

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

UNIVERSITE 08 MAI 45 GUELMA

Faculté des mathématiques, de l'informatique et des sciences de la matière
Département des sciences de la matière

Mémoire de fin d'études MasterII



Spécialité : Chimie Physique

Présentée Par : M^{elle} **GHELLAB Amina**

M^{elle} **BERKANI Manel**

Contrôle qualité physico-chimique de « Salbutamol Sidal® 2mg/5ml »
sirop produit par du Groupe SAIDAL-2-Constantine

Sous la Direction de :

D^r. LARGETE Leila

Juin 2022



Dédicace

Avant tout, louanges et remerciements à Dieu, à lui appartient tout le mérite.

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes sœurs Bouchra, Malak,

A mon seul frère Samir et sa femme Amna.

A mes princesses Razan, fraza, et mon prince Nidal.

A mes amis ; Iman, Nahla, Wissam, Hanan, Khaoula.

A mon meilleur ami Islam.

A ma Binôme Manel.

Et à la fin, remerciez-Moi, puis Moi, puis Moi.



GHELLAB AMINA



Dédicace

*Je dédie ce travail a mes très chères parents,
A toi Maman, la fleur de ma vie, symbole de tendresse
et de persévérance.*

*A toi Papa, qui m'a toujours encouragée et poussée à
terminer mes études.*

*A ma sœur Yasmine et mon frère Yahya, pour leurs
soutiens.*

A ma princesse Djouhaina, et mon prince Youssef.

A mes meilleures amies :

Fadila (Bicha), Nahla, Imane, Sara

A ma binôme : Amina.

A tous les enseignants de chimie en général.

*A toute ma famille grande et petite et enfin à mon
gronde père et*

*Grande mère paternelle et mes tentes Fatiha , Nawel ,
Akila.*

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

MANEL BERKANI

Remerciements

Nos premiers remerciements à DIEU qui nous a accompagnés tout au long de notre parcours d'étude.

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrante Mme. **LARGÈTE Leïla**, pour ses conseils, sa confiance, sa patience, car elle a toujours été à notre écoute et très disponible tout au long de la période de réalisation de ce mémoire.*

Je désire aussi remercier les professeurs de SAIDAL, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires, ainsi que tout le personnel du département de chimie industrielle.

*Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité Saidal (constantine-2) et particulièrement : Madame **Z-Slama** le **DRH** de l'entreprise Saidal et Mme **Nasri Soria***

*Aussi, je remercie **M. MAADADI badre**, notre tuteur de stage qui nous a formé et accompagné tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience et de pédagogie. Enfin, je remercie l'ensemble des employés et des chimistes et techniciens de laboratoire des matières et d'analyse spécial et tout travailleur de laboratoire SAIDAL pour les conseils et l'information qu'ils ont pu me prodiguer au cours de ce stage*

*Un grand remerciement à Mme **Chebli lamia** Responsable du laboratoire contrôle qualité, pour avoir nous acceptés au sein du laboratoire et pour la confiance que vous nous accordez, à L'équipe de laboratoire et de production en tête **Ramzi, Badro, Chamso, Nacer, Ibrahim, Nadji, Rached, Magda, saïf.***

Nous tenons grand merci à tous les personnels de l'entreprise

Nous exprimons aussi nos remerciements aux membres du jury d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à exprimer notre grand respect à eux.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre tutrice

*Messieurs **KAdRI Mekî** pour le temps qu'il nous a consacré, ses conseils et son suivi.*

Pour finir, Un grand merci et spécial au Mme Leïla Largate Nous lui souhaitons plus d'éclat et de succès.

Merci à tous

Résumé

Un médicament est un produit de consommation pas comme les autres, qui joue un rôle face à une maladie. Il doit répondre à cinq critères fondamentaux ; pureté, qualité, efficacité, identité et sûreté. Ce dernier ne peut être mis sur marché qu'après avoir subi un processus rigoureux de contrôle qualité de la matière première jusqu'au produit fini et même le conditionnement de celui-ci, on se référant aux standardisations mondiales.

Le présent travail a pour objectif de décrire le contrôle qualité physico-chimique du SALBUTAMOL S Vidal ®2mg/5mL (sirop) produit et commercialisé par l'unité SAIDAL Constantine, afin d'établir sa conformité aux normes internationales qui régissent la production et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain. Pour ce faire, les principes actifs ont été analysés par plusieurs méthodes analytiques et spectroscopiques : UV, IR, HPLC.

Toutes les substances testées ont donné des résultats conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

En conclusion, le médicament générique **SALBUTAMOL ®2mg/5mL** produit et analysé au niveau du laboratoire de SAIDAL Constantine est de bonne qualité physico-chimique répond aux exigences internationales dans le domaine.

Mots clé :

Contrôle qualité, SALBUTAMOL ®2mg/5mL, sirop, principe actif, pharmacopée 9^{ème}

Abstract

A drug is a consumer product like no other, which plays a role in the treatment of a disease. It must meet five fundamental criteria: purity, quality, effectiveness, identity and safety. The latter can be put on the market only after having undergone a rigorous process of quality control from the raw material to the finished product and even the packaging of the latter, with reference to world standards.

The present work aims to describe the physico-chemical quality control of SALBUTAMOL S Vidal ®2mg/5mL (syrup) produced and marketed by the unit SAIDAL Constantine, in order

to establish its compliance with international standards governing the production and marketing of pharmaceutical products for human use. To do this, the active ingredients were analyzed by several analytical and spectroscopic methods: UV, IR, HPLC.

All the tested substances gave results in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition.

In conclusion, the generic drug **SALBUTAMOL ®2mg/5mL** produced and analyzed at the laboratory level of SAIDAL Constantine is of good physicochemical quality meets the international requirements in the field.

ملخص

الدواء منتج استهلاكي لا مثيل له ، يلعب دوراً في مواجهة المرض .يجب أن تستوفي خمسة معايير أساسية ؛ النقاء والجودة والفعالية والهوية والسلامة .لا يمكن طرح هذا الأخير في السوق إلا بعد الخضوع لعملية مراقبة جودة صارمة من المواد الخام إلى المنتج النهائي وحتى عبوته ، مع الإشارة إلى المعايير العالمية.

الغرض من هذا العمل هو وصف مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية لـ **SALBUTAMOL S Vidal ®2mg / 5mL** (شراب) الذي تنتجه وحدة صيدال بقسنطينة وتسوقه ، من أجل إثبات امتثالها للمعايير الدولية التي تحكم إنتاج وتسويق المنتجات الصيدلانية للاستخدام البشري .للقيام بذلك ، تم تحليل المكونات النشطة بعدة طرق تحليلية وطيفية :الأشعة فوق البنفسجية ، الأشعة تحت الحمراء ، HPLC.

أعطت جميع المواد المختبرة نتائج وفقاً لمعايير الإصدار التاسع من دستور الأدوية الأوروبي.

في الختام ، فإن المنتج **SALBUTAMOL®2mg / 5mL** المحلل على مستوى معمل صيدال قسنطينة ذو جودة فيزيائية-كيميائية جيدة يلبي المتطلبات الدولية في هذا المجال.

الكلمات الدالة:

مراقبة الجودة، سالبوتامول 2 مجم / 5 مل ، شراب ، المادة الفعالة ، دستور الأدوية التاسع

Sommaire

<i>Sommaire</i>	
<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<i>Listes des figures.....</i>	
<i>Liste des tableaux.....</i>	
<i>Liste des schémas.....</i>	
<i>Liste des abréviations.....</i>	
<i>Introduction Générale.....</i>	<i>1</i>
<i>Chapitre I : Etude bibliographique</i>	
<i>I.1. Introduction</i>	<i>3</i>
<i>I.2. Présentation du groupe SAIDAL.....</i>	<i>3</i>
<i>I.3. Organisation.....</i>	<i>4</i>
<i>I.3.1. La direction générale du groupe.....</i>	<i>4</i>
<i>I.3.2. Les sites de production.....</i>	<i>4</i>
<i>I.3.3. Présentation de l'unité de Constantine 1</i>	<i>8</i>
<i>I.4. Le Médicament.....</i>	<i>8</i>
<i>I.4.1. Définition.....</i>	<i>8</i>
<i>I.5. Composition d'un médicament.....</i>	<i>9</i>
<i>I.5.1. Le P.A.....</i>	<i>9</i>
<i>I.5.2. Excipient.....</i>	<i>9</i>
<i>I.6. Les type des médicaments.....</i>	<i>11</i>
<i>I.6.1. Médicaments princeps.....</i>	<i>11</i>
<i>I.6.2. Médicaments générique</i>	<i>11</i>
<i>I.7. La différence entre le princeps et le générique.....</i>	<i>11</i>
<i>I.8. Les formes pharmaceutiques des médicaments.....</i>	<i>12</i>
<i>I.8.1. Les formes solides.....</i>	<i>12</i>
<i>I.8.1.1 Les comprimés.....</i>	<i>13</i>

Sommaire

I.8.1.2. Les capsules (les gélules).....	13
I.8.1.3. Les dragées.....	13
I.8.1.4. Les poudres.....	13
I.8.2. Les formes semi-solides.....	14
I.8.2.1. Pommade.....	14
I.8.2.2. Crèmes.....	14
I.8.3. Les formes liquides.....	15
I.8.3.1. Les différentes formes galéniques liquides.....	15
I.9. Les voies d'administration des médicaments.....	18
I.9.1. La voie orale ou buccale.....	18
I.9.2. Voie parentérale ou voie injectable	19
I.9.3. Les voies transmuqueuses.....	19
I.9.4. La voie pulmonaire.....	19
I.9.5. La voie cutanée et percutanée.....	20
I.10. Procédé de fabrication d'un sirop.....	20
I.10.1. Introduction.....	20
I.10.2. Les étapes de fabrication d'un sirop.....	21
I.10.3. La réception de la MP et AC.....	22
I.10.4. Ordonnancement.....	23
I.10.5. La pesée.....	24
I.10.4. Formulation (préparation du mélange	24
I.10.4.1. Filtration.....	25
I.10.5. Remplissage.....	25
I.10.6. Conditionnement.....	25
Chapitre II : Contrôle de Qualité	

Sommaire

II.1. Introduction.....	27
II.2 La <u>q</u> ualité.....	27
II.3. Contrôle <u>q</u> ualité	27
II.3.1. Le but de contrôle de <u>q</u> ualité.....	28
II.3.2. Types de contrôle <u>q</u> ualité	28
II.3.2.1. Contrôle physico-chimique.....	29
II.3.2.2. Contrôle microbiologique.....	29
II.4. Assurance de la <u>q</u> ualité.....	30
II.5. Références de la <u>q</u> ualité d'un médicament.....	32
II.5.1. Norme « ISO 9001 ».....	32
II.5.2. Pharmacopée européenne.....	32
II.5.3. L'Autorisation de mise sur le marché (AMM)	32
II.5.4. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).....	32
II.5.5. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	33
II.6. Les Méthodes d'analyses spectrales du contrôle physico chimique.....	33
II.6.1. Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695).....	33
II.6.2. Spectrophotomètre UV visible (Perkin Elmer).....	34
II.6.3. Spectrophotomètre Infrarouge IR.....	36
Chapitre III : Présentation du Générique Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml	
III.1. Présentation du médicament « Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml ».	38
III.1.1. Prise en charge de l'asthme : Aspect physiopathologique.....	38
III.1.2. Mode et voie d'administration.....	40
III.1.3. Effets thérapeutiques de SALBUTAMOL.....	40
II.1.4. Identification du Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml	40
III.1.4.1. La Composition du produit	42

Sommaire

III.1.4.2. Principe actif de SALBUTAMOL.....	43
III.1.4.2.1. Définition.....	43
III.1.4.3. Les excipients de SALBUTAMOL.....	44
III.1.4.3.1. Saccharose	44
III.1.4.3.2. Ethanol.....	44
III.1.4.3.3. Acide citrique monohydrate.....	45
III.1.4.3.4. Rouge Azorubine (carmoisine E122).....	45
III.1.4.3.5. Méthylparabène.....	46
III.1.4.3.6. Éthylparabène.....	46
III.1.4.3.7. Essence de cerise (Aromes)	47
III.1.5. La Solubilité et la perméabilité de salbutamol en fonction du pH	47
III.1.6. La Stabilité de la molécule de salbutamol.....	48
Partie Pratique	
Chapitre IV : Matériels et Méthodes	
IV. Matériels et Méthodes.....	51
IV.1. Matériels et Matières Premières.....	51
IV. 2. Méthodes.....	53
IV.2.1. Procédé de fabrication du Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml.....	53
IV.2.1.1. Vérification de la conformité des matières premières.....	53
I.2.1.2. Ordonnancement.....	53
IV.2.1.3. La pesée.....	53
IV.2.1.4. Préparation du Salbutamol SAIDAL.....	54
IV.2.1.5. La Filtration.....	55
IV.2.1.6. Conditionnement.....	56
IV. 2. Processus de purification de l'eau purifié	58

Sommaire

IV.2.1. Le prétraitement.....	58
IV.2.2. Le traitement	58
IV.2.3. La distribution	59
IV.3. Contrôle de qualité physico-chimique	59
IV.3.1. Analyse de l'eau purifiée.....	60
IV.3.2. Identification de la matière première PA par Spectroscopies IR et HPLC.....	63
IV.3.2.1. Principe actif (SALBUTAMOL sulfate)	63
IV.3.2.2. Dosage du principe actif par spectrophotométrie IR.....	63
IV.3.2.3. Dosage du principe actif par HPLC.....	64
IV.3.3. Analyse du produit fini.....	66
IV.3.3.1. Analyses primaires.....	66
IV.3.3.2. Dosage des conservateurs par UV-visible.....	66
Chapitre V : Résultat & discussion.	
V. Résultats et discussion.....	68
V.1. Contrôle qualité physico-chimique.....	68
V.1.1. Analyse de l'eau purifiée.....	68
V.1.1.1. Aspect.....	68
V.1.1.2. Conductivité.....	68
V.1.1.3. Substances oxydables (réaction colorimétrique).....	68
V.1.1.4. Nitrate (test semi-quantitatif).....	69
V.1.2. Matière première (desparabènes).....	71
V.1.2.1. Identification de la matière première (SALBUTAMOL sulfate) par IR.....	72
V.1.3. Analyse du produit fini SALBUTAMOL [®] mg/5mL.....	74
V.1.3.1. Analyses primaires.....	74

Sommaire

<i>V.1.3.2 Identification et dosage du principe actif par HPLC.....</i>	<i>75</i>
<i>V.1.3.3. Identification et dosage des conservateurs par UV-visible.....</i>	<i>78</i>
<i>Conclusion générale.....</i>	<i>81</i>
<i>Références Bibliographiques.....</i>	<i>83</i>
<i>Annexes.....</i>	

Liste des figures

N°	figures	Page
Figure 1	Logo du groupe SAIDAL.	5
Figure 2	Répartition géographique des unités SAIDAL.	7
Figure 3	Site de production de Constantine-1 unité d'Insuline.	9
Figure 4	Site de production SAIDAL- Constantine 2	10
Figure 5	Compte-gouttes avec pipette.	18
Figure 6	Flacon d'une suspension buvable	19
Figure 7	Flacon d'un sirop.	20
Figure 8	Etiquette en instance d'analyse.	24
Figure 9	Etiquette conforme.	24
Figure 10	Etiquette non conforme.	25
Figure 11	Zone de stockage des MP et AC- SAIDAL- Constantine 2	25
Figure 12	Laboratoire physico-chimique- SAIDAL- Constantine 2	32
Figure 13	Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.	37
Figure 14	Appareil HPLC de type Waters 2695 alliance	37
Figure 15	principe du spectrophotomètre UV-visible	38
Figure 16	Spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer (Dotmed)	38
Figure 17	Spectrophotomètre Infrarouge IR	39
Figure 18	Asthme et ses causes	42
Figure 19	Solution buvable Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml.	45
Figure 20	Énantiomère R du salbutamol (en haut) et S-salbutamol (en bas)	46
Figure 21	Structure chimique de saccharose	48
Figure 22	Structure chimique de l'acide citrique monohydrate.	49
Figure 23	Structure chimique de rouge Azorubine.	50
Figure 24	Structure chimique de Méthylparabène.	50
Figure 25	Structure chimique d'Éthyle parabène.	51
Figure 26	Localisation de SAIDAL-2-Constantine	56
Figure 27	Flacons de remplissage vides.	61
Figure 28	Ligne de remplissage et de sertissage.	61
Figure 29	L'étiquetage du flacon.	62
Figure 30	La mise en étui.	62
Figure 31	Stockage de produit fini- SAIDAL	63

<i>Figure 32</i>	<i>pH mètre METTLER TOLEDO</i>	<i>65</i>
<i>Figure 33</i>	<i>Conductimètre Sevencompact METTLER TOLEDO</i>	<i>66</i>
<i>Figure 34</i>	<i>Test des substances oxydables dans l'eau purifiée</i>	<i>75</i>
<i>Figure 35</i>	<i>Test de nitrate dans l'eau purifiée.</i>	<i>75</i>
<i>Figure 36</i>	<i>Spectre IR du SALBUTAMOL sulfate (matière première).</i>	<i>79</i>
<i>Figure 37</i>	<i>Aire du pic correspondant au SALBUTAMOL sulfate dans la solution à examiner.</i>	<i>81</i>
<i>Figure 38</i>	<i>Aire du pic correspondant au SALBUTAMOL sulfate dans la solution standard.</i>	<i>82</i>
<i>Figure 39</i>	<i>Spectre UV-visible des conservateurs en produit fini</i>	<i>86</i>

Liste des tableaux

N°	Tableaux	Page
Tableau 01	Composition qualitative de la spécialité de référence.	46
Tableau 02	Identification de principe actif sulfate de SALBUTAMOL	47
Tableau 03	Fractions des formes du salbutamol en fonction du pH.	52
Tableau 04	Réactifs et Appareillages utilisé	56
Tableau 05	Mode opératoire pour l'identification et le dosage des conservateurs par HPLC	69
Tableau 06	Le mode gradient des conditions d'utilisation de HPLC.	70
Tableau 07	Séquence d'échantillonnage.	70
Tableau 08	Mode opératoire pour l'identification et le dosage des conservateurs par UV-visible.	72
Tableau 09	Analyses physicochimiques de l'eau purifiée.	76
Tableau 10	Résultats des différents caractères de méthyle parabène (A) et le méthyle parabène (B).	77
Tableau 11	Analyses des caractères organoleptiques, du pH et de la densité du produit fini.	80
Tableau 12	Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour l'essai le standard.	83
Tableau 13	Absorbances du standard et des conservateurs par UV-Vis.	85

Liste des Schémas

N°	Schémas	Page
Schéma 01	Les différentes formes pharmaceutiques du médicament.	14
Schéma 02	Les étapes de fabrication d'un sirop.	25
Schéma 03	Traitement médicamenteux de l'asthme	44
Schéma 04	La micro-ionisation du salbutamol. $pK_{a1} = 9,22$, $pK_{a2} = 10,22$	51
Schéma 05	Structures du salbutamol et de ses composés après la dégradation	53
Schéma 06	Oxydation du salbutamol en fonction du pH	54
Schéma 07	Procédé de purification de l'eau.	64
Schéma 08	Préparation du témoin.	67
Schéma 09	Préparation de la solution d'essai	68

Liste d'abréviation

•	Registered trademark (une marque déposée ou marque enregistrée).
AC	Article de Conditionnement.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
BP	Pharmacopée britannique.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication.
BPL	Bonnes Pratiques De Laboratoire.
CIP	Contrôle In Proces.
CA	Contrôle de qualité.
DDF	Date de Fabrication.
DDP	Date de Péréemption.
EP	Eau purifiée
GDS	Gestion des stocks
#AS	Haute autorité de la santé
#PLC	High Performance Liquid Chromatography.
IM	Intra- Musculaire.
ISO	Organisation International de Standardisation.
IUPAC:	International Union of Pure and Applied Chemistry
IV	Intra-Veineuse.
L'usp-NF	United states pharmacopeia-National formulary.
Mili-Q	Eau ultra pure.
MP	Matière Première.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
P.A	Principe actif.
pH	Potentiel Hydrogène.
Ph.Eur	Pharmacopée Européenne.
PPI	Eau Pour Préparation Injectable.
SC	Sous- Cutanée.
SS	Salbutamol Sulfate.
ucc	Centre de distribution Centre.
uce	Centre de distribution Est.

<i>uco</i>	<i>Centre de distribution Ouest</i>
<i>usp</i>	<i>united states pharmacopeia.</i>
<i>uv</i>	<i>ultraviolet.</i>



INTRODUCTION

GENERALE



Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers[1].

Les produits pharmaceutiques indépendamment de leur forme galénique, leur processus de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité de produit.

L'industrie pharmaceutique, doit élaborer leurs productions dans des circonstances garantissant leur sécurité et leur qualité, et de les répandre mondialement où ils peuvent contribuer à la santé des êtres humains. L'assurance de la qualité apposée à la conception des médicaments et assurée particulièrement la bonne coordination des activités de production et de contrôle est indispensable, pour que le consommateur reçoive des médicaments approuvés aux normes. De ce fait, le rôle des laboratoires de contrôle de la qualité est de valider, par des essais adéquats, que les médicaments concordent aux normes de qualité demandées, le rôle des bons procédés de fabrication est d'acheminer des produits pharmaceutiques. La fiabilité de la qualité des médicaments et de leur concordance aux revendications légitimes est un point essentiel pour leur productivité pharmaceutique. Ces conditions complémentaires (Qualité, Efficacité et Assurance) peuvent durement être séparées et éclairent la qualité, au sens large du terme. Des contrôles sont destinés à des matières variées telles que : les matières premières entrant dans l'ensemble du produit, le produit en cours de fabrication, produit fini, etc. Ces examens doivent être vérifiés ou appropriés aux normes qui sont évoquées dans les pharmacopées.

En Algérie, c'est principalement la société SAIDAL qui occupe la place la plus importante dans le marché des médicaments en Afrique du nord en raison de ses potentiels humains et moyens matériels importants [2].

Le travail proposé dans le cadre du mémoire de fin d'étude (master) est une description des activités effectuées lors d'un stage pratique durant la période pratique mars – mai de l'année en cours dans l'unité de fabrication Salbutamol-SAIDAL à Constantine. Il s'agit de décrire le processus de fabrication du médicament et de porter les analyses du contrôle qualité des matières premières et médicament final en se référant aux normes internationales.

