

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

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière

Département des Sciences de la Matière

*Mémoire du projet de fin d'étude*

*Master*



Spécialité : *Chimie Physique et Analytique*

Présenté par :

ALLIA ZINEB

CHEFCHOUFI DJIHANE

---

**Étude Physicochimique des Complexes d'Inclusion des  
Antidiabétiques Gliclazide et Glibenclamide avec des  
Cyclodextrines, et Contrôle Qualité de l'Antihistaminique  
Histagan dans une Usine Pharmaceutique**

---

Sous la Direction de :

**Pr FISLI H.**

**Juin 2024**



## *Remerciements*

Tout d'abord, notre gratitude envers Dieu le tout-Puissant pour nous avoir accordées la volonté, la santé et le courage nécessaires pour mener à bien cette tâche.

Nous voudrions témoigner toute notre gratitude à notre directrice de mémoire **Madame le Professeur FISLI H.**, pour sa confiance, sa disponibilité, sa rigueur scientifique, ses encouragements, son soutien et le grand intérêt qu'elle a toujours manifesté durant la réalisation de ce travail.

Un grand merci à **M<sup>me</sup> ESSALHI L.** pour son soutien effectif et surtout sa genillesse durant l'accomplissement de ce travail.

Nous remercions également **Dr LARGATE L., Pr NIGRI S. et M. le Pr CHELAGHMIA M.L.,** pour leur aide. Nous tenons à vous exprimer notre sincère reconnaissance.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude et notre profond respect envers les membres du jury :

Le président du jury **M. le Pr Oumeddour R.**, de nous faire l'honneur de présider ce jury.

À **M. le Dr Kolli E.**, d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail.

## *Dédicaces*

*A mes plus grands soutiens et sources d'inspiration, je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance infinis.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude envers ma mère, qui a toujours été mon point de repère et ma guide, pour ton amour inconditionnel, ton dévouement et ton soutien constant. Tu as été la lueur qui a illuminé mon parcours pendant les périodes sombres et tu as toujours eu confiance en moi, même lorsque je me sentais incertaine.*

*A mon père qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Tu m'as inspirée à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. Je te suis infiniment reconnaissante pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour.*

*À mon cher frère Shoaib, qui nous a quitté avant d'être témoin de cette journée spéciale, cette remise des diplômes ne serait pas complète sans un rappel de votre bel esprit et de votre présence constante dans mon cœur.*

*Cher Shoaib, Mon parcours éducatif a été semé de défis et de difficultés, mais vous avez toujours été là pour m'apporter soutien et encouragement. Aujourd'hui, je suis fière d'avoir accompli cela et je sais que vous serez fier de ce que vous avez accompli. Votre parcours a été court, mais il a laissé une marque indélébile dans ma vie. Je porterai votre mémoire et votre esprit avec moi à chaque pas que je ferai dans le futur.*

*À ma deuxième perte, mon grand-père, à l'occasion de cette journée spéciale, je voudrais vous offrir mes plus sincères félicitations et mes sincères vœux. Même si vous n'étiez pas physiquement à mes côtés pour célébrer mon diplôme avec moi, vous êtes certainement présent dans mon cœur et à chaque pas que je fais.*

*À mes chers sœurs et frère, Rahma, Salma et Yassin, cette réussite n'est pas la mienne seule, mais elle concerne nous tous. À chaque étape de mon parcours éducatif, vous avez toujours été à mes côtés, me guidant et me soutenant avec amour et dévouement.*

*Chère Rahma, tu étais l'étoile brillante qui m'a inspirée par ton excellence et ta détermination, et tu as toujours été une source d'amour et de soutien sans fin.*

*Ma chère Salma, qui a un bon cœur et une belle âme, ma beauté, source de force et de courage... Bonne chance dans votre nouveau parcours académique.*

*Yassin Al-Saghir, vous êtes maintenant à l'aube d'une nouvelle aventure dans votre vie et je vous souhaite succès et bonheur à chaque pas que vous faites.*

*À mes très chères amies Oumnia, Djihane, Roumaïssa et Khawla qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes partenaires de fête dans les moments de joie, merci pour votre amitié sincère, votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel.*

*Au-delà des noms cités, il existe un cercle précieux de personnes qui ont joué un rôle significatif dans mon parcours. Je vous exprime ma reconnaissance pour votre présence et votre soutien qui ont marqué positivement ma vie.*

*Zineb*



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à toutes les personnes qui m'ont soutenue dans ma vie, ainsi qu'à ma famille. Je tiens particulièrement à mentionner ma chère et patiente mère ainsi que mon cher père, que Dieu guérisse. Je n'oublie pas mes sœurs Wissal, Aridje et Ghoufran.*

*J'adresse également cette humble dédicace à ma deuxième mère, tante Nassira, ainsi qu'à mon fiancé, Salah Eddine, et à ma partenaire Zineb. Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude à tous mes amies, Roumaissa, Khawla, shahla, Abir, chaima et roufaida.*

**DJIHANE**





***SOMMAIRE***

## SOMMAIRE

<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>i</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Étude Physicochimique des Complexes d'Inclusion des Antidiabétiques Gliclazide et Glibenclamide avec des Cyclodextrines</b>	
<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>9</b>
<b>Chapitre 1</b>	
<b>DIABETE</b>	
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
<b>2. DEFINITION</b>	<b>11</b>
<b>3. CRITERES DE DIAGNOSTIQUE</b>	<b>11</b>
<b>4. TYPES DE DIABETE</b>	<b>11</b>
<b>4.1. Diabète de type 1 (insulinodépendant DID)</b>	<b>11</b>
<b>4.2. Diabète de type 2 (non-insulinodépendant DNID)</b>	<b>12</b>
<b>4.3. Diabètes secondaires</b>	<b>12</b>
<b>4.4. Diabète Gestationnel (ou diabète de grossesse)</b>	<b>12</b>
<b>5. FACTEURS DECLENCHANT</b>	<b>13</b>
<b>6. COMPLICATIONS METABOLIQUES</b>	<b>13</b>
<b>6.1. Coma hyper-osmolaire</b>	<b>13</b>
<b>6.2. Acidocétose</b>	<b>13</b>
<b>6.3. Coma hypoglycémique</b>	<b>13</b>
<b>6.4. Acidose lactique</b>	<b>14</b>
<b>7. COMPLICATIONS CHRONIQUES</b>	<b>14</b>
<b>7.1. Néphropathie diabétique</b>	<b>14</b>
<b>7.2. Macro-angiopathie</b>	<b>14</b>
<b>7.3. Rétinopathie</b>	<b>14</b>
<b>8. IMPACT DU COVID-19 SUR LE DIABETE</b>	<b>15</b>
<b>9. ÉPIDEMIOLOGIE DU DIABETE</b>	<b>15</b>
<b>9.1. Dans le monde</b>	<b>15</b>
<b>9.2. En Algérie</b>	<b>16</b>

<b>10. FACTEURS DE RISQUES</b>	<b>16</b>
<b>11. CONCLUSION</b>	<b>17</b>
<b>12. RÉFÉRENCES</b>	<b>18</b>

## Chapitre 2

### ANTIDIABETIQUES DE SYNTHÈSE

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>22</b>
<b>2. TRAITEMENT</b>	<b>22</b>
<b>2.1. Traitements des différents types du diabète</b>	<b>22</b>
<i>2.1.1. Diabète type 1</i>	<b>22</b>
<i>2.1.2. Diabète type 2</i>	<b>22</b>
<b>3. ANTIDIABÉTIQUES</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Insulinothérapie</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Antidiabétiques oraux</b>	<b>23</b>
<i>3.2.1. Glinides</i>	<b>24</b>
<i>3.2.2. Biguanides</i>	<b>24</b>
<i>3.2.3. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase</i>	<b>25</b>
<i>3.2.4. Glitazones</i>	<b>25</b>
<b>4. SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Histoire</b>	<b>25</b>
<b>4.2. Sulfamides de première génération</b>	<b>26</b>
<b>4.3. Sulfamides de deuxième génération</b>	<b>26</b>
<b>4.4. Sulfamides de troisième génération</b>	<b>27</b>
<b>5. RÉFÉRENCES</b>	<b>28</b>

