le plus fort)	<b>10.24</b>
pKa	<b>8.39</b>

---

## **I.4.2 Pharmacocinétique du sulpiride**

### **I.4.2.1. Absorption**

Lorsque le sulpiride est administré par voie orale, le pic plasmatique du sulpiride est obtenu en:

- 3 à 6 heures (comprimé) ; il est de 0,73 mg/l après administration d'un comprimé de 200 mg.
- 3 à 6 heures (gélule) ; il est de 0,25 mg/l après administration d'une gélule de 50 mg.
- 4,5 heures (solution buvable) ; il est de 0,28 mg/l après une prise de 50 mg de solution buvable.

La biodisponibilité des formes orales est de 25 % à 35 %, avec une forte variabilité interindividuelle. La cinétique du sulpiride reste linéaire après administration à des doses variant de 50 à 300 mg.

### **I.4.2.2. Distribution**

Le sulpiride diffuse rapidement dans les tissus : le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 0,94 l/kg, avec un taux de fixation protéique est d'environ 40 %. Le sulpiride se diffuse faiblement dans le lait maternel et passe la barrière placentaire.

### **I.4.2.3. Biotransformation et Élimination**

Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme. Son excrétion est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire. La clairance totale est de 126 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 heures [47].

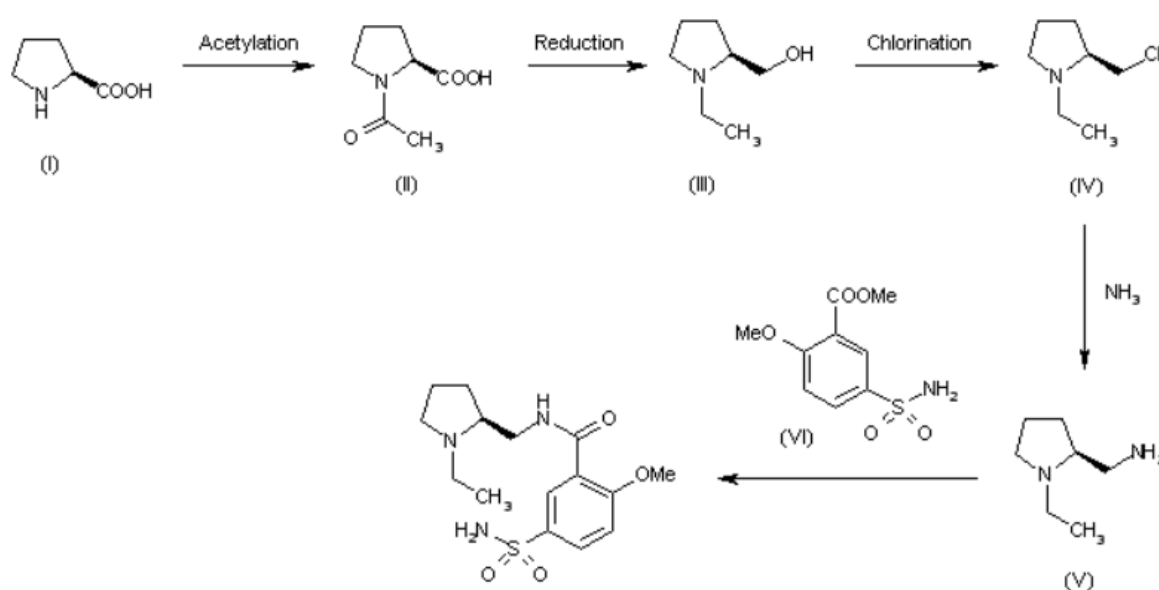


### I.4.3. Mécanisme d'action du sulpiride

Contrairement à la plupart des autres neuroleptiques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, le sulpiride est plus sélectif et agit principalement comme un antagoniste de la dopamine D2. Le sulpiride semble manquer d'effets sur les récepteurs de la norépinéphrine, de l'acétylcholine, de la sérotonine, de l'histamine ou de GABA [8].

### I.4.4. La synthèse sulpiride

Le sulpiride optiquement actif est préparé en convertissant la lévo-proline (I) en acétylproline lévogyre correspondante (II), suivie d'une réduction, d'une chloration et d'une amination pour donner la N-éthyl-2-aminométhylpyrrolidine (V) lévogyre, qui, lors d'un traitement avec un ester d'acide 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoïque (VI), donne le N- (1-éthyl-2-pyrrolidinométhyl) -2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide, c'est-à-dire l'énantiomère lévogyre du sulpiride [5].



**Figure 4** : mécanisme réactionnelle pour synthétiser le principe actif du sulpiride.

### I.4.5. La toxicité du sulpiride

Bien que le sulpiride ait un faible potentiel de toxicité aiguë, des quantités importantes du médicament peuvent provoquer des crises dystoniques sévères mais réversibles, qui peuvent être associées à des torticolis, une protrusion de la langue et/ou du trisme. Une sur

sédation, un coma et des symptômes classiques typiques de la maladie de Parkinson sévère peuvent également être observés [8].

### **I.5. Présentation du Sirop Sulpuren SAIDAL**

Sulpuren est une solution buvable 0.5 %, à utiliser chez l'adulte pour le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles, en état psychotique aigu, et en état psychotique chronique. Mais Chez l'enfant pour les troubles grave du comportement [36].

#### **I.5.1. Propriétés**

Sulpuren est un antipsychotique neuroleptique, benzamide, interfère dans les transmission nerveuses dopaminergique cérébrales [36].

#### **I.5.2. Posologie**

La Posologie journalière de sulpuren chez l'adulte est de 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum pour le traitement de l'anxiété, et pour l'état psychotique aigu et chronique, la posologie journalière est de 200 à 1000 mg, chez l'enfant la posologie journalière est de 5 à 10 mg [36].

#### **I.5.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés, la phéochromocytome connu ou suspecté, l'association avec les dopaminergiques Antiparkinsoniens, Allaitement et l'enfant moins de 6 ans [36].

#### **I.5.4. Autres informations**

Le ci-dessous rassemble les effets indésirables, la forme de présentation et d'autres informations sur Sulpuren sirop [36].

**Tableau 9:** Quelques information supplémentaire pour Sulpuren sirops.

Effets indésirables :	Trouble neuropsychiques , Trouble endocriniens et métaboliques , Trouble cardiaques
Forme présentation	sirop flacon 180 ml
Condition de conservation	température modérée à l'abri de la lumière
Voie d'administration	voie orale

### I.6. Composition du sulpuren

On distingue dans tout médicaments le principe actif, qui est la molécule importante qui support de l'activité pharmacologique, et les excipients, qui permettent de mettre en forme le médicament. Dans le tableau 10, la composition de sulpuren est bien détaillée.

**Tableau 10 :** Composition du Sulpuren SAIDAL.

Composant	Rôle	Forme
Sulpiride	Principe actif	Poudre
Parahydroxybenzoate de méthyle	Conservateur	poudre
Parahydroxybenzoate de propyle	Conservateur	poudre
Acide sorbique	Conservateur	poudre
Hydroxyéthylcellulose	Epaississant	poudre
Cyclamate de sodium	Edulcorant (saveur sucrée)	poudre
Alcool éthylique 96% (éthanol)	Solubilisent	Liquide
Arome de citron	Aromatisant	Liquide
Acide chlorhydrique 37%	Ajustement (Régulateur de ph)	Liquide
Eau purifiée	La préparation du Sirop	Liquide

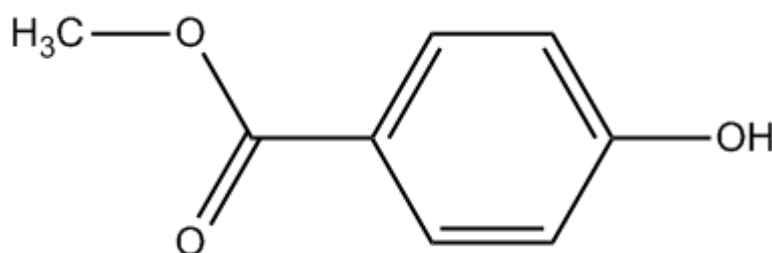
#### I.6.1. Les excipients

On appel un excipient pour toutes substances autres que le principe actif dans un médicament. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres

caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant l'interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

#### I.6.1.1. Parahydroxybenzoate de méthyle

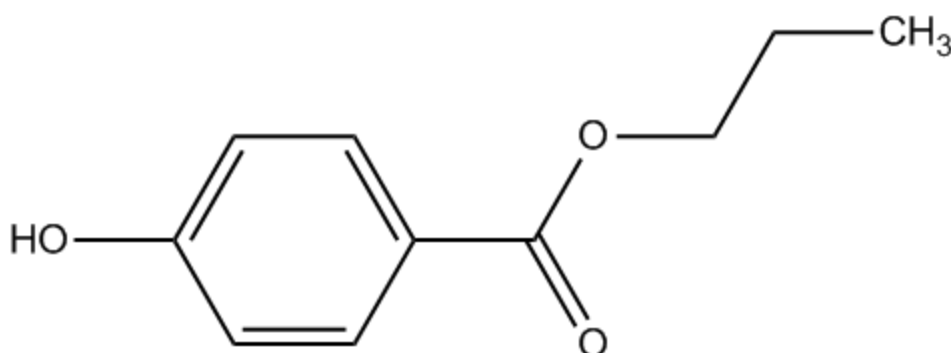
Le 4-hydroxybenzoate de méthyle ou méthylparabène (E218) est un conservateur de la famille des parabènes [40]. Il est utilisé dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments, pour ses propriétés antibactériennes et antifongiques [37].



**Figure 5 :** Structure chimique de parahydroxybenzoate de méthyle.

#### I.6.1.2. Parahydroxybenzoate de propyle

Le Parahydroxybenzoate de propyle ou propylparabène est un composé organique de la famille des parabènes. Il existe à l'état naturel dans de nombreuses plantes et chez quelques insectes, mais on le synthétise pour l'industrie des cosmétiques, la pharmacie et l'industrie agro-alimentaire. C'est un conservateur (E216) sert à empêcher la croissances des bactéries, champignons et moisissures [37].



**Figure 6 :** Structure chimique de parahydroxybenzoate de propyle.

### I.6.1.3. Acide sorbique

L'acide sorbique (ou l'acide trans-2,4-hexadiénoïque) a la formule chimique  $C_6H_8O_2$ . C'est un acide gras insaturé  $CH_3-CH=CH-CH=CH-COOH$  qui se présente sous la forme d'un solide blanc cristallin légèrement soluble dans l'eau par contre ses sels, les sorbates, sont bien plus solubles. L'acide sorbique est un additif utilisé en tant qu'antifongique, comme agent de conservation (E200). Il limite avant tout la croissance des moisissures et des levures, et dans une moindre mesure celle des bactéries [6].

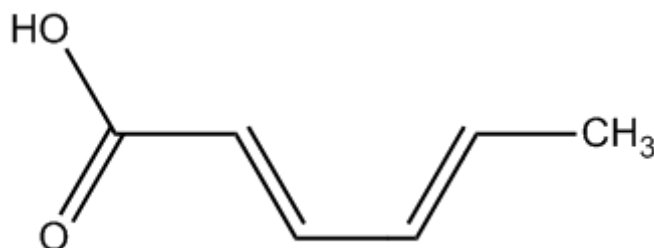


Figure 7 : Structure chimique de l'acide sorbique.

### I.6.1.4. Hydroxyéthylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose est un agent gélifiant et épaississant dérivé de la cellulose. Il est largement utilisé dans les cosmétiques, les solutions de nettoyage et autres produits ménagers [7]. L'hydroxyéthylcellulose est fréquemment utilisé avec des médicaments hydrophobes dans des formulations de capsules, pour améliorer la dissolution des médicaments dans les fluides gastro-intestinaux. Ce processus est connu sous le nom d'hydrophilisation [49].

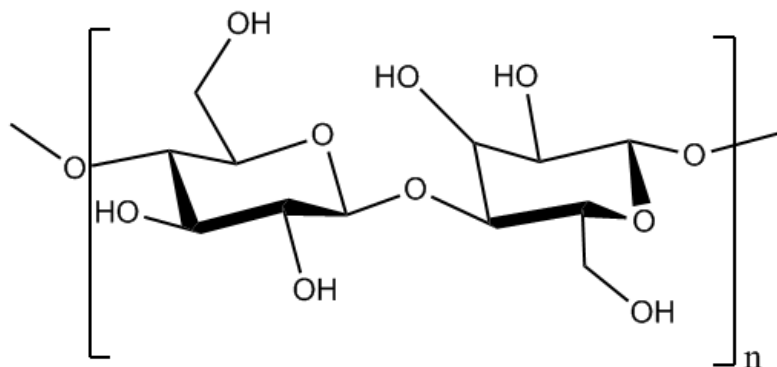


Figure 8 : Structure chimique de L'hydroxyéthylcellulose.