Le Salbutamol-SAIDAL®2 en sirop de mg/5 ml classé comme un bronchodilatateur et antiasthmatique.

Après une introduction, le contenu du mémoire présenté est scindé en deux parties:

↳ Le premier chapitre de la première partie est réservé à une présentation générale sur SAIDAL, généralités sur les médicaments ainsi que les suppositoires et leurs processus de fabrication.

Le deuxième chapitre est consacré au contrôle qualité effectué pendant les différentes étapes de conception du médicament étudié. Et enfin le troisième chapitre donne des généralités sur le médicament générique ayant fait l'objet de notre travail.

↳ La deuxième partie concerne la partie pratique, elle est constituée de deux chapitres : Le premier chapitre, on s'est focalisé sur le matériel et les méthodes utilisés lors de ce travail, alors que le deuxième est réservé aux résultats obtenus et discussion, où les résultats des analyses obtenus ont été comparés aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (2017).

Enfin nous terminons par une conclusion.



CHAPITRE I

Etude

bibliographique



I.1.Introduction

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un outil réglementaire et normatif permettant d'assurer la qualité de ses produits : les bonnes pratiques de fabrication, c'est un système d'assurance de la qualité obligatoire établie par la commission Européenne en 1992 afin de fabriquer et de contrôler les médicaments selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade.

Le groupe pharmaceutique SAIDAL s'active par tradition à améliorer son image civique à travers la recherche permanente du bien-être de la population dont les besoins et, les exigences.

I.2.Présentation de groupe SAIDAL

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens ; 80 % du capital sont détenus par l'état et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la bourse à des investisseurs institutionnels. Organisé en groupe industriel, elle a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.

Le groupe a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics[1].



Figure 01.Logo du groupe SAIDAL.

I.3. Organisation

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC.

I.3.1. La direction générale du groupe

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

- ↪ Direction de la Gestion des Programmes.
- ↪ Direction de l'Audit Interne.
- ↪ Direction de la Stratégie et de l'Organisation.
- ↪ Direction du Marketing et des Ventes.
- ↪ Centre de Recherche et Développement.
- ↪ Centre de la Bioéquivalence.
- ↪ Direction des Achats.
- ↪ Direction de l'Assurance Qualité.
- ↪ Direction des Affaires Pharmaceutiques.
- ↪ Direction des Systèmes d'Information.
- ↪ Direction des Finances et de la Comptabilité.
- ↪ Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux.
- ↪ Direction de la Communication.
- ↪ Direction des opérations.
- ↪ Direction du Développement Industriel.
- ↪ Direction des Ressources Humaines.
- ↪ Direction Juridique.

I.3.2. Les sites de production

SAIDAL compte 08 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités Ventes :

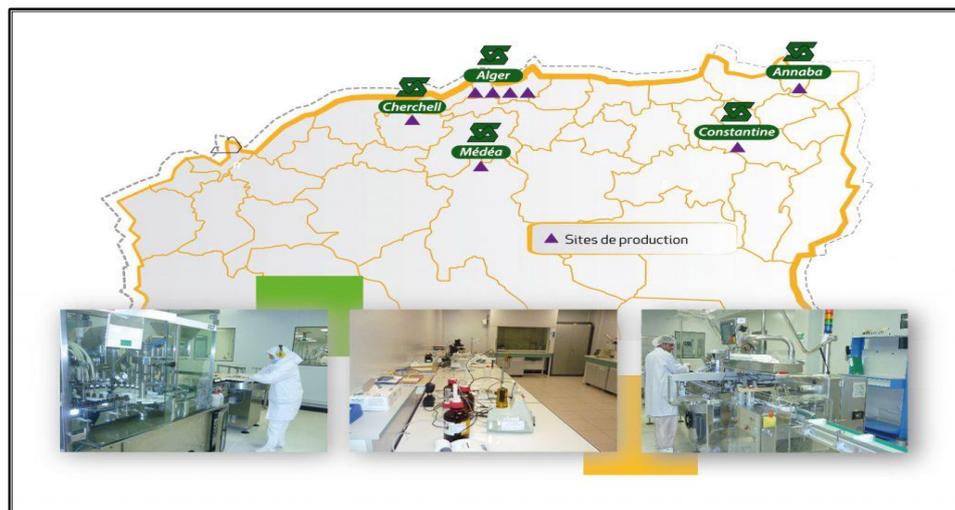


Figure 02. Répartition géographique des unités SAIDAL.

✚ Site de production d'Annaba

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

✚ Site de production de Dar El Beida

Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirops, solutions, comprimés et pommades).

✚ Site de production d'El Harrach

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et pommades.

✚ Site de production de Cherchell

Composé de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

✚ Site de production de Batna

Spécialisé dans la production des suppositoires avec une capacité de production de 3 millions d'unités de vente par ans.

✚ Le site de production de Médéa

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

✚ Site de production Gué de Constantine GDC

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité [3].

Ce site dispose :

- ✓ Des ateliers de fabrication des formes galéniques sèche.
 - Atelier de fabrication des suppositoires.
 - Atelier de fabrication des gélules et des comprimés médicament (Non obligatoirement stérile).
- ✓ Et des ateliers de fabrication des formes galéniques liquides.
 - Atelier des solutés massifs poches médicament (obligatoirement stérile).
 - Atelier de fabrication des ampoules buvables médicament (Non obligatoirement stérile).

✚ Site de production de Constantine-unité d'Insuline

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



Figure 03. Site de production de Constantine-1 unité d'Insuline.

I.3.2. Les centres de distribution

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national, ils sont au nombre.

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

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

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

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

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

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

I.3.3. Présentation de l'unité de Constantine 1

L'Usine de Constantine 1 du groupe SAIDAL située dans la zone industrielle (Palma), a été auparavant transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'ENCOPHARM en date de 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des médicaments sous formes liquides [2].



Figure 04.Site de production SAIDAL- Constantine 2.

I.4. Le Médicament

I.4.1. Définition

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes [4].

D'après le code de la sante publique (1967), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »[5].

I.5. Composition d'un médicament

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

I.5.1. Le P.A

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. Et donc à la base de l'effet thérapeutique[6].

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates.... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité[7].

I.5.2. Les excipients

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication[6].

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Les diluants** : Poudres généralement inertes, ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille suffisante. A titre d'exemple citons : les sucres (lactose, mannitol, saccharose), les sels (phosphate dicalcique, tricalcique, sulfate de calcium, carbonate de calcium, chlorure de sodium), amidons natifs et la cellulose microcristalline.
- **Les désagrégeants ou délitants** : Ils accélèrent la désintégration du comprimé en fragments et particules, exposant et dispersant ainsi une certaine quantité du principe actif dans le milieu physiologique (eau et suc gastrique)[8].

Exemple de l'amidon, de la gélatine. Ils aident donc à la libération du principe actif.

- **Les lubrifiants** : Ils sont ajoutés en phase externe, ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés Leur dose d'utilisation est généralement faible : 0,2 à 5%. Ils jouent un rôle sur les propriétés rhéologiques des granulés et sur les opérations de compression.
- **Les lubrifiants les plus couramment utilisés sont** : le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, les dérivés glycériques, l'huile de coton hydrogéné, la paraffine solide, le polytétrafluoroéthylène, le talc, l'huile de ricin hydrogénée, le lauryl sulfate de sodium et la silice pure colloïdale[9].
- **Les agglutinants ou liants** : Ils combinent les particules du comprimé, la quantité du liant varie selon sa nature et celle du principe actif.

Ex : gomme arabique, gélatine, sorbitol en solution, etc.[10].

❖ **Les adjuvants divers** :

- **Les mouillons** : compensent les propriétés hydrofuges de certains constituants.
- **Les substances tampons** : ont pour rôle de protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation.
Exemple : le citrate ou phosphate de calcium.
- **Les conservateurs** : permettent la conservation du comprimé et donc d'augmenter sa durée de vie en retardant l'oxydation du principe actif et des excipients ainsi que la prolifération microbienne. Ce sont essentiellement des antioxydants et antimicrobiens. Leur usage est limité [9].
- **Les colorants** : améliorent l'aspect et évitent des confusions entre comprimés différents.
- **Les aromatisants et les édulcorants** : atténuent les saveurs désagréables.
- **Les absorbants et adsorbants** : retiennent certains principes actifs[10].

I.6. Les types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

I.6.1. Médicaments princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet, lorsque ces dernières tombent dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à celui de la molécule mère, fabriqué avec la même molécule active, et qui prend ensuite la nomination autre que princeps, « médicament génériques »[11].

I.6.2. Médicaments génériques

Définition du générique Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original. Le Code de la santé publique définit le médicament générique comme : « ...celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... »

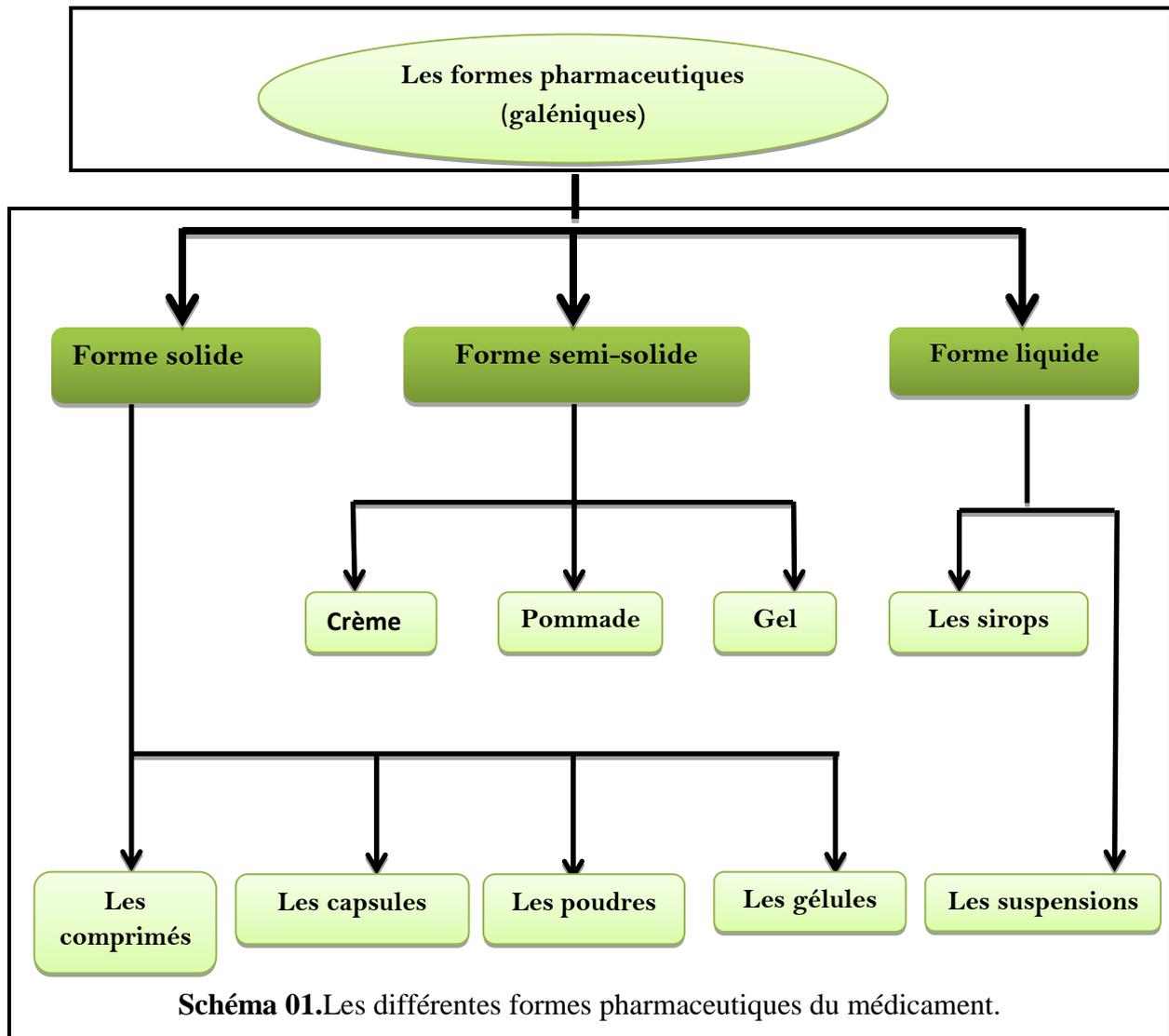
I.7. La différence entre le princeps et le générique

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique [12].

I.8. Les formes pharmaceutiques des médicaments

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques (galéniques), solide, liquide et semi solide.

Les différentes formes galéniques plus courantes sont résumées :



I.8.1. Les formes solides

Les formes solides constituent 55% des médicaments, parmi ces formes on distingue : les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées [13]. Les formes solides supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence de l'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués [7].

I.8.1.1 Les comprimés

Selon la Pharmacopée française, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché[14].

Les comprimés sont des objets cylindriques formés par compression d'un mélange contenant la substance active, un excipient et divers additifs. L'excipient a pour fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement[12].

I.8.1.2. Les capsules (les gélules)

« Sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale. »[15].

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

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

I.8.1.3. Les dragées

Sont des comprimés recouverts d'un revêtement. Le noyau de la dragée, comprimé est recouvert par exemple de cire qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la prise et permet d'apposer une marque colorée[12].

I.8.1.4. Les poudres

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non

de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants[15].

I.8.2.Les formes semi- solides (pâteuses)

Ce sont des préparations de consistance semi- solide ou pâteuse destinées à être appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique [16].

I.8.2.1.Pommade

Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.

On distingue :

- **Les pommades hydrophobes** : Les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.
- **Les pommades absorbant l'eau** : Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides, des alcools gras.
- **Les pommades hydrophiles** : Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylène glycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau.

I.8.2.2.Crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On distingue :

- **Les crèmes hydrophobes :** Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitane, des mono glycérides.
- **Les crèmes hydrophiles :** Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans l'eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile[17].

I.8.3. La forme liquide

Les formes liquides peuvent être des solutions, des suspensions (dispersion dans l'eau de petites particules d'une substance insoluble) ou des émulsions (dispersion de fines gouttelettes d'une solution dans un autre liquide : par exemple l'eau dans l'huile). Comme pendant le stockage, les suspensions peuvent sédimenter et les émulsions se séparer, on aura tendance à préférer une solution du principe actif. Si la substance est en solution dans un volume de liquide plus important, on parle d'habitude d'un sirop ou d'une potion, la dose individuelle étant mesurée avec une cuillère à soupe (=15ml) ou une cuillère à café (5ml) compte tenu des différences de taille des cuillères du commerce, on ne connaît cependant pas les doses individuelles avec une grande précision [12].

I.8.3.1. Les différentes formes galéniques liquides

Les solutions pour usage oral

Ce sont des préparations liquides homogènes, obtenus par dissolution d'une ou plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié. On distingue :

Les formes multidoses

Présentées en flacon : dans ce cas être réalisé à l'aide :

- ✓ D'une cuillerée à café, à dessert ou à soupe ;
- ✓ D'un compte-goutte : pour les solutions administrées en petites quantités
- ✓ Seringue graduée en nombre de gouttes ou en mL : pour les médicaments très actifs.

✚ **Les formes unitaires :** présentées en ampoules buvables[18].

✚ **Les émulsions buvables :** Ce sont des préparations constituées par deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre. Ces préparations sont aromatisées et édulcorées ce qui rend leur administration plus agréable que celle des huiles prises en nature ex : émulsion buvable d'huile de foie de morue.

✚ **Les gouttes buvables :**

Ce sont des solutions relativement concentrées, contenant un ou plusieurs principes actifs dissous dans un solvant approprié, par une dissolution simple. Elles sont administrées par un compte-gouttes incorporé dans le bouchon ou remplacé par une seringue graduée ou pipette [19]. On ne connaît cependant pas les doses individuelles avec une grande précision [12].



Figure 05.Compte-gouttes avec pipette.

✚ **Les suspensions buvables**

Elles sont utilisées pour la voie orale soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable. Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement. La suspension doit alors être suffisamment stable pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif.



Figure 06.Flacon d'une suspension buvable.

Les Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne.

Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45 % qu'une solution de saccharose est appelée sirop. De même, il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres et que les sirops pouvaient même être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose.

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et aussi des substances auxiliaires telles que colorants, aromatisants et agents antimicrobiens.

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette[16].



Figure 07.Flacon d'un sirop

I.9. Les voies d'administration des médicaments

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme. L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe. Elle est :

- **Directe** : quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)
- **Indirecte** : quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) [20].

I.9.1. La voie orale oubuccale

La voie orale est la plus utilisée (70% à 80% des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et delà les organes pour son action thérapeutique[19].

Elle implique que la forme galénique soit ingérée c'est-à-dire déglutie. Plusieurs formes galéniques permettent une administration per os : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistants, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules buvables, sirops, gels...[21].

I.9.2. Voie parentérale ou voie injectable

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

A/ La voie intraveineuse-IV : Le médicament est directement injecté dans la veine à l'aide d'une aiguille. C'est une voie qui reste cependant traumatisante et à risque septique élevé [22].

B/ La voie intramusculaire-IM: Le médicament est injecté directement dans un muscle profond avec une aiguille longue. Le médicament va diffuser dans les vaisseaux sanguins et la circulation générale [22].

C/ La voie sous- cutanée-SC :Le médicament est injecté sous la peau dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) à l'aide d'une aiguille fine et courte [22].

I.9.3. Les voies transmuqueuses

- ▲ **Voie rectale :** La voie rectale permet également d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique [20].
- ▲ **La voie nasale :** On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasal (poudres, pommades, solutions).
- ▲ **Voie oculaire :** La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement.

I.9.4. La voie pulmonaire

Cette voie est utilisée pour faire absorber les gaz (oxygène, chloroforme, éther, etc...). On peut administrés un grand nombre de médicaments grâce aux aérosols, qui sont des brouillards de fines particules médicamenteuses. Les aérosols sont administrés sous forme de sprays, par des nébuliseurs ou encore par des inhalateurs dans le cas de poudre sèche [23].

I.9.5. Les voies cutanées et percutanées

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieur et extérieur. Dans le cas contraire (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

I.10. Procédé de fabrication d'un sirop

I.10.1. Introduction

La fabrication du sirop à usage médical est le plus souvent réalisée sur des lignes de production pharmaceutique automatisée. Les sirops sont préparés à base d'eau et d'une petite quantité de principe actif à choisi en fonction de l'infection ou de la maladie à traiter. Des excipients sont ensuite ajoutés, parfois complétés par des arômes et des colorants. La fabrication de sirop comprend également l'étape de conditionnement, qui permet de conduire le produit d'un état semi fini (vrac) à un état comme produit fini administrable par le patient[24].

⇒ Procédé de fabrication

Un procédé de fabrication correspond à une succession d'étapes déterminées qui vont permettre d'obtenir un produit « output » à partir de différents éléments entrants « inputs ».

Dans le domaine pharmaceutique, les « inputs » sont les matières premières, les équipements de production et le personnel aussi, et l' « output » correspondent au produit fini, c'est-à-dire médicament.

Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé (vitesse d'agitation, débit de pulvérisation, etc.) et intervenant lors des différentes étapes de celui-ci[25].

I.9. Les étapes de fabrication d'un sirop

Sa fabrication dans la zone blanche est résumée comme suit :

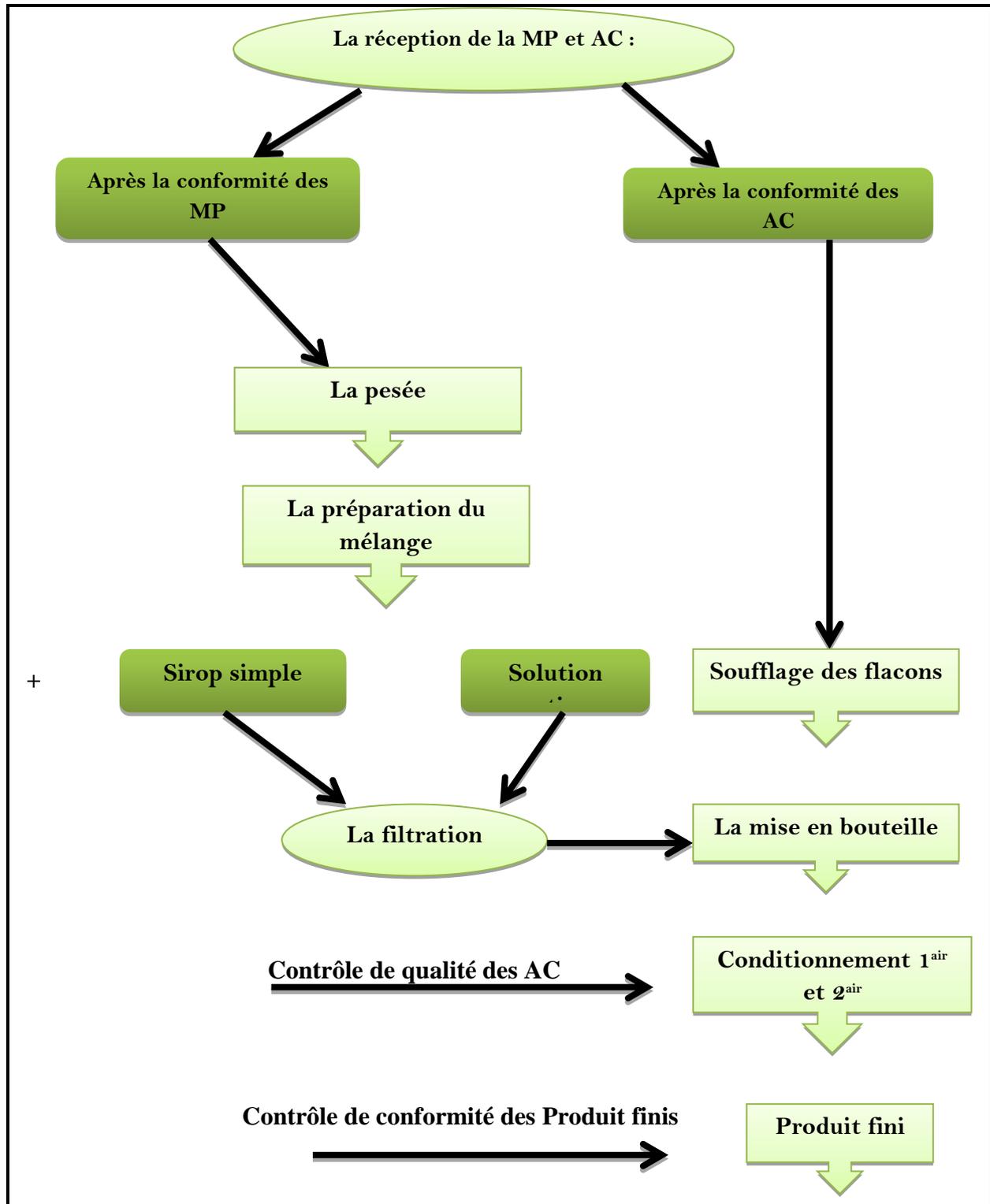


Schéma 02. Les étapes de fabrication d'un sirop.