## Chapitre 3

### CYCLODEXTRINES ET COMPLEXES D'INCLUSION

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>30</b>
<b>2. CYCLODEXTRINES</b>	<b>30</b>
<b>2.1. Historique</b>	<b>30</b>
<b>2.2. Définition</b>	<b>31</b>
<b>2.3. Structure</b>	<b>32</b>
<b>2.4. Caractéristiques physicochimiques</b>	<b>32</b>
<b>2.5. Cyclodextrines modifiées</b>	<b>34</b>
<b>2.6. Aspects des CDs dans l'environnement – Biodégradabilité</b>	<b>34</b>

2.7. Toxicité des cyclodextrines	34
2.7.1. Toxicité cellulaire	35
2.7.2. Formes orales	35
2.7.3. Formes parentérales	35
2.8. Applications des cyclodextrines	35
3. COMPLEXES D'INCLUSION	36
3.1. Définition	36
3.2. Techniques analytiques de caractérisation des complexes d'inclusion	37
3.3. Énergies mises en cause	37
3.4. Stœchiométrie du complexe d'inclusion	38
4. RÉFÉRENCES	39

## Chapitre 4

### PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

1. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION	43
2. EXTRACTION ET DECANTATION	43
2.1. Principe	43
2.2. Mode opératoire	44
2.2.1. Produits et matériel	44
2.2.2. Protocole expérimental	44
2.3. Centrifugation	45
2.4. Évaporation du solvant	46
2.4.1. Protocole	46
3. CONTROLE ET ANALYSE PAR CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE	47
3.1. Principe	47
3.2. Protocole de chromatographie sur couche mince (CCM)	47
4. INFLUENCE DU SOLVANT	47
4.1. Protocole	47
5. POINT DE FUSION	48
5.1. Principe	48
6. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	48
6.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)	48
6.1.1. Principe	48
6.2. Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible	49

<b>7. ÉTUDE EN SOLUTION</b>	<b>50</b>
<b>8. RÉFÉRENCES</b>	<b>51</b>

### **Chapitre 5**

#### **RESULTATS ET DISCUSSION**

#### **EXTRACTION ET CARACTERISATION DU GLICLAZIDE ET DU GLIBENCLAMIDE ET DE LEURS COMPLEXES D'INCLUSION**

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>53</b>
<b>2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF GLICLAZIDE</b>	<b>54</b>
<b>2.1. Extraction du Gliclazide</b>	<b>54</b>
<b>2.2. Caractérisation du Gliclazide</b>	<b>54</b>
<b>3. ÉTUDE A L'ETAT SOLIDE</b>	<b>57</b>
<b>3.1. Point de fusion (Pf)</b>	<b>57</b>
<b>3.2. Spectres IR</b>	<b>57</b>
<b>4. ÉTUDE EN SOLUTION</b>	<b>58</b>
<b>4.1. Détermination de la stœchiométrie</b>	<b>58</b>
<b>4.2. Détermination de la constante de stabilité</b>	<b>60</b>
<b>5. SOLUBILITÉ</b>	<b>63</b>
<b>6. EFFET DU SOLVANT</b>	<b>64</b>
<b>7. RÉFÉRENCES</b>	<b>70</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>72</b>

#### **Partie 2 : Contrôle Qualité de l'Antihistaminique Histagan dans une Usine Pharmaceutique**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>77</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>78</b>

### **Chapitre 1**

#### **REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

<b>1. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS</b>	<b>80</b>
<b>1.1. Définition des médicaments</b>	<b>80</b>
<b>1.2. Composition du médicament</b>	<b>80</b>
<b>1.2.1. Principe actif</b>	<b>80</b>
<b>1.2.2. Excipients</b>	<b>80</b>
<b>1.3. Dénomination des médicaments</b>	<b>81</b>
<b>1.4. Sources des médicaments</b>	<b>81</b>
<b>1.4.1. Origine minérale</b>	<b>81</b>

1.4.2. <i>Origine synthétique</i>	81
1.4.3. <i>Origine biogénétique ou biotechnologique</i>	81
1.4.4. <i>Origine microbiologique</i>	81
1.5. Classification du médicament	82
1.5.1. <i>Médicament princeps</i>	82
1.5.2. <i>Médicaments génériques</i>	82
1.6. Formes des médicaments	82
<b>2. GÉNÉRALITÉS SUR LE GROUPE « SAIDAL »</b>	<b>83</b>
2.1. Présentation de l'Entreprise	83
2.2. Historique du Groupe SAIDAL	83
2.3. Spécialité de chaque site de production	83
2.4. Filiales du groupe SAIDAL	84
2.4.1. <i>IBERAL</i>	84
2.4.2. <i>SOMEDIAL</i>	84
2.5. Unité SAIDAL-Constantine 02	85
2.6. Analyses effectuées par le laboratoire de SAIDAL Constantine 2	85
2.7. Contrôle de la qualité	85
2.7.1. <i>Définition</i>	86
2.7.2. <i>Différents types de contrôles de qualité</i>	86
2.8. Produits actuellement fabriqués au niveau du site 2	87
<b>3. PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT HISTAGAN® 0,01%</b>	<b>87</b>
3.1. Composition de l'HISTAGAN 0,01 %	88
3.2. Propriétés de l'HISTAGAN 0,01%	88
<b>4. RÉFÉRENCES</b>	<b>90</b>

## Chapitre 2

### MATERIELS ET METHODES

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>93</b>
<b>2. ETAPES DE PRODUCTION DE L'HISTAGAN 0,01%</b>	<b>93</b>
2.1. Production	94
2.2. Formulation (préparation du mélange)	94
2.3. Filtration	95
2.4. Le conditionnement	95
<b>3. CONTROLE DES SIROPS</b>	<b>95</b>
3.1. Méthodes chromatographiques	95

3.1.1. <i>Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)</i>	95
3.1.2. <i>Principe de la séparation</i>	96
3.1.3. <i>Appareillages</i>	96
3.1.4. <i>Densité</i>	98
3.1.5. <i>Détermination du pH</i>	98
<b>4. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE</b>	<b>99</b>
4.1. <b>Équipement et matériels utilisés</b>	<b>99</b>
4.2. <b>Contrôle du principe actif « Dexchlorphéniramine maléate »</b>	<b>99</b>
4.3. <b>Contrôle physico-chimique de l'excipient « Parahydroxybenzoate de méthyle »</b>	<b>99</b>
(Nipagine)	100
4.4. <b>Contrôle physique et chimique de produit fini HISTAGAN 0,01 %</b>	<b>101</b>
<b>5. CONTROLE DE L'EAU PURIFIEE</b>	<b>102</b>
<b>6. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE</b>	<b>103</b>
6.1. <b>Équipement et matériels</b>	<b>103</b>
6.2. <b>Protocoles opératoires du contrôle microbiologique</b>	<b>104</b>
<b>7. RÉFÉRENCES</b>	<b>106</b>