### I.6.1.5. Cyclamate de sodium

Le cyclamate de sodium est un édulcorant artificiel, il est préparé par sulfonation de la cyclohexylamine, ceci peut être fait en faisant réagir la cyclohexylamine avec de l'acide sulfamique ou du trioxyde de soufre.

Le cyclamate de sodium est 30 à 40 fois plus sucrant que le sucre (selon sa concentration ; ce n'est pas une relation linéaire), faisant de lui le moins sucrant de tous les édulcorants artificiels [41].

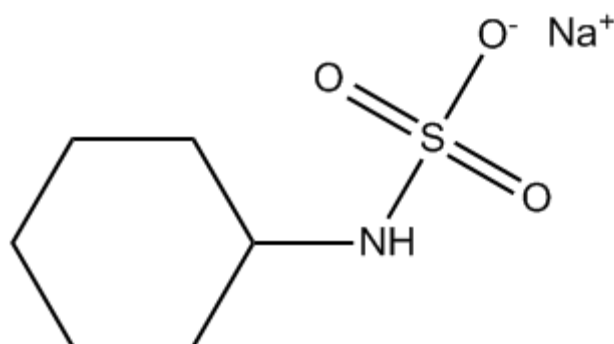


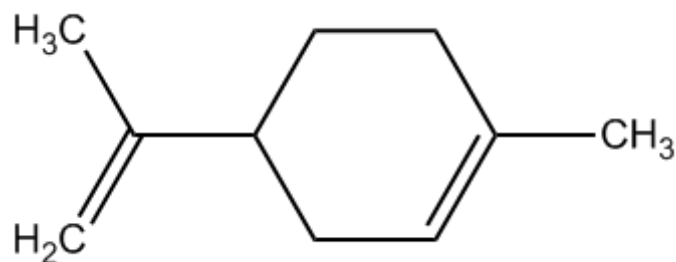
Figure 9 : Structure chimique de cyclamate de sodium.

### I.6.1.6. Alcool éthylique 96% (éthanol)

Alcool éthylique 96 % est un alcool de formule semi-développée  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ . C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes proportions. C'est un psychotrope, et l'une des plus anciennes drogues récréatives, sous la forme de boisson alcoolisée. L'éthanol est utilisé par l'industrie agroalimentaire (pour la production de spiritueux notamment), la parfumerie et la pharmacie galénique (comme solvant) ainsi qu'en biocarburant (bioéthanol). Il est en outre utilisé dans les thermomètres à alcool [26].

### I.6.1.7. Arôme de citron

L'arôme de citron est un composé volatil qui permet une perception du goût et de l'odeur de citron [50].



**Figure 10 :** Structure chimique de L'arome de citron.

#### I.6.1.8. Acide chlorhydrique

L'acide chlorhydrique est une solution de chlorure d'hydrogène dans l'eau. Le chlorure d'hydrogène, un acide fort, est un gaz diatomique de formule chimique HCl qui s'ionise totalement en solution aqueuse pour donner toute une variété d'espèces chimiques, notamment des anions chlorure  $\text{Cl}^-$  et des cations hydronium  $\text{H}_3\text{O}^+$ , ces derniers étant en moyenne solvatés par cinq molécules d'eau ; diverses variétés d'ions oxonium sont également présents parmi les solutés. Il se présente sous la forme d'un liquide incolore d'aspect aqueux à l'odeur piquante très reconnaissable. L'acide concentré est très corrosif, avec des émanations ou « fumées » toxiques, et il doit être manié avec précaution, cet acide minéral est couramment utilisé comme réactif dans l'industrie chimique [42].

**Chapitre II**  
**Techniques de**  
**contrôle de**  
**qualité physico-**  
**chimiques**  
**et**  
**microbiologiques**



## **II. Le médicament dans l'industrie pharmaceutique**

Ce chapitre présente les différentes bases de contrôle de qualité de médicament telles qu'elles sont stipulées par les normes internationales et notamment la pharmacopée européenne et les méthodes analytiques utilisées pour la vérification de la conformité du produit et sa réponse aux exigences posées par les organismes internationaux.

### **II.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

L'autorisation de mise sur le marché est l'acte administratif qui permet à un fabricant de commercialiser une spécialité pharmaceutique, et au médecin de la prescrire après avoir, compilé les données scientifiques, issues des phases de recherche et développement par le laboratoire pharmaceutique, dans un dossier déposé auprès de l'autorité compétente nationale l'AFSSAPS en France ou européenne, l'EMA dans l'union européenne. Elle fixe les conditions de sa commercialisation et de son utilisation. Elle est publiée au journal officiel.

L'AMM est donc la garantie que le médicament possède un profil de :

- Qualité (les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament).
- Sécurité (les études conduites lors du développement préclinique).
- Et d'efficacité (établir le rapport bénéfice/risque) satisfaisantes et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisation précises [51].

### **II.2. Définitions**

#### **II.2.1. Qualité**

La qualité est définie par l'AFNOR : un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés des consommateurs [16].

#### **II.2.2. Assurance qualité**

L'assurance qualité est la démarche à suivre pour maintenir et améliorer la qualité par des tendances vers zéro défaut ou « qualité totale ».

L'ensemble des actions systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée pour qu'un produit ou service, satisfasse aux exigences relatives à la qualité sont résumées dans la roue de Deming représentée ci-dessous [16].

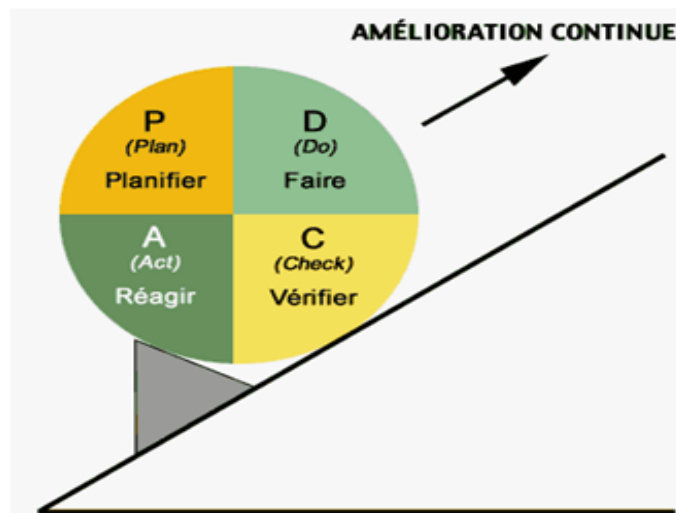


Figure11 : Diagramme représente la roue de Deming

Le cycle PDCA est un diagramme de flux qui sert à apprendre quelque chose, et à améliorer un produit ou un processus, La méthode comporte quatre étapes, chacune entraînant l'autre, et vise à établir un cercle vertueux

La première étape, **Plan**, consiste à planifier, Elle se déroule généralement en trois phases : L'identification du problème à résoudre ou du processus à améliorer, la recherche des causes, la recherche de solution avec écriture du cahier des charges et établissement d'un planning.

L'étape **do** (en français « faire ») est la construction, le développement, la réalisation de l'œuvre, Elle est suivie de l'étape **check** (en français « vérifier »), qui consiste à contrôler l'aptitude de la solution mise en place à résoudre le problème ou à améliorer le processus, sont employés à cet étape des moyens de contrôle divers, tels que les indicateurs de performance et les graphiques de contrôle, Puis l'étape **Act** consiste à passer à l'action, c'est-à-dire mettre en œuvre le changement étudié, ou bien reprendre le cycle à la première étape en utilisant la connaissance acquise au cours des cycles précédents. De plus, pour éviter de « revenir en arrière », on représente une cale sous la roue, qui empêche celle-ci de redescendre et qui symbolise par exemple un système qualité, un système d'audits réguliers, ou un système documentaire qui capitalise les pratiques ou les décisions [31].

### **II.2.3. Contrôle de qualité**

Le Contrôle qualité est un terme qui désigne les tests physiques, les analyses chimiques et/ou microbiologiques (ainsi que d'autres contrôles tel que l'apparence extérieure du produit) qui sont destinées à vérifier si les caractéristiques d'un produit (matière première, article de conditionnement, produit en cours de fabrication ou produit fini) sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement [23].

### **II.2.4. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de la qualité adaptés à leur emploi. Les BPF reposent sur l'ensemble du : personnel, locaux et matériel, documentation, production, contrôle de la qualité, fabrication et analyse en sous-traitance, réclamation et rappel de médicament, auto-inspection [43].

### **II.2.5. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)**

Les BPL se définissent comme une démarche qualité basée sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire. Dans le cadre d'une réalisation d'une étude dans un laboratoire, le but des BPL est de responsabiliser le personnel participant, en lui faisant prendre conscience de tous les problèmes [60].

### **II.2.6. Les normes ISO**

L'ISO est un réseau d'instituts nationaux de normalisation. C'est un pont entre le secteur public et le secteur privé qui a pour objectif l'avancée de la libération du commerce dans le monde [15].

Qu'est ce que la certification ISO ?

- C'est la reconnaissance de la conformité de l'organisation et du fonctionnement d'une entreprise aux exigences de la norme. (Ex. : ISO 9001) [6]

L'entreprise vise la certification pour : répondre aux exigences du marché et impliquer tout le personnel. Donc, une meilleure efficacité dans le travail et une meilleure efficacité.

### II.3. Méthodes de séparation, d'analyse de contrôle de qualité

#### II.3.1. Méthodes de séparation

Les méthodes de séparation sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 11** : différentes méthodes de séparation.

---

<b>L'extraction</b>	L'extraction liquide- liquide implique un partage de l'analyte entre deux phases liquides non-miscibles, l'une est l'eau, l'autre est un solvant organique, habituellement par agitation dans une ampoule à décanter [28].
<b>La décantation</b>	C'est une opération de séparation mécanique, sous l'action de la gravitation, de plusieurs phases non-miscibles dont l'une au moins est liquide [52].
<b>La filtration</b>	La filtration est un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide à travers un milieu poreux [53].
<b>La distillation</b>	La distillation est une méthode de séparation basée sur la différence de température d'ébullition des différents liquides qui composent un mélange [54].

---

#### II.3.2. Méthodes de contrôle de qualité Physico-chimique et Microbiologique

##### II.3.2.1. Techniques de contrôle de qualité physico-chimique

Le contrôle de qualité physico-chimique consiste à vérifier plusieurs paramètres comme :

- L'aspect de la solution
- Les propriétés organoleptiques de la solution

- Le pH de la solution
- la densité de la solution
- La contenance des flacons
- Identification par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)
- L'absorbance par spectrophotométrie UV-Visible
- Identification par Spectroscopie Infrarouge (IR)
- Identification par RMN

### **II.3.3. Les essais du contrôle de qualité physico-chimique du produit fini**

#### **II.3.3.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)**

##### **II.3.3.1.1. Définition**

La chromatographie liquide à haute performance est une forme moderne des méthodes chromatographiques, dont les intitulés sont rassemblés sous le vocable général de chromatographie liquide sur colonne, quel que soit le phénomène physique invoqué (adsorption, partage, échanges d'ions...). L'HPLC a la possibilité de séparer et d'identifier les composés qui sont présents dans tout échantillon qui peuvent être dissous dans un liquide en concentrations infimes d'ordre de partie par millier. Cette versatilité permet d'utiliser l'HPLC dans une variété d'applications industrielles et scientifiques, comme : les produits pharmaceutiques, l'environnement, la médecine légale et les produits chimiques [10].

##### **II.3.3.1.2. Principe de la méthode**

Les composés à séparer (solutés) sont dissous dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

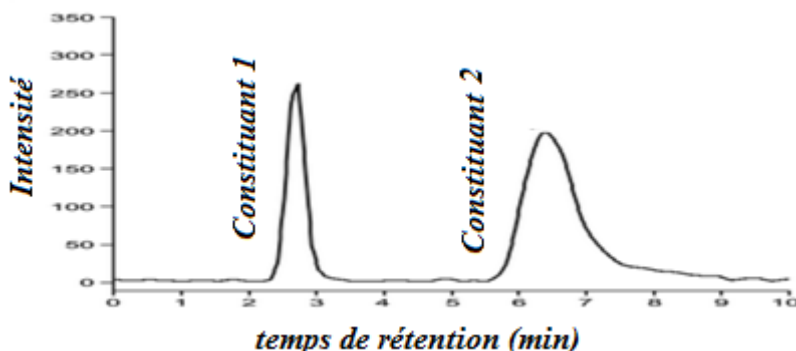


Figure 12 : Exemple d'un chromatogramme.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme qui retrace représentativement la concentration de chaque constituant en fonction du temps, dont un pic représente une molécule [1].

#### II.3.3.1.3. Conception générale d'un appareil de HPLC

Une installation de (HPLC) comporte divers modules spécialisés, qui se présentent dans des boîtiers distincts ou intégrés dans un même châssis. Ces modules sont reliés entre eux par l'intermédiaire de canalisations de très faible diamètre interne (0,1 mm) pour assurer la circulation de la phase mobile. Elles peuvent être en acier inoxydable ou en PEEK, un polymère souple et coloré qui résiste aux solvants usuels.