I.9.1. La réception de la MP et AC

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des AC (flacons, étuis, étiquette flacons, notice, caisse cartons, étiquette caisse cartons, bouchons, godet,..)et MP expédiés par des différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise (SAIDAL) basée sur un programme annuel établi et transmis par la Direction général, ces derniers (AC et MP) seront pré-stockés dans un zoning respectif et spécifique (instance d'analyse), afin de leur faire subir un contrôle de conformité à savoir contrôles physico-chimiques et microbiologiques, selon des procédures et des exigences adéquates mises en place. Pour se faire des étapes de contrôle devront être respectées et suivies, des échantillons (AC et MP) vont être prélevés et soumis à des analyses afin de décider leurs conformités [26] :

- ✓ Etiquette jaune (instance d'analyse).

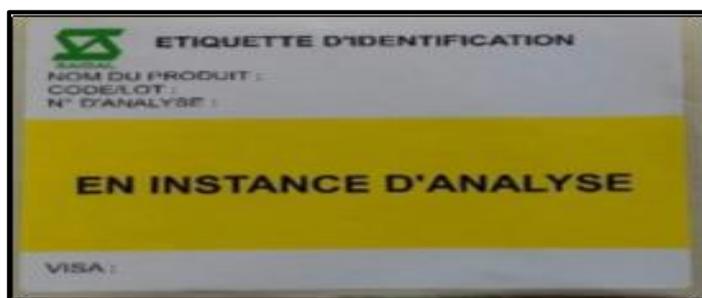


Figure 08. Etiquette en instance d'analyse.

- ✓ Etiquette verte (conforme).



Figure 09. Etiquette conforme.

- ✓ Etiquette rouge (non conforme).



Figure 10. Etiquette non conforme.

Echantillonnage et contrôle des MP

- ⤴ Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point.
- ⤴ Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer.
- ⤴ Les matières dangereuses ou hautement toxiques, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies.
- ⤴ Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés.



Figure 11. Zone de stockage des MP et AC- SAIDAL- Constantine 1.

I.9.2. Ordonnancement

C'est une structure fondamentale de la production, responsable de la préparation et la mise en place d'une feuille de route, pour le démarrage des opérations (production) par apport au programme émanant de la Direction Générale qui se résument par les tâches suivantes :

- Réception du programme annuel.
- Fragmenter et planifier le programme annuel.
- Dispatching du plan de production à toutes les interfaces.
- Exprimer les besoins en MP et AC par rapport à l'objectif et au programme tracé à cet effet.
- Réception des besoins (MP et AC) exprimés auprès de la GDS

I.9.3. La pesée

C'est une opération qui mesure les quantités et les doses des matières premières nécessaires, ces derniers sont pesés dans un local spécifique répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification, tenue vestimentaire réglementaire.....), se déroulant en plusieurs étapes :

- Réception de la MP par le chef d'équipe de production.
- Entreposer la MP à peser dans des sacs en doubles pour éviter toute contamination avec le milieu extérieur éventuellement la contamination croisée.
- Peser la MP par un personnel qualifié (BPF)
- Etiqueter les sacs.
- Intervention du CIP pour control et confirmation.

I.9.4. Formulation (préparation du mélange)

La Formulation est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau, Principe actif et Excipient dans deux cuves différentes se déroulant en plusieurs étapes à savoir :

- Mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple).
- Préparation de la solution active (exp + PA) dans la deuxième cuve moins volumineuse
- Mélanger les deux solutions dans la première cuve.
- Contrôle du C.I.P de la conformité du produit.

I.9.4.1. Filtration

C'est une opération pharmaceutique permet de purifier les solutions en éliminant toutes les particules solides du mélange, Elle permet également de vérifier la bonne dissolution d'un principe actif en constatant l'absence de particule sur le filtre. En peut aussi utiliser la filtration dans un but inverse c'est-à-dire pour récupérer ce qui reste sur le filtre quand ces substances sont intéressantes ou qu'elles forment un précipité.

I.9.5. Remplissage

Consiste à remplir la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par un robinet qui s'ouvre et se ferme d'une manière automatique selon la dose demandée. Pour cela il ne faut pas négliger une étape très importante appelée, soufflage des flacons (par une souffleuse spéciale) en utilisant l'air traité (Comprimé et filtré), dont le but est d'éliminer tous résidus de verre, de poussière et tous produits indésirables, capable de contaminer notre médicament au cours ou après le remplissage.

↳ **N.B** : Le mélange est transféré à l'aide d'une pompe à lobes de la cuve de stockage à la cuve tampon (petite cuve qui permet de remplir les flacons avec un volume précis).

I.9.6. Conditionnement

Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

1. Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini[27].
2. Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [28].

⇒ **Les Types de conditionnement**

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

- **Conditionnement primaire (Remplissage) :** Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (exp : flacon).

- **Conditionnement secondaire :** Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (exp : étui).

- **Conditionnement unitaire :** Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient [28].

Le conditionnement des sirops concerne les étapes suivantes [25] :

- ✓ Soufflage des flacons.
- ✓ Remplissage.
- ✓ Bouchage.
- ✓ Sertissage.
- ✓ Etiquetage.
- ✓ Mise en étui (flacon et notice).
- ✓ Vignettage.
- ✓ Mise en carton.
- ✓ Emballage.
- ✓ Contrôle de conformité du produit fini.
- ✓ Stockage

A decorative corner graphic in the top-left corner, composed of overlapping geometric shapes in orange and dark grey.

CHAPITRE II

Contrôle de qualité

A decorative corner graphic in the top-right corner, composed of overlapping geometric shapes in orange and dark grey.

II.1. Introduction

La qualité des médicaments est évidemment le plus important point de vue de la santé publique. La notion de qualité est présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Elle implique la participation de chaque niveau de l'entreprise[29].

L De cette notion essentielle de qualité découle la nécessité de validation et des qualifications qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique. Elle permet de réduire fortement le risque d'apparition de non conformités et de maîtriser le non qualité [29].

Cette partie présente une illustration bibliographique sur le concept qualité dans l'industrie pharmaceutique, une vue détaillée sur la validation et la qualification pharmaceutique.

II.2. La qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites » [30].

D'après les BPF européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM [31].

II.3. Contrôle de qualité

Le contrôle qualité est une obligation juridique imposée à tout fabricant de médicament. Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Les spécifications figurent dans le dossier d'AMM ou la pharmacopée [32].

Selon les BPF : « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas

aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement » [33].

L'OMS le définit comme étant « Toutes les mesures prises, à savoir l'établissement des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques [34].

II.3.1. Le but de contrôle de qualité

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

- ↳ **Milieu** : Les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- ↳ **Main d'œuvre** : Le personnel doit être qualifié, motivé et formé.
- ↳ **Méthodes** : Elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquat.
- ↳ **Matériel** : Les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus.
- ↳ **Matières** : Elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes [35].

II.3.2. Types de contrôle qualité

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matière premières jusqu'à la libération de produits finis. Ce contrôle qualité concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique [36].

II.3.2.1. Contrôle physico-chimique

Parmi les propriétés physico-chimiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau, dans des milieux aux degrés d'acidité (pH) variés, qui miment les conditions retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin, est indispensable. La résistance aux changements de la température et d'humidité[37].

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que ;

- ⇒ Les dosages volumétriques ;
- ⇒ L'absorbance par spectrophotométrie UV/Visible ;
- ⇒ L'analyse par spectrophotométrie infrarouge ;
- ⇒ L'analyse par la méthode de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), etc.[38].



Figure 12. Laboratoire physico-chimique- SAIDAL-2- Constantine.

II.3.2.2. Contrôle microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises

conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement [39]. Parmi les tests qui doivent comporter un médicament [40] ;

✓ Le dénombrement des germes aérobies viables totaux :

Recherche des :

- ▲ Bactéries viables totales
- ▲ Levures et moisissures.

✓ La recherche des micro-organismes spécifiques :

Recherche des :

- ▲ Entérobactéries.
- ▲ Escherichia Coli.
- ▲ Staphylococcus aureus.
- ▲ P. aeruginosa.

II.4. Assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est une vaste notion puisqu'elle couvre tous les éléments qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle concerne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que la qualité des produits pharmaceutiques correspond à l'usage auquel ils sont destinés. Il s'agit d'un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur. Son but est d'assurer à l'usage un produit qui satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies tout au long de sa durée de conservation et à toutes les étapes de l'approvisionnement, et qui est sans danger, efficace et de bonne qualité. L'assurance de la qualité englobe par conséquent les bonnes pratiques de fabrication, les exigences auxquelles doivent aussi se conformer les pharmaciens (généralement appelées bonnes pratiques pharmaceutiques) et d'autres principes à respecter comme les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques lors de la conception et du développement du produit [41].

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

Cette définition appelle les commentaires suivants : « activités préétablies et systématiques » : il s'agit d'une notion de prévention. En effet, l'analyse méthodique de l'organisation et des méthodes de travail appliquées aux activités de l'entreprise permet de définir les dispositions adéquates à mettre en œuvre bien avant l'obtention du produit final. Ces mesures concernent également la prévention et la correction des défauts constatés :

- ▲ L'assurance de la qualité ne sera pas complète si les exigences données ne reflètent pas les besoins de l'utilisateur.
- ▲ « approprié » signifie que l'ensemble des dispositions (activités) préétablie est adapté à la fonction et à l'usage prévu du produit ou du service.
- ▲ Donner confiance peut impliquer fournir des preuves. Le but de l'assurance qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir directement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments [42].

Dans un but d'efficacité, l'assurance de la qualité implique généralement une évaluation permanente des facteurs qui influent sur l'adéquation aux applications prévues de la conception ou des spécifications, de même qu'elle implique des vérifications et audits des opérateurs de production, d'installation et de contrôle [43].

↳ Les principes de mise en œuvre sont les suivants :

- ▲ Ecrire ce qu'on doit faire.
- ▲ Définir qui doit le faire et comment, avec qui ?
- ▲ Faire ce qui est écrit.
- ▲ Saisir et corriger les écarts ce qui doit être fait et ce qui est fait.
- ▲ Evaluer périodiquement le système pour assurer les corrections des dérives éventuelles.
- ▲ Garder trace de l'ensemble selon les besoins d'historique.
- ▲ Transmettre et demander l'application de ces règles à ses fournisseurs. Ces principes traduisent le passage à une culture de l'écrit. Ils sont applicables à tout type d'entreprise

et le font progresser vers un produit ou un service plus fiable par rapport aux attentes des clients [44].

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

II.5.1. Norme « ISO 9001 »

Les Normes internationales sont des engrenages indispensables. Elles mettent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle principal pour faciliter le commerce international[45].

- ▲ L'ISO 9001 est la norme ISO la plus utilisée dans le monde. Elle établit les exigences à suivre par les entreprises pour démontrer qu'elles sont en mesure de fournir à leurs clients des produits et services de bonne qualité. L'ISO 9001 peut être utilisée par des organismes de toutes tailles et de tous types.

II.5.2. Pharmacopée européenne

C'est une encyclopédie ou un recueil de référence en terme matière de contrôle qualité des médicaments (Conseil de l'Europe), elle est établie et rédigée par l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (Ooreka Santé). Les normes officielles communiquées procurent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité dans le processus de développement, de production et de commercialisation (Conseil de l'Europe).

II.5.3. L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

L'AMM est un permis de commercialisation d'un médicament suite à la vérification de son rapport bénéfice-risque, délivré par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou l'EMA(European Medicine Agency) (Institut National du Cancer). Sa durée de validité de 5 ans à l'exception des AMM sous circonstances exceptionnelles réexaminées tous les ans (Anses).

II.5.4. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les BPL sont l'ensemble des techniques ou protocoles à respecter lors des études ou des essais non-cliniques (CNFCE), dans le but est de garantir la qualité et l'intégrité des

données obtenues lors des essais non cliniques sur les médicaments. Des inspections régulières de ce système tous les deux ans, pour constituer et tenir à jour les documents sur le respect des BPL (BNDS).

II.5.5. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'AMM ». Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle (Challenge Optimum S.A).

II.6. Les Méthodes d'analyses spectrales du contrôle physico chimique.

II.6.1. Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695)

▲ Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Le mélange est ensuite introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Les molécules vont interagir plus ou moins avec la phase stationnaire, suivant leur nature, dans une tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression, pour parcourir le système chromatographique. Le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile, cette dernière l'entraîne à travers la colonne. Les constituants du mélange injectés sont soumis à un phénomène de rétention, les constituants se déplacent plus vite que la phase mobile étant donné qu'ils n'ont pas la même vitesse de déplacement. Ils sont par conséquent élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. À la sortie de la colonne un détecteur est placé et couplé à un enregistreur pour permettre l'obtention d'un tracé appelé chromatogramme.

Dans des conditions chromatographiques précises, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), est considéré comme caractéristique qualitative d'une substance. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté [46].

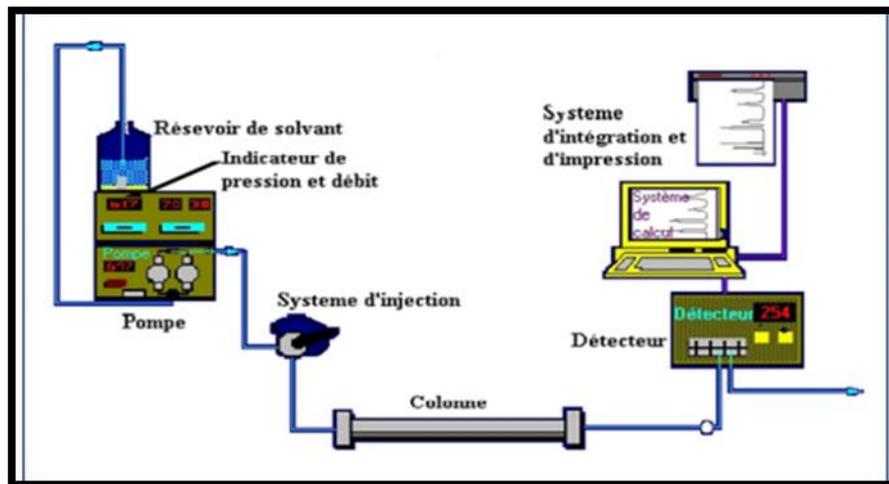


Figure 13. Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.



Figure14.Appareil HPLC de type Waters 2695 alliance.

II.6.2. Spectrophotomètre UV visible (Perkin Elmer)

▲ Principe

La technique qu'utilise le spectrophotomètre UV-visible se base précisément sur la propriété de certaines molécules d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible.

Cela permettra alors de procéder à des dosages en se basant sur la loi de Beer-Lambert, cette dernière montre une relation proportionnelle entre l'absorbance et la concentration, avec une étude structurale des complexes par l'analyse des spectres d'absorption.

Le domaine d'ultraviolet se situe entre 10 et 400 nm mais le domaine du proche ultraviolet accessible aux spectrophotomètres s'étend de 200 à 380 nm et celui de l'UV lointain au-dessus de 200 nm.

Les deux grandeurs caractéristiques d'une molécule en spectroscopie UV-visible sont sa longueur d'onde d'absorption maximale λ_{\max} et son coefficient d'absorption ϵ_{\max} à λ_{\max} donnée.

Ces deux valeurs constituent un site de la molécule, et c'est à ce niveau-là que la structure possède l'aptitude à absorber les électrons UV ou visibles[46].

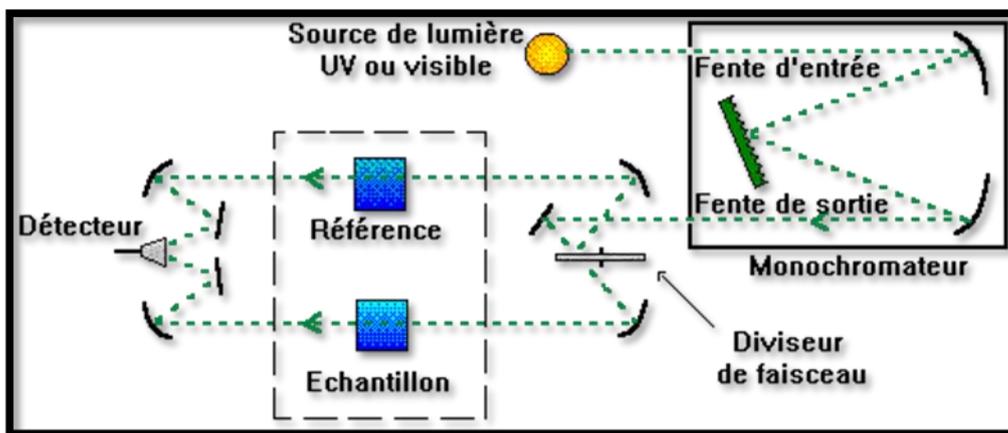


Figure 15: principe du spectrophotomètre UV-visible.



Figure 16. Spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer (Dotmed).

II.6.3. Spectrophotomètre Infrarouge IR

▲ Définition

La spectroscopie d'absorption infrarouge, étudie les vibrations et les rotations des molécules, lorsqu'elles sont irradiées par une onde électromagnétique de fréquence comprise dans le domaine d'IR. La spectroscopie IR est une technique d'analyse qualitative d'une molécule, en déterminant la nature des fonctions chimiques présentes dans la molécule.



Figure 17. Spectrophotomètre Infrarouge IR.

Principe

Le rayonnement émis par le spectrophotomètre va exciter les liaisons chimiques comprises dans la solution à étudier. Les déformations et élongations subies par ces liaisons vont ensuite être retransmises au spectrophotomètre. Après la lecture des vibrations, l'appareil va pouvoir présenter les différentes fonctions chimiques présentes dans l'échantillon. [46].

Méthode

On mélange à peu près 1mg de l'échantillon homogénéisé à 200mg de bromure de potassium (grade IR) soigneusement séché et broyé, ce mélange est ensuite pressé afin d'obtenir une fine pastille transparente. Les substances transformées en pastilles sont analysées et les spectres sont comparés avec celle du standard. Le spectre IR est réalisé grâce au spectrophotomètre infrarouge Palmer.

L'infrarouge analytique met à profit la plage des radiations électromagnétiques comprise entre 1 et 50 μm pour identifier ou doser des composés par des procédés basés sur l'absorption ou la réflexion de la lumière par l'échantillon. Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (de 1 à 2,5 μm) et en moyen infrarouge (2,5–50 μm). Bien que le domaine du proche infrarouge soit pauvre en absorptions spécifiques, il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative. Le domaine du moyen infrarouge est, par contre, plus riche en informations sur les structures des composés examinés. De ce fait, il est très utilisé comme procédé non destructif pour identifier les composés moléculaires organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte. Pour effectuer ces analyses, on dispose d'une panoplie d'appareils allant des spectromètres à transformée de Fourier aux divers analyseurs portables de type dispersif ou non, spécialisés dans le dosage de composés prédéfinis (analyse des gaz et des vapeurs) ou qui permettent de faire des mesures en continu avec des sondes à immersion sur les unités de production. La spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier, qui complète la méthode dispersive initiale, offre de nombreuses possibilités de traitement des spectres et permet des applications dans l'analyse de microéchantillons structurés (microanalyse infrarouge) [47].



Chapitre III:
Présentation du Générique
Salbutamol SAIDAL®
2mg/5ml

III.1. Présentation du médicament « Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml ».

III.1.1. Prise en charge de l'asthme : Aspect physiopathologique.

L'asthme est défini comme une maladie pulmonaire caractérisée par l'obstruction réversible au passage du flux aérien, l'inflammation des voies aériennes, et l'augmentation de la réactivité des voies aériennes à une série de stimuli [48]. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'asthme est une maladie chronique qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante et dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre.[49].

C'est la maladie chronique la plus courante chez les enfants. L'asthme est sous-diagnostiqué et insuffisamment traité. Il représente une lourde charge pour les individus et les familles et limite parfois l'activité du malade tout au long de sa vie. On peut, néanmoins, maîtriser l'asthme grâce à diverses classes de médicaments.

Généralement, l'obstruction des voies aériennes dans l'asthme est due à une association de facteurs tels qu'un spasme du muscle lisse bronchique, un œdème de la muqueuse des voies aériennes, l'augmentation des sécrétions muqueuses, une infiltration cellulaire des parois des voies aériennes, ainsi que la lésion et la desquamation de l'épithélium bronchique. Le spasme bronchique dû à la contraction de la musculature lisse est néanmoins considéré comme la principale cause de l'obstruction des voies aériennes.

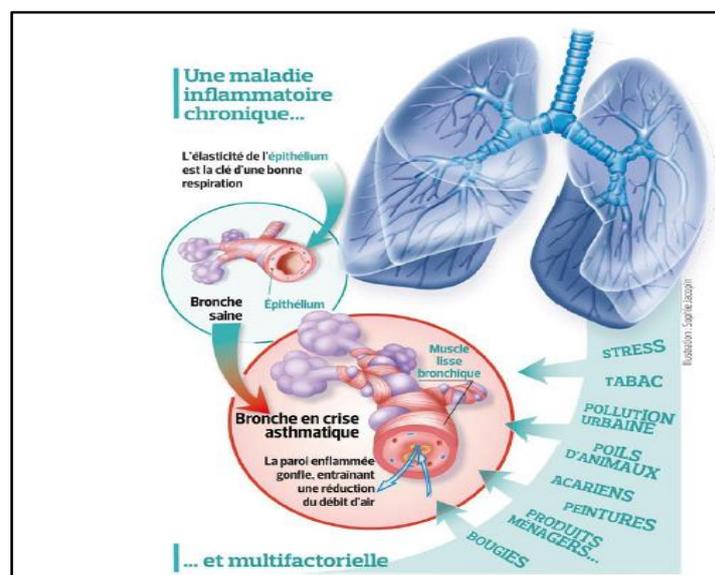


Figure 18 : Asthme et ses causes.