### Chapitre 3

#### RESULTATS ET DISCUSSION

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>108</b>
<b>2. RESULTATS DU CONTROLE DES MATIERES PREMIERES</b>	<b>108</b>
2.1. <b>Principe actif (dexchlorphéniramine de maléate )</b>	<b>108</b>
2.2. <b>Résultats du contrôle de l'excipient Nipagine</b>	<b>110</b>
2.3. <b>Résultats du contrôle d'eau purifiée</b>	<b>112</b>
<b>3. RESULTATS PHYSICO- CHIMIQUES DU PRODUIT FINI HISTAGAN ®</b>	
<b>0,01%</b>	<b>112</b>
3.1. <b>Principe actif</b>	<b>115</b>
3.2. <b>Nipagine</b>	<b>116</b>
<b>4. RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE DU PRODUIT FINI HISTAGAN® 0,01%</b>	<b>117</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>119</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b>	<b>121</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AC</b>	Anticorps
<b>°C</b>	Degrés Celsius
<b>CAD</b>	Chargeur Automatique de Documents
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>CDs</b>	Cyclodextrines
<b>CPG</b>	Chromatographie en phase gazeuse
<b>DC</b>	Dénomination commercial
<b>DCI</b>	Dénomination commercial international
<b>DG</b>	Diabète gestationnel
<b>DGAT</b>	Dénombrement des germes aérobies totaux
<b>DID</b>	Diabète insulino-dépendant
<b>DLMT</b>	Dénombrement des levures et moisissures totaux
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DMF</b>	Diméthylformamide
<b>DNID</b>	Diabète non insulino-dépendant (diabète de type 1)
<b>DRX</b>	Diffraction des Rayons X
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>ELSD</b>	Détecteur Evaporatif à diffusion
<b>EPE</b>	Entreprise publique économique
<b>GAT</b>	Germes Aérobies Totaux
<b>GDS</b>	Gestion Des Stocks
<b>Hb<sub>A1C</sub></b>	Hémoglobine glyquée
<b>HGPO</b>	Hemoglobin Glucose postprandial (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale)
<b>HPLC</b>	Chromatographie en phase liquide à haute performance
<b>HP-<math>\beta</math>-CD</b>	Dérivé hydroxypropylé de $\beta$ -CD
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IR</b>	Spectroscopie infrarouge
<b>IR-TF</b>	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier
<b>LMT</b>	Levures et Moisissures Totales
<b>MP</b>	Matière première
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé

<b>PA</b>	Principe actif
<b>PCA</b>	Pharmacie centrale algérienne
<b>Pf</b>	Point de fusion
<b>pH</b>	Potentiel d'hydrogène
<b>SCR</b>	Substance chimique de référence
<b>Rf</b>	Rapport frontal
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>SCR</b>	Substance Chimique de Référence
<b>SM</b>	Spectroscopie de masse
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>Tr</b>	Temps de rétention
<b>TSB</b>	Bouillon aux peptones de caséine et de soja
<b>TSA</b>	Gélose peptones de caséine et de soja
<b>UFC</b>	Unité formant colonie
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>UV-vis</b>	Ultraviolet-visible
<b><math>\gamma</math>-CD</b>	$\gamma$ -Cyclodextrine
<b><math>\beta</math>-CD</b>	$\beta$ -Cyclodextrine
<b><math>\alpha</math>-CD</b>	$\alpha$ -Cyclodextrine

## LISTE DES FIGURES

### Partie 1

#### Chapitre 1

<b>Figure 1.1.</b> Diagnostic biologique du diabète sucré	11
<b>Figure 1.2.</b> Principaux sites de complications chroniques du diabète	15
<b>Figure 1.3.</b> Épidémiologie du diabète dans le monde	16

#### Chapitre 2

<b>Figure 2.1.</b> Séquences thérapeutiques du diabète de type 2	23
<b>Figure 2.2.</b> Structure chimique du répaglinide	24
<b>Figure 2.3.</b> Structure chimique du Metformine	24
<b>Figure 2.4.</b> Structure chimique d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (l'acarbose)	25
<b>Figure 2.5.</b> Structure chimique du Pioglitazone	25
<b>Figure 2.6.</b> Structure chimique de la sulfonylurée (Gliclazide)	26
<b>Figure 2.7.</b> Structures du tolbutamide et du chlorpropamide	26
<b>Figure 2.8.</b> Structures du glibenclamide et glipizide	27

#### Chapitre 3

<b>Figure 3.1.</b> Unité glucopyranose dans les cyclodextrines naturelles	32
<b>Figure 3.2.</b> Structure des CDs natives les plus courantes (A) $\alpha$ -CD, (6 unités glucopyranose) (B) $\beta$ -CD, (7 unités glucopyranose), (C) $\gamma$ -CD, (8 unités glucopyranose)	32
<b>Figure 3.3.</b> Structure de la $\beta$ -CD	33
<b>Figure 3.4.</b> Diverses applications des CDs	36
<b>Figure 3.5.</b> Mécanisme de l'inclusion	37
<b>Figure 3.6.</b> Représentation schématique des différentes stœchiométries des complexes d'inclusion des cyclodextrines	38

#### Chapitre 4

<b>Figure 4.1.</b> Photo de l'appareil à ultrasons utilisé	45
<b>Figure 4.2.</b> Photo de la centrifugeuse utilisée	45
<b>Figure 4.3.</b> Photo annotée de l'évaporateur rotatif utilisé	46
<b>Figure 4.4.</b> Étapes de la préparation d'une plaque CCM	47
<b>Figure 4.5.</b> Appareil Point de fusion M-560 BUCHI utilisé	48
<b>Figure 4.6.</b> Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques	49
<b>Figure 4.7.</b> Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV1800 utilisé	50

## Chapitre 5

<b>Figure 5.1.</b> Structures chimiques du Gliclazide et du Glibenclamide	<b>53</b>
<b>Figure 5.2.</b> Étapes de l'extraction du Gliclazide	<b>54</b>
<b>Figure 5.3.</b> Plaque CCM du Gliclazide sous lampe UV 254 nm et 365 nm	<b>55</b>
<b>Figure 5.4.</b> Point de fusion	<b>55</b>
<b>Figure 5.5.</b> Spectre IR du Gliclazide	<b>56</b>
<b>Figure 5.6.</b> Spectre IR du Glibenclamide	<b>56</b>
<b>Figure 5.7.</b> Superposition des spectres IR du Glic (violet) et des complexes CC1B (bleu) et CC2B (rouge).	<b>58</b>
<b>Figure 5.8.</b> Superposition des spectres IR du Glib (noir) et du complexe BC2B (bleu)	<b>58</b>
<b>Figure 5.9.</b> Stœchiométrie du complexe Glib- $\beta$ -CD dans le méthanol	<b>59</b>
<b>Figure 5.10.</b> Stœchiométrie du complexe Glib-HP $\beta$ -CD dans le méthanol	<b>59</b>
<b>Figure 5.11.</b> Stœchiométrie du complexe Glic- $\beta$ -CD dans l'eau	<b>60</b>
<b>Figure 5.12.</b> Constante de stabilité du complexe Glib- $\beta$ CD dans le méthanol	<b>61</b>
<b>Figure 5.13.</b> Constante de stabilité du complexe Glic- $\beta$ CD dans l'eau	<b>61</b>
<b>Figure 5.14.</b> Constante de stabilité du complexe Glib-HP- $\beta$ CD dans le méthanol	<b>62</b>
<b>Figure 5.15.</b> Effet de l'ajout de la $\beta$ -CD sur le spectre d'absorption UV-Vis du Glib dans le méthanol	<b>62</b>
<b>Figure 5.16.</b> Effet de l'ajout de l'HP- $\beta$ CD sur le spectre d'absorption UV-Vis du Glib dans le méthanol	<b>63</b>
<b>Figure 5.17.</b> Effet de l'ajout de la $\beta$ -CD sur le spectre d'absorption UV-Vis du Glib dans l'eau	<b>63</b>
<b>Figure 5.18.</b> Spectres d'absorption UV-Vis du Glic et de ses complexes solides et en Solution	<b>67</b>
<b>Figure 5.19.</b> Spectres d'absorption UV-Vis du Glib et de ses complexes solides dans les solvants apolaires aprotiques	<b>68</b>
<b>Figure 5.20.</b> Spectres d'absorption UV-Vis du Glib et de ses complexes solides dans les solvants polaires aprotiques	<b>68</b>
<b>Figure 5.21.</b> Spectres d'absorption UV-Vis du Glib et de ses complexes solides dans les solvants polaires protiques	<b>69</b>

## Partie 2

### Chapitre 1

<b>Figure 1.1 :</b> Site de production SAIDAL 2	<b>85</b>
<b>Figure 1.2.</b> Forme d'emballage de l'HISTAGAN	<b>88</b>

## Chapitre 2

<b>Figure 2.1.</b> Étapes de fabrication d'un sirop	<b>93</b>
<b>Figure 2.2.</b> Chromatographe liquide à haute performance (HPLC) utilisé	<b>98</b>
<b>Figure 2.3.</b> pH mètre utilisé	<b>98</b>