La colonne comporte un injecteur automatique permettant un fonctionnement en continu et une colonne thermostatée pour améliorer la reproductibilité des séparations. Les composés élués, après passage par le détecteur UV sont identifiés avec encore plus de certitude au moyen d'un spectromètre de masse (figure 13) [30].

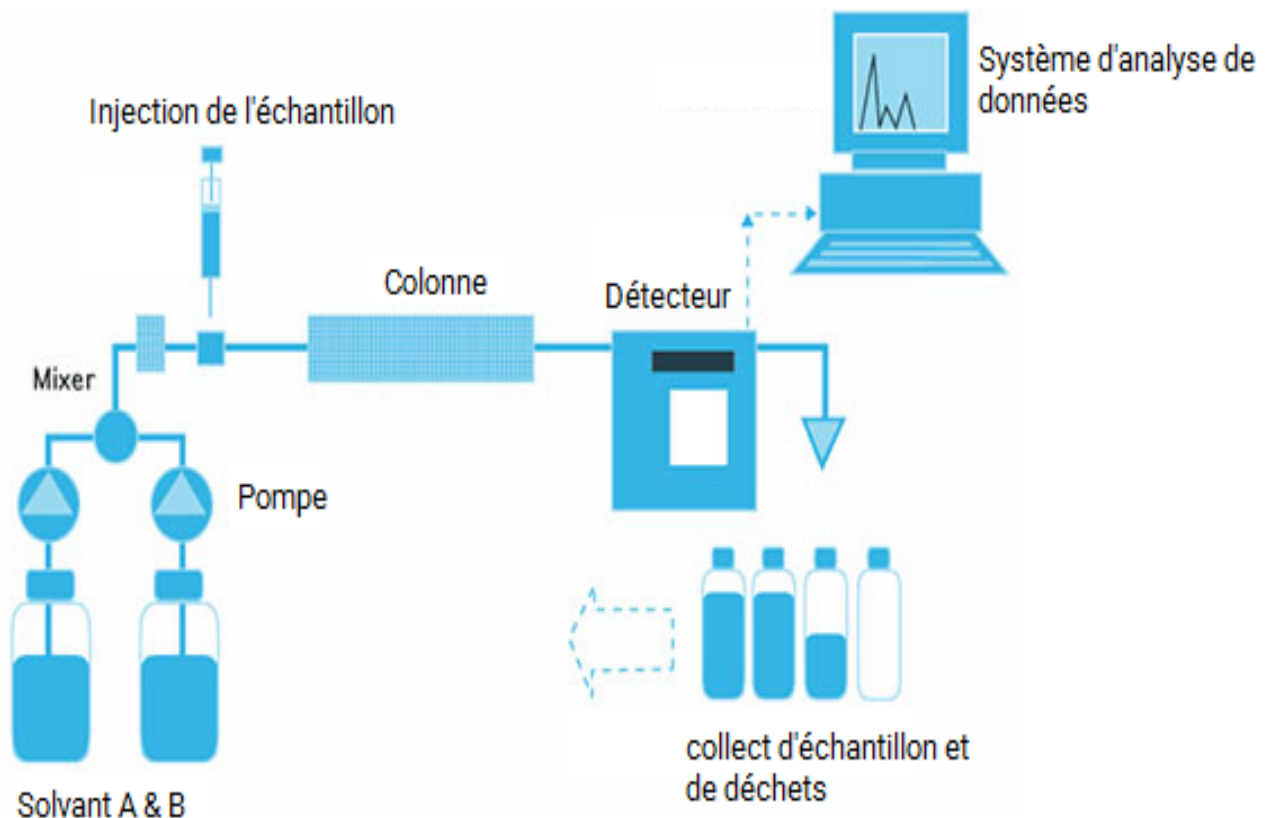


Figure 13 : Conception générale d'un appareil d'HPLC.

➤ **Réservoir de solvant (éluant) :**

Il contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluion (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse [17].

➤ **La pompe :**

Elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler :

- **En mode isocratique**, c'est-à-dire avec 100 % d'un même éluant tout au long de l'analyse, on utilise une pompe simple, réglable en pression, ou en débit .
- **En mode gradient**, (de polarité, de force ionique, ou de pH), c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluants. Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques  $\mu\text{l}$  à plusieurs  $\text{ml}/\text{min}$  [12].

➤ **Vanne d'injection :**

C'est un injecteur à boucles d'échantillonnage. Il existe des boucles de différents volumes, nous utiliserons une boucle de 20 $\mu$ l. Le choix du volume de la boucle se fait en fonction de la taille de la colonne et de la concentration supposée des produits à analyser. Le système de la boucle d'injection permet d'avoir un volume injecté constant, ce qui est important pour l'analyse quantitative [22].

➤ **La colonne :**

C'est la partie active du système, elle contient la phase stationnaire, c'est elle qui joue le rôle prépondérant, puisque la séparation des composés se fait au niveau de cette partie, la colonne est un cylindre calibré généralement en acier inoxydable parfois doublé d'un matériau inerte (verre ou plastique spéciaux). Son diamètre varie de 0,5 à 5 mm et sa longueur de 0,5 à 30 cm. La phase stationnaire est maintenue entre deux disques frittés.

Les colonnes standards possèdent une longueur comprise entre 10 et 30 cm avec un diamètre intérieur de 4 à 10 mm. Elles sont remplies de phase stationnaire de granulométrie de 5 à 10  $\mu$ m. Leur efficacité est de l'ordre de 50000 plateaux/m soit une H.E.P.T (hauteur Equivalent des Plateaux Théoriques) de l'ordre de grandeur de 20 mm.

Il existe aussi des micro colonnes de longueur 3 à 7 cm et de diamètre interne de 1 à 5 mm, remplies de phase stationnaire de granulométrie de 3 à 5  $\mu$ m. Leur efficacité est alors de 100000 plateaux / m. Ces micro colonnes présentent le double intérêt de la rapidité et de l'économie de solvant [18].

➤ **Les plateaux théoriques :**

Une colonne de N plateaux théoriques est une colonne divisée en N petits disques cylindriques successifs.

On admet que la phase mobile progresse non pas de façon continue, mais par sauts successifs d'un plateau théorique à l'autre, dans chaque plateau théorique on observe une rétention du soluté S, du fait de l'équilibre du produit à séparer entre la phase mobile et la phase stationnaire [59].



➤ **Détecteurs :**

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés. Pour les détecter, on utilise différents phénomènes physico-chimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule. Le détecteur le plus utilisé en HPLC est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible (190-600 nm) relié à la sortie de colonne [1].

Il existe plusieurs types de détecteurs :

- détecteurs spectroscopiques : par spectroscopie d'absorption : ultraviolet-visible ou infrarouge, par spectroscopie de fluorescence
- détecteurs électrochimiques (DEC) : ampérométriques, coulométriques, polarographiques, potentiométriques [3].

➤ **L'enregistreur :**

L'enregistreur reçoit un signal électrique proportionnel à la concentration de l'analyte qui traverse le détecteur. Ce signal est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme [20].

### **II.3.3.2. L'absorbance par spectrophotométrie UV-Visible**

#### **II.3.3.2.1. Définition**

Les spectrophotométries d'absorption (UV-Vis) constituent un moyen très efficace d'identification pour les composés organiques. Elles permettent une analyse fonctionnelle : nature des groupements fonctionnels, présence de groupements chimiques conjugués, caractères structuraux particuliers [13].

#### **II.3.3.2.2. Principe de la méthode**

Cette méthode est basée sur les transitions électroniques : l'énergie correspondant à l'absorption de lumière par la substance fait passer ses électrons d'un état fondamental à des états excités (transitions  $n \rightarrow \pi$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ ...). Le domaine de l'ultraviolet couvre une région de

longueur d'onde ( $\lambda$ ) de 100 à 300 nm, celui du visible s'étend de 350 à 800 nm. Une transition donnée de la molécule ne peut être provoquée que par un rayonnement de longueur

d'onde précise, car il existe une relation entre les niveaux d'énergie de la molécule et les longueurs d'onde d'absorption. Le domaine des spectres UV-Vis résulte des transitions entre des niveaux d'énergie électronique : visible (400-700 nm), UV proche (350-200 nm), UV lointain (200-100 nm) [13].

La technique de spectrophotométrie UV-visible est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption [55].

### II.3.3.2.3. Loi de BEER-LAMBERT

Elle permet de calculer l'absorbance d'une substance traversée par une lumière monochromatique (lumière de longueur d'onde unique), c'est-à-dire la partie de l'énergie du faisceau qui est absorbé par la substance [30, 13].

$$A = \log \left( \frac{I_0}{I} \right) = \epsilon \cdot C \cdot L$$

A : absorbance (sans unité).

$I_0$  et  $I$  : intensité lumineuse incidente et transmise.

$\epsilon$  : coefficient d'absorption molaire ou d'extinction ( $\text{l. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

C : concentration molaire (mol/l).

L : longueur de la cuve (cm) ou trajet lumineux.

### II.3.3.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)

#### II.3.3.3.1. Définition

La spectroscopie infrarouge est une classe de spectroscopie employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon, elle nous aide donc à identifier la molécule à partir des bandes d'absorbance exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ , et de

déterminer les structures moléculaires avec une grande précision. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption.

### II.3.3.3.2. Principe de la méthode

En spectroscopie infrarouge, on n'observe pas les transitions des électrons comme dans le cas de la spectroscopie UV-visible, mais l'énergie associée à la vibration des liaisons chimiques.

En effet, quand on soumet une molécule à une radiation infrarouge, la structure moléculaire se met à vibrer. Ceci a pour effet de modifier :

- Les distances interatomiques : vibrations de valence ou d'élongation
- Les angles de valence : vibrations de déformation
- Les angles dièdres : torsion des liaisons.

En spectroscopie infrarouge, on effectue donc un balayage de fréquence (comprises entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  et  $625\text{ cm}^{-1}$ ).

L'usage veut que l'on caractérise un rayonnement infrarouge par le nombre d'onde en  $\text{cm}^{-1}$  (et non par sa longueur d'onde ou par sa fréquence). Lorsque la fréquence de la radiation infrarouge est égale à la fréquence de résonance de la liaison, il y a absorption de l'énergie lumineuse et amplification des vibrations.

La fréquence de vibration entre deux atomes dépend de la force de la liaison qui les unit et de leur masse atomique. Chaque type de liaison possède une fréquence de vibration correspondant. Le spectre infrarouge est donc extrêmement important pour l'identification de groupements chimiques [56].

**Tableau 12** : Les fréquences de vibration correspondantes de chaque liaison chimique.

Région	vibrations d'élongation (liaisons correspondantes)
$4000\text{ cm}^{-1}$ à $2500\text{ cm}^{-1}$	liaisons : N-H, C-H et O-H
$2500\text{ cm}^{-1}$ à $2000\text{ cm}^{-1}$	triples liaisons

---

2000 $\text{cm}^{-1}$ à 1500 $\text{cm}^{-1}$	doubles liaisons : C=O, C=N et C=C
2000 $\text{cm}^{-1}$ à 1500 $\text{cm}^{-1}$	doubles liaisons : C=O, C=N et C=C
1750 $\text{cm}^{-1}$ à 1680 $\text{cm}^{-1}$	groupement carbonyle
1680 $\text{cm}^{-1}$ à 1640 $\text{cm}^{-1}$	bandes alcènes

---

### II.3.3.3. Appareillage

Le spectrophotomètre infrarouge comporte 5 parties [57]:

- La source IR
- L'interféromètre
- Le compartiment à échantillon
- Le détecteur
- L'enregistreur.

### II.3.3.4. La résonance magnétique nucléaire (RMN)

#### II.3.3.4.1. Définition

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique spectroscopique permettant d'identifier la structure de composés (liquide ou solide) et de préciser la formule développée et la stéréochimie des molécules. Elle permet aussi de caractériser leur enchaînement atomique et d'obtenir des informations sur l'environnement (la nature des voisins proches) des noyaux atomiques.

#### II.3.3.4.2. Principe de la méthode

Les noyaux atomiques dotés d'un nombre impair de protons, de neutrons ou des deux, auront un spin nucléaire intrinsèque. Lorsqu'un noyau atomique avec un spin non nul est placé dans un champ magnétique, le spin nucléaire peut s'aligner soit dans la même direction soit dans la direction opposée au champ. Ces deux types d'alignement de spin nucléaire sont caractérisés par différentes énergies, et l'application d'un champ magnétique facilite la levée

de dégénérescence des spins nucléaires. Un noyau atomique dont le spin est aligné avec le champ aura une moindre énergie que lorsque son spin est aligné dans la direction opposée du champ.

L'énergie d'une transition de RMN dépend de la force de champ magnétique ainsi que d'un facteur de proportionnalité s'appliquant à chaque noyau appelé rapport gyromagnétique. L'environnement local autour d'un noyau donné dans une molécule a tendance à légèrement perturber le champ magnétique local exercé sur ce noyau et à affecter son énergie de transition exacte. Cette dépendance de l'énergie de transition vis-à-vis de la position d'un atome particulier dans une molécule rend la RMN extrêmement utile pour la détermination de la structure des molécules [33].