Afin d'obtenir un traitement efficace de l'asthme en fonction de la gravité de l'affection, trois solutions sont proposées :

- ☞ Contrôle des facteurs environnementaux qui sont cités dans la Figure14 pour éviter ou minimiser les symptômes ou les exacerbations,
- ☞ Utilisation de médicaments pour soulager les symptômes, faire régresser et prévenir l'inflammation des voies aériennes,
- ☞ Proposer une éducation sanitaire qui favorise la collaboration entre le patient, sa famille et les acteurs de soin.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, les médicaments anti-asthmatiques peuvent être divisés en deux selon le but du traitement : soit soulager les symptômes soit réduire les nombres d'épisodes voir les supprimer [48]. Ils comprennent, tout d'abord, les beta 2-agonistes et la théophylline. Celle-ci provoque la relaxation du muscle lisse bronchique probablement par inhibition de la libération intracellulaire du calcium.

D'autres classes thérapeutiques peuvent être citées : Les agents anti-cholinergiques par exemple l'atropine et le bromure d'ipratropium, les corticoïdes, le cromoglycate et le nédocromil qui peuvent inhiber la libération des médiateurs par les cellules inflammatoires, ainsi que les modificateurs des leucotriènes souvent administrés par la voie buccale. Parmi ces médicaments, les beta 2-agonistes sont les molécules les plus utilisées, car ils possèdent l'activité bronchodilatatrice la plus puissante chez l'homme.

Ils sont capables de stimuler les récepteurs beta 2-adrénergiques qui sont retrouvés dans une grande variété de cellules pulmonaires, notamment dans les cellules musculaires lisses bronchiques. Cela est responsable d'une relaxation du muscle lisse bronchique qui va soulager les symptômes de la crise de l'asthme dans le cas des molécules de courte durée d'action. Ils comprennent le salbutamol, la terbutaline, le pirbutérol, le métaprotérénol, le bitoltérol et l'isoétharine. En revanche, le salmetérol et le formotérol sont deux beta 2-agonistes à durée d'action prolongée, qui ne doivent pas être utilisés pour traiter les symptômes aigus.

Ils sont par conséquent très utiles dans le contrôle de symptômes nocturnes. Parmi ces molécules, le salbutamol a particulièrement retenu l'attention du laboratoire Unither Pharmaceuticals.

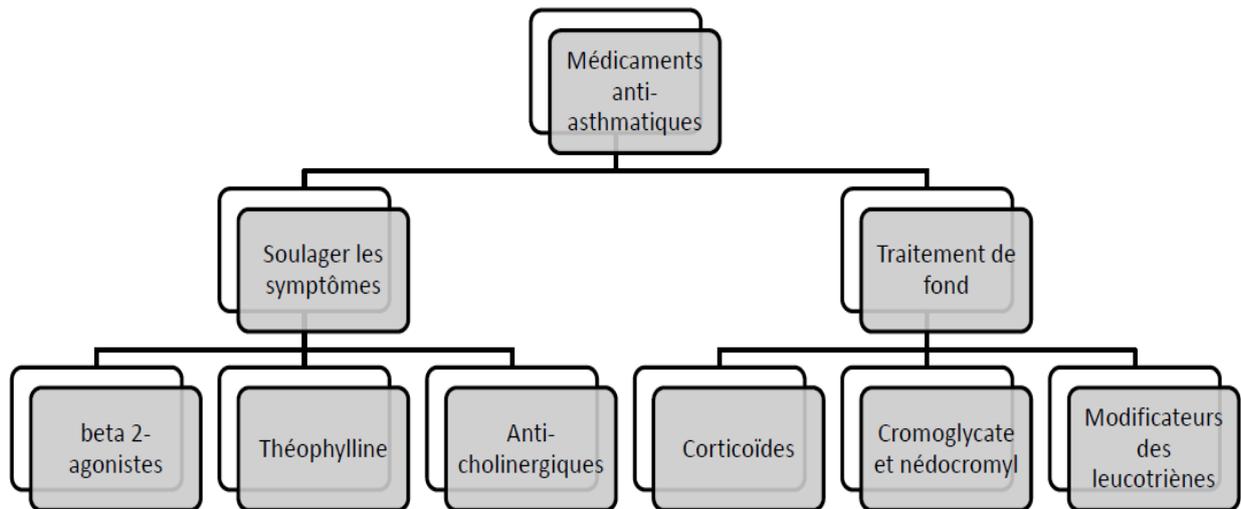


Schéma 03: Traitement médicamenteux de l'asthme.

III.1.2. Mode et voie d'administration

Voie orale, SALBUTAMOL 2mg/5ml Sirop bouteille 150 mL

III.1.3. Effets thérapeutiques de SALBUTAMOL

C'est un bronchodilatateur (il augmente le calibre des bronches) à action retardée et de courte durée qui s'administre par voie orale. Il est indiqué en traitement de la maladie asthmatique et de certaines maladies respiratoires chez l'enfant et le nourrisson.

II.1.4. Identification du Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml

Le Salbutamol est une dérivée synthétique de la noradrénaline appartenant à la famille des agonistes adrénergiques β 2-selectifs à courte durée d'action de 4 à 6h [50].

Le produit choisi pour notre stage est un sirop :

- * **Nom Commercial :** SALBUTAMOL SAIDAL
- * **Dosage :** 2mg/5ml
- * **Forme :** SOL. BUV.
- * **Laboratoire :** SAIDAL GROUPE
- * **Classe thérapeutique :** PNEUMOLOGIE
- * **Classe pharmacologique :** BRONCHODILATATEURS & ANTI-ASTHMATIQUES

- * **Conditionnement** : FL/150ML
- * **Commercialisation** : OUI
- * **Remboursable** : OUI
- * **Forme pharmaceutique** : Solution buvable.

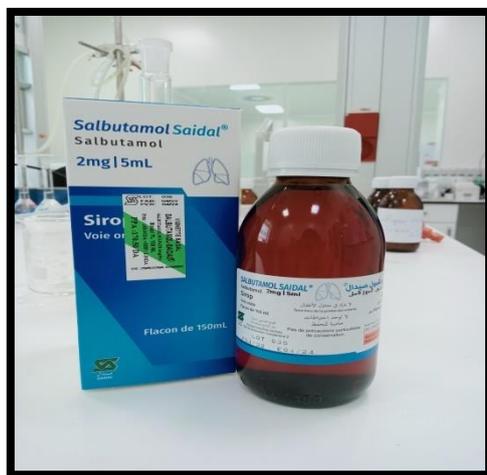


Figure 19. Solution buvable Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml.

- * **Aspect** : liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, goût doux.
- * **Dénomination commune internationale (DCI)** : Salbutamol.
- * **Synonyme** : Ventoline, albutérol.
- * **Nom IUPAC** : (RS)-4-[2-(tertbutylamino)-1-hydroxyéthyl]-2-(hydroxyméthyl) phénol.
- * **Relation entre la structure et l'activité** :

Le groupe butyle tertiaire dans la molécule de salbutamol (albutérol), il est plus sélectif pour les récepteurs β .

Le médicament est vendu sous forme d'un mélange racémique principalement parce que l'« (S) -énantiomère bloquer les voies métaboliques, tandis que l'« (R) Énantiomère a montré l'activité [51].

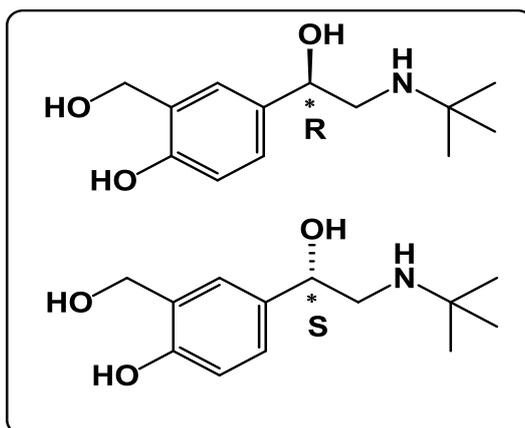


Figure 20 : Énantiomère R du salbutamol (en haut) et S-salbutamol (en bas) [52].

III.1.4.1. La Composition du produit

Dans cette partie nous attacherons à fournir les données bibliographiques sur le principe actif et les excipients utilisés, et ce du point de vue physico-chimique et technologique.

Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml est composé d'un principe actif et plusieurs excipients plus l'eau purifiée

Tableau 01 : Composition qualitative de la spécialité de référence.

Composant	Forme	Rôle
Acide citrique monohydrate	Liquide	Régulateur de pH
Méthyle parabène (Nipagine)	Poudre blanche	Réglé la densité
Ethyle parabène	Poudre blanche	Conservateur
Salbutamol sulfate	Poudre blanche	Principe actif
Ethanol 96	Liquide	Solubilisent
Essence de cerise	Liquide	Aromatisant
Rouge azorubine	Poudre rouge foncé	Colorant
Sucre fine (saccharose)	Poudre blanche	Conservateur

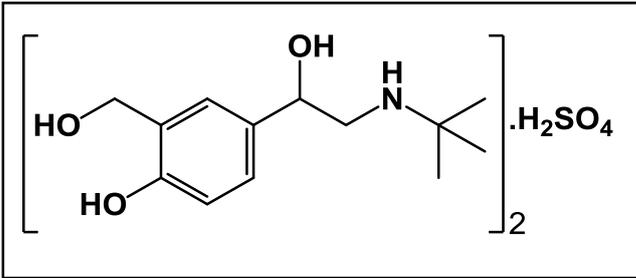
III.1.4.2. Principe actif de SALBUTAMOL

III.1.4.2.1. Définition

Le principe actif du SALBUTAMOL est sulfate de SALBUTAMOL. Ces spécialités sont des bronchodilatateurs de la classe des bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée, utilisés en inhalation par nébulisation. [Haute autorité de la santé HAS, 22 juin 2005]

Le sulfate de Salbutamol est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther et très peu soluble dans le chlorure de méthylène [50].

Tableau 02 : Identification de principe actif sulfate de SALBUTAMOL [53].

Formule brute	C₂₆H₄₄N₂O₁₀S	
Formule chimique	« (C ₁₃ H ₂₁ NO ₃) ₂ • H ₂ SO ₄ »	
Masse molaire	239,3107 ± 0,013 g/mol	
Nom IUPAC	Bis[1RS)-2-[(1,1-diméthyléthyl) amino] -1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl] éthanol] sulfate	
Nom DCI	Sulfate d'albutérol, Ventoline sulfate, sulfate de salbutamol	
Rôle	Agent thérapeutique	
Structure chimique		
Numéro CAS	51022-70-9	
Propriétés		
Etat	Poudre cristalline blanche	
Propriétés	Propriété	Valeur
Expérimentales	Point de fusion	À environ 180°C.

Propriétés Prédites	Solubilité dans l'eau	2.15
	pKa (acide fort)	10.12
	pKa (base forte)	9.4
	logP	0.34

III.1.4.3. Les excipients de SALBUTAMOL

Le sulfate de Salbutamol est composé de plusieurs excipients :

III.1.4.3.1. Saccharose

Le saccharose est un glucide composé d'une molécule de glucose associé à une autre molécule de fructose, cette molécule est très utilisée comme excipient pour les médicaments et notamment de forme sirop [54].

- **Nom IUPAC** : (2R,5S) -2-{[(2S, 5R) -3,4-dihydroxy-2,5-bis(hydroxyméthyl)oxolan-2-yl]oxy}-6-(hydroxyméthyl)oxane-3,4,5-triol.
- **Formule moléculaire brute** : $C_{12}H_{22}O_{11}$.
- ✓ **Aspect** : poudre cristalline blanche ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.
- ✓ **Solubilité** : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

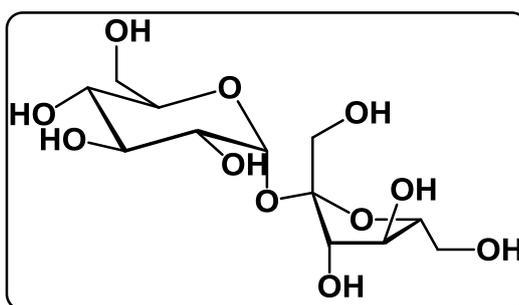


Figure 21. Structure chimique de saccharose.

III.1.4.3.2. Ethanol

Alcool éthylique, ou L'éthanol 96% (Adjuvant), est un alcool de formule semi-développée CH_3CH_2OH . 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) [55].

Nom IUPAC : Ethanol.

Formule brute : C₂H₆O.

III.1.4.3.3. Acide citrique monohydrate

L'acide citrique (ou citrate) est une molécule biologique dont le nom provient du citron, dans lequel il est très abondant (95% de l'acidité du fruit). Il est très utilisé dans l'industrie agroalimentaire comme additif alimentaire [56].

Nom IUPAC : Acide hydroxy-2 propanetricarboxylique-1,2,3 monohydrate.

Formule moléculaire brute : C₆H₁₀O₈

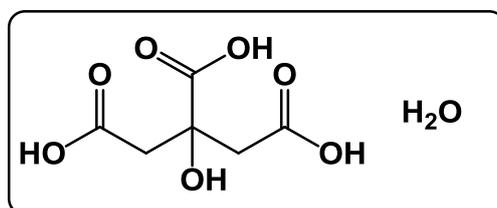


Figure 22. Structure chimique de l'acide citrique monohydrate.

III.1.4.3.4. Rouge Azorubine (carmoisine E122)

L'Azorubine ou carmoisine (E122) est un colorant pétrochimique artificiel dit azoïque et dérivé du naphthalène. Sa teinte est nuancée du rouge au châtain. Les colorants azoïques sont d'autant plus répandus qu'ils sont bon marché, faciles à produire et à incorporer dans les textiles, l'alimentation transformée, les pharmaceutiques, et les cosmétiques. Plus rarement, un potentiel allergène, urticaire, asthme, divers troubles gastro-intestinaux [57].

Nom IUPAC : 4-hydroxy-3-[(4-sulfonatonaphtyl) azo]naphthalènesulfonate de disodium

Formule moléculaire brute : C₂₀H₁₂N₂Na₂O₇S₂

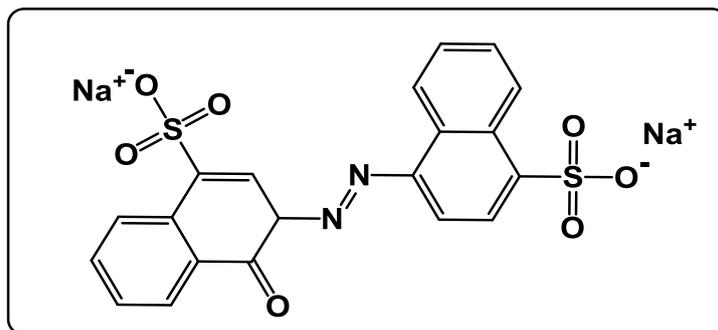


Figure 23. Structure chimique de rouge Azorubine.

III.1.4.3.5. Méthylparabène

Le méthylparabène est utilisé comme agent de conservation dans l'industrie pharmaceutique depuis plus de 50 ans. La formule chimique du méthylparabène sodique est $C_8H_7NaO_3$. Il peut également se retrouver naturellement dans les fruits comme les myrtilles où il exerce une activité antimicrobienne. Le méthylparabène sodique est la forme de sel de sodium du méthylparabène. (Figure 24) [58].

Nom IUPAC : 4-hydroxybenzoate de méthyle.

Formule moléculaire brute : $C_8H_8O_3$.

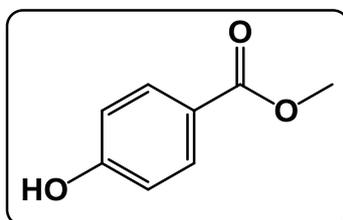


Figure 24. Structure chimique de Méthylparabène.

III.1.4.3.6. Éthylparabène

Le 4-hydroxybenzoate d'éthyle est un conservateur de la famille des parabènes. Il est utilisé dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments, pour ses propriétés antibactériennes et antifongiques. (Figure 25) [59].

Nom IUPAC : 4-hydroxybenzoate d'éthyle

Formule moléculaire brute : $C_9H_{10}O_3$

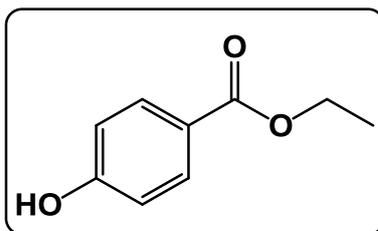


Figure 25. Structure chimique d'Éthyle parabène.

III.1.4.3.7. Essence de cerise (Aromes)

Sont des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur. C'est un arôme artificiel de cerise, à des caractères organoleptiques : liquide limpide ou presque limpide viscosité moyenne et de goût doux [50].

III.1.5. La Solubilité et la perméabilité de salbutamol en fonction du pH

Le salbutamol est une molécule amphotère qui possède deux pKa : 9,2 et 10,2. Son schéma d'ionisation est montré dans le schéma04.

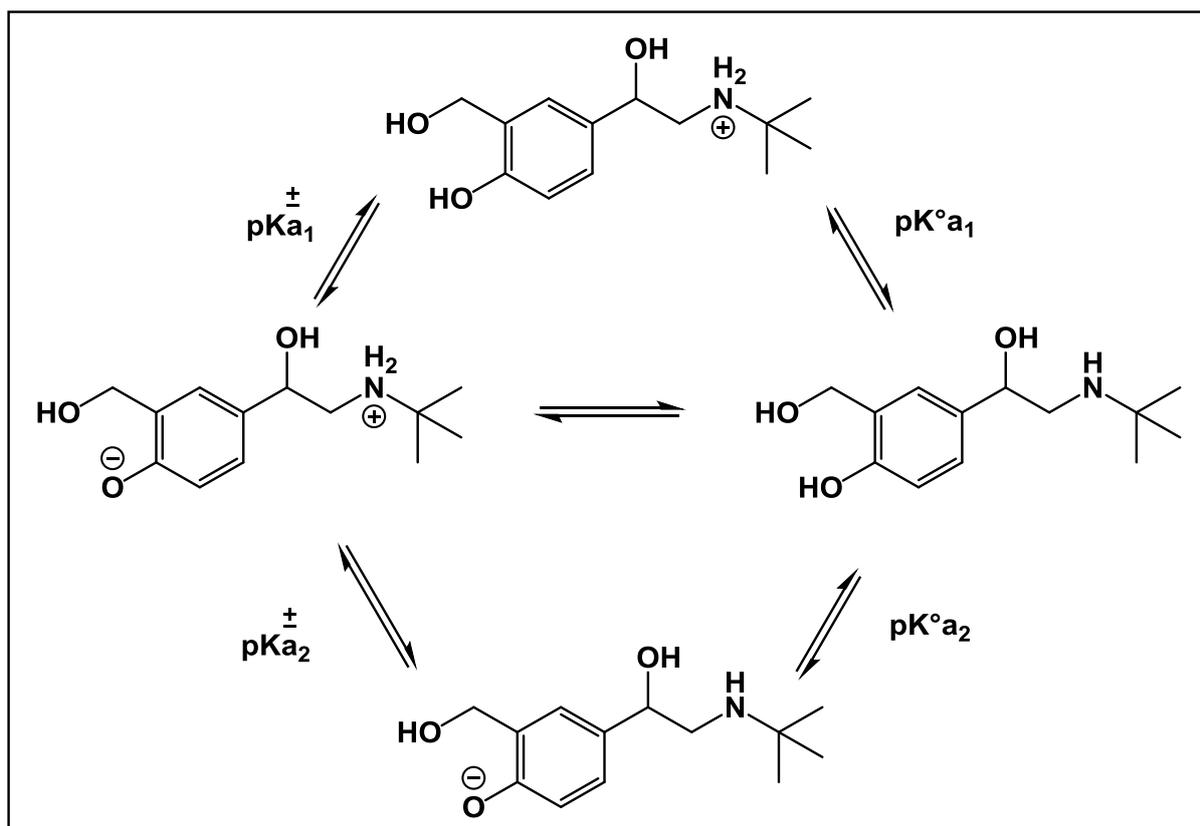


Schéma04 : La micro-ionisation du salbutamol. $pK_{a1} = 9,22$, $pK_{a2} = 10,22$.

Suite à sa structure chimique, il existe quatre formes : protonée F^+ , neutre F^0 , zwitterionique F^\pm , et déprotonée F^- . Entre pH 6,0 et 8,5 les quatre formes peuvent coexister. En fonction du pH, leurs proportions varient comme cela est mentionné dans le Tableau 3.

Tableau 03 : Fractions des formes du salbutamol en fonction du pH.

pH	F^+	F^\pm	F^0	F^-
3	0.999	$6.03 \cdot 10^{-7}$	$2.51 \cdot 10^{-7}$	$3.63 \cdot 10^{-14}$
7.4	0.979	0.0148	0.00615	$2.24 \cdot 10^{-5}$
9.5	0.246	0.469	0.195	0.0894
12	$2.69 \cdot 10^{-5}$	0.0162	0.00676	0.977

La solubilité et la perméabilité du salbutamol à travers une membrane de polypropylène ont été évaluées. La solubilité du salbutamol diminue lorsque la valeur du pH augmente. Ainsi à pH 3, le salbutamol présente une meilleure solubilité à 263,5 mg/ml. En revanche, l'abaissement du pH favorisant l'ionisation sous forme protonée pourrait être associé à une moindre perméabilité du salbutamol.

III.1.6. La Stabilité de la molécule de salbutamol

Il est démontré que le salbutamol se décompose dans les solutions aqueuses à température élevée (étude réalisée entre 55 et 85°C). Généralement, quatre produits de dégradation ont été identifiés (Schéma05). Les composés 1 et 2 sont des acides phénoliques. La formation de ces composés est pH-dépendante. Dans les acides forts, le composé 1 est le principal produit. Quand le pH augmente, la formation du composé 2 devient prédominante (Schéma06).