## Chapitre 3

<b>Figure 3.1.</b> Carbone asymétrique (C) du principe actif Dexchlorphéniramine maléate	<b>109</b>
<b>Figure 3.2.</b> Spectres infrarouge de Dexchlorphéniramine maléate et de référence	<b>110</b>
<b>Figure 3.3.</b> Spectres infrarouge de l'excipient Nipagine et de référence	<b>111</b>
<b>Figure 3.4.</b> Chromatogramme du dexchlorphéniramine maléate et parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) (standards)	<b>113</b>
<b>Figure 3.5.</b> Chromatogramme de dexchlorphéniramine maléate et Parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) essais	<b>114</b>
<b>Figure 3.6.</b> Résultats des temps de rétentions et les aires des pics pour le principe actif dexchlorphéniramine maléate (examiné) et le conservateur Nipagine (examiné) lors des dosages par HPLC	<b>115</b>
<b>Figure 3.7.</b> Résultats des temps de rétentions et surface des pics pour le principe actif dexchlorphéniramine maléate (standard) et le conservateur Nipagine (standard) lors des dosages par HPLC	<b>115</b>

## LISTE DES TABLEAUX

### Partie 1

#### Chapitre 1

<b>Tableau 1.1.</b> Signes distinctifs cliniques de diabète de type 1 et de diabète de type 2	<b>12</b>
---	-----------

#### Chapitre 3

<b>Tableau 3.1.</b> Quelques étapes de l'historique des cyclodextrines	<b>30</b>
--	-----------

<b>Tableau 3.2.</b> Caractéristiques physico-chimiques de l' $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -cyclodextrines	<b>33</b>
--	-----------

#### Chapitre 5

<b>Tableau 5.1.</b> Dénominations des médicaments étudiés	<b>53</b>
---	-----------

<b>Tableau 5.2.</b> Propriétés physicochimiques et spectrales du gliclazide et du glibenclalide	<b>56</b>
---	-----------

<b>Tableau 5.3.</b> Valeurs des points de fusion des antidiabétiques étudiés et de leurs complexes d'inclusion potentiels	<b>57</b>
---	-----------

<b>Tableau 5.4.</b> Solubilité des complexes solides	<b>64</b>
--	-----------

<b>Tableau 5.5.</b> Solubilité des complexes en solution	<b>64</b>
--	-----------

### Partie 2

#### Chapitre 1

<b>Tableau 1.1.</b> Historique de SAIDAL	<b>83</b>
--	-----------

<b>Tableau 1.2.</b> Carte d'identité de SAIDAL Constantine 02	<b>85</b>
---	-----------

<b>Tableau 1.3.</b> Produits actuellement fabriqués au niveau du site 2	<b>87</b>
---	-----------

<b>Tableau 1.4.</b> Composition de l'HISTAGAN 0,01 %	<b>88</b>
--	-----------

<b>Tableau 1.5.</b> Propriétés de l'HISTAGAN (Notice de l'HISTAGAN 0,01 %)	<b>88</b>
--	-----------

#### Chapitre 2

<b>Tableau 2.1.</b> Analyses physicochimiques du principe actif Dexchlorphéniramine maléate	<b>99</b>
---	-----------

<b>Tableau 2.2.</b> Analyses physicochimiques de Nipagine	<b>100</b>
---	------------

<b>Tableau 2.3.</b> Analyses physicochimiques du produit fini	<b>101</b>
---	------------

<b>Tableau 2.4.</b> Analyses physicochimiques de l'eau purifiée	<b>102</b>
---	------------

<b>Tableau 2.5.</b> Tests du contrôle microbiologique du sirop HISTAGAN® 0,01 %	<b>104</b>
---	------------

#### Chapitre 3

<b>Tableau 3.1.</b> Analyse physico-chimique du principe actif Dexchlorphéniramine maléate	<b>108</b>
--	------------

<b>Tableau 3.2.</b> Résultats du contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine)	<b>110</b>
--	------------

<b>Tableau 3.3.</b> Résultats physico-chimiques de l'eau purifiée	<b>112</b>
---	------------

<b>Tableau 3.4.</b> Résultats des paramètres physico- chimiques et organoleptique du produit Fini	<b>112</b>
---	------------

<b>Tableau 3.5.</b> Calcul de la teneur de dexchlorpheniramine Maléate en mg/100ml	<b>116</b>
--	------------

<b>Tableau 3.6.</b> Calcul de la teneur de Nipagine	<b>116</b>
<b>Tableau 3.7.</b> Résultats du contrôle microbiologique du produit fini	<b>117</b>



***INTRODUCTION  
GÉNÉRALE***

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

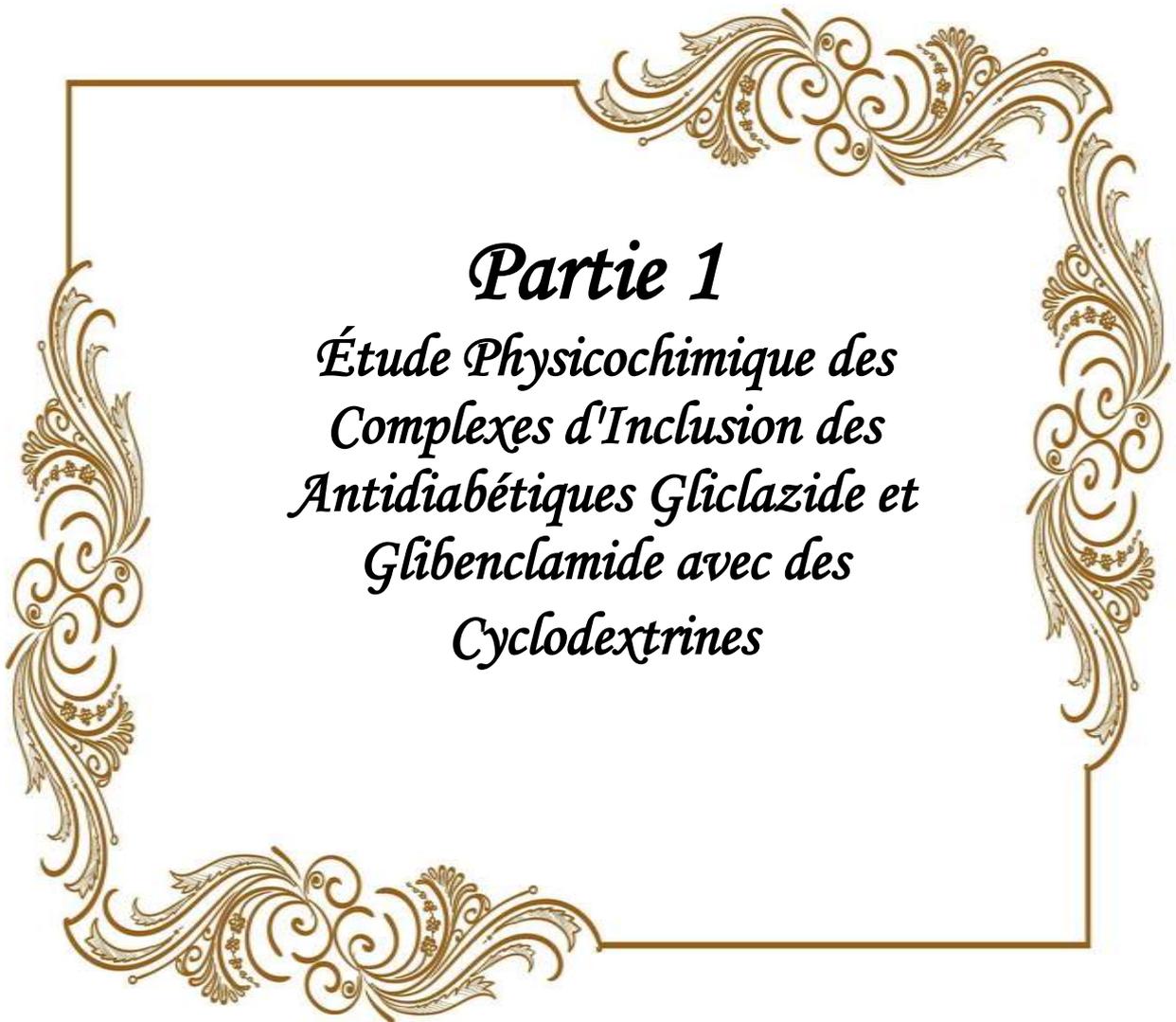
### INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le développement de médicaments efficaces et sûrs est un défi constant dans l'industrie pharmaceutique. La complexité des molécules thérapeutiques et la nécessité de garantir leur efficacité et leur sécurité nécessitent des études approfondies et des méthodes rigoureuses de contrôle qualité. Ce mémoire se divise en deux parties principales, chacune abordant des aspects spécifiques des études et des analyses réalisées dans ce contexte.