#### II.3.3.4.3. Appareillage

L'appareillage de RMN permet de mettre en œuvre les propriétés physiques énoncées précédemment :

– **L'aimant :**

Il s'agit d'un électro-aimant constitué d'un solénoïde alimenté par un courant continu stabilisé. Lors du passage du courant, l'élévation de température (par effet Joule) de l'aimant nécessite également la mise en place d'un circuit de refroidissement de l'aimant.

– **Un émetteur-récepteur de radiofréquences RF :**

Cet émetteur est constitué d'une bobine alimentée par un courant alternatif (de fréquence égale à la fréquence de Larmor).

– **La bobine de découplage :**

Cette bobine, analogue à celle constituant l'émetteur-récepteur RF permet de réaliser des expériences de double irradiation, servant entre autres à supprimer des couplages spin-spin (expérience de découplage). Nous verrons ce type d'expérience en spectroscopie de RMN du  $^{13}\text{C}$ .

– **L'ordinateur :**

Cet ordinateur est couplé à l'émetteur-récepteur et aux différents éléments constitutifs de l'appareillage RMN. Il est à la fois chargé de piloter le spectromètre, de stocker les FID, d'assurer les transformations de Fourier et de gérer la table traçante.

– La table traçante :

Ce dernier élément permet l'obtention du spectre sur support papier [58].

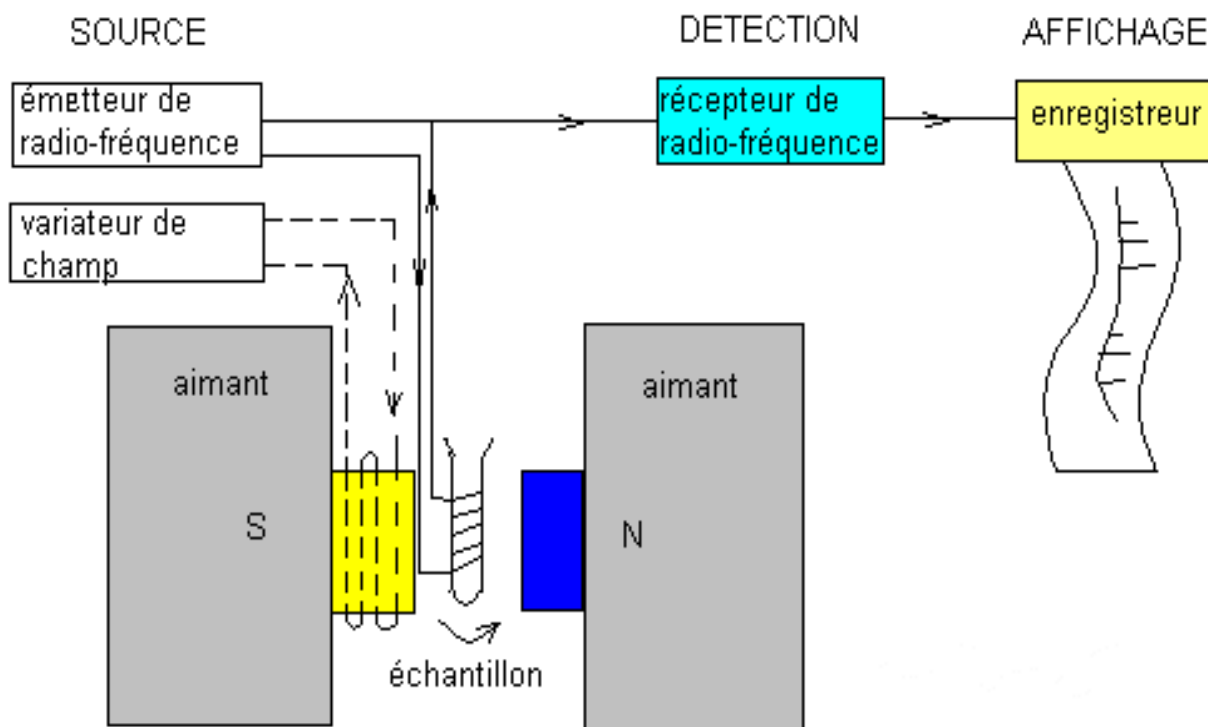


Figure 14 : La structure d'un spectromètre RMN.

### II.3.4. Techniques de contrôle qualité microbiologique

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés au produit fini, ainsi que le contrôle de l'eau purifiée/potable utilisée dans la fabrication et dans le nettoyage du matériel de production. Ils portent sur le dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, les levures et les moisissures) et de rechercher des micro-organismes spécifiques.

#### II.3.4.1. Recherche de germes aérobies totaux

Le milieu liquide TSB est employé pour mettre en évidence des germes aérobies totaux, des moisissures et des levures. Il est constitué d'hydrolysate de caséine et soja. Ce type de milieu apporte les éléments essentiels à la croissance des différents germes. La présence

d'une croissance bactérienne est révélée lorsque le bouillon passe d'un aspect limpide à trouble [44].

Les bouillons TSB doivent être incubés à 30-35°C pendant trois à cinq jours [44].

#### II.3.4.2. Recherche de levures et moisissures


La gélose Sabouraud-Dextrose est employée pour la mise en évidence des moisissures et levures, les géloses SDA doivent être incubées à 20-25°C pendant cinq à sept jours [44-46].

#### II.3.4.3. Recherche de germes spécifiques

Afin de pouvoir identifier des germes spécifiques, des milieux sélectifs doivent être employés. Le Tableau ci-après, présente les différents milieux permettant la mise en évidence de certains germes spécifiques [44]:

**Tableau 13** : Milieux sélectifs permettant la recherche de germes spécifiques.

<b>Souches recherchées</b>	<b>Milieux sélectifs</b>
<b>E. coli</b>	Milieu gélosé Mac Conkey
<b>P. aeruginosa</b>	Milieu gélosé Cétrimide
<b>S. aureus</b>	Milieu gélosé mannitol-sel
<b>C. albicans</b>	Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé
<b>S. enterica</b>	Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate



# **Chapitre III**

## **Matériel et méthodes**



### III. Matériel et Méthode

#### III.1. Description de SAIDAL

SAIDAL est une entreprise publique Créée en 1982, spécialisée dans le développement la fabrication et la commercialisation des médicaments générique, Son capital social représentant 2.500.000.000 DA est à 80% détendu par l'Etat et les 20 % restant sont détendus par des actionnaires publics et privés.

Le groupe dispose de sept usines de formulation et conditionnement, un complexe de fabrication Antibiotiques, trois centres de distribution et un centre de recherche et de développement [27].

Le groupe SAIDAL a différentes filiales sur le territoire algérien :

##### III.1.1. Antibiotical

Cette filiale est située à Médéa. La filiale ANTIBIOTICAL est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée des installations nécessaires à la fabrication du médicament depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique [27].

##### III.1.2. Pharmal

Pharmal SPA, est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 02 Février 1998. Pharmal dispose de trois usines de production :

- **Pharmal Dar El Baida** : est la plus ancienne des unités de Pharmal. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation. L'activité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques. Actuellement, cette usine fabrique plusieurs médicaments de différentes formes (comprimés, sirops, lotion, solutés buvables, pommades).
- **Pharmal Constantine** : elle a été transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'ENCOPHARM en 1997. Elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. Elle est dotée de deux ateliers de sirops avec une capacité de

production de 20.000 unités de ventes par jour et d'un laboratoire de contrôle qualité qui assure des présentations de services pour des organismes publics et privés. L'usine emploie 260 personnes dont 69 cadres, 88 agents de maîtrise et 104 agents d'exécution.

- **Pharmal Annaba** : elle a été transférée à Pharmal en 1997. Elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules). Elle se compose d'un atelier des secs avec une capacité de production 8.000.000 Unités de Vents par an [27].

### III.1.3. Biotic

Biotic est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 2 Février 1998. Sa longue expérience et son savoir-faire éprouvé dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes lui permettent d'offrir un large éventail de médicaments. La filiale Biotic dispose de deux usines de production :

- **Biotic El Harrach** : avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente. L'usine El Harrach se compose d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée de l'analyse physicochimique et de la gestion technique et documentaire et de cinq ateliers de production.
- **Biotic Chercell** : unique producteur algérien du « concentré d'hémodialyse ». L'usine de Chercell se compose d'un atelier de production avec une capacité de production de plus de 2.007.00 unités de vente et un laboratoire contrôle de la qualité chargée de l'analyse physico-chimique, microbiologique et pharmaco-toxicologique [27].

## III.2. Production du sirop « Sulpuren »

### III.2.1. Vérification de la conformité des matières premières

Avant de passer à l'étape de la pesée il faut vérifier plusieurs paramètres pour assurer la conformité des matières premières, On doit vérifier : l'intégrité et la fermeture des emballages, la présence de la date de fabrication et la date de péremption, le diagramme de température du réfrigérateur de transport, l'étiquette d'identification du produit, le certificat d'analyse du fournisseur et les caractères organoleptiques (aspect, couleur, odeur).

### **III.2.2. Pesée**

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

La pesée se fait dans la salle de pesée avec des balances : max 150kg et min 310g , et des imprimantes.

### **III.2.3. Protocole de fabrication**

#### **III.2.3.1. Vérification**

Avant d'entamer la formulation, il faut vérifier la température et la conformité de la conductivité de l'eau purifiée (relevée de contrôle de conductivité), la température doit être entre 20 °C et 25 °C , et la Conductivité inférieure à < 4.5 µS.

#### **III.2.3.2. Eléments à contrôler**

On doit toujours vérifier aussi :

- présence du Numéro de lot des matières premières sur le ticket de balance
- la valeur de la quantité pesée (ticket de balance) est adéquate à la valeur théorique indiquée sur la feuille de pesée

#### **III.2.3.3. Préparation du produit**

##### **III.2.3.3.1. Préparation de la solution épaississante**

1000 litres d'eau purifiée a été mise dans la cuve de 3000 litre « RIVO », puis on mélange le tube de l'azote dans la solution et on laisse sous barbotage (pour empêché la dégradation d'acide sorbique ), on rajoute la quantité pesée de l'hydroxyethyl cellulose 300 (NATROSOL) , le mélange reste sous agitation jusqu'à la dissolution complète de l'hydroxyethyl cellulose 300 (NATROSOL) pendant 1 heure .

##### **III.2.3.3.2. Préparation du mélange conservateur-acide sorbique-arome de citron**

Dans une conge de 60 litres on met 41,667 litres d'alcool éthylique sous barbotage d'azote et sous agitation , puis on rajoute la quantité pesée du méthyle parabène puis le

propyl-parabene sous agitation pendant 10 minutes , ensuite on rajoute la quantité pesée de l'acide sorbique et on agite pendant 10 minutes aussi, finalement on ajoute sous agitation la quantité pesée de l'arôme de citron.

#### III.2.3.3.3. Préparation de la solution mère

Dans la cuve de 2500 litres « UPSA » on met 540 litre d'eau purifiée sous barbotage d'azote ,et on chauffe sous agitation à une température de 85°C à 90 °C, en mettant la quantité pesée de l'acide citrique et de cyclamate de sodium ,et finalement la quantité pesée de sulphiride a été ajouté au mélange, le mélange se repose sous agitation pendant 1 heure avec un abaissement de température jusqu'à 40 °C .

#### III.2.3.3.4. Ajustement

La quantité pesée de HCl 37% a été dissoute dans 10l d'eau purifiée et versée dans la cuve UPSA, le mélange reste sous agitation pendant 5 min, puis on ajoute le mélange des conservateurs dans la cuve de préparation, on rince le récipient 3 fois avec de l'eau purifiée. Le dernier pas est de laisser le mélange dans la cuve sous agitation pendant 1 heure.

#### III.2.3.3.5. Préparation du mélange finale dans la cuve de 3000 l

La solution mère a été transférée dans la cuve de préparation de 3000 litres " RIVO" contenant la solution épaississante, on l'agite, une fois un soluté limpide, sirupeux incolore a été obtenu on arrête l'agitation et on ajuste le QS final. Le soluté obtenu a été mélangé sous barbotage d'azote un certain moment. Finalement on arrête le barbotage, et on ferme la cuve.

#### III.2.3.3.6. Prélèvements des échantillons pour la mesure du pH et de la densité

Avant de faire passer le sirop aux cuves de stockage, il faut faire une demande de prélèvement pour le contrôle in process des paramètres : Aspect, pH ,densité :

- **Aspect** : prélever une quantité de sirop de la cuve " RIVO" et la mettre dans un bécher et vérifier son aspect avec oeil nu sous la lumière.
- **pH** : étalonner le pH mètre, puis mesurer le pH de notre échantillon à 20°C
- **La Densité** : la densité de notre échantillon est mesurée, à l'aide d'un pycnomètre et une balance à 20°C comme suit :

Sur une balance de précision, peser :

- Le pycnomètre vide et sec, marquer son poids.
- Le pycnomètre rempli d'eau, jusqu'au trait de jauge, puis mentionner son poids.
- Le pycnomètre rempli de sirop, jusqu'au trait de jauge, puis mentionner son poids.