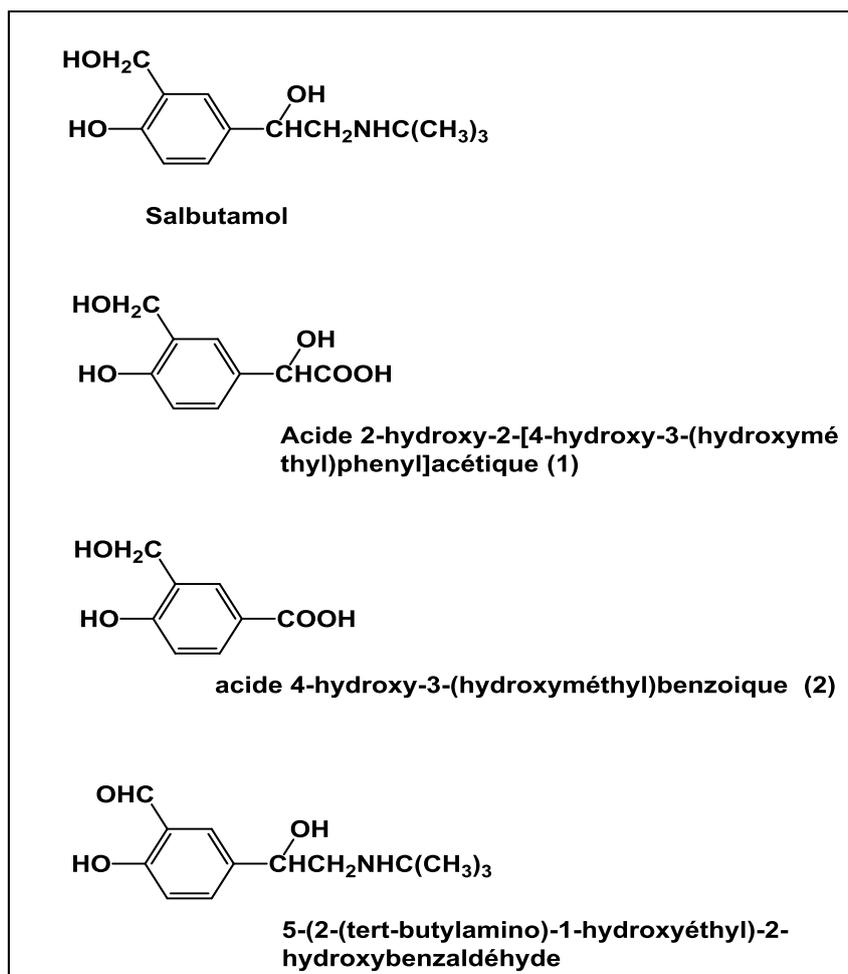


Schéma05 :Structures du salbutamol et de ses composés après la dégradation.

Plusieurs travaux de recherche ont montré que la dégradation du salbutamol dépend du pH. Sa vitesse de décomposition augmente avec le pH. Il est indiqué que le salbutamol est plus stable au pH 3,5. Dans la monographie des produits de GSK (GlaxoSmithKline), le pH de la solution de Ventoline® pour générateur d'aérosol est ajusté à 3,5 à 4,5 (ou à 3,4 à 4,4) avec l'acide sulfurique dilué. Quant à la solution injectable, le pH est ajusté à 3,5 avec l'acide sulfurique.

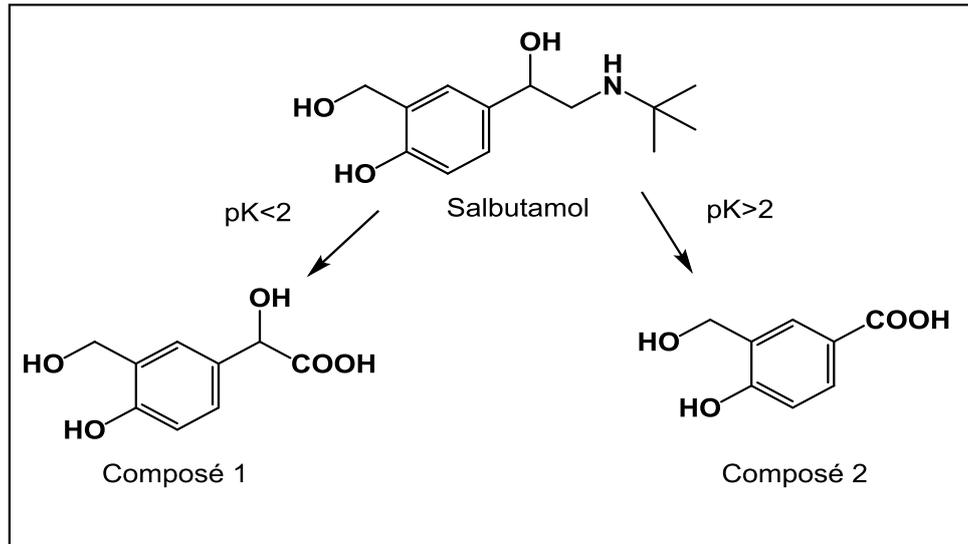


Schéma06: Oxydation du salbutamol en fonction du pH.



CHAPITRE IV
MATERIELS ET
METHODES

IV. Matériels et Méthodes

Notre travail a été réalisé au niveau du site de production gué de Constantine du groupe SAIDAL durant la période **mars-mai de l'année 2022**.

Notre présente étude porte principalement sur le contrôle de qualité ou de conformité du Salbutamol SAIDAL® (2mg/5ml) qui est un sirop classé comme un bronchodilatateur et antiasthmatique., où ce dernier a subi des analyses physico-chimiques au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de l'entreprise SAIDAL-2-Constantine.

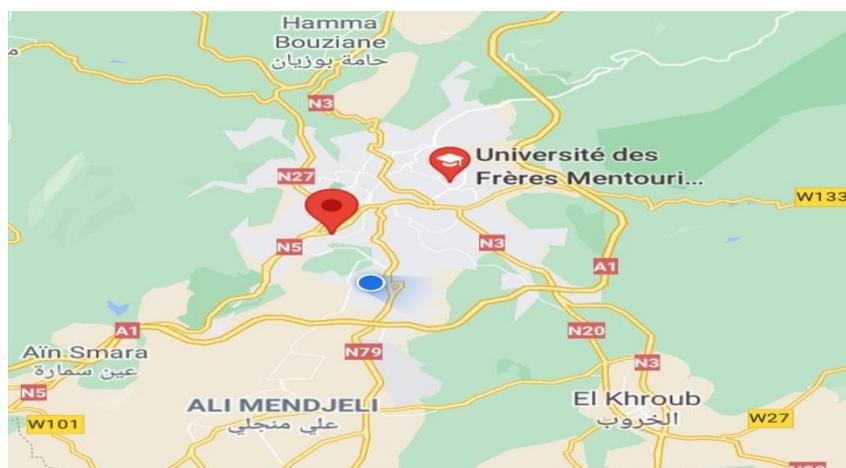


Figure 26. Localisation de SAIDAL-2-Constantine.

Cette étude a aussi pour but de maîtriser les techniques de contrôle qualité et de vérifier la conformité et l'innocuité du produit pharmaceutique Salbutamol SAIDAL® (2mg/5ml).

IV.1. Matériels et Matières Premières

Tableau 04. Réactifs et Appareillages utilisé.

Réactifs	Appareillages
Acide chlorhydrique (HCL, 0.1N)	pH mètre.
Chloroforme (CHCl ₃)	Conductimètre Seven compact METLER TOLEDO
Carbonate disodique à 1% (NaCO ₃)	Spectrophotomètre UV-VIS Perkin Elmer lambda 20

Propanol-2-ol ($\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$)	IR
Acide acétique glacial (CH_3COOH)	HPLC Waters 2695
	Densité-mètre
	Pycnomètre
	Fiole a jaugé
	Becher
	Erlenmeyer
	Poule à décompté
	Pipette graduait

A/ Équipement et matériel utilisé :

- ☞ Cuve de préparation 6000 kg.
- ☞ Conge de pré mélange 10 litres
- ☞ Conge de pré mélange 20 litres
- ☞ Fut de 50 litres.
- ☞ Agitateur mobile.
- ☞ Cuve de stockage 6000 kg.

B/ Les matières premières utilisé :

- ☞ Sulfate de Salbutamol.
- ☞ Saccharose.
- ☞ Acide citrique monohydrate.
- ☞ Rouge Azorubine
- ☞ Arome de cerise.
- ☞ Ethanol 96%.
- ☞ Méthyle parabène, Ethyle parabène
- ☞ L'eau purifiée.

IV. 2. Méthodes

IV.2.1. Procédé de fabrication du Salbutamol SAIDAL® 2mg/5ml

L'unité de production Sidal-2 contient une centrale de pesée et deux ateliers ; un atelier pour la préparation et l'autre pour le conditionnement, sa préparation est effectuée comme suivre :

IV.2.1.1. Vérification de la conformité des matières premières

On doit vérifier le diagramme de T° du réfrigérateur de transport, l'étiquette d'identification du produit, l'absence de mélange, la correspondance, bon de livraison/étiquette fournisseur, la propreté, l'intégrité et la fermeture des emballages, la présence de la date de fabrication, la présence de la date de péremption, le certificat d'analyse fournisseur, l'appartenance à la pharmacopée et les caractères organoleptiques (aspect, couleur, odeur).

Cette vérification est effectuée à l'arrivée des matières premières (PA et excipients), pour avoir leurs conformités avant de passer à la pesée [60].

IV.2.1.2. Ordonnement

Après avoir constaté la conformité des matières premières, les quantités de ces dernières sont calculées selon la pharmacopée, et on passe à la pesée [60].

IV.2.1.3. La pesée

Lorsque les quantités sont précises, un certificat est rempli par les informations suivantes :

« Ordre de pesée, salle de pesée, équipement, produit (DDF, DDP) et la date de pesée ».

La pesée est réalisée par un professionnel, qui doit porter tout habillement nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur chaussures...), pour éviter toutes contaminations des matières premières.

Une balance du type « SARTORIUS » est utilisée pour la pesée, équipée avec une hotte pour absorber toute poussière [60].

IV.2.1.4. Préparation du Salbutamol SAIDAL

- ↳ Tarer la cuve de préparation de 6000 litres.
- ↳ Tarer la cuve de stockage.

Etape 01 :Dissolution principe actif dans la cuve 6000 litres.

- ↻ Introduire 1333 litres d'eau purifiée dans la cuve de préparation
- ↻ Introduire la quantité pesée de Salbutamol sulfate.
- ↻ Laisser sous agitation pendant 10 minutes.
- ↻ Introduire la quantité pesée de saccharose.
- ↻ Introduire 267 litres d'eau purifiée pour la dissolution du saccharose.
- ↻ Laisser le mélange sous agitation jusqu'à dissolution complète.

Etape 02 : Addition des Conservateurs et de l'Arome dans un fut de 50 litres.

- ↻ Dissoudre la quantité pesée de méthyle parabène et d'éthyle parabène dans l'éthanol.
- ↻ Introduire la quantité pesée de l'arôme de cerise (E.9913471).
- ↻ Laisser sous agitation jusqu'à dissolution puis transférer le mélange du fut dans la cuve de préparation.

Etape 03 : Ajustement du pH.

- **Dans un conge :**
 - ↻ Introduire 7 litres d'eau purifiée.
 - ↻ Dissoudre la quantité pesée d'acide citrique dans l'eau purifiée.
 - ↻ Faire des effusions de la solution d'acide citrique dans la solution de salbutamol. Toutes les 15 minutes, puis effectuer la mesure du pH jusqu'à avoir un pH = 3,2.

Etape 04 :Coloration.

- **Dans un conge:**
 - ↻ Introduire 16.5 litres d'eau purifiée puis dissoudre la quantité pesée de rouge azorubine.
 - ↻ Laisser sous agitation jusqu'à dissolution Puis transférer la solution vers le mélange de la cuve de préparation.

☞ Laisser sous agitation 15 minutes.

Etape 05 : Ajustement du volume finale.

☞ Arrêter l'agitation puis ajuster la quantité du sirop jusqu'à (4853kg) avec de l'eau purifiée.

☞ Laisser sous agitation pendant 30minutes.

Etape 06 : Prélèvement des échantillons.

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, on prend un volume de 180 ml. Une fois les résultats sont conformes, le sirop est passé au conditionnement.

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

- ✓ **pH** : [3.5-5.0] est mesuré avec un pH mètre.
- ✓ **Densité** : [1.2-1.3], la densité est calculée à partir de cette loi :

$$D = \frac{X - P_1}{P_2 - P_1}$$

Dont :

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

P₁ : Poids de la fiole vide.

P₂: Poids de fiole avec l'eau distillée.

Etape 07 : Déblocage du produit intermédiaire.

Pour le déblocage du produit intermédiaire l'équipe de contrôle qualité physico-chimique doit vérifier de dosage pour connaître la concentration des matières premières et des conservateurs.

IV.2.1.5. La Filtration

Lorsque les résultats du contrôle qualité sont conformes le mélange final est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage en le filtrant sur une chambre filtrante de

porosité déterminée. Dans le cas où un test est inférieur ou supérieur, une rectification est opérée et les tests sont évalués de nouveau [61].

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

IV.2.1.6. Conditionnement

A/ **Conditionnement primaire** : Le conditionnement primaire de « Salbutamol SAIDAL 2mg /5ml » est réaliser par les étapes suivantes :

1. Les flacons vides en verre sont mis en position.



Figure 27. Flacons de remplissage vides.

2. **Le remplissage** : une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons selon la quantité demandé.

3. **Le sertissage** : une sertisseuse de huit têtes qui font serrer les bouchons des flacons. Avant de passer au conditionnement secondaire, 9 flacons sont pris pour calculer leurs volumes (V max et V min).

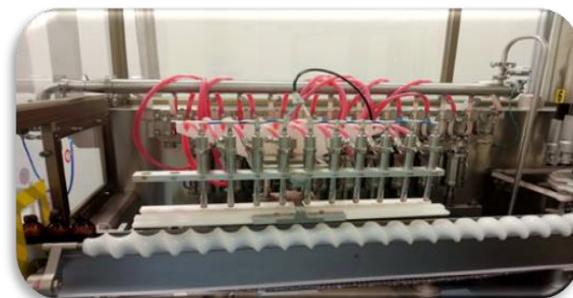


Figure 28. Ligne de remplissage et de sertissage.

B/Conditionnement secondaire : Le conditionnement secondaire est effectué en deux étapes principales :

▪ **La 1ère étape :**

⇒ **L'étiquetage** : Une étiqueteuse fait coller l'étiquette sur les flacons.

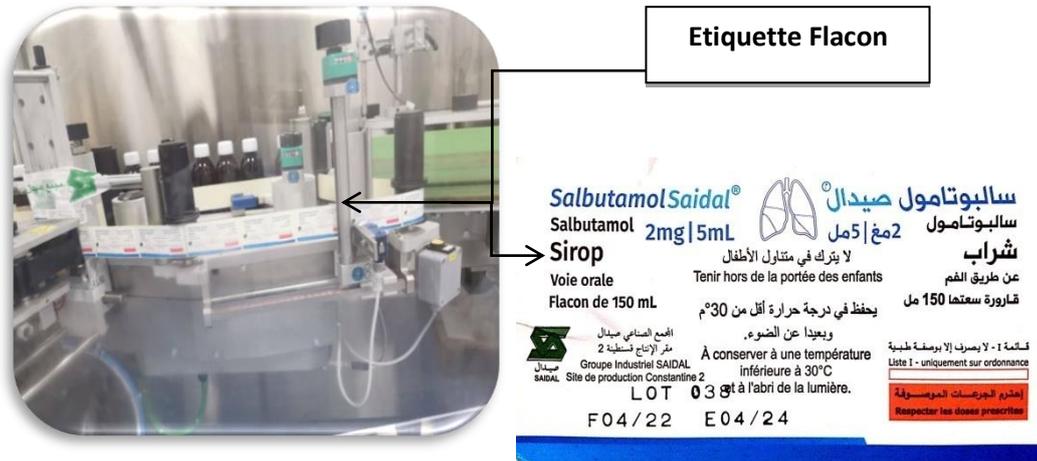


Figure 29. L'étiquetage du flacon.

▪ **La 2ème étape :**

Vérification du numéro de lot, DDF et DDP.

⇒ **1. Encartonneuse 01** : Fait la mise en étui avec la notice, caractères (DDF, DDP, N° de lot en noir) et la vignette.



Figure 30. La mise en étui.

Encartonneuse 02 : Fait la mise en carton.

Si les produits finis sont conformes selon les normes de la pharmacopée européenne ; il faut étiqueter les cartons on vert (étiquette d'acceptation) pour les stockés.



Figure 31. Stockage de produit fini- SAIDAL.

IV.2. Processus de purification de l'eau purifié [60].

IV.2.1. Le prétraitement

Après l'arrivée de l'eau de ville à la station de purification, elle est stockée dans une bache à eau de 70 m³, puis elle passe par un pré filtre de 25µm qui va éliminer les grosses molécules, on remarque un petit changement de couleur à la sortie du filtre. Ensuite, elle passe dans un filtre à sable, à l'aide du gravier et du sable qui sont positionnés verticalement en couches, et une crépine de très petits pores, les particules solides sont retenues. Puis, l'eau va passer par un filtre à charbon actif pour faire adsorber le chlore. L'eau passe par un autre pré filtre de 25 µm, et par un dernier filtre à charbon actif de 10 µm, avant d'atteindre à la cuve de stockage d'eau prétraitée de 2000 litres de type « Veolia ».

IV.2.2. Le traitement

Après l'étape de prétraitement, l'eau prétraitée doit passer par la d'ionisation, qui va réguler sa conductivité à l'aide d'une résine de cations et une résine d'anions. Puis, un traitement microbiologique doit s'effectuer par une lampe UV avant de venir à la cuve de stockage de l'eau purifiée.

IV.2.3. La distribution

Avant que l'eau purifiée soit distribuée, un prélèvement d'eau traitée a été effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour assurer leur conformité dans un laboratoire d'analyses physico-chimiques et microbiologiques. Si tous les résultats sont conformes aux normes, l'eau purifiée est distribuée aux quatre points d'épuisement : Atelier de fabrication du sirop, distillateurs, salle de blanchissement des vêtements et générateur de vapeur.

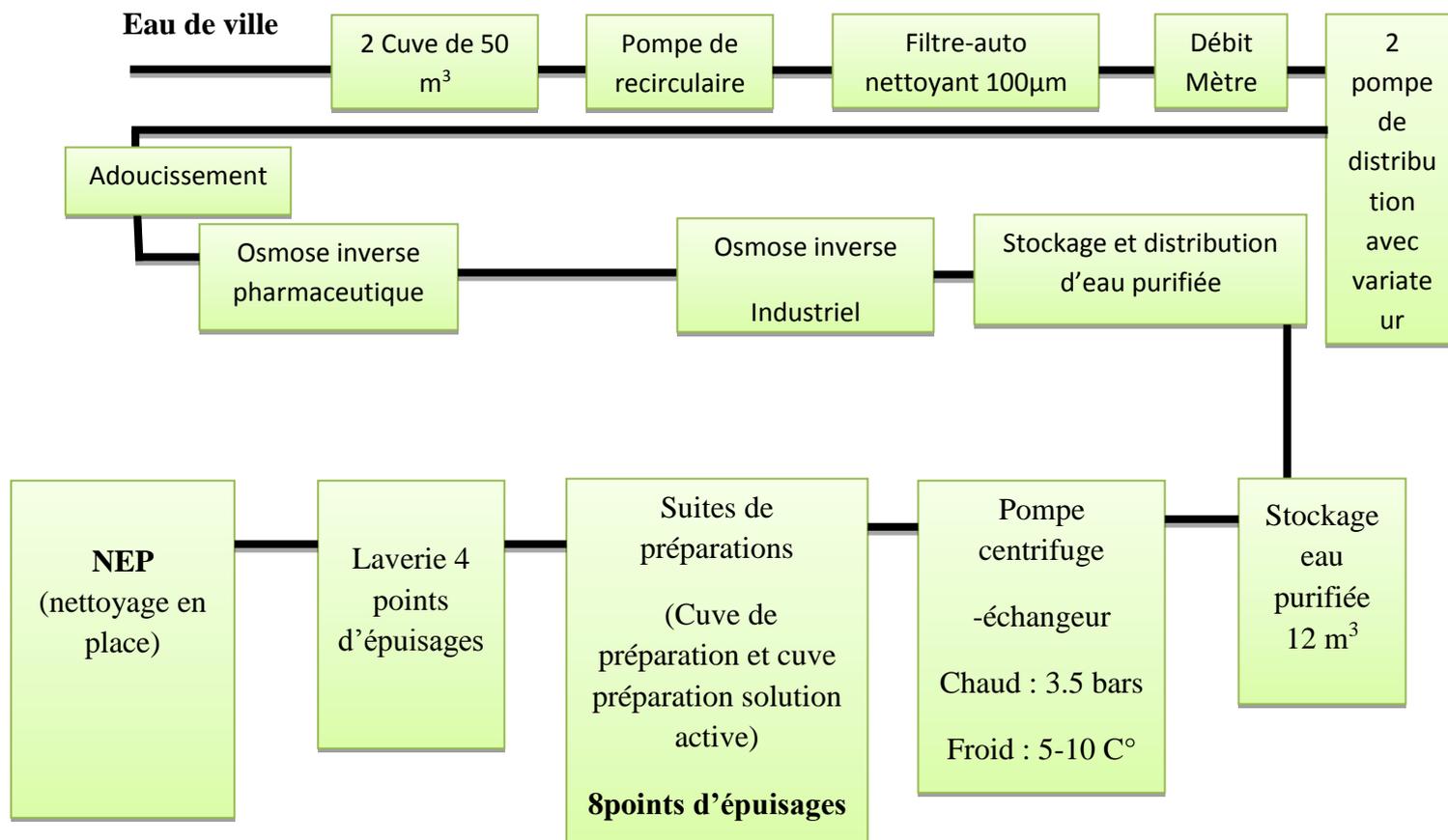


Schéma 07. Procédé de purification de l'eau.

IV.3. Contrôle de qualité physico-chimique

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle qualité du site de production « SAIDAL-2 », situé à la zone industrielle PALMA Constantine, dans l'objectif d'effectuer un contrôle de qualité physico-chimique, du principe actif, de quelques excipients, de l'eau purifiée et la confirmation de la conformité du produit fini aux normes recommandées dans la pharmacopée européenne.

IV.3.1. Analyse de l'eau purifiée [62]

A/Aspect

Liquide limpide et incolore.

B/Détermination de pH

* **Principe** : La mesure de pH s'effectue grâce à un pH-mètre où l'électrode, est introduite dans un bêcher contenant l'eau purifiée, il indique la valeur de pH sur un écran afficheur.

* **Mode opératoire** :

1. Rincer l'électrode du pH- mètre à l'eau purifiée.
2. Plonger l'électrode dans un bêcher contenant l'eau purifiée à analyser.
3. Lire la valeur de pH.