**Première partie :** Cette section est dédiée à l'étude des antidiabétiques gliclazide et glibenclamide, avec un accent particulier sur leurs analyses physico-chimiques. Ces médicaments, largement utilisés pour le traitement du diabète de type 2, présentent des défis en termes de solubilité et de biodisponibilité. Pour améliorer ces caractéristiques, l'étude explore les complexes d'inclusion formés avec des cyclodextrines naturelles ( $\beta$ -cyclodextrine,  $\beta$ CD) et modifiées (hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, HP- $\beta$ -CD). Les recherches sont menées au sein des laboratoires de l'Université 8 Mai 1945 Guelma, notamment le laboratoire de pédagogie et le laboratoire de recherche en chimie appliquée (LCA). Les objectifs principaux incluent l'examen de l'effet des solvants sur les complexes tant à l'état solide qu'en solution, la détermination de la stœchiométrie des complexes, et le calcul de leur constante de stabilité. Ces travaux visent à améliorer la bioaccessibilité des antidiabétiques en question, contribuant ainsi à une meilleure gestion thérapeutique du diabète.

**Deuxième partie :** Cette section se concentre sur le contrôle de qualité de l'antihistaminique Histagan 0,01 produit dans l'usine pharmaceutique SAIDAL à Constantine. Les antihistaminiques, utilisés pour traiter les réactions allergiques, doivent répondre à des normes strictes de qualité pour garantir leur efficacité et sécurité. Cette partie du mémoire offre une analyse détaillée des processus de fabrication et des méthodes de contrôle physico-chimique utilisées pour garantir la qualité du produit fini. Les méthodes de contrôle appliquées, les normes de qualité respectées, et les résultats obtenus sont examinés pour s'assurer que l'antihistaminique satisfait aux exigences de qualité et de sécurité. En mettant en lumière les pratiques de contrôle qualité, cette étude vise à démontrer l'importance de procédures rigoureuses pour la production de médicaments fiables.

Ces travaux contribuent à l'avancement des connaissances scientifiques et techniques dans le domaine pharmaceutique, avec des implications directes pour la santé publique et le bien-être des patients.



## *Partie 1*

*Étude Physicochimique des  
Complexes d'Inclusion des  
Antidiabétiques Gliclazide et  
Glibenclamide avec des  
Cyclodextrines*



*Résumé*

*Abstract*

ملخص

**Résumé :** Les antidiabétiques gliclazide et glibenclamide sont des médicaments oraux couramment mis sur le marché pour le traitement du diabète de type 2. Ces molécules ont une hydrosolubilité faible, ce qui entraîne une réduction de leur activité biologique. La complexation avec les cyclodextrines (CDs) est l'une des approches les plus utilisées pour améliorer l'hydrosolubilité de plusieurs médicaments. Dans cette partie de ce travail nous avons caractérisé les complexes d'inclusion du gliclazide et du glibenclamide : complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 et 1:2 (hôte : invité) avec les CDs naturelle et modifiée,  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) et hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP- $\beta$ -CD), respectivement, en solution et à l'état solide. L'étude en solution a été réalisée par spectroscopie UV-visible. D'une autre part les complexes synthétisés à l'état solide ont été caractérisés par leurs points de fusion, rapports frontaux et spectroscopie IR. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des complexes étudiés.

**Mots-clés:** Complexes d'inclusion ; Hydrosolubilité ; Activité biologique ; Spectroscopie UV-visible ; Spectroscopie IR.

**Abstract:** The antidiabetics gliclazide and glibenclamide are oral medications commonly marketed for the treatment of type 2 diabetes. These molecules have low water solubility, which leads to a reduction in their biological activity. Complexation with cyclodextrins (CDs) is one of the most used approaches to improve the water solubility of several drugs. In this part of this work we characterized the inclusion complexes of Gliclazide and glibenclamide: inclusion complexes of 1:1 and 1:2 stoichiometry (host:guest) with the natural and modified CDs,  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD), respectively, in solution and solid state. The study in solution was carried out by UV-visible spectroscopy. On the other hand, the complexes synthesized in the solid state were characterized by their melting points, frontal ratios and IR spectroscopy. Each of these characterizations provided several elements supporting the thesis of the formation of the complexes studied.

**Key-words:** Inclusion complexes; Water solubility; Biological activity; UV-visible spectroscopy; IR spectroscopy.

**ملخص:** إن الجليكلازيد والجليبينكلاميد المضادين لمرض السكر هما دواء يتم تناوله عن طريق الفم ويتم تسويقه بشكل شائع لعلاج مرض السكري من النوع 2، وتتميز هذه الجزيئات بانخفاض قابليتها للذوبان في الماء، مما يؤدي إلى انخفاض نشاطها البيولوجي. يعد التعقيد باستخدام الدكسترين الحلقي (CDs) أحد أكثر الطرق استخداماً لتحسين قابلية ذوبان العديد من الأدوية في الماء. في هذا الجزء من هذا العمل، قمنا بتمييز مجمعات التضمين لـ Gliclazide و Glibenclamide مع CDs الطبيعية والمعدلة،  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) و hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD)، من 1:1 و 1:2 من العناصر الكيميائية المتفاعلة (المضيف: الضيف) مع CDs الطبيعية والمعدلة،  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) و hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD)، على التوالي، في المحلول والحالة الصلبة. تم إجراء الدراسة في المحلول بواسطة التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية. من ناحية أخرى، تم تشخيص المعقدات المحضرة في الحالة الصلبة من خلال نقاط انصهارها والنسب الجبهية ومطيافية الأشعة تحت الحمراء. وقد قدمت كل من هذه التوصيفات عدة عناصر داعمة لأطروحة تكوين المعقدات المدروسة.

**الكلمات المفتاحية:** مجمعات التضمين؛ الذوبان في الماء. النشاط البيولوجي. التحليل الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية؛ مطيافية الأشعة تحت الحمراء.



***INTRODUCTION***

## INTRODUCTION

### INTRODUCTION

Le diabète, couramment appelé diabète sucré, représente une maladie d'une complexité remarquable, tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique, ainsi que par l'apparition de ses complications. Il constitue un ensemble diversifié de troubles métaboliques, dont la caractéristique principale est une hyperglycémie chronique résultant soit d'une sécrétion insuffisante d'insuline, d'une résistance à son action, ou encore d'une combinaison de ces deux anomalies [1].

Les différents types de diabète se manifestent tous cliniquement par une hyperglycémie, mais vont différer dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition. Ils ont été classés en quatre grands groupes, dont les deux principaux sont les diabètes de type 1 et de type 2. Ce dernier constitue un problème majeur de santé publique, et il contribuait à la morbidité et à la mortalité observée dans les pays développés [2].

Le diabète sucré est la première maladie non transmissible reconnue par les Nations Unies comme une menace pour la santé mondiale aussi grave que les épidémies infectieuses telles que le paludisme, la tuberculose et le Sida. C'est une maladie chronique invalidante et coûteuse qui s'accompagne de sérieuses complications et fait courir de graves risques aux familles, aux états membres et du monde entier [3]. L'organisation mondiale de la santé OMS l'a décrite comme une épidémie mondiale. Le nombre de personnes atteintes de diabète en Algérie, selon les données du ministère de la Santé, atteint environ 15 % de la population âgée de 18 ans et plus, soit environ 2,8 millions de patients [4].