La densité a été mesurée suivant la formule suivante :

$$D = \frac{\rho_{sirop} - \rho_{vide}}{\rho_{eau} - \rho_{vide}}$$

*Dont :*

*D* : la densité de notre échantillon.

$\rho_{sirop}$  : Poids de pycnomètre avec liquide (sirop).

$\rho_{vide}$  : Poids de pycnomètre vide.

$\rho_{eau}$  : Poids de pycnomètre avec l'eau distillée.

### III.2.3.3.7. Filtration

Après avoir reçu l'étiquette « acceptée » des résultats du contrôle in process, le mélange final est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage (on a Trois cuves de stockage pour chaque lot de 2430 litres). en le filtrant sur une chambre filtrante de porosité bien déterminée, pour éliminer les impuretés qui peuvent être produites lors de la production et l'agitation.

### III.2.3.3.8. Conditionnement

Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) qu'on doit subir à notre sirop avant de devenir un produit fini, le conditionnement n'est effectué que lorsque les tests cités précédemment sont conforme. Dans cette étape on utilise une machine de type « IMA », elle comporte trois disques.

#### a. Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire se déroule dans le premier et le deuxième disque

- **1<sup>er</sup> Disque** : il contient des flacons vides en verre de capacité 180 ml , ces derniers vont se passer par une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons. après le remplissage les flacons passent à la sertisseuse, cette dernière comporte huit têtes, son rôle est de serrer les bouchons en polyéthylène pour fermer les flacons.
- **2<sup>ème</sup> Disque** : il contient les flacons fermés qui vont se passer par l'étiqueteuse, son rôle est de coller l'étiquette sur les flacons.

#### **b. Conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire se déroule dans le **3<sup>ème</sup> disque**

- Premièrement il faut vérifier le numéro du lot, DDF et DDP pour passer à l'encartonneuse, son rôle est de mettre chaque flacon dans un étui individuel avec les mentions mobiles et la vignette accompagné d'une notice.
- 25 étuis sont conditionnés dans un carton portant le nom du produit, n° de lot, date de fabrication et la date de péremption, ainsi que le nom de la société.
- chaque palette contient 72 cartons, et chaque lot contient 7,5 palettes.

### **III.3. Contrôle de qualité Sulpuren SAIDAL**

Dans cette partie on va présenter les méthodes et matériaux utilisés pour réaliser le contrôle qualité du produit fini Sulpuren SAIDAL. Le médicament suit un processus extrêmement réglementé où le contrôle qualité et le respect des bonnes pratiques de fabrication sont essentiels. Il doit répondre à des normes de qualité nationales et internationales très strictes, et garantir le respect de l'environnement et de sécurité.

#### **III.3.1. Contrôle du produit fini**

##### **III.3.1.1. Contrôle de qualité physicochimique du Sulpuren SAIDAL**

###### **III.3.1.1.1. But**

Le contrôle de qualité physicochimique permet de doser le principe actif et les agents conservateurs dans le produit fini Sulpuren.

**III.3.1.1.2. Appareillages**

Lors des analyses physicochimiques on utilise plusieurs appareils et verreries pour caractérisation :

- pH mètre Mettler Toledo S210 SevenCompact ;
- Densimètre électrique DMA 35 ;
- Spectrophotomètre UV-Visible Perkin Elmer lambda 35 ;
- HPLC WATERS 2695 ;
- Ampoule à décompté ;
- Pipette graduait ;
- Erlenmeyer ;
- Becher ;
- Fiole a jaugé ;
- Pycnomètre.

**III.3.1.1.3. Réactifs**

Beaucoup réactifs ont été utilisés dans nos analyses physicochimiques, on peut citer :

- Acide chlorhydrique 0,05 N ;
- NaOH 0,01 N ;
- Ether Ethylique ;
- Acétonitrile ;
- Méthanol pour HPLC ;
- Eau purifiée ;

#### III.3.1.1.4. Mesure du pH

Les mesures du pH pour Sulpuren sirop ont été mesurées à l'aide d'un pH-mètre du laboratoire de type Mettler Toledo S210.

##### - Mode opératoire

D'abord il faut étalonner le pH-mètre à l'aide des solutions tampons commerciales de pH 1,679 et pH 6,865 et pH 9,180, à 20 °c, puis on prélève un petit volume de l'échantillon suffisamment important pour permettre l'immersion d'électrode de mesure dans un bêcher et on enregistre la valeur de pH lue directement sur l'échelle de l'appareil.

#### III.3.1.1.5. Densité

A l'aide d'un densimètre électrique la densité de Sulpuren sirop doit être mesurer à une température de 20°C.

#### III.3.1.1.6. Contenance des flacons

La contenance des flacons de Sulpuren est déterminée sur 09 flacons, prélevés par hasard du même lot, on mesure le volume de chaque flacon à l'aide d'une éprouvette et on fait calculer la moyenne des 9 flacons.

#### III.3.1.1.7. Identification du principe actif sulpiride par UV-Visible

##### a) Préparation des solutions

- **Solution d'acide chlorhydrique 0,05N** : La solution d'HCl 0,05N est obtenue par dilution d'une solution d'HCl 0,1N à 50 ml dans 100 ml, laquelle est préparée comme suit : Diluez 8,33 ml d'acide chlorhydrique dans l'eau et complétez à 1000 ml avec le même solvant.
- **Solution standard Mère (A)** : Dans une fiole jaugée de 100 ml, on dissout 0,2 g de sulpiride (exactement pesée) dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,05N, on agite jusqu'à dissolution complète puis porter le volume à 100 ml avec le même solvant. On obtient la solution (A)



- **Solution standard de lecture (B)** : On prélève à l'aide d'une pipette jaugée 5 ml de la Solution (A) et on ajoute jusqu'à 100 ml avec de l'eau purifiée. On obtient la solution (B), cette dernière à une durée de vie 1 mois.
- **Solution échantillon** : On prélève à l'aide d'une pipette jaugée 20 ml de Sulpiride soluté buvable et on complète jusqu'à 100 ml avec de l'eau purifiée.

La solution échantillon sera traitées séparément selon la méthode suivante :

- **Extraction liquide-liquide** : Dans une ampoule à décanter, on introduit 20 ml de la solution d'échantillon, puis on ajoute 60 ml d'éther. Le mélange a été bien agité, puis laissé pour un certain moment jusqu'à l'apparition de deux phases. On récupère la phase aqueuse (la phase en bas), et on fait la même chose pour la phase étherique dans le récipient pour faire ultérieurement une extraction des conservateurs (solution F).
- **Dilution** : on prélève 5 ml de la phase aqueuse, cette quantité a été diluée avec de l'eau purifiée jusqu'à 50 ml. On obtient la solution C.
- **Lecture** : On détermine la densité optique de la solution (B) ainsi que celle de la solution (C) par la spectrophotométrie UV visible, au maximum de 291 nm, dans des cellules de quartz de 1 cm d'épaisseur, en utilisant l'eau comme témoin.

#### III.3.1.1.8. Dosage des conservateurs par spectroscopie UV-Visible

##### a. Préparation des solutions

- **Solution d'hydroxyde de sodium 0,01N** : La solution de NaOH 0,01N est obtenue par dilution d'une solution de NaOH 1N à 1 ml dans 100 ml, laquelle est préparée comme suit : on Dissolve 4,0 g d'hydroxyde de sodium dans l'eau et on complète à 100 ml avec le même solvant.
- **Solution standard** : on dissolvé des quantités exactement pesées de 0,1 g d'acide sorbique, 0,08 g de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,02 de parahydroxybenzoate de propyle dans l'eau purifiée et on complète à 100 ml avec le même solvant. De cette façon, on obtient la solution mère (A').

- **Solution diluée (B') :** on prélève 20 ml de solution (A'), et compléter jusqu'à 100 ml avec l'eau purifiée.
- **Solution diluée (C') :** on prélève 20 ml de Solution (B'), et on complète jusqu'à 100 ml avec la solution NaOH 0,01N.
- **Solution standard de lecture (D') :** on prélève 5 ml de Solution (C'), et on complète jusqu'à 50 ml avec la solution NaOH 0,01N.
- **Solution d'essai :** on reprend la solution éthérique la solution (F) récupérée dans l'extraction du principe actif, puis on extrait 3 fois 25 ml de la phase aqueuse dans une fiole de 100 ml et on complète à au trait de jauge avec la solution NaOH à 0,01N. on fait une dilution de 5ml de cette dernière dans 50 ml de NaOH 0,01N, on obtient la solution (F').
- **Lecture :** On détermine la densité optique de la solution (F'), ainsi que celle de la solution (D') au spectrophotométrie dans une cellule de quartz de 1 cm d'épaisseur en utilisant l'NaOH à 0,01N comme blanc. La lecture se fait au maximum de 296 nm pour les parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et au maximum de 256 nm pour l'acide sorbique.

#### III.3.1.1.9. Méthode de dosage par HPLC

La méthode utilisée est la chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC qui permet à la fois l'identification et le dosage de chaque conservateur.

##### a. Préparation des solutions

On prépare Cinq (5) solution différentes : la phase mobile, la solution témoin, la solution A, la solution B et la solution C.

- **Préparation de la phase mobile :** La phase mobile est préparée de 40% v/v de l'acétonitrile et 60% v/v d'eau.
- **Préparation de la solution témoin :** Les solutions étalons sont préparées à partir des matières premières titrées et qui sont conservées dans des conditions adéquats.

- **La solution A :** Dans une fiole de 100 ml, on dissout une prise d'essai exactement pesée, voisine de 25 mg de l'acide sorbique étalon dans 50 ml de la phase mobile, l'ensemble a été mélangé puis complété par le même solvant jusqu'à 100ml.
- **La solution B :** Dans une fiole de 100 ml, on fait dissoudre une prise d'essai exactement pesée voisine de 25 mg de parahydroxybenzoate de méthyle étalon dans 50 ml de la phase mobile, on mélange puis on complète au volume (100ml) avec le même solvant.
- **La solution C :** Dans une fiole de 100 ml, on dissout une prise d'essai exactement pesée voisine de 25 mg de parahydroxybenzoate de propyle étalon dans 50 ml de la phase mobile, et on fait la même chose que les solution récemment expliquées.
- **Préparation de la Solution témoin à injecter :** On prélève 4 ml de la solution A, 4 ml de la solution B, 1 ml de la solution C, et on fait les diluer à 50 ml avec la phase mobile.
- **Préparation de la solution Essai :** on introduit une prise d'essai d'environ 2 g exactement pesée de sirop dans une fiole de 100 ml et on la dilue jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile.

#### b. Préparation de l'équipement HPLC

Avant d'utiliser l'appareil HPLC on doit vérifier les composantes suivantes :

- Installation HPLC waters 2695 ;
- Détecteur 2487 UV ;
- Régulateur de température HEAT/COOLER ;
- La colonne spherisorb 5  $\mu$ m - PU 33127 ;
- Pré colonne type C18 ;
- Température de la colonne  $T^{\circ} = 25^{\circ} \text{C}$  ;

- Débit = 1 ml/min ;
- Détection à 256 nm ;
- Volume d'injection = 20  $\mu$ l ;
- Mode isocratique.

**Tableau 14** : la Séquence d'échantillonnage

Échantillon	Nombre d'injection	Durée d'analyse
Rinçage	1	90
Équilibration	1	30
Standard	5	25
Echantillon	5	25
Rinçage	1	90
Équilibration	1	30
Standard	1	25

### III.3.1.2. Contrôle de qualité microbiologique du Sulpuren SAIDAL

Le but de cette analyse est de contrôler le niveau de la contamination bactérienne et fongique d'un produit non obligatoirement stérile « sirop Sulpuren 0,5 % » par la méthode de dénombrement sur plaque gélosées

#### III.3.1.2.1. Equipement et verreries

Parmi les équipements et les verreries utilisés lors de cette analyse on peut citer :

- Hotte à flux laminaire / bec bensen
- Etuve 30-35 C°
- Etuve 20-25 C°
- Etuve 42-44 C°
- Compteur de colonies
- Bain marie

- Pipette pasteur stériles
- Pipette graduées du 1 ml et 10 ml stériles
- Boite de pétri préalablement gélosée
- Flacons stériles et /ou erlenmeyer stérile de 100 ml
- Gant, bavette, calot
- Désinfectant

#### **III.3.1.2.2. Solution et milieux de culture**

Les solutions et les milieux de cultures sont nécessaires pour l'analyse microbiologique dans notre cas nous somme besoin de :

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7.
- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.
- Milieu Sabouraud dextrose gélosée.
- Milieu liquide de MACCONKEY.
- Milieu gélosé de MACCONKEY.

#### **III.3.1.2.3. Préparation de l'échantillon**

Pour préparer l'échantillon, il est nécessaire de suivre les étapes suivantes :

- Préparer le poste de travaille.
- Mettre les gants bavette et calot.
- Désinfecter les mains gantées(avant chaque manipulation).
- Désinfecter la surface externe des 5 flacons du produit fini.