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

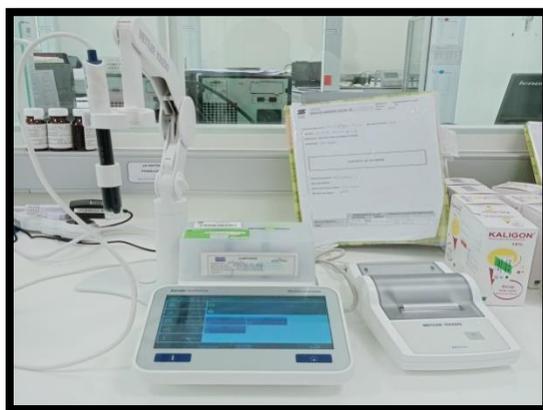


Figure 32:pH mètre METLER TOLEDO.

C/ Conductivité

Principe :Le conductimètre mesure la conductivité en appliquant un courant électrique alternatif (I) à deux électrodes qui sont immergées dans une solution, pour mesurer la tension (V) qui en résulte.

Au cours de l'expérience, les cations (+) migrent vers l'électrode négative, tandis que les anions (-) se dirigent vers l'électrode positive, donc la solution se comporte un conducteur électrique.

✱ **Mode opératoire :**

1. Rincer l'électrode de verre à l'eau purifiée.
2. Plonger l'électrode dans l'eau purifiée à analyser.
3. Lire la valeur de conductivité.

Norme : La valeur est $\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$.

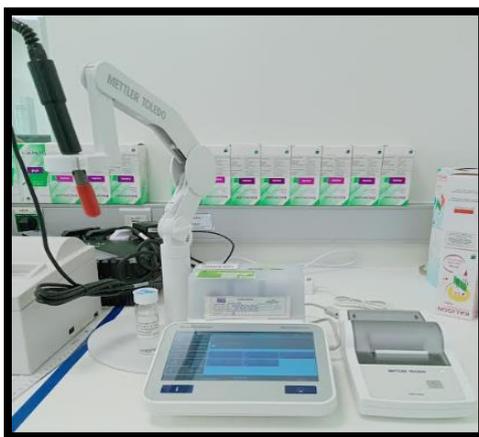


Figure33. Conductimètre Seven compact METTLER TOLEDO.

D/Substances oxydables (réaction colorimétrique)

Les substances oxydables constituent l'essentiel de la partie biodégradable de la pollution organique rejetée. Pour les éliminer, les bactéries présentes dans le milieu utilisent l'oxygène dissous dans l'eau. Des déversements importants de matière organique peuvent entraîner des déficits notables en oxygène dissous, perturbant ainsi l'équilibre biologique d'un cours d'eau [63].

Auparavant, ce test était la seule procédure qui permettait de prouver l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau à usage pharmaceutique (Sadeghipour).

✱ **Mode opératoire**

Un mélange contenant 100 ml d'eau purifiée, 10 ml d'acide sulfurique dilué 0,01M (H_2SO_4) et 0.1 ml de permanganate de potassium (KMnO_4) 0,02 M, est chauffé à ébullition pendant 5 min. Si la solution reste légèrement rose après ébullition, donc elle est conforme et le test est validé.

E/ Nitrate (test semi-quantitatif)

Les nitrates sont, d'un point de vue chimique, des sels de l'acide nitrique. Ces sels sont caractérisés par la présence de l'ion nitrate NO_3^- composé d'un atome d'azote et de trois atomes d'oxygène.

*** Principe**

L'azote organique se transforme par oxydation en composés ammoniacaux puis en nitrates. Les nitrates sont également fabriqués de manière industrielle à partir de l'azote de l'air et de gaz naturel, car ce sont des engrais (Guenfoud, 2009).

Schéma 8 illustre la préparation du témoin :

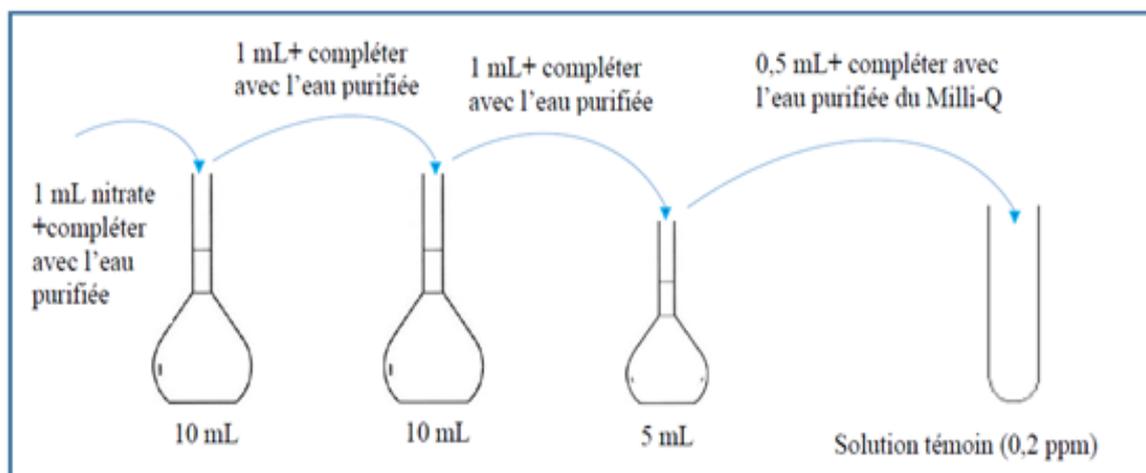


Schéma 08. Préparation du témoin.

N.B : l'eau purifiée utilisée pour la solution témoin est prise du Milli-Q.

*** Préparation de la solution d'essai**

1. Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduire 5ml d'eau purifiée en vrac
2. Ajouter 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium de concentration massique 100g/l, et 0,1 ml d'une solution de diphénylamine
3. Puis ajouter goutte à goutte en agitant 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.

Schéma 09 illustre la préparation de la solution d'essai :

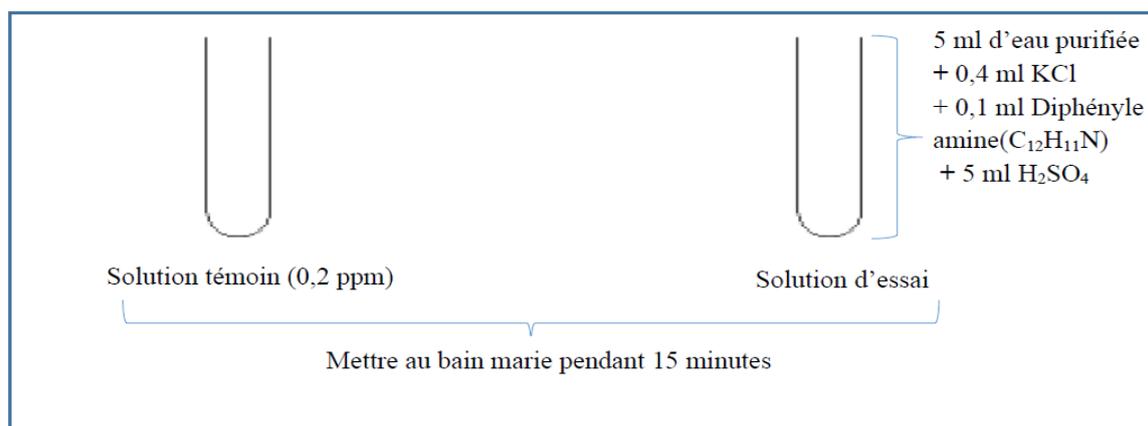


Schéma 09 :Préparation de la solution d'essai.

IV.3.2. Identification de la matière première PA par Spectroscopies IR et HPLC.

IV.3.2.1. Principe actif (SALBUTAMOL sulfate)

Pour faire l'analyse ou bien le contrôle primaire du PA (Sulfate de SALBUTAMOL) il faut passer par deux méthodes, spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge et chromatographie liquide à haute performance (HPLC). La différence entre les deux méthodes est :

IR : Identification et quantité

HPLC : Identification et dosage.

IV.3.2.2. Dosage du principe actif par spectrophotométrie IR :

Le PA a été identifié par spectrométrie d'absorption dans l'IR qui permet de confirmer l'identité de la substance. Le spectre IR de la poudre peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de KBr afin de le comparer à celui de la substance Salbutamol de référence.

* Mode opératoire

La préparation de l'échantillon en forme de pastille a été réaliser comme suit :

Une petite quantité du principe actif a premièrement été mélangée avec le bromure de potassium Kbr, pour enlever l'eau du PA. Ensuite, le mélange a finement été broyé et le placé dans un petit moule circulaire. Puis, une grande pression a été appliquée à l'aide d'une presse hydraulique pour former une pastille. Enfin, la pastille a été placée dans le spectrophotomètre IR et les résultats ont été interprétés par SCR (substance chimique de référence).

IV.3.2.3. Dosage du principe actif par HPLC

Le tableau 05 représente le mode opératoire appliqué lors de l'identification et le dosage du PA dans le produit fini (SALBUTAMOL ® 2mg/5ml) par HPLC.

Tableau 05. Mode opératoire pour l'identification et le dosage du PA par HPLC

Etape	Méthode	Conditions
1.Préparation de la phase mobile	Phase mobile A Ajouter 1.5 ml de propan-2-ol à 98.5 à la solution d'acétate d'ammonium 0.1M déjà ajustée au pH 4.5 avec l'acide acétique.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Détecteur UV $\lambda = 276$ nm. ▪ La colonne : C8(5μm×250mm×4.6mm) hypersil BDS convient. ▪ Température de la colonne T°= 30°C. ▪ Débit : 1ml/ min. ▪ Volume à injecter : 20μl.
	Phase mobile B -Propan-2-ol (10%).	
2.Préparation de la Solution standard	-Peser 4.8 mg de salbutamol sulfate dans une fiole jaugée de 100 ml et complétez au volume avec la phase mobile A	
3.Préparation de la Solution Essai	-Introduire une quantité de 2mg de salbutamol soit un équivalent de sirop de 5ml dans une fiole de 50ml et jauger avec la phase mobile A.	
4.Identification	-Filtrer la solution à l'aide d'un micro-filtre de 0.45 μ m de diamètre dans des Vials pour HPLC« Waters 2695 »	
5.Dosage	-La teneur en PA (SALBUTAMOL sulfate) g/100 mL $\text{Teneur} = \frac{\sum S_{\text{essai}}}{\sum S_{\text{STD}}} * \frac{P_{\text{STD}}}{V_{\text{STD}}} * \frac{V_{\text{essai}}}{V_{\text{SIROP}}} * \text{La pureté}$ S_{Essai} =Surface du salbutamol sulfate dans la	

	<p>solution à examiner.</p> <p>S_{STD} = Surface du SALBUTAMOL sulfate dans la solution standard.</p> <p>P_{STD} = prise d'essai réel du standard</p> <p>V_{ST} : volume de la solution standard en ml.</p> <p>V_E : Volume de la solution examinée en ml.</p> <p>V sirop : Volume prélevé du produit fini</p> <p>Pureté : la pureté du principe actif (matière première titré) exprimé en %.</p>	
--	---	--

▲ Mode gradient

Tableau 06. Le mode gradient des conditions d'utilisation de HPLC.

Temps (minutes)	Phase Mobile A% V/V	Phase mobile B% V/
0-5	100	0
5-20	100 → 86	0 → 14
20-30	86	14

▲ Protocole d'analyse

Pour déterminer la quantité de PA présente dans le sirop chaque analyse commence et se termine par un standard. Le nombre maximum d'essai entre injection initiale et finale est de trois essais.

Tableau 07. Séquence d'échantillonnage.

Échantillon	Nombre d'injection	Durée d'analyse
Équilibration	1	45 min
Standard	3	45 min
Équilibration	1	10 min
Standard	3	45 min
Équilibration	1	10 min
Standard	1	45 min

IV.3.3. Analyse du produit fini**IV.3.3.1. Analyses primaires**

A/ Aspect : Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur e cerise, gout doux.

B/ Mesure pH

Déterminée à l'aide pH-mètre, il doit être compris entre : **2.7 à 3.7.**

C/ Densité

Déterminée à l'aide densimètre ou un pycnomètre ; la densité de salbutamol sirop, doit être comprise entre : **1.19 Et 1.23** à une température de **20 °C.**

D/ Contenance

La contenance des flacons du salbutamol est déterminée sur 09 flacons, le volume contenu dans chaque flacon doit être dans la marge de : **150 ml± 5ml.**

Elle doit être comprise entre : **145.0 ml et 155.0 ml.**

IV.3.3.2. Dosage des conservateurs par UV-visible

Le tableau ci-dessous (Tableau 08) représente le mode opératoire appliqué pour l'identification et le dosage de méthyle parabène et d'éthyle parabène, par spectrophotomètre UV-visible.

Tableau 08. Mode opératoire pour l'identification et le dosage des conservateurs par UV-visible.

Etape	Solutions	Préparation
1.Préparation de la solution témoin standard	Solution A	<ul style="list-style-type: none"> - Dans une fiole jaugée de 100ml, dissoudre 85mg de para-hydroxybenzoate de méthyle et 15mg de parahydroxybenzoate d'éthyle dans l'eau . - Compléter avec le même solvant jusqu'au trait de jauge
2.Preparation de la solution d'essai	Solution C	<ul style="list-style-type: none"> - La solution non diluée (salbutamol sirop).
	Solution E	<ul style="list-style-type: none"> - Dans deux ampoules à décanner, introduire 50 ml d'HCl 0.1M. - Ajouter 03 ml de solution essai dans l'une et ajouter 03 ml de solution témoin dans l'autre. - Extraire 03 fois avec 25 ml de chloroforme à chaque fois filtrer les fractions chloroformiques sur filtre siliconé en rinçant à 03 reprises avec 05 ml de Chloroforme. - Mettre la phase Chloroformique recueillie dans l'ampoule à décanner et extraire 02 fois avec 25ml de carbonate disodique à 1% dans l'eau. - Recueillir les phases et compléter à 100 ml avec le carbonate disodique à 1%. - Diluer 10 ml de ces solutions avec le carbonate disodique à 1% et complétez à 50 ml avec le meme solvant
Analyse		<ul style="list-style-type: none"> -Introduire l'échantillon dans le spectrophotomètre UV-visible. -Mesurer les extinctions des solutions finales essai et témoin par spectromètre UV-VIS à $\lambda=296\text{nm}$ en utilisant la solution de carbonate disodique à 1% comme blanc.

N.B :Le dosage quantitatif est réalisé aussi sous de contrôle de l'efficacité de ces agents. Cela est effectué par des tests microbiologiques qui donnent une idée réelle sur le pouvoir antimicrobien de ces agents.



*CHAPITRE V:
RESULTATS ET
DISCUSSION*



V. Résultats et discussion

Le présent travail porte sur le contrôle physico-chimique de SALBUTAMOL SAIDAL ® 2mg/5mL afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

V.1. Contrôle qualité physico-chimique

Au cours de cette étude, plusieurs paramètres de l'eau purifiée (aspect, conductivité, substances oxydables et nitrate), de la matière première (SALBUTAMOL sulfate) et du produit fini SALBUTAMOL SAIDAL ® 2mg/5mL ont principalement été vérifiés.

V.1.1. Analyse de l'eau purifiée

V.1.1.1. Aspect

L'eau purifiée analysée est incolore, ne contient pas de particules ou de troubles en vue, donc elle est conforme selon la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

V.1.1.2. Conductivité

La conductivité mesurée de l'eau purifiée est de 0.9 $\mu\text{s}/\text{cm}$ à 21.9°C. Selon la pharmacopée européenne (10^{ème} édition) qui a exigé une norme $\leq 4,3 \mu\text{s}/\text{cm}$ à 20°C, on peut considérer que l'eau analysée est conforme tant qu'elle n'a pas dépassée la limite demandée ; plus l'eau est pure plus sa conductivité est faible.

V.1.1.3. Substances oxydables (réaction colorimétrique)

La couleur de l'eau purifiée à analyser reste rose après 5 minutes en aval de l'ébullition de l'échantillon (Figure 34). Donc, on constate que l'eau ne contient pas de substances oxydables et elle est conforme selon les normes de la pharmacopée européenne (10^{ème} édition).

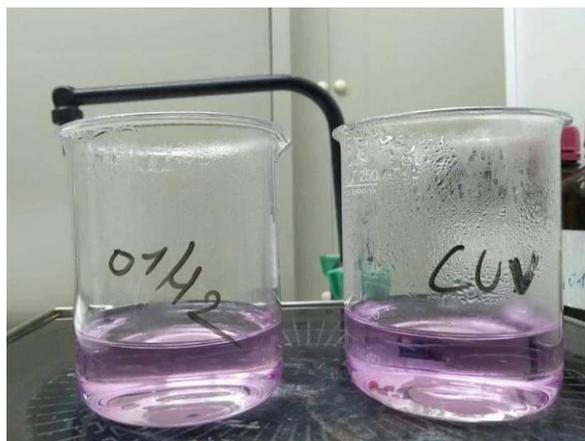


Figure 34. Test des substances oxydables dans l'eau purifiée.

V.1.1.4. Nitrate (test semi-quantitatif)

Après 15 minutes d'incubation des tubes du test de nitrate dans le bain marie, l'eau à examiner est incolore par rapport au témoin qui a une couleur bleue (signe de présence de nitrate) (Figure 35). Cela signifie qu'elle ne contient pas de nitrate, donc elle est conforme selon la norme exigée par la pharmacopée européenne (10^{ème} édition), qui doit être au max 0,2 ppm.

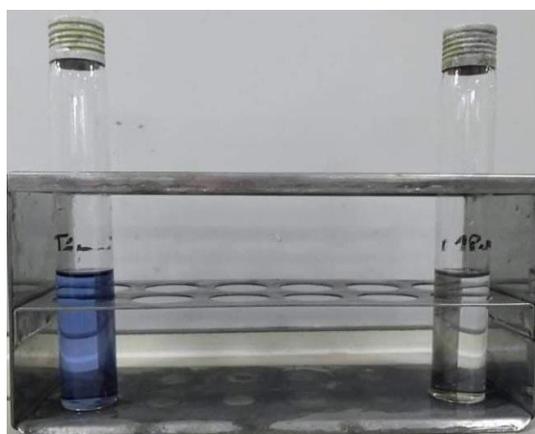


Figure 35. Test de nitrate dans l'eau purifiée.

L'ensemble des résultats de l'analyse physicochimique de l'eau purifiée est récapitulé dans le tableau 9.

Tableau 09 : Analyses physicochimiques de l'eau purifiée.

Paramètres	Critères d'acceptation	Essais	Conformité
Caractères organoleptiques	Limpide et incolore	Limpide incolore	Conforme
Conductivité ($\mu\text{s}/\text{cm}$)	$\leq 3,6$ à 10°C $\leq 4,3$ à 20°C $\leq 5,1$ à 25°C .	$0,9$ à 22°C , $1,0$ à $21,7^\circ\text{C}$ et $0,9$ à $21,8^\circ\text{C}$	Conductivité est faible (eau pure)
Substances oxydables	Solution légèrement rosée	Solution légèrement rosée	Conforme
Nitrates	$\leq 0,2$ ppm	$0,09$	Conforme

Nos résultats dans le tableau ci-dessus montrent que l'eau purifiée analysée est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne (10^{ème} édition). Ces résultats ont analysé le type d'eau, eau purifiée, pour la production du sirop. L'étude en question a révélée des résultats ressemblants aux nôtres à savoir ; l'aspect, la conductivité et les substances oxydables avec une petite dissimilitude dans le test de nitrate ; où l'échantillon est coloré en bleu moins intense que la solution témoin. Les mêmes normes exigées par la pharmacopée européenne ont également été utilisées dans cette étude.

De plus, selon les normes exigées par la Pharmacopée, il existe de légères différences de valeur de conductivité sont comprises entre $0,9$ et $1,0 \mu\text{s}/\text{cm}$ à des températures entre $[21,7$ et $22,1]^\circ\text{C}$, et l'eau est incolore dans le test de nitrate et l'eau est de couleur bleue avec moins d'intensité que la solution de contrôle. De plus, pour le reste des analyses dans ce cas ; Aspect et matériaux oxydés, les mêmes résultats ont été obtenus.

L'ensemble des résultats précédents est conforme malgré les petits écarts dans certains paramètres de l'analyse physicochimique de l'eau purifiée, en se référant aux mêmes exigences.

V.1.2.Matière première(desparabènes)

Le tableau 10 représente les résultats des différents caractères de quelques exemples des matières premières.

Tableau 10 : Résultats des différents caractères deméthyle parabène (A) et l'éthyle parabène (B).

Analyses	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques	Matière première A et B : Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores brillants, inodores	Conforme
Solubilité	MP(A) : Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96° et dans le méthanol. MP(B) : Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 76° et dans le méthanol	Conforme
Identification 1. Spectre infra-rouge	Le spectre de la substance à examiner correspond en position et en intensité relative à celui du spectre de la substance de référence.	Conforme
2. Point de Fusion	MP(A) : 125 à 128 MP(B) : 115 à 118	126.8 Conforme 116.3 Conforme

Tous les résultats obtenus (tableau 10) ont été comparés avec la norme pharmacopée européenne 9^{ème} édition et sont tous conformes **annexes**.

V.1.2.1. Identification de la matière première (SALBUTAMOL sulfate) par IR

La matière première « SALBUTAMOL sulfate » a été identifiée par la méthode spectroscopique infra-rouge (IR), où le résultat s'illustre dans la figure 36.

La figure 36 ci-dessus représente le spectre IR d'une molécule « SALBUTAMOL sulfate » qui se définit comme la variation du %T=f(cm^{-1}). La spectroscopie IR nous a permis d'une façon simple et rapide l'identification des principaux groupements fonctionnels de cette MP en représentant ces bandes caractéristiques, et on se référant au standard (spectre du haut). Selon leur pourcentage de superposition qui est plus de 90%, cela signifie que la MP « SALBUTAMOL sulfate » réceptionnée pour l'analyse est bel et bien de celle prescrite sur l'étiquette.

D'après la figure 36, la bande d'absorption observée à 3159.79 cm^{-1} , représente le groupement fonctionnel Alcool (O-H). La bande observée à $[2787.26 \text{ cm}^{-1}]$, indiquent la présence de groupement Alcane (C-H). La bande près de 1616.17 cm^{-1} , corresponde aux Alcène (C=C). Les bandes observées dans l'intervalle $[3600-3850 \text{ cm}^{-1}]$, représentent le groupement amine (N-H).