Le diabète de type 2 ne peut être traité que par des changements dans l'alimentation et du mode de vie. Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, il convient de débiter un traitement pharmacologique qui peut inclure des sulfonylurées antidiabétiques ; gliclazide ou glibenclamide [5]. Ces molécules présentent un faible hydrosolubilité, ce sont des molécules liposolubles, qui présentent de très faibles vitesses de dissolution, et montrent souvent une biodisponibilité faible et irrégulière après administration orale [6]. Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour améliorer la vitesse de dissolution de médicaments faiblement solubles dans l'eau, parmi lesquelles la formation de complexes d'inclusion avec les cyclodextrines est largement utilisée [7].

À cette fin, l'objectif principal de ce travail était la caractérisation physicochimique des complexes d'inclusion des antidiabétiques gliclazide et glibenclamide par les cyclodextrines naturelle et modifiée,  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) et hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP- $\beta$ -CD), respectivement, en solution et à l'état solide

## **INTRODUCTION**

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, cette partie du mémoire est structurée en deux parties principales : une partie bibliographique et une partie expérimentale.

La première partie est divisée en trois chapitres, chacun traitant de manière non exhaustive des aspects suivants : le diabète sucré, les traitements du diabète, et les complexes d'inclusion.

La deuxième partie présente les protocoles expérimentaux utilisés pour la caractérisation des complexes étudiés, ainsi que les résultats obtenus et leur discussion.

## INTRODUCTION

## RÉFÉRENCES

[1]- HANAE, B. (2012). Les plantes médicinales et diabète de type 2 (à propos de 199 cas).

[2]- Mohammed, A. (2007). Les atteintes cutanées associées au diabète sucré [Thèse de doctorat, Université de Fès, Maroc].

[3]- régional de l'Afrique, C. (2007). *Prévention et contrôle du diabète: une stratégie pour la Région africaine de l'OMS (document AFR/RC57/7)* (No. AFR/RC57R4). Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Afrique.

[4]- Saihi, A. (2022, 14 novembre). Ministre de la Réglementation en Algérie, Abdelhak Saihi, annonce la découverte ; une nouvelle technologie de production ; insuline. APS. Disponible à l'adresse : <https://www.aps.dz/ar/sante-science-technologie/134599-2022-11-14-09-13-57>.

[5]- Jeffcoate, W. J. (2005). Theories concerning the pathogenesis of the acute Charcot foot suggest future therapy. *Current Diabetes Reports*, 5, 430–435. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s11892-005-0050-z>.

[6]- Ammar, H. O., Salama, H. A., Ghorab, M., & Mahmoud, A. A. (2006). Formulation and biological evaluation of glimepiride–cyclodextrin–polymer systems. *International journal of pharmaceutics*, 309(1-2), 129-138.

[7]- Stella, V. J., & He, Q. (2008). Cyclodextrins. *Toxicologic pathology*, 36(1), 30-42.



*Chapitre 1*

**DIABETE**

## Chapitre 1

### DIABETE

#### 1. INTRODUCTION

Le diabète est considéré comme l'une des principales causes de décès dans le monde. Si le diabète n'est pas traité et détecté tôt, il peut entraîner diverses complications [1]. La raison principale est due à des défauts de sécrétion et/ou de fonction de l'insuline. Les symptômes typiques sont « trois de plus et un de moins », c'est-à-dire une polyurie, une polydipsie, une polyphagie et une perte de poids, qui peuvent s'accompagner de démangeaisons cutanées [2].

#### 2. DEFINITION

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active [3]. Le diabète sucré provoque chez l'être humain de graves lésions affectant de nombreuses parties du corps, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins [4].

#### 3. CRITERES DE DIAGNOSTIQUE

Il est défini par l'un des critères suivants :

- Glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l (7 mmol/l) .
- HbA<sub>1C</sub>  $\geq 6,5\%$  .
- Glycémie  $\geq 2$ g /l .

avec des symptômes classiques de diabète (polyurie polydipsie) [5].

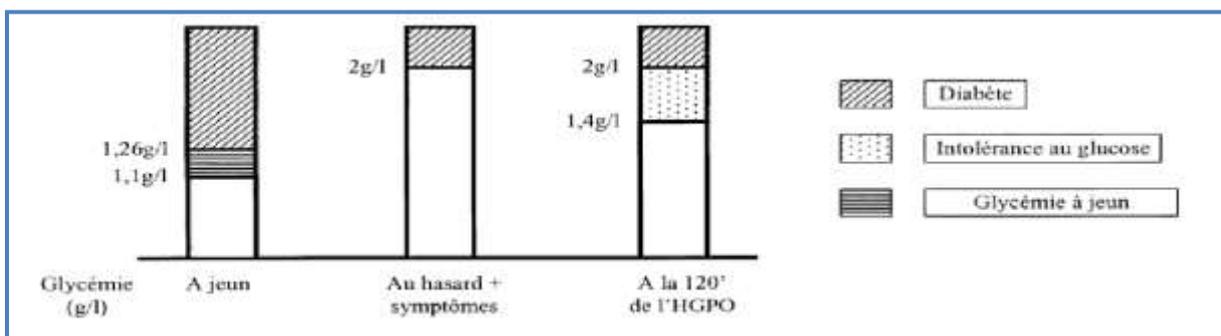


Figure 1.1. Diagnostic biologique du diabète sucré [6].

#### 4. TYPES DE DIABETE

##### 4.1. Diabète de type 1 (insulinodépendant DID)

Le diabète de type 1 représente 10 % des cas de diabète. Ce processus débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie [7], est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules  $\beta$ . L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules  $\beta$  fonctionnelles [8].

#### 4.2. Diabète de type 2 (non-insulinodépendant DNID)

Autrefois appelé diabète non insulinodépendant (DNID) et parfois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité. C'est le plus fréquent des diabètes puisqu'il constitue 85 à 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde. Il s'installe progressivement et est provoqué par une mauvaise alimentation et un manque d'exercice physique. Il apparaît généralement chez les personnes de plus de 40 ans [9].

**Tableau 1.1.** Signes distinctifs cliniques de diabète de type 1 et de diabète de type 2 [10].

Caractéristiques cliniques	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge d'apparition (années)	La plupart < 25 mais peuvent survenir à tout âge (mais pas avant l'âge de 6 mois)	Habituellement > 25 mais l'incidence augmente chez les adolescents, parallèlement à l'augmentation du taux d'obésité chez les enfants et les adolescents
Poids	Habituellement mince, mais, avec l'épidémie d'obésité, peut avoir un excès de poids ou de l'obésité	> 90 % au moins en surpoids
Les auto-anticorps des îlots	Habituellement présents	Absents
C-peptide	Indétectable / faible	Normal / élevé
Production d'insuline	Absente	Présente
Traitement de première ligne	Insuline	Des antihyperglycémiant non insuliniques, une dépendance graduelle à l'insuline peut survenir
Antécédents familiaux de diabète	Peu fréquent (5 % - 10 %)	Fréquent (75 % - 90 %)

#### 4.3. Diabètes secondaires

Un diabète sucré secondaire à une endocrinopathie n'est pas si rare représentant moins de 5% de l'ensemble des diabètes [11].

#### 4.4. Diabète Gestationnel (ou diabète de grossesse)

Selon la définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse [12].

Cependant le diabète gestationnel survient chez la femme enceinte vers la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Sous terme de diabète gestationnel (DG) on regroupe deux population différentes;

- Les femmes qui ont un diabète méconnu et qui la grossesse va révéler.
- Les femmes qui développent un diabète uniquement à l'occasion de la grossesse trouble qui disparaît le plus souvent après la grossesse [13].

## **5. FACTEURS DECLENCHANT**

Les facteurs déclenchant les décompensations hyperglycémiques se répartissent essentiellement entre trois causes principales :

- le mode de découverte de la maladie diabétique ;
- les infections ;
- l'inobservance du traitement.

L'inobservance du traitement est la cause la plus fréquente chez les enfants et adolescents ainsi que dans les milieux socioéconomiques défavorisés [14].

D'autres causes moins fréquentes doivent aussi être évoquées, comme les thromboses artérielles ou veineuses, et certains médicaments, comme les stéroïdes et les diurétiques [15].

## **6. COMPLICATIONS METABOLIQUES**

Le diabète est un facteur de risque important de certaines maladies telles que les infarctus, artérite, insuffisance cardiaque, etc. [16].