- Effectuer un mélange moyen a partir des 5 flacons du produit fini environ 5 ml de chaque flacon dans un erlenmeyer stérile (homogénéiser chaque flacon avant utilisation).
- Introduire 10 ml dans un erlenmeyer ou un flacon de 100 ml.
- Ajouter 90 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium ph 7 pour obtenir un rapport de dilution de 1/10.
- Homogénéiser cette solution c'est la solution de travail.

#### III.3.1.2.4. Examen de l'échantillon

##### a. Ensemencement en profondeur

On introduit aseptiquement dans la boîte de pétri 1 ml de la solution au 1/10 pour le dénombrement des germes aérobies totaux et on ajoute 1 ml de la même solution pour le dénombrement des levures et moisissures totale.

On ajoute de (15 à 20) ml du milieu gélosé liquéfié (milieu gélosé au peptone de caséine et de soja) pour le dénombrement des germes aérobie totaux à une température ne dépassant pas les 45 °C.

On ajouter de 15 à 20 ml du milieu gélose liquéfié (milieu sabouraud dextrose gélosée) pour le dénombrement des levures et moisissures totale à une température ne dépassant pas les 45 °C.

Après ceci on doit :

- Homogénéiser avec des mouvements de va et vient et circulaire.
- Laisser les boîtes gélosées sur la paillasse jusqu'à solidification.
- Incrire sur le dos des boîtes gélosées le numéro de lot et la date d'analyse.
- Incuber les boîtes destinées au dénombrement des germes aérobies totaux à 30–35°C pendant 3-5 jours.
- Incuber les boîtes destinées au dénombrement des levures et moisissures totales à 20–25°C pendant 5-7 jours.
- Réaliser toujours le test négatif à la fin d'analyse.

### **b. Ensemencement en surface**

Pour assurer un ensemencement en surface il est indispensable de :

- Ensemencer aseptiquement 0,1 ml de la solution préparée au 1/10 dans une boîte de pétri contenant le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des germes aérobie totaux.
- Ensemencer aseptiquement 0,1 ml de la même solution dans une boîte contenant le milieu sabouraud dextrose gélosé pour le dénombrement des levures et moisissures totales
- Inscrire sur le dos des boîtes gélosées Le numéro de lot, et la date d'analyse.
- Incuber les boîtes destinées au dénombrement des germes aérobies totaux à 30–35°C pendant 3-5 jours.
- Incuber les boîtes destinées au dénombrement des levures et moisissures totales à 20–25°C pendant 5 à 7 jours.
- Réaliser toujours le test négatif à la fin d'analyse.

#### **III.3.1.2.5. Interprétation**

On place les boîtes gélosées aux peptones de caséine et de soja et les boîtes gélosées sabouraud sur le compteur de colonie l'une après l'autre et dénombrer toutes les colonies qui se sont développées.

On prend en considération la moyenne arithmétique des dénombrements des différentes dilutions et on fait calculer le nombre d'unités format colonies par ml de produit. Le produit satisfait à l'essai si le nombre trouvé ne dépasse pas le nombre exigé par le dossier technique.

#### **III.3.1.2.6. Recherche d'Escherichia Coli**

Concernant la recherche d'Escherichia Coli, il est possible d'éviter les malles manipulation en respectant les étapes suivantes :

- Prélever 1 ml du produit à examiner et ensemer dans 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Homogénéiser.
- Incuber 30°C – 35°C pendant 18-24 h.

- Agiter le flacon après cette incubation.
- Transférer 1 ml du contenu dans 100 ml de milieu liquide de MACCONKEY.
- Incuber à 42°C – 44°C pendant 24 à 48 h.
- Effectuer des subcultures sur les boîtes de milieu gélosé de MACCONKEY.
- Incuber 30°C – 35°C pendant 18-72 h.

#### **III.3.1.2.7. Interprétation**


La croissance des colonies indique la présence possible d'E-coli à confirmer par des essais d'identification (appareil VITEK 2 compact 15). Le produit satisfait à l'essai s'il n'y a pas des colonies du type décrit et si les tests biochimiques sont négatifs.

#### **III.3.1.2.8. Spécification**

La qualité microbiologique de Sulpuren soluté buvable 0,5 % doit reprendre aux normes suivantes :

- Germes aérobies totaux :  $\leq 5.10^3$  UFC /ml ;
- Levures et moisissures totales :  $\leq 5.10^2$  UFC / ml ;
- Absence E coli 00 UFC/ml ;





**Chapitre IV**  
**Résultats**  
**et**  
**discussions**

#### IV. Résultats et discussions

Dans ce chapitre, on présente les résultats obtenus par le contrôle qualité de Sulpuren sirop (Sulpiride 0,5 %) du lot testé (SU040220) et leurs interprétations, afin de déterminer leurs conformités par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

##### IV.1. Contrôle en cours de production

Les résultats des analyses physicochimiques pratiquées en cour de production sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 15** : Résultats des analyses physicochimiques pratiquées en cour de production.

Analyses	pH	Densité	Aspect (couleur)
<b>Spécification</b>	[2,50 à 3,20]	[0,98 à 1,20]	Liquide sirupeux, limpide l'égerment ambré avec odeur du citron
<b>Résultats</b>	3,02	1.052	Liquide sirupeux, limpide l'égerment ambré avec odeur du citron

Les résultats qui nous a permet de calculer la densité sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 16** : Représentation des résultats qui nous a permet de calculer la densité.

Masse volumique	Formule de densité	Calcule	Résultat
$\rho_{sirop} = 27,67 \text{ g / cm}^3$ $\rho_{eau} = 27,18 \text{ g / cm}^3$ $\rho_{vide} = 17,88 \text{ g / cm}^3$	$D = \frac{\rho_{sirop} - \rho_{vide}}{\rho_{eau} - \rho_{vide}}$	$D = \frac{27,67 - 17,88}{27,18 - 17,88}$	$D = 1,052$

Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, les résultats d'analyses physicochimiques obtenus en cours de production (du contrôle in process) sont conformes aux normes, par conséquent le procédé de filtration peut être lancé.

## IV.2. Contrôle du produit fini de Sulpuren sirop (0,5%)

### IV.2.1. Contrôle les caractères organoleptiques

Lors du contrôle organoleptique du Sulpuren SAIDAL qui se fait manuellement, les quatre caractères à contrôler sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 17** : Caractères organoleptiques du sirop Sulpuren.

Liquide	Couleur	Odeur	Goût	Conformité
Sirupeux	Limpide, l'égerment ambré	Citron	Doux	Conforme

L'évaluation sensorielle du Sulpuren SAIDAL représente un aspect organoleptique satisfaisant, répondant aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### IV.2.2. Les essais de contrôle

#### IV.2.2.1. Mesure de pH

D'après la pharmacopée européenne, le pH de la solution Sulpuren à analyser doit être compris entre [2,50 - 3,20] à 20°C.

En utilisant un pH mètre, Le pH obtenu de notre échantillon est égal à 3,14. Donc on peut dire que le pH mesuré répond aux normes de conformité.

#### IV.2.2.2. Densité

Selon les normes de la pharmacopée européenne, la densité de la solution Sulpuren à analyser doit être varié dans l'intervalle : [0,98 – 1,20] à 20°C.

À l'aide d'un densimètre la densité a été mesurée, le résultat obtenu de notre échantillon est : 1,0321 g/cm<sup>3</sup>. Donc La densité mesurée répond à l'intervalle de spécification.

#### IV.2.2.3. Contenance des flacons

On choisit aléatoirement 9 flacons du lot puis on détermine leurs volumes à l'aide d'une éprouvette.

Selon la pharmacopée européenne, le volume moyen des flacons doit avoir une valeur comprise entre [175,0 - 185,0 ml]. Les volumes sont mesurés et cités dans le tableau 18 :

**Tableau 18** : Les résultats des volumes mesurés pour chaque flacon.

Flacon 1	Flacon 2	Flacon 3	Flacon 4	Flacon 5	Flacon 6	Flacon 7	Flacon 8	Flacon 9
181,4	180,0	178,2	179,7	180,3	179,5	178,6	180,5	181,8

$$V_{\text{moyen}} = \frac{\sum V_n}{n}$$

$$V_{\text{moyen}} = \frac{181,4 + 180,0 + 178,2 + 179,7 + 180,3 + 179,5 + 178,6 + 180,5 + 181,8}{9}$$

$$V_{\text{moyen}} = 180,0 \text{ ml}$$

Ce résultat signifie que le volume moyen calculé répond aux spécifications de la pharmacopée européenne.

#### IV.2.2.4. Identification du principe actif sulpiride par UV-Visible

Les absorbances mesurées à une longueur d'onde max 291 nm sont récapitulées dans le tableau suivant :

**Tableau 19** : Les résultats de la densité optique mesurée

Témoin	Répétabilité	Moyenne
Standard	0.7171	0.7170
	0.7171	
	0.7170	
Echantillon	0.7098	0.7099
	0.7101	
	0.7098	

#### a. Spécification

La teneur en principe actif dans le Sulpuren sirop doit être comprise entre [0,450-0,550 g/100 ml] de la solution sirop.

#### b. Calcul

la formule permettant de calculer la teneur du principe actif et la suivante :

$$T = \frac{E_1 \cdot PE_{std} \cdot 50}{E_2 \cdot 20}$$

Avec ; T : La teneur en principe actif dans 100 ml de Sulpuren sirop

$E_1$  = La moyenne de la densité optique trouvée pour la solution d'essai

$E_2$  = La moyenne de la densité optique trouvée pour la solution standard de lecture

$PE_{std}$  = prise d'essai standard

Pour notre essai la valeur de teneur T est comme suit :

$$T = \frac{0,7099 \cdot 0,2 \cdot 50}{0,7107 \cdot 20} = 0,4950 \text{ g / 100ml}$$

Les résultats obtenus par la formule récente montrent que la teneur en principe actif mesurée dans la solution de sirop est conforme aux normes.

#### IV.2.2.5. Dosage des conservateurs par HPLC

Cette méthode consiste à doser les conservateurs présents dans les flacons de Sulpuren, les figures 15 et 16 présentent les chromatogrammes obtenus après injection de la solution standard et la solution essai.

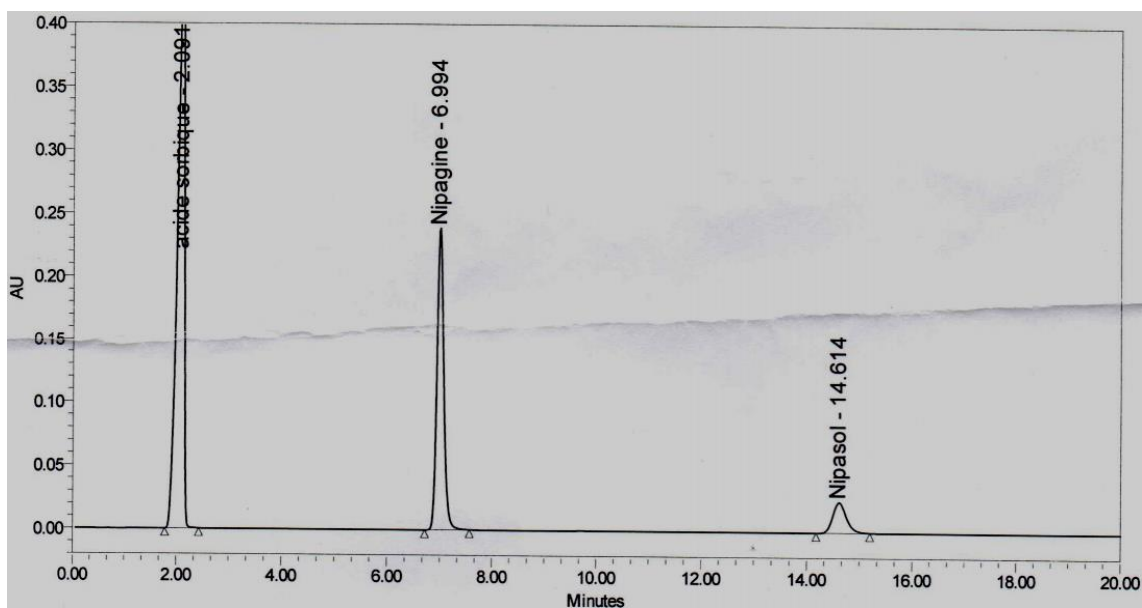


Figure 15 : Chromatogramme de la solution standard.