Les bandes observées dans l'intervalle $[1111.97-1386.66 \text{ cm}^{-1}]$, indiquent le groupement CO. Les bandes se situent dans l'intervalle $[773.49-839.07 \text{ cm}^{-1}]$, représentent des cycles aromatiques (ces spectres sont dus aux vibrations et aux élongations des liaisons des groupements fonctionnels simples ou multiples).

Pour une comparaison avec d'autres matières premières ; le PA du sirop SALBUTAMOL conforme aux normes monographie interne de SAIDAL, la méthode interne a indiqué que son produit a eu un spectre IR, avec des bandes caractéristiques, conforme au standard. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans le présent travail, où la même démarche a été suivie concernant le SALBUTAMOL sulfate, l'objet de notre analyse.

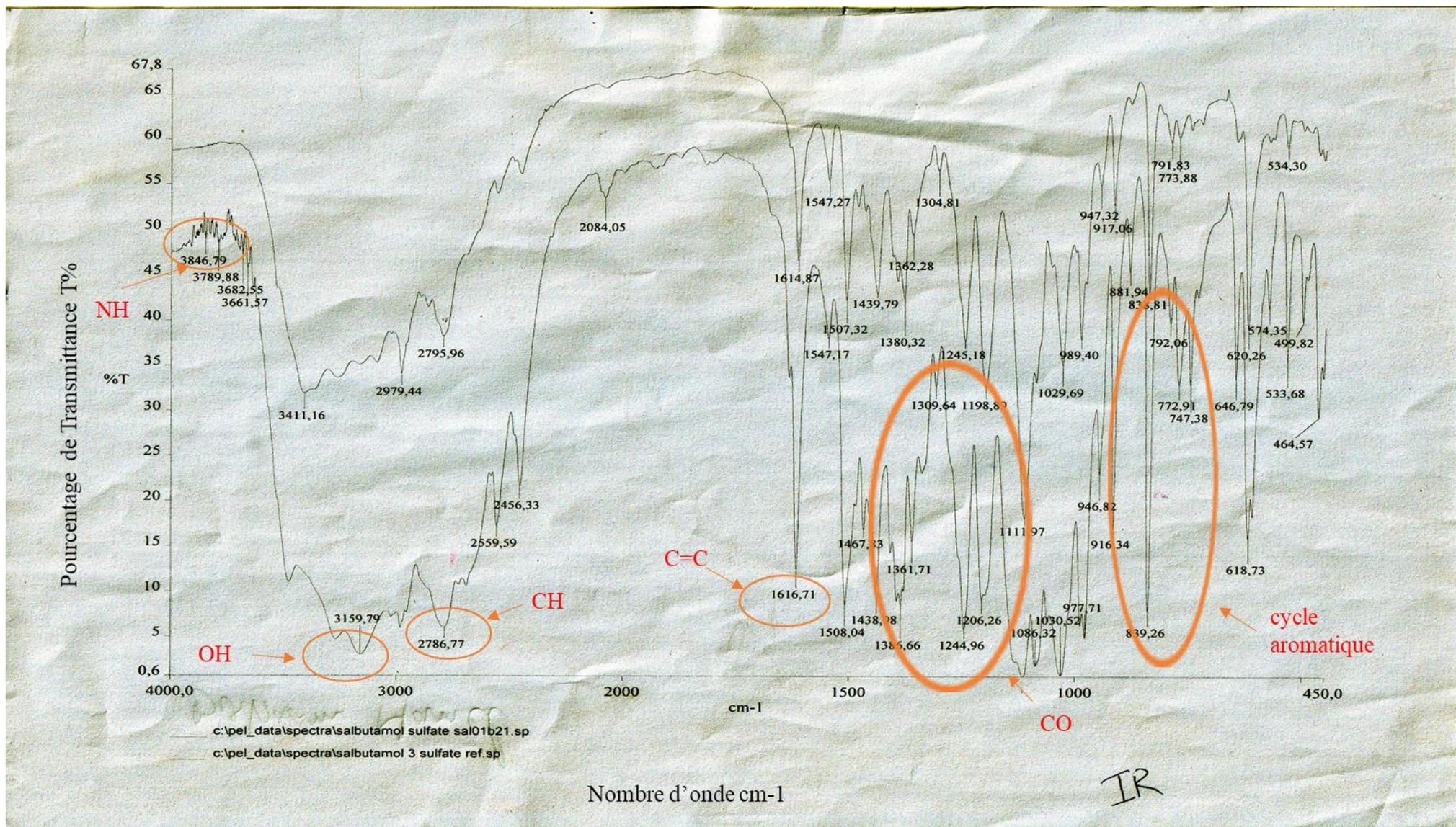


Figure36 :Spectre IR du SALBUTAMOL sulfate (matière première).

V.1.3. Analyse du produit fini SALBUTAMOL® mg/5mL

V.1.3.1. Analyses primaires

C'est l'étape préliminaire dans l'analyse du produit fini SALBUTAMOL mg/5mL, au cours du quelle les caractéristiques organoleptiques, le pH et la densité ont été vérifiés (Tableau 11).

Tableau 11.Analyses des caractères organoleptiques, du pH et de la densité du produit fini.

Analyse	Résultat	Norme	Conformité
Caractéristiques organoleptiques	Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, gout doux	Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, gout doux	Conforme
pH	3.33	[2,7 - 3,7]	Conforme
Densité	1,22	[1.19 – 1.23]	Conforme
	$d = \frac{P_{pech} - P_{pvide}}{P_{peau} - P_{pvide}}$		
	$P_{pech} = 29.6055g$		
	$P_{pvide} = 17.0495g$		
	$P_{peau} = 27.3043g$		
Conforme ; P_{pech} : Poids du pycnomètre avec échantillon			

Nos résultats dans le tableau ci-dessus exhibent que les analyses primaires du produit fini présentent une conformité totale aux exigences de la pharmacopée européenne (2017), 9^{ème} édition.

Contrairement à notre travail ; où les caractéristiques organoleptiques, le pH et la densité du produit fini seulement, SALBUTAMOL mg/5mL, ont été analysés ; les analyses primaires (aspect, pH et densité) et les analyses de conditionnement primaire et secondaire ainsi que l'aspect du produit en cours de fabrication et du produit fini « sirop SALBUTAMOL Sidal » ; respectivement ; ont été effectuées dans une unité contrôle physico-chimie. En parlant des caractéristiques organoleptiques, du pH et de la densité du

produit fini, nos résultats étaient conformes, qui a également montré des résultats conformes aux normes exigées.

Cependant, elle a indiqué que le SALBUTAMOL est limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, gout doux. Par ailleurs, la valeur de pH =3.33 de notre produit est aussi conforme à la norme exigée (2.7-3.7). Pour la densité, notre valeur obtenue était de 1.22 ; conforme aussi à la norme (1.19-1.23).

V.1.3.2. Identification et dosage du principe actif par HPLC

L'identification et le dosage du principe actif présent dans chaque flacon de Salbutamol présentent les chromatogrammes obtenus après injection de la solution standard et sirop et ils ont été élaborés par la chromatographie HPLC. Les chromatogrammes sont illustrés dans les figures ci-dessous (Figure 37 et Figure 38).

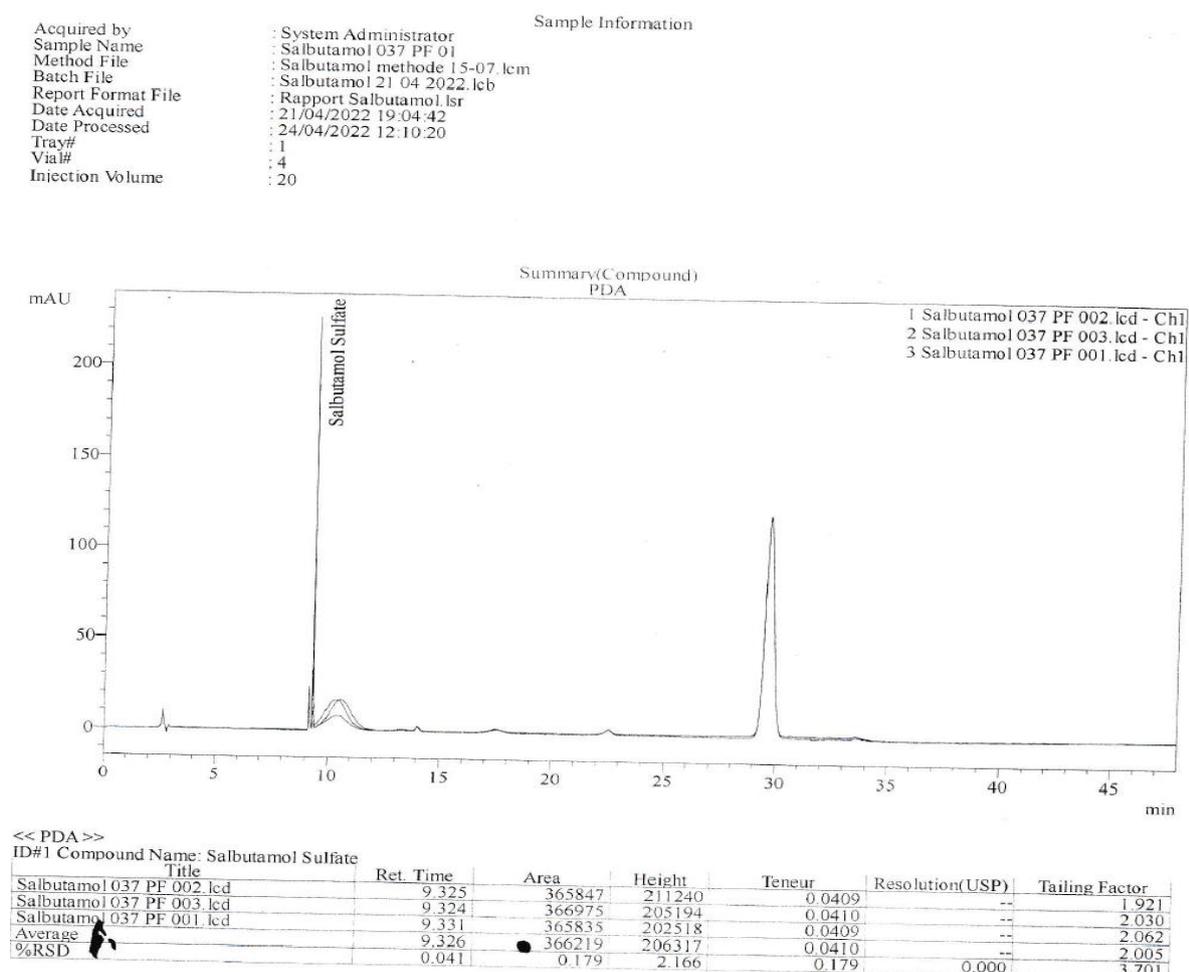
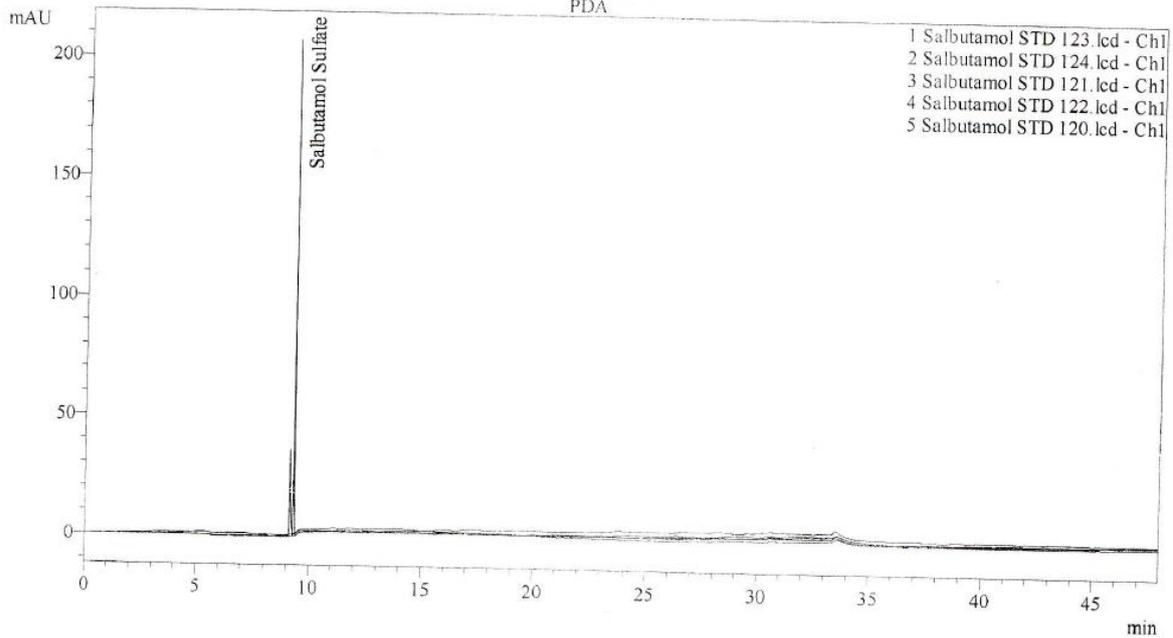


Figure 37 : Aire du pic correspondant au SALBUTAMOL sulfate dans la solution à examiner.

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : Salbutamol STD 01
 Method File : Salbutamol methode 15-07.lcm
 Batch File : Salbutamol 21_04_2022.lcb
 Report Format File : Rapport Salbutamol.lsr
 Date Acquired : 21/04/2022 12:35:30
 Date Processed : 24/04/2022 10:28:09
 Tray# : 1
 Via# : 1
 Injection Volume : 20

Summary(Compound)
PDA



<< PDA >>

ID#1 Compound Name: Salbutamol Sulfate

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Tailing Factor
Salbutamol STD 123.lcd	Salbutamol STD 04	9.334	341601	197927	0.0398	1.891
Salbutamol STD 124.lcd	Salbutamol STD 05	9.321	340002	197189	0.0398	2.011
Salbutamol STD 121.lcd	Salbutamol STD 02	9.342	341102	199624	0.0398	1.872
Salbutamol STD 122.lcd	Salbutamol STD 03	9.345	341207	191073	0.0398	2.024
Salbutamol STD 120.lcd	Salbutamol STD 01	9.337	341768	196937	0.0398	2.015
Average		9.336	341136	196550	0.0398	1.963
%RSD		0.103	0.202	1.647	0.000	3.801

Figure 38 : Aire du pic correspondant au SALBUTAMOL sulfate dans la solution standard.

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

Le chromatogramme de l'échantillon montre l'apparition d'un seul pic, avec un temps de rétention ($Tr = 9.326$) de la Salbutamol sulfate identique pour l'essai et le produit de référence. (Figure 37,38).

➤ **Analyse quantitative**

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) lors du dosage de PA sont rassemblés dans le tableau 12.

Tableau 12 :Détermination des Tr moyen et des surfaces moyennes pour l'essai le standard.

Répétabilité	Hauteur	Temps de Rétention (min)	Temps de Rétention Moyen	Surface	Surface Moyenne
Standard : inj1	196937	9,337		341768	
Standard : inj2	199624	9,342		341102	
Standard : inj3	191073	9,345	9,336	341207	341136
Standard : inj4	197927	9,334		341601	
Standard : inj5	197189	9,321		340002	
Essai01 : inj1	202518	9,331		365835	
Essai02 : inj2	211240	9,325	9,326	365847	366219
Essai03 : inj3	205194	9,324		366975	

La teneur en PA (SALBUTAMOL sulfate) g/100 ml

D'après figure 37 et figure 38 :

▲ **La teneur en principe actif du salbutamol :**

$$T = \frac{S_E}{S_{STD}} * \frac{P_{STD}}{V_{STD}} * \frac{V_E}{V_{SIROP}} * \text{la pureté}$$

S_E =Surface du salbutamol sulfate dans la solution a examiné.

S_{STD} =Surface du salbutamol sulfate dans la solution standard.

P_{STD} =Prise d'essai la solution standard.

V_{STD} Volume de la solution standard en ml.

V_E : Volume de la solution examinée en ml.

V_{sirop} : Volume prélevé du produit fini

Pureté : la pureté du principe actif (matière première titré) exprimé en %

$$P_{STD} = 0,00485 \text{ g}$$

$$S_{STD} = 341136$$

$$S_{\text{essai}} = 366219$$

$$\text{Teneur} = \frac{\sum S_{\text{essai}}}{\sum S_{STD}} * \frac{P_{STD}}{V_{STD}} * \frac{V_{\text{essai}}}{V_{SIROP}} * \text{La pureté}$$

$$\text{Teneur} = \frac{366219}{341136} * \frac{0,004820}{100} * \frac{50}{5} * 99,4$$

$$\text{Teneur} = \frac{335724}{311837} * 0,04820$$

4,8mg (Salbutamol Sulfate) \longrightarrow 4mg (Salbutamol Base)

4,820mg (Salbutamol Sulfate) \longrightarrow x (Salbutamol Base)

$$x = \frac{4,820 \times 4}{4,8} = 40,17$$

$$\text{Teneur} = \frac{366219}{341136} \times 0,04017 = 0,0413$$

$$\text{Teneur} = 0,0413 \text{ g/100ml}$$

▲ **La Norme** : [0,036~0,042g/100ml]

La teneur de SS obtenue par un dosage HPLC est de 0.0413g/100ml, le résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 2017.

V.1.3.3. Identification et dosage des conservateurs par UV-visible

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

Tableau 13 : Absorbances du standard et des conservateurs par UV-Vis.

Absorbances	STD	Essais
1	0,808	1,211
2	0,808	1,222
3	0,807	1,222
Moy	0,807667	1,218333

➤ **Analyse quantitative :**

D'après la pharmacopée européenne, la teneur en agents conservateurs doit être comprise entre [147.5-152.5 mg/100ml] de solution sirop.

➤ **Calcul la teneur globale des conservateur mg/100 ml :**

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

$$T = \frac{A_E}{A_{ST}} * \frac{(P_{ST01} \times \text{pureté}_{01}) + (P_{ST02} \times \text{pureté}_{02})}{V_{ST}} \times \frac{V_E}{V_{SIROP}}$$

A_E = Absorbance de la solution à l'essai.

A_{ST} = Absorbance de la solution standard.

P_{ST01} = Prise d'essai de méthyle parabène dans la solution standard en mg.

P_{ST02} = Prise d'essai d'éthyle parabène dans la solution standard en mg.

Pureté_{01} = La pureté de méthyle parabène (matière 1^{ère} titré) exprimé en %.

Pureté_{02} = La pureté d'éthyle parabène (matière 2^{ème} titré) exprimé en %.

V_{ST} = volume de la solution standard en ml.

V_E = volume de la solution à l'essai en ml

V_{SIROP} = Volume prélevé du produit fini en ml

$$T = \frac{1,218333}{0,807} \times \frac{(85 \times 99,4) + (15,03 \times 100)}{100} \times \frac{100}{3}$$

$$T = 150,122 \text{ mg/100ml}$$

▲ **La Norme :** [147,5~152,5mg/100ml]

On constate que la teneur de deux conservateurs parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate d'éthyle dans le Salbutamol représentant les valeurs de 150,122 mg/100ml. Ce qui confirme que les résultats sont conformes à la norme de la pharmacopée européenne 2017.

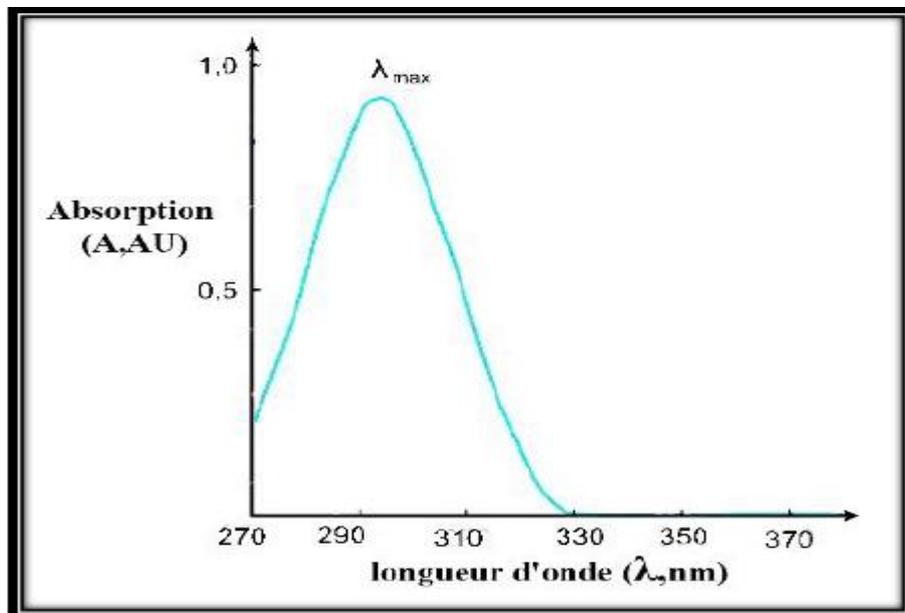


Figure 39. Spectre UV-visible des conservateurs en produit fini

La figure 40 représente le spectre UV-visible des conservateurs en produit fini, qui se définit comme la variation de $A=f(\lambda)$. Cette spectroscopie nous permet une analyse qualitative et quantitative des conservateurs en solution. Ce dernier a la particularité d'absorber les photons à une longueur d'onde comprise entre ($\lambda=296,42$ nm).



*CONCLUSION
GENERALE*



Conclusion générale

Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, "comment fabriquer un médicament sirop et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité ?

Les résultats du contrôle physico-chimique sont conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 2017. Ceci confirme la bonne qualité des produits.

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

Le suivi de la fabrication a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de SALBUTAMOL et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

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

D'après les résultats des analyses de contrôle de qualité physico-chimiques effectuées sur les différents composants SALBUTAMOL® 2mg/5ml entre principes actifs et excipients, le produit commercialisé par la firme nationale réponds effectivement aux normes et exigences internationales dans le domaine et ce au niveau de toutes les étapes de sa production depuis le stockage de la matière première, jusqu'au conditionnement du produit fini en passant par la formulation et le contrôle qualité de ce dernier. Fort de constater par la même toute la rigueur et le sérieux pratiqués dans l'industrie du médicament où la moindre petite erreur est fatale.