### **6.1. Coma hyper-osmolaire**

Il représente le mode de décompensation le plus fréquent. Le facteur déclenchant de l'hyperglycémie (infection sévère, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, corticothérapie, perfusion massive de solutés glucosés...) s'associe fréquemment à un facteur de déshydratation (mauvaise perception de la soif, limitation de l'accès à l'eau, diurétiques, pertes sudorales ou digestives massives) [17].

La prévention du coma hyperosmolaire comporte une surveillance de la glycémie et le maintien d'une hydratation correcte dans toute situation à risque [18].

### **6.2. Acidocétose**

Elle est plus rare dans cette population composée majoritairement de diabétiques de type 2 et témoigne habituellement de la gravité du facteur déclenchant, qui fréquemment conditionne le pronostic [19].

### **6.3. Coma hypoglycémique**

L'hypoglycémie correspond à une baisse anormale du glucose sanguin, cette diminution peut survenir brutalement et mène à un coma hypoglycémique qui aggrave l'état de conscience du patient [20].

#### **6.4. Acidose lactique**

L'acidose lactique survient d'une augmentation de la production des lactates, ou lorsque ces lactates ne sont pas éliminés du fait d'une insuffisance rénale [21].

### **7. COMPLICATIONS CHRONIQUES**

#### **7.1. Néphropathie diabétique**

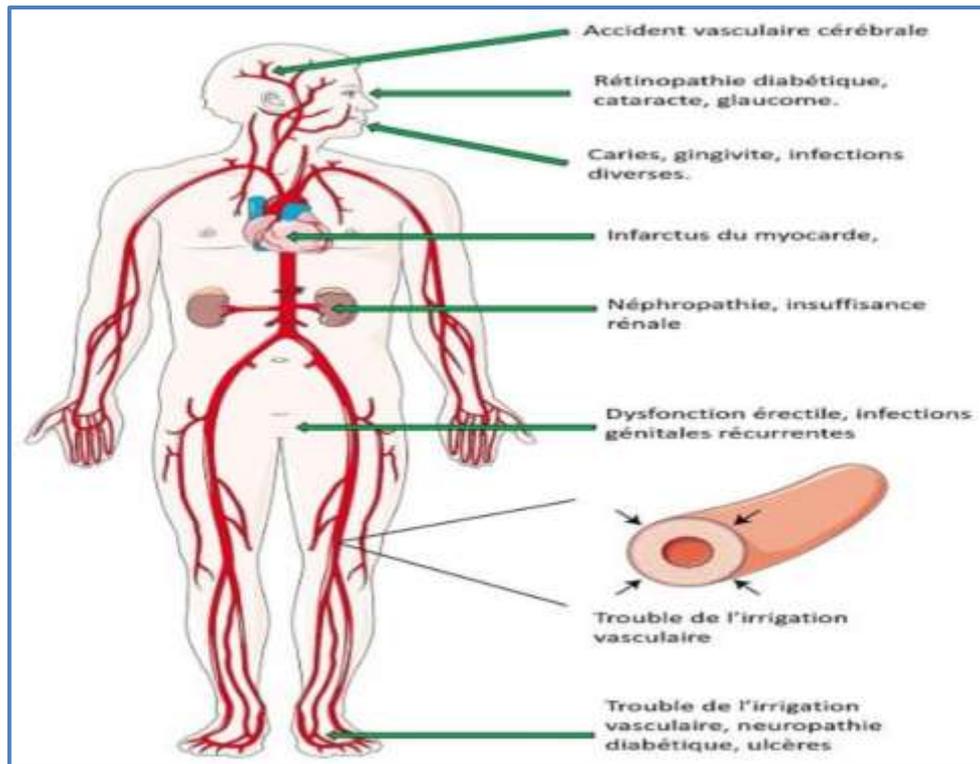
L'excès de sucre dans le sang abîme à la longue les parois des petits vaisseaux des reins. Ce phénomène est appelé « néphropathie diabétique ». Certains déchets (comme la créatinine) vont s'accumuler dans le sang et certaines substances utiles à l'organisme (comme l'albumine) vont être éliminées. Les reins fonctionnent de moins en moins bien et la néphropathie diabétique évolue alors vers une insuffisance rénale chronique [22].

#### **7.2. Macro-angiopathie**

C'est une atteinte des grandes artères (athérosclérose) et se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée). Globalement la personne diabétique a 2 à 4 fois plus de risque de développer une pathologie cardio-vasculaire. Très souvent le diabète s'associe à des autres facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, hypertension artérielle (HTA), obésité) qui contribuent à la survenue de l'athérosclérose [23].

#### **7.3. Rétinopathie**

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique, sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique [24].



**Figure 1.2.** Principaux sites de complications chroniques du diabète [25].

## 8. IMPACT DU COVID-19 SUR LE DIABETE

Le diabète est lié à une altération de l'immunité, à une plus grande sensibilité à l'inflammation et à une diminution de la clairance virale, ce qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires qui entraînent l'orage cytokinique qui endommage plusieurs organes.

Le diabète est l'une des pathologies associées qui accentuent considérablement le pronostic du Covid-19. Le diabète de type 2 étant largement répandu. S'il n'est pas certain que cela accroît la probabilité d'être infecté par le SARS-CoV-2, de nombreuses études ont mis en évidence son association fréquente avec les formes les plus graves du Covid-19 avec des symptômes clinico-radiologiques atypiques et leur incidence sur la mortalité.

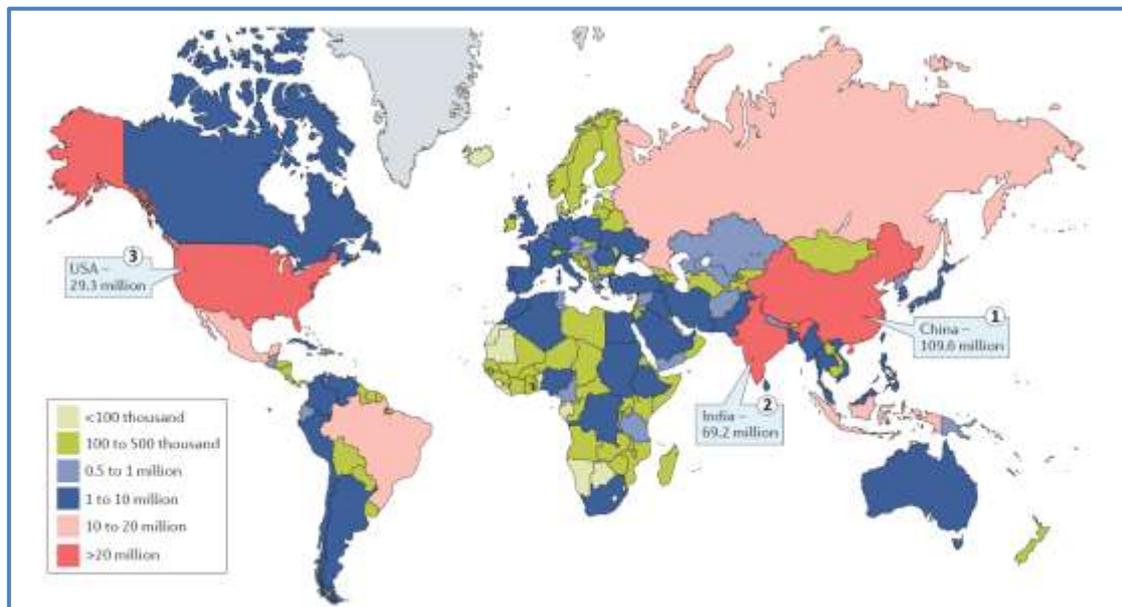
Il est essentiel de maintenir un équilibre glycémique pendant l'infection, de détecter un (pré)diabète chez tout patient atteint de la COVID-19 et de respecter les mesures préventives telles que les mesures d'hygiène, la distanciation physique et l'encouragement d'une vaccination efficace pour contrôler cette association entre COVID-19 et diabète [26].