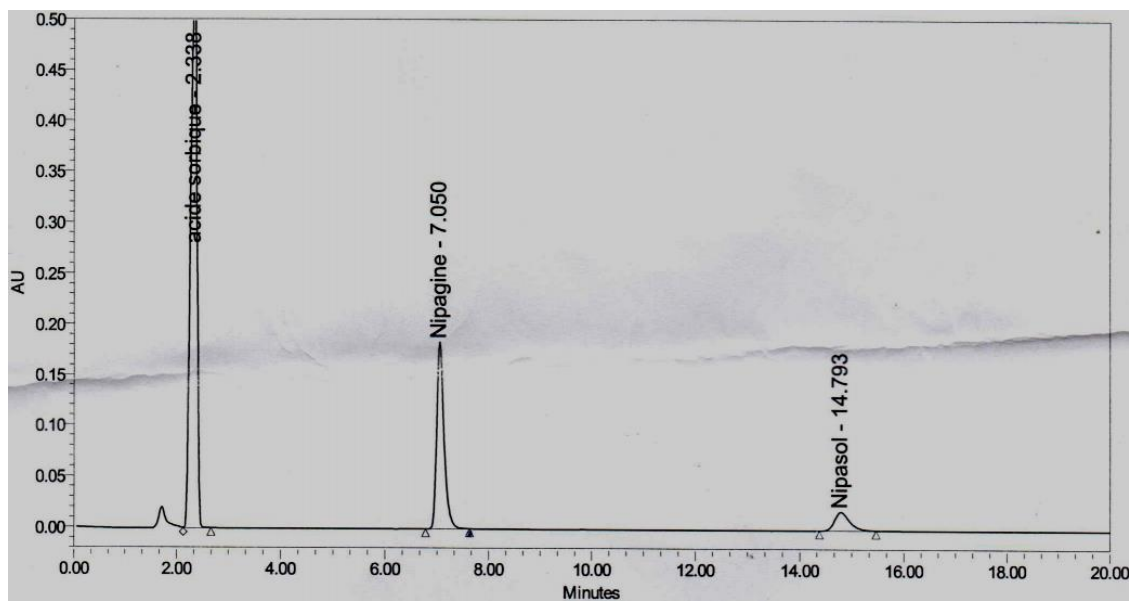


Figure 16 : Chromatogramme de la solution échantillon.

L'analyse de chromatogramme de l'échantillon montre que les 3 pics d'essais des 3 conservateurs avec un temps de rétention ( $T_r$ ) varie entre [ $T_r$  (min) : 2,338 pour l'acide sorbique, 7,050 pour Nipagine, et 14,793 pour Nipasol ]. Ce dernier est très proche au temps de rétention des 3 pics de chromatogramme standard qui varie entre [ $T_r$  (min) : 2,091 pour l'acide sorbique, 6,994 pour Nipagine, et 14,614 pour Nipasol ].

La même chose lorsqu'on compare la taille, et la surface des 3 pics de chromatogramme de l'échantillon par rapport à ceux de chromatogramme standard, les pics ont une taille presque identique, Et ils possèdent également la même surface. Cela signifie la similarité chimique des trois conservateurs.

Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur de chaque conservateur dans le sirop

#### a. Analyse quantitative

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) lors du dosage des conservateurs par HPLC sont rassemblées dans les tableaux suivant :

**Tableau 20** : Détermination des temps de rétention  $T_r$  moyen et des surfaces moyennes pour l'essai et le standard d'acide sorbique.

Répétabilité	Temps de rétention (min)	Temps de rétention moyen	Surface	Surface moyenne
Standard : inj1	2.091		4255180	
Standard : inj2	2.175	2.148	4212724	4232498
Standard : inj3	2.178		4229591	
Essai : inj1	2.137		4557468	
Essai : inj2	2.262	2.246	4600012	4588416
Essai : inj3	2.338		4607768	

**Tableau 21** : Détermination des temps de rétention  $T_r$  moyen et des surfaces moyennes pour l'essai et le standard du Nipagine.

Répétabilité	Temps de rétention (min)	Temps de rétention moyen	Surface	Surface moyenne
Standard : inj1	6.994		2154259	
Standard : inj2	7.031	7.019	2138230	2146399
Standard : inj3	7.032		2146708	
Essai : inj1	7.041		1784134	
Essai : inj2	7.053	7.048	1799188	1795670
Essai : inj3	7.050		1803687	

**Tableau 22** : Détermination des temps de rétention  $T_r$  moyen et des surfaces moyennes pour l'essai et le standard du Nipasol.

Répétabilité	Temps de rétention (min)	Temps de rétention moyen	Surface	Surface moyenne
Standard : inj1	14.614		437891	
Standard : inj2	14.747	14.688	434346	436239
Standard : inj3	14.703		436479	
Essai : inj1	14.823		373967	
Essai : inj2	14.803	14.806	376994	376166
Essai : inj3	14.793		377538	

### b. Spécification

La teneur en acide sorbique et en parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) doit être comprise entre : **0,085 g à 0,110 g** pour **100 ml** de sirop.



La teneur en parahydroxybenzoate de propyle (Nipasol) doit être comprise entre : **0,020 g à 0,045 g pour 100 ml** de sirop

### c. Interprétation

La teneur en acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) et de propyle (Nipasol) du Sulpuren sirop exprimée en g/100ml est donnée par les formule suivantes :

$$T = \frac{Se.Pt.4d.Titre}{St.Pe.50}$$

Avec

*Se* : surface du pic du conservateur à déterminer dans la solution essai

*St* : surface du pic du conservateur étalon

*Pe* : prise d'essai du sirop (mg)

*Pt* : prise d'essai de l'étalon

*d* : Densité du sirop

*Titre* : (99,22 % pour acide sorbique 100,25 % pour Nipagine, et 100,28 % pour Nipasol).

*4 et 1* : volume la Solution témoin à injecter

*50* : volume de la phase mobile d'étalon

### d. Calcul

- **La teneur en acide sorbique :**

$$T = \frac{4588416.0,025.4.1,014.99,22}{4232498.2.50} = 0,1090 \text{ g / 100ml}$$

- **La teneur en parahydroxybenzoate de méthyle :**

$$T = \frac{1795670.0,025.4.1,014.100,25}{2146399.2.50} = 0,0850 \text{ g /100ml}$$

- **La teneur en parahydroxybenzoate de propyle :**

$$T = \frac{376166.0,025.4.1,014.100,28}{436239.2.50} = 0,0219 \text{ g /100ml}$$

Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, La teneur des conservateurs obtenue de l'échantillon est bien conforme aux normes.

### IV.3. Contrôle de qualité microbiologique du Sulpuren SAIDAL

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

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini Sulpuren SAIDAL 0.5 % sont récapitulés dans le tableau suivant :

**Tableau 23 :** Résultats du test microbiologique du Sulpuren sirop.

Test	Spécification	Résultat
<b>Germe aérobie totaux</b>	≤5.103 UFC/ml	00 UFC
<b>Levure et moisissure total</b>	≤5.102 UFC/ml	00 UFC
<b>Escherichia coli</b>	Absence	Absence

D'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, on peut dire que le produit fini, le sirop « Sulpuren SAIDAL 0.5 % » est stérile et ne contient pas de contaminations microbiologiques. Cela signifie que ce produit est conforme et de bonne qualité hygiénique.



**Conclusion**

## Conclusion générale

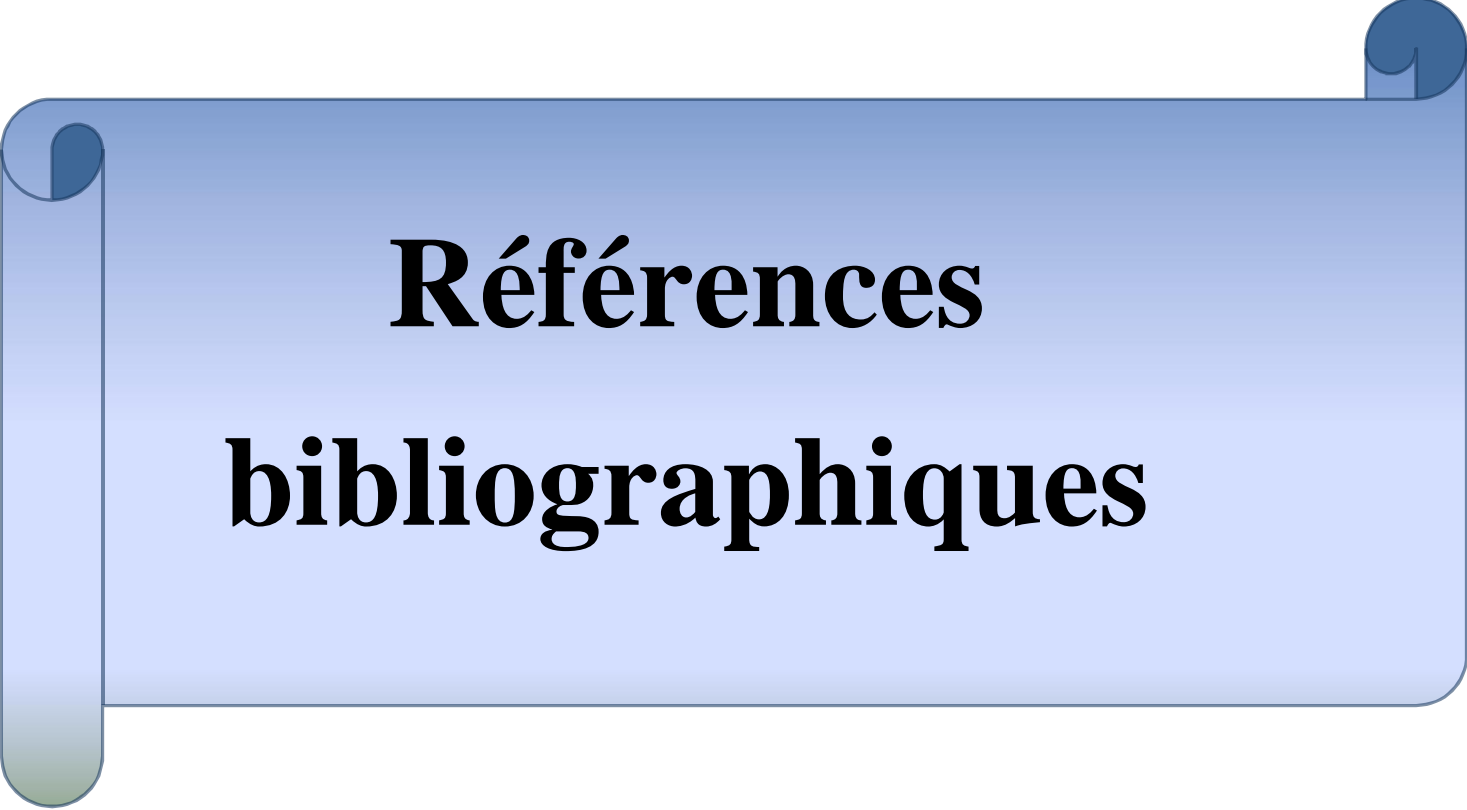
La qualité est un facteur primordial pour les médicaments, car la conformité et la non-conformité de ces derniers est nécessaire avant leur commercialisation. Ainsi, un laboratoire de contrôle de qualité des médicaments doit être bien équipé en appareils indispensables et doté d'une personnel qualifiée, maîtrisant toutes les techniques d'analyses, afin de se prononcer par des résultats précises et fiables, sur la qualité de ces produits.

C'est le cas du produit médicamenteux de notre étude : Sulpuren (solution buvable 180 ml), la fabrication de ce produits que nous avons poursuivis durant notre stage a subie des différentes opérations pour arriver à l'étape finale. Cela nous a permis de s'assurer que ce médicament soit donc conformes aux spécifications décrites dans le dossier technique qui l'accompagne, et répond aux exigences pharmaceutiques internationales. Egalement, tous les tests effectués sur ce médicament sont en parfait accord avec les normes adoptées, ce qui confirme leurs bonnes qualités.

Ainsi que, la réalisation de ce stage professionnel nous a permis :

- d'acquérir et mettre en pratique les compétences techniques nécessaires pour entrer dans la vie professionnelle.
- il a contribué à mettre en accord le projet d'étude et le projet professionnel qui est l'un des éléments contribuant à notre orientation au cours de nos études universitaires.

Il nous a aussi aidé à préparer notre insertion professionnelle par une expérience qui nous a permis de mettre en application, au cours d'un travail bien défini, nos qualités personnelles et nos connaissances acquises à l'université.