Nous nous sommes également familiarisées aux différentes analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée (aspect, conductivité, substances oxydables et nitrate) utilisée dans la fabrication du sirop ainsi que sur la matière première de son PA (SALBUTAMOL sulfate) (identification par IR) et bien évidemment sur le produit fini

SALBUTAMOL®2mg/5ml (caractéristiques organoleptiques, pH, densité, identification et dosage du PA par UV visible et identification et dosage des conservateurs par HPLC),

Pendant la période du stage, nous avons relevé quelques insuffisances qu'il convient impérativement de combler pour atteindre une meilleure estimation de la qualité et la conformité totale de toutes les matières premières utilisées. On note principalement :

- œ La réalisation davantage d'analyses physico-chimiques notamment sur les autres matières premières en plus du SALBUTAMOL sulfate ; tels que l'arôme, les conservateurs et l'édulcorant.
- œ Faire appel autres méthodes analytiques telles que l'HPLC et l'UV-visible pour l'identification des matières premières en particulier.



*Références
Bibliographiques*

Références Bibliographiques.

[1]. <http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-filiales/iberal>.

[2]. Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.

[3]. pharmacopée Européen 2014.

[4]. Gagnault (G.-A.). 1982, Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris, pp : 75.

[5]. Vulgaris-médical, le médicament.

<http://www.vulgarismedical.com/encyclopedie/medicament-5351.html> visité le 13/08/2020.

[6]. Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.

[7]. A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard. 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^{ème} édition. Paris. Elsevier-Masson.

[8]. R Onahès., B Devaller. 1988. Chimie générale. 4^{ème} édition. Raymond.

[9]. Djamila A. 2010. Thèse de doctorat : Synthèse, étude physico-chimique et préformulation d'un dérivé PYRIDO [3,2g] QUINOLEINE TRIMETHYLE. Marseille. Université de la Méditerranée.

[10]. www.doc-etudiant.fr/Sciences/Pharmacie/Expose-Les-excipients-pharmaceutiques-42048.html.

[11]. Dangoumau J ; « Pharmacologie générale » ; Département de pharmacologie ; Université Victor Segalen Bordeaux 2 ; Edition 2006.

[12]. La Rédaction Médisitele ; (Mardi 17 Février 2015).

[13]. Heinz L., Klaus M. 2003. Atlas de poche de pharmacologie. 3^{ème} édition. France. Flammarion SA.

[14]. Wiam D. 2013. Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle : études des interactions physico-chimiques des bêtabloquants avec les excipients.

Université de Carthage.

[15]. Pharmacopée Européen édition 5.5.

[16]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé », Juillet 2007, version 10 : p1-18.

[17].A. Le Hir, 2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, pp: 4-8.

[18].A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard. 2001. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Paris. Elsevier-Masson.

[19].Boudendouna A. 2010. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse., Université de Toulouse.

[20]. Goinard F., Bardou M., 2011. Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier-Masson.

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

[22].Thomas B, « Les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations », Pharmacie galénique IFSI, 2014.

[23]. « Pharmacologie et thérapeutiques » © 2013 Elsevier Masson SAS.

[24]. <https://www.fourni-labo.fr/fabrication-de-sirop>.

[25].Mohammed Yacine UAKASS. Les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur les formes sèches orales, mémoire de doctorat en pharmacie, université Mohammed V-Rabat 2016.

[26]. KARAI B, HAMOUDI N, « Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop "ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg " du groupe pharmaceutique SAIDAL », Mémoire de Master, Université L'arbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi- Algérie, 2018/2019.

- [27]. Valérie Delahaye-Guillocheau, Guide de bonne pratique de fabrication de ANSM, Bureau de la politique documentaire, Paris, 2016.
- [28]. BEGERT L, « Le conditionnement des médicaments. Un élément essentiel de protection des patients », Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Lorraine- France, 2015.
- [29]. Soumia A; Mémoire pour l'obtention du diplôme de master ; « Etude de stabilité et contrôle qualité sur Augmentin PPSB 60ml » ; Université Abderrahmane Mira ; Bejaia ; (2016).
- [30]. Willya S., 1996 le manager. La qualité et les normes ISO. Paris : Edition Masson. pp : 148.
- [31]. Le Hir, A., 2001. Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques defabrication. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication desMédicaments, 8ème édition. Masson, p : 1-35.
- [32]. BOUCENANE K, « Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif Eupnex », Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1- Algérie, 2017/2018.
- [33]. Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard. ABREGES de pharmacie, Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication 9^{eme} édition. s.l. Elsevier Masson, 2009.
- [34]. Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique. OMS, Série de Rapports techniques, N° 975,2010 Annexe 1. 2010.
- [35]. Djerafi, DR.Koudoua. Gestion des intrants: comparaison entre exigence bpf et norme ISO 9001 VERSION 2008. Mémoire en vue de l'obtention du Diplome en Pharmacie Industrielle Option Production. s.l: Université de Tlemcen, Faculté de Medecine-Faculte Technologie -Departement de Pharmacie, 2013-2014.
- [36]. RAGUED H, GUERCH A, « Contrôle de qualité physicochimique des formes intermédiaire des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication », Thèse de docteur en pharmacie, Université Saad Dahleb- Blida- Algérie, 2018/2019.
- [37]. Ressaigné A. 2004, Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Editions heures de France., p71

- [38]. Belbacha S, « L'eau, validation et qualification d'une unité forme liquide », Mémoire de Master, Université de Badji Mokhtar- Annaba- Algérie, 2019.
- [39]. Scriban, Biotechnologie, 5ème édition, Tec&Doc, Paris, 1999.
- [40]. ADJEDJ C M, « Contrôle de qualité d'une forme galénique liquide sirop SALBUTAMOL », Rapport de Stage de Licence, Université de Akli Mohand Oulhadj- Bouira- Algérie, 2018/2019.
- [41]. Lambert, R., 2013. L'importance de l'approche qualité mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique. Université de Lorraine. Faculté de Pharmacie.
- [42]. Alexandre, P., 2014. La qualité et ses outils applicatif. Université de Nantes. Faculté de Pharmacie.
- [43]. Lanet, j. 1991. La qualité pharmaceutique. Association M.E.R.I. Editions de santé,
- [44]. Ministère des Finances, du commerce, de l'industrie et de l'artisanat, 1998. Assurance de la qualité : Objectif Confiance du client. France.
- [45]. <http://www.vidal.fr/>, 2015).
- [46]. Partie II matériels et méthodes VERSION 3 (1) (1), Du groupe pharmaceutique SAIDAL - Constantine1.
- [47]. Cruché, F. R. (2004). ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes .6e édition. Paris : Dunod.
- [48]. (http://mm.msd-france.com/manuel_merck/, 2013).
- [49]. (<http://www.who.int/respiratory/asthma/fr/>, 2015).
- [50]. Pharmacopée. (2010). pharmacopée européenne. 8eme édition.
- [51]. Akul Mehta, Chimie médicinale du système nerveux périphérique - Adrénergiques et cholinergique leur biosynthèse, le métabolisme et les relations d'activité Structure, pharmaxchange.info. 20 Octobre Récupéré, 2010.
- [52]. (<http://fr.wikipedia.org/>, 2014).
- [53]. <https://chemaxon.com/products/calculators-and-predictors#pka>

- [54]. Carlin, A., Debrauwer, L., Desprairies, M., Gros, V., Josèphe, M., Patrick, E., & Pierre, F. (2010).
- [55]. Eckroth, D., Grayson, M., Kirk-Othmer, & Mark, H. F. (1978). encyclopedia of chemical technology. New York: Wiley.
- [56]. Multon, J. L., & Reynal, B. (2009). Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. Paris: Lavoisier.
- [57]. Pillou, J. F. (2015). Azorubine - Définition. Récupéré sur Santé Médecine - Le journal des Femmes : <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/50236-azorubine-definition>
- [58]. André, M. L. (2015). Les additifs alimentaires. Jouvence Maxi-pratiques
- [59]. Denil, M., & Lannoye, P. (2001). Dans F. Roche, Guide des additifs alimentaires. Paris: AGEF.
- [60]. BOUCENANE. K, « Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif Eupnex », Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1- Algérie, 2017/2018.
- [61]. BENZAHY MOHAMMED, KLAAY ZAKARIA MEHYEDDINE « Analyse physicochimique et microbiologique de Salbutamol », Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1 - Algérie, 2017-2018.
- [62]. Sara LOUAAR, Houda HADJADJ « Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop « SULPUREN® 0,5% » » Mémoire de Master, Université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi, Du groupe pharmaceutique SAIDAL - Constantine1- Algérie, 2020/2021
- [63]. Aymar, Pierre, Bacchin, Patrice et Maurel, Alain. Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : mécanismes de transfert. Techniques de l'ingénieur, Dossier J2789. 10 02 2010.

ANNEXES



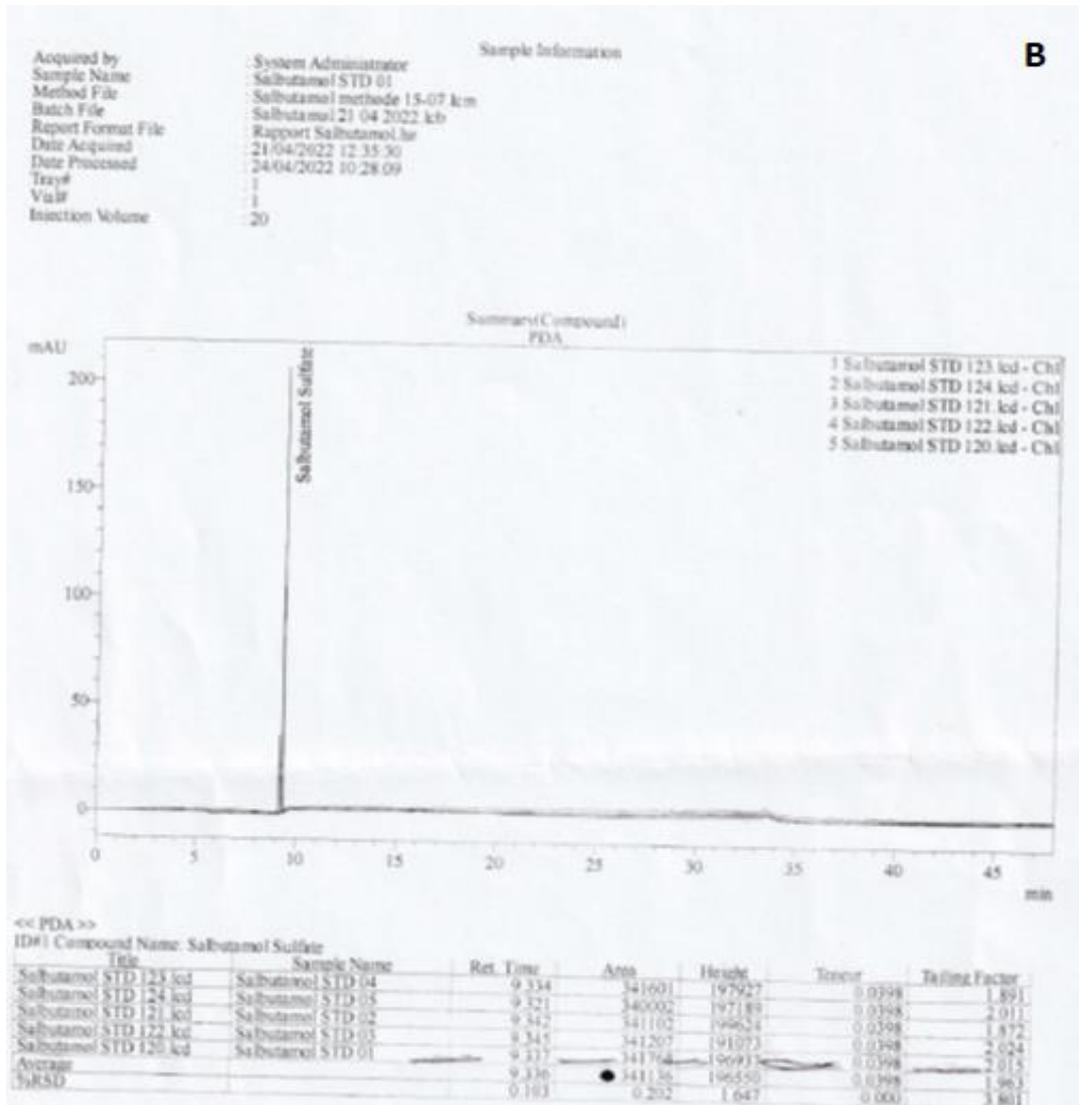
Annexe 3. Systèmes de purification d'eau Milli-Q® Intégral.



ANNEXES

Annexes 4. Chromatogrammes de dosage du Sulfate de SALBUTAMOL

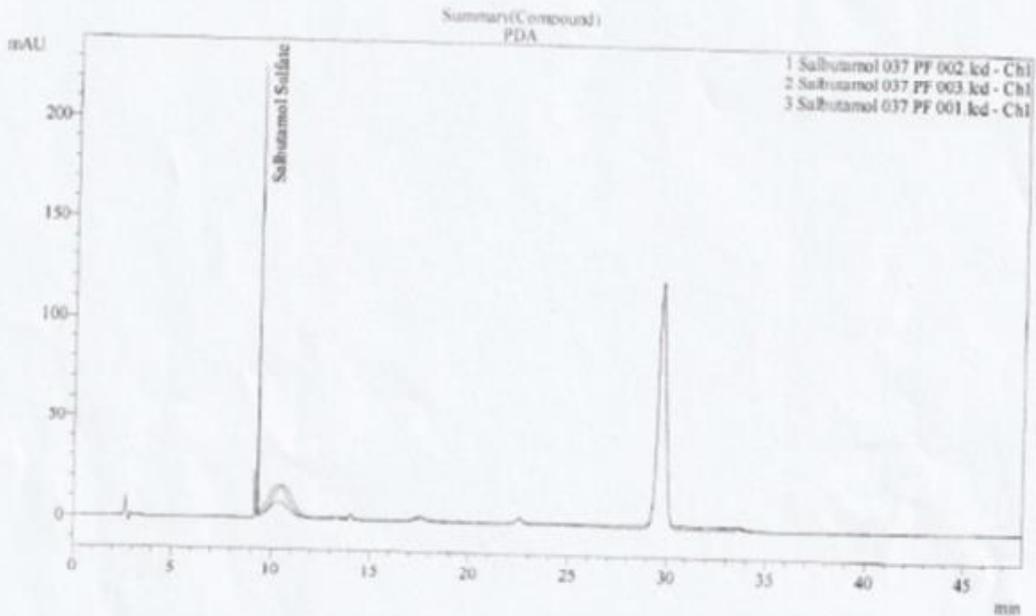
A : la solution à examiner ; B : la solution standard



ANNEXES

Sample Information
 Acquired by : System Administrator
 Sample Name : Salbutamol 037 PF 01
 Method File : Salbutamol methode 15-07.icm
 Batch File : Salbutamol 21 04 2022.k/b
 Report Format File : Rapport Salbutamol.ltr
 Date Acquired : 21/04/2022 19:04:42
 Date Processed : 24/04/2022 12:10:20
 Tray# : 1
 Vial# : 4
 Injection Volume : 20

A



<< PDA >>

ID#1 Compound Name: Salbutamol Sulfate

Title	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)	Tailing Factor
Salbutamol 037 PF 002.kd	9.325	365847	211240	0.0409	--	1.921
Salbutamol 037 PF 003.kd	9.324	366975	205194	0.0410	--	2.030
Salbutamol 037 PF 001.kd	9.331	365855	202518	0.0409	--	2.062
Average	9.326	366219	206317	0.0410	--	2.005
%RSD	0.041	0.179	2.166	0.179	0.000	3.201

ANNEXES

Annexe5. Rapport récapitulatif des composants des conservateur (temps de rétention et la surface des pics).

Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL296,0	Comments
1	STD	Unk-Repeat			0.808	
2	STD-2	Unk-Repeat			0.808	
3	STD-3	Unk-Repeat			0.807	
4	STD-Avg	Average		*****	0.808	Avg of preceding 3 Samples
5	029 PF	Unk-Repeat			1.226	
6	029 PF-2	Unk-Repeat			1.226	
7	029 PF-3	Unk-Repeat			1.226	
8	029 PF-Avg	Average		*****	1.226	Avg of preceding 3 Samples
13						

dosage des conservateurs par UV/VIS

lot	STD	essais	dosage mg/100ml	teneur reference
037 AF	1	0,802 1,203	149,28	99,52
	2	0,802 1,203		
	3	0,802 1,203		
	moy	0,802 1,203		

ANNEXES

Annexe6. Bulletin d'analyse matière primaire de méthyle parabène (A).



IMPRIME *prohibit fini*

BULLETIN D'ANALYSE MATIÈRE PREMIÈRE

MP

Référence : IMP03 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)

Version : 02

Page : 1 sur 2

Site de production : SAIDAL Constantine II

Désignation : Parahydroxybenzoate de Méthyl
Code : ~~12010109~~

Fournisseur/fabricant : ZHEJIANG SHENGXIAO CHEMICALS
N° réception : ~~MP-02/22~~

Date de fabrication : XXXXXXXXXX
Date de péremption : 02/11/2024

Date d'analyse : XXXXXXXXXX
Date réanalyse : NA

Type de contenant : Flacon en verre de 125 ml
Nombre de contenant : 01

Référence bibliographique : Pharmacopée Européenne 2017, 9^{ème} édition

N° lot : ~~MP1103-1~~
Date de réception : 21/02/2022

N° contrôle : ~~MP/103/22~~
Quantité totale reçue : 30 g

Nombre de prélèvement : 01

Département : Physico-chimie

PARAMÈTRES	NORMES	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.	Conforme
Solubilité	Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96° et dans le méthanol.	Conforme
Identification Première identification : A, B Seconde identification : A, C. A-Point de fusion (°C)	125 à 128	126.8
B- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.	Le spectre obtenu est identique à celui du parahydroxybenzoate de méthyle SCR.	Conforme
C- Chromatographie sur couche mince	Le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées. Résultats : la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	/

ANNEXES

Annexe 7. Bulletin d'analyse matière primaire d'éthyle parabène (B).



IMPRIME

BULLETIN D'ANALYSE MATIÈRE PREMIÈRE

Référence : IMP03 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)

Version : 02

Page : 1 sur 2

Site de production : SAIDAL Constantine II

Désignation : Parahydroxybenzoate d'éthyle
Code : ~~2010104~~

Fournisseur/fabricant : ZHEJIANG SHENGXIAO CHEMICALS
N° réception : ~~MP 02022~~

Date de fabrication :
Date de péremption : 17/09/2024

Date d'analyse :
Date réanalyse : NA

Type de contenant : Flacon en verre de 125 ml
Nombre de contenant : 01

Référence bibliographique :
Pharmacopée Européenne 2017, 9^{ème} édition

N° lot : ~~22021042~~

Date de réception: 21/02/2022

N° contrôle : ~~MP/187/22~~

Quantité totale reçue : 30 g

Nombre de prélèvement : 01

Département : Physico-chimie

PARAMÈTRES	NORMES	Résultats
Caractères : Aspect Solubilité	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores. Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 76° et dans le méthanol.	Conforme Conforme
Identification Première identification : A, B Seconde identification : A, C. A-Point de fusion (°C) B- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. C- Chromatographie sur couche mince	115 à 118 Identique au parahydroxybenzoate d'éthyle SCR La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)	116.3 Conforme /

ANNEXES

Annexe8 : Bulletin d'analyse des eaux.



IMPRIME

BULLETIN D'ANALYSE DES EAUX

Référence : IMPR01 (SP.CNEII.LCQ.02)

Version

Page :

Bulletin
Eau
purifiée

Désignation : Eau purifiée

N° contrôle : ~~EP705-22~~

Date de réception : 24/05/2022

Type de contenant : Flacon en verre de 500 ml

Date d'analyse : 24/05/2022

Nombre de prélèvement : 01

Date de ré-analyse : NA

Référence bibliographique : Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition

Département : Bio-chimie

Paramètres	Normes	Point de prélèvement	Résultats
Caractères organoleptiques <i>Aspect</i>	Liquide limpide et incolore	PEC01M006BEP01	Conforme
		PEC13PPR01BEP	Conforme
		PEC14PPR02BEP	Conforme
		PEC18PPR03BEP	Conforme
		PEC22M006BEP01	Conforme
Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	≤ 3.6 à 10°C ≤ 4.3 à 20°C ≤ 5.1 à 25°C	PEC01M006BEP01	0.9 à 22.0°C
		PEC13PPR01BEP	0.9 à 21.9°C
		PEC14PPR02BEP	0.9 à 21.8°C
		PEC18PPR03BEP	1.0 à 21.7°C
		PEC22M006BEP01	0.9 à 22.1°C
Substances oxydables	Solution légèrement rosée	PEC01M006BEP01	Conforme
		PEC13PPR01BEP	Conforme
		PEC14PPR02BEP	Conforme
		PEC18PPR03BEP	Conforme
		PEC22M006BEP01	Conforme
Nitrates (ppm)	≤ 0.2	PEC01M006BEP01	Conforme
		PEC13PPR01BEP	Conforme
		PEC14PPR02BEP	Conforme
		PEC18PPR03BEP	Conforme
		PEC22M006BEP01	Conforme

Observation :

	Etabli par	Vérifié par	Approuvé par
Nom			
Date et Signature			

Annexe9.Bulletin d'analyse produit fini.



IMPRIMÉ

BULLETIN D'ANALYSE PRODUIT FINI

Référence : IMP05 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)

Version : 02

Page: 1 sur 1

Site de production : SAIDAL Constantine II

Désignation : Salbutamol saidal sirop 2mg/5ml

DCI : Salbutamol sulfate

Date de fabrication :

Date d'analyse :

Code

N° lot : 037

Forme pharmaceutique : Sirop

Date de péremption : 04/2024

N° contrôle

Référence bibliographique : Pharmacopée britannique 2017*/méthode interne.

Département : Physico chimie

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Liquide limpide de couleur rouge rubis, odeur de cerise, goût doux.	Conforme
Identification* par HPLC -Principe actif -2-ter-Butylamino-1-(4-hydroxy3-methylphenyl) éthanol (%)	Le temps de rétention du principe actif dans la solution à examiner correspond à celui du principe actif dans la solution standard. ≤ 0.5	Conforme 0.00
Essais pH Densité Volume moyen (ml)	2.7 à 3.7 1.19 à 1.23 150 ± 5	3.31 1.22 150.0
Dosage : -Principe actif par HPLC* (g/100ml) - Dosage des conservateurs par UV-VIS (mg/100ml)	0.0360 à 0.0420 (90.0 % à 105.0%) 147.5 à 152.5	0.0410 102.5 150.8

Observation :

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