# **Références bibliographiques**

### Références bibliographiques

- [1] Académie de Rouen, HPLC Principe et appareillage, janvier 2010 , Récupéré sur biotech rouen: <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9Copyright /©> Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humain.
- [2] ANSM " L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé" Questions/réponses à destination du grand public, Novembre 2014.
- [3] Anthony C. Moffat, M. David Osselton, B. Widdop Clarke's , "Analysis of Drugs and Poisons", 3rd Edition.
- [4] A.Olivier, B.Pascale, M. DALMASSO , " Pharmacie Galénique", éditions Groupe Liaisons SA, Paris 2005.
- [5] Base de données des produits chimiques, Drugs Fut. <https://www.drugfuture.com/synth/syndata.aspx?ID=126015>
- [6] Base de données des produits chimiques ,Reptox organisme québécois responsable de la sécurité et de la santé au travail.
- [7] Base de données des produits ménagers de NLM.
- [8] Base de données DrugBank. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00391>
- [9] Base de données publique des médicaments.<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> / Ministère des Solidarités et de la Santé Dernière mise à jour le 03/03/2020.
- [10] B.Gwenola ,B Jean-Louis , "Méthodes instrumentales d'analyse chimique", Lavoisier, France 2011.
- [11] Centre hospitalier Léon Binet, "Les neuroleptiques", PROVINS 2004.
- [12] CL.Audigié , G.Dupont , F.Zonszain , "Principes des méthodes d'analyse biochimiques, Doin Editeurs, Paris 1995.
- [13] C. Mollard , "Réussir son deug de sciences , studyrama.<https://books.google.dz/books?id=DKCbbrWWTc0C&pg=PA134&dq=spectroscopie+uv+visible+principe&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiB5YWsvNfqAhXJUUIHZedAI8Q6AEwCHoECAQQAg#v=onepage&q&f=false>
- [14] Code de la Santé publique (article L.5111-1).
- [15] Cours d'assurance qualité,Mr KRID,2 éme année Master, 2013.
- [16] Cours d'assurance qualité, Mr ZAABAT,2 éme année Master, 2013.

- [17] Cours de chimie organique, minérale et structurale , "CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC) "[http://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/liens/Jumber/HPLC/Chromatographie\\_en\\_phase\\_liquide.htm](http://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/liens/Jumber/HPLC/Chromatographie_en_phase_liquide.htm)
- [18] Cours de chromatographie liquide, master valorisation des ressources naturelles, Dr BRIERE Thierry, département de chimie université de la réunion.<http://www2.univ-reunion.fr/briere>
- [19] Cours des neuroleptiques, DR J. L. SENON, faculté de médecine, Université de Poitiers 2002- 2003.
- [20] Cours d'étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC: application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma , DR B.Latifa ,Faculté des Sciences de Tunis, Université Tunis El Manar,2013.
- [21] Cours les formes pharmaceutiques, Dr L. Géraldine Pharmacien hospitalier, IFSI 1<sup>o</sup> Année, 2016.
- [22] Cours Méthodes Séparatives , DR HADDADI guemgharh, Licences Sciences Alimentaires.[file:///C:/Users/Alla/Desktop/M%C3%A9moire/Cours\\_HADDADI%20GUEMGHAR%20Hayate\\_M%C3%A9thodes%20S%C3%A9paratives.pdf](file:///C:/Users/Alla/Desktop/M%C3%A9moire/Cours_HADDADI%20GUEMGHAR%20Hayate_M%C3%A9thodes%20S%C3%A9paratives.pdf)
- [23] Cours pharmacologie,DR. LAHOUAL, 3<sup>ème</sup> année LMD toxicologie, 2011.
- [24] Cours Pharmacologie spéciale : Système gastro-intestinal, Dr F. Van Bambeke et Dr P. Tulkens, Université catholique de Louvain Bruxelles Belgique, Faculté de pharmacie et sciences biomédicales, Février 2013.
- [25] C.Pollet, F.Berchot," Les médicaments psychotropes Psychiatrie et Santé mentale", 4<sup>ème</sup> édition, France, mai 2014.
- [26] D.Eckroth, M.Grayson, K.Othmer, & H.Mark, " encyclopedia of chemical technology", Wiley, New York 1978.
- [27] Dossier pharmaceutique SAIDAL (sulpuren®).
- [28] E.Lins, Barros Neto, "Extraction liquide-liquide à deux phases aqueuses",1999 <http://books.google.dz/extraction-liquide-liquide> .
- [29] F.Resplandy, "La lutte contre le mésusage du médicament",les Cahiers de l'ordre national des pharmaciens, No 7, mise à jour 07 novembre 2017.[https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa\\_4080\\_psychotropes.htm](https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4080_psychotropes.htm)
- [30] F.Rouessac, A. Rouessac , Cruché, "ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes" , 6<sup>ème</sup> édition, Dunod, Paris 2004.



- [31] Gerald J. Langley, Ronald Moen, Kevin M. Nolan, Thomas W. Nolan, Clifford L. Norman, Lloyd P. Provost, The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance, JOSSEY-BASS, 2009.
- [32] J. Cardenas, 27 juin 2014.<https://www.doctissimo.fr/>
- [33] L. César Nunes , " L 'Aimant",France.[https://books.google.dz/books?id=3jKOAgAAQBAJ&pg=PA116&dq=RMN+principe&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjersqBiN\\_qAhXVSxUIHU3rCo4QuwUwBH0ECAUQBw#v=onepage&q&f=false](https://books.google.dz/books?id=3jKOAgAAQBAJ&pg=PA116&dq=RMN+principe&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjersqBiN_qAhXVSxUIHU3rCo4QuwUwBH0ECAUQBw#v=onepage&q&f=false)
- [34] Ministère des Solidarités et de la Santé publié le-13.06.16 mise à jour-28.05.18 <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- [35] M. C Ratomponirina, S. Gobaille, Y. Hodé, V. Hechler. "Déplacement de [3H] gammahydroxy-butyrate contraignant par les neuroleptiques benzamide et prochlorpérazine mais pas par d'autres antipsychotiques", Eur J Pharmacol 1994.
- [36] Notice (sulpuren®) saidal.
- [37] Noms de catégorie et système international de numérotation des additifs alimentaires, 1989, p. 1-35.[www.codexalimentarius.net](http://www.codexalimentarius.net)
- [38] Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique, "MEDICAMENTS ESSENTIELS GENERIQUES", Avril 2004.
- [39] P.Juignet, "Les hypnotiques Psychisme", 2011.<https://psychisme.org/Therapeutique/Hypnotiques.html>
- [40] Parlement européen et Conseil de l'Europe concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants, Journal officiel de l'Union européenne, 18 mars 1995,no L 61, p. 1-56.
- [41] Parlement européen et Conseil de l'Europe concernant les critères de pureté spécifiques pour les édulcorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires, Journal officiel de l'Union européenne, 18 juin 2008, no L 158, p. 17-40.
- [42] Présentation de HCl par le centre antipoison de Lille .
- [43] Pharmacopée Européenne 7 ème édition.
- [44] Pharmacopée Européenne, 9 ème edition , 2017.
- [45] Vidal Edition mise à jour 17 mars 2020.<https://www.vidal.fr/Medicament/dogmatil-5454-pharmacocinetique.htm>
- [46] X. Bühlman, " Method for microbiological testing of nonsterile pharmaceuticals", Applied microbiology,1968.

- [47] <https://eurekasante.vidal.fr/>
- [48] <https://www.studyrama.com/vie-etudiante/sante-se-protger/drogues-et-dependances/mais-qu-est-ce-que-les-psychotropes-16105>
- [49] <https://www.ulprospector.com/fr/eu/PersonalCare/Detail/4989/736907/Natrosol-250-H-Pharm-Hydroxyethylcellulose-HEC-Thickener>
- [50] <http://lesaromes.e-monsite.com/pages/i-la-composition-d-un-arome.html>
- [51] <http://www.leem.org/article/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-marche-0>
- [52] <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/188220>
- [53] <http://www.techno-science.net>
- [54] <http://tpe-ethanol.e-monsite.com/pages/principedeladistillation.html>
- [55] [http://www.sciences-enligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi\\_gen/spectro/uv\\_visible/spectr\\_uv\\_vis.htm](http://www.sciences-enligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/uv_visible/spectr_uv_vis.htm) .
- [56] <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/8ModuleL1CSG/4ConfBioPhysique/3PresHTMLbioPHYS/2Figures/2Spectroscopie/2InfraRouge/1InfraRouge.htm>
- [57] <https://www.lachimie.fr/analytique/infrarouge/>
- [58] [http://uel.unisciel.fr/chimie/spectro/spectro\\_ch03/co/apprendre\\_ch3\\_12.html](http://uel.unisciel.fr/chimie/spectro/spectro_ch03/co/apprendre_ch3_12.html)
- [59] <https://www.masterchimie1.universite-paris-saclay.fr/Chromatoweb/theoriechromato2.html>
- [60] <http://www.la chimie.fr/sécurite/BPL.php> .

### Résumé

Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, ce dernier doit présenter des caractéristiques constantes et parfaitement définies.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production et le contrôle physico-chimique et microbiologique de Sulpuren sirop produit par l'unité de production de médicament SAIDAL Constantine, et ce dans le but d'établir la conformité du produit fini Sulpuren sirop (0,5 %) avec la norme de la pharmacopée européenne.

Différentes analyses de contrôle physicochimique ont été réalisées au niveau du laboratoire : plus précisément le dosage du principe actif par UV, et l'identification des conservateurs par HPLC. Les résultats obtenus, de ces tests, permettent de conclure que le produit fini est conforme. Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite sur le produit fini, Les résultats obtenus montrent l'absence de bactéries totales, levures et moisissures ainsi que le germe d'Escherichia Coli, donc conforme aux normes prescrites par la pharmacopée. Le médicament Sulpuren (0,5 %) est considéré de bonne qualité pharmaceutique et propre à la consommation.

### Mots clés

Sulpuren (0,5 %), pharmacopée, SAIDAL, processus, qualité, microbiologique, physicochimique

**Abstract**

A drug is a product not like the others, its composition has curative and preventive properties against diseases, the latter must have constant and perfect defined characteristics.

The objective of this study is to follow the stages of production and the physical chemistry and microbiological control of Sulpuren syrup produced by the unit of drug production SAIDAL Constantine, with the aim of establishing the conformity of the finished Sulpuren product. syrup (0.5%) with the standard of the European Pharmacopoeia.

Various physical chemistry control analyzes were carried out at the laboratory level: more precisely, the determination of the active ingredient by UV, and the identification of preservatives by HPLC. The results obtained from these tests allow the conclusion that the finished product conforms. In addition, the microbiological analysis was carried out on the finished product. The results obtained show the absence of total bacteria, yeasts and molds as well as the germ of Escherichia Coli, therefore complying with the standards prescribed by the pharmacopoeia. The drug Sulpuren (0.5%) is considered to be of good pharmaceutical quality and suitable for consumption.

**Keywords**

Sulpuren (0.5%), pharmacopoeia, SAIDAL, process, quality, microbiological, physicochemical

## ملخص

الدواء هو منتج لا يشبه أي منتج آخر نظرا لتركيبته و خصائصه العلاجية والوقائية ضد الأمراض ،لذا يجب أن يتمتع بخصائص ثابتة ومحددة.

الهدف من هذه الدراسة هو متابعة مراحل الإنتاج والمراقبة الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية لشراب سولبيران الذي تنتجه وحدة إنتاج الدواء صيدال قسنطينة، بهدف إثبات مطابقة المنتج النهائي سولبيران 0,5 % مع معايير دستور الدواء الأوروبي.

أجريت تحاليل فيزيوكيميائية مختلفة في مختبر صيدال، بالنظر إلى النتائج التي تم الحصول عليها من هذه الأختبارات تسمح لنا باستنتاج أن المنتج النهائي يتوافق مع المعايير

بالإضافة إلى ذلك ، تم ايضا إجراء التحليل الميكروبيولوجي على المنتج النهائي ، وأظهرت النتائج عدم وجود بكتيريا وخمائر وعفن بالإضافة إلى جرثومة اشريشيا كولي وبالتالي الامتثال للمعايير المنصوص عليها في دستور الأدوية. يعتبر عقار سولبيران 0,5 % ذو جودة دوائية جيدة ومناسب للاستهلاك.

## كلمات مفتاحية

سولبيران (0.5%) ، دستور الأدوية ، صيدال ، عملية ، جودة ، ميكروبيولوجية ، فيزيائية كيميائية

**Noms et Prénoms :** BRIOUAT Ikram

**Thème :** Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop «Sulpuren»

**Résumé :**

Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, ce dernier doit présenter des caractéristiques constantes et parfaitement définies.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production et le contrôle physicochimique et microbiologique de Sulpuren sirop produit par l'unité de production de médicament SAIDAL Constantine, et ce dans le but d'établir la conformité du produit fini Sulpuren sirop (0,5 %) avec la norme de la pharmacopée européenne.

Différentes analyses de contrôle physicochimique ont été réalisées au niveau du laboratoire : plus précisément le dosage du principe actif par UV, et l'identification des conservateurs par HPLC. Les résultats obtenus, de ces tests, permettent de conclure que le produit fini est conforme. Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite sur le produit fini,

Les résultats obtenus montrent l'absence de bactéries totales, levures et moisissures ainsi que le germe d'Escherichia Coli, donc conforme aux normes prescrites par la pharmacopée. Le médicament Sulpuren (0,5 %) est considéré de bonne qualité pharmaceutique et propre à la consommation.

**Mot clés :** Sulpuren (0,5 %), pharmacopée, SAIDAL, processus, qualité, microbiologique, physicochimique

**Laboratoires :** SAIDAL groupe Constantine .

**Président du jury :** Pr KACEM Chaouche. (UFMC1)

**Rapporteur :** Dr DINAR Karim. (UFMC1)

**Examinatrice :** Dr BENCHIHEUB Meriem. (UFMC1)