## 9. ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABETE

### 9.1. Dans le monde

Au niveau mondial, le diabète, et notamment le diabète de type 2 (DT 2), touche 5,9 % de la population adulte, pour 80 %, les patients habitent des pays émergents. Le nombre de

personnes atteintes de diabète est en augmentation considérable, passant de 135 millions en 1995 à 171 millions en 2000, à 246 millions en 2007 et atteindrait les 380 millions en 2025 [24].



**Figure 1.3.** Épidémiologie du diabète dans le monde [27].

## 9.2. En Algérie

La prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie, pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 [28].

## 10. FACTEURS DE RISQUES

Ces facteurs peuvent troubler l'équilibre glycémique et être également à l'origine de complications du diabète, touchant notamment les artères et les vaisseaux sanguins et pouvant ainsi être à l'origine de pathologies comme l'hypertension artérielle ou les maladies cardiovasculaires.

Parmi les facteurs de risque sur lesquels on peut agir :

- Le tabagisme, en cours ou interrompu depuis moins de 3 ans. Il majore l'insulinorésistance, même en cas de tabagisme passif.
- L'hypertension artérielle (HTA) : Un bon contrôle de la pression artérielle chez des patients diabétiques permet de réduire très nettement les complications et la mortalité liées au diabète.
- La dyslipidémie : une anomalie des lipides dans le sang existe chez la plupart des patients diabétiques de type 2 dès le moment du diagnostic.

- Le surpoids et l'obésité : L'excès de graisses au niveau de la taille et du ventre mesuré par le tour de taille, est un bon indicateur de l'importance de l'insulinorésistance [29].

**11. CONCLUSION**

Le diabète est de plus en plus courant et affecte environ 10 % de la population. Il est nécessaire de consacrer du temps à l'apprentissage de la vie avec le diabète, car c'est un processus qui nécessite des connaissances, de la pratique et une adaptation [30].

**12. RÉFÉRENCES**

- [1]- Edeh, M. O., Khalaf, O. I., Tavera, C. A., Tayeb, S., Ghouali, S., Abdulsahib, G. M., ... & Louni, A. (2022). A classification algorithm-based hybrid diabetes prediction model. *Frontiers in Public Health*, 10, 829519.
- [2]- Xue, J., Min, F., & Ma, F. (2020). Research on diabetes prediction method based on machine learning. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1684, No. 1, p. 012062). IOP Publishing.
- [3]-Zhdanova, T., & Mitrofanyuk, V. (2016). *La thérapie du diabète par pompe à insuline* (Doctoral dissertation, ХНУ імені ВН Каразіна).
- [4]- Cuny, D., (2015). *Le diabète sucré chez le chien: prise en charge médicale et diététique* (Doctoral dissertation).
- [5]- American Diabetes Association. (2011). Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes care*, 34(Supplement\_1), S11-S61.
- [6]- Kassimi, F., (2021). Techniques de dosage de l'hémoglobine glyquée et son intérêt dans le diagnostic du diabète (Projet de Fin d'Etudes Licence, Université SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES).
- [7]- Wémeau, J. L., Schlienger, J. L., & Vialettes, B. (2014). *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson.
- [8]- Ndjoumbi, C. (2009). *Le patient diabétique musulman: quelle approche culturelle dans les interventions infirmières en Valais?* (Doctoral dissertation, Haute Ecole de Santé Valais).
- [9]- Sahnine, N., & Yahiaoui, Y. (2018). *Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète: Cas CHU l'hôpital belloua Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [10]- Rouiller, N., & Jornayvaz, F. R. (2017). Diabetes mellitus secondary to an endocrine pathology: when to think about it?. *Revue médicale suisse*, 13(565), 1158-1162.
- [11]- OMS : organisation mondial de la santé ; OPS :organisation panaméricaine de la santé <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr>> .
- [12]- MAHIA, D. (2023). Les tests biochimiques utilisés pour le dépistage de diabète gestationnel chez les femmes enceintes.
- [13]- Musey, V. C., Lee, J. K., Crawford, R., Klatka, M. A., McAdams, D., & Phillips, L. S. (1995). Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes care*, 18(4), 483-489.
- [14]- Schwab, T. M., Hendey, G. W., & Soliz, T. C. (1999). Screening for ketonemia in patients with diabetes. *Annals of emergency medicine*, 34(3), 342-346.

- [15]- Scheen, A. J. (1997). Non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, 11(2), 389-406.
- [16]- Pinies, J. A., Cairo, G., Gaztambide, S., & Vazquez, J. A. (1994). Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabete & metabolisme*, 20(1), 43-48.
- [17]- Hussain, N. A., & Warshaw, G. (1996). Utility of clysis for hydration in nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(8), 969-973.
- [18]- Malone, M. L., Gennis, V., & Goodwin, J. S. (1992). Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(11), 1100-1104.
- [19]- Menon E. et Ribeiro C.( 2012). Les comas diabétiques. Urgence. 1141-1156.
- [20]- Pertek, J. P., Vidal, S., Mariot, J., Galy-Floc'h, M., & Azoulay, E. (2003). Acidose lactique toxique à la metformine provoquée par une insuffisance rénale aiguë. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 22, No. 5, pp. 457-460). Elsevier Masson.
- [21]- POINTEAU, O. (2014). (Doctoral dissertation, université Paris).
- [22]- Heike Labud, Nicole Jenny et Noémie Marcoz.(2022). Complications chroniques Conseils pour la prise en charge des patient•es diabétiques.Disponible à l'adresse : [https://www.diabetevaud.ch/wp-content/uploads/2023/10/S4.1-Complications-chroniques\\_2023.pdf](https://www.diabetevaud.ch/wp-content/uploads/2023/10/S4.1-Complications-chroniques_2023.pdf) .
- [23]- Grimaldi A. (1999-2000). Diabétologie. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2-142.
- [24]- Modélisation Mathématique et Simulation Numérique des Complications du Diabète - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Les-Complications-Chroniques-du-Diabete\\_fig3\\_314208000](https://www.researchgate.net/figure/Les-Complications-Chroniques-du-Diabete_fig3_314208000) [accessed 4 May, 2024]
- [25]- EL IDRISSE, M. L. (1997). Diabète et COVID-19: Expérience de l'hôpital militaire Avicenne.
- [26]- Lefèbvre, P. (2008). La pandémie de diabète: un fléau cardiovasculaire et une menace pour les systèmes de santé et l'économie mondiale. *Médecine des maladies métaboliques*, 2(2), 169-179.
- [27]- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology*, 14(2), 88-98.
- [28]- Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., ... & Abrouk, S. (2019). BAROMÈTRE Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(2), 188-194.

[29]- Janvier , Février.(2017). Diabète. Magazine Équilibre, mon diabète et moi , N°315-6euros.

[30]- Maryse Mercier. (2016). CSSS d'Arthabaska-et-de-l'Érable .Disponible à l'adresse : <https://ciusssmcq.ca/telechargement/404/module-2-le-diabete-diabete-mc>



*Chapitre 2*  
**ANTIDIABETIQUES DE  
SYNTHESE**

## Chapitre 2

## ANTIDIABETIQUES DE SYNTHÈSE

**1. INTRODUCTION**

Le diabète est une maladie chronique qui affecte des millions de personnes dans le monde. Il se caractérise par une glycémie élevée, résultant soit d'une production insuffisante d'insuline par le pancréas (diabète de type 1), soit d'une incapacité des cellules à utiliser efficacement l'insuline produite (diabète de type 2) [1].

Le traitement du diabète vise principalement à maintenir la glycémie à des niveaux normaux pour prévenir les complications à long terme [2].

**2. TRAITEMENT**

Le traitement du diabète (type 1 ou 2) repose sur l'équilibre alimentaire, l'activité physique régulière et des traitements médicaux : médicaments par voie orale ou injectable (notamment l'insuline).

Un traitement qui s'adapte en permanence au profil du patient et à l'évolution de la maladie. Il n'y a donc pas de traitement "unique" contre le diabète mais un ensemble de mesures qui composent le traitement antidiabétique.

**2.1. Traitements des différents types de diabète****2.1.1. Diabète type 1**

- Insulinothérapie ;
- Régime alimentaire ;
- Arrêt du tabac ;
- Éducation thérapeutique ;
- Maintien d'une activité physique suffisante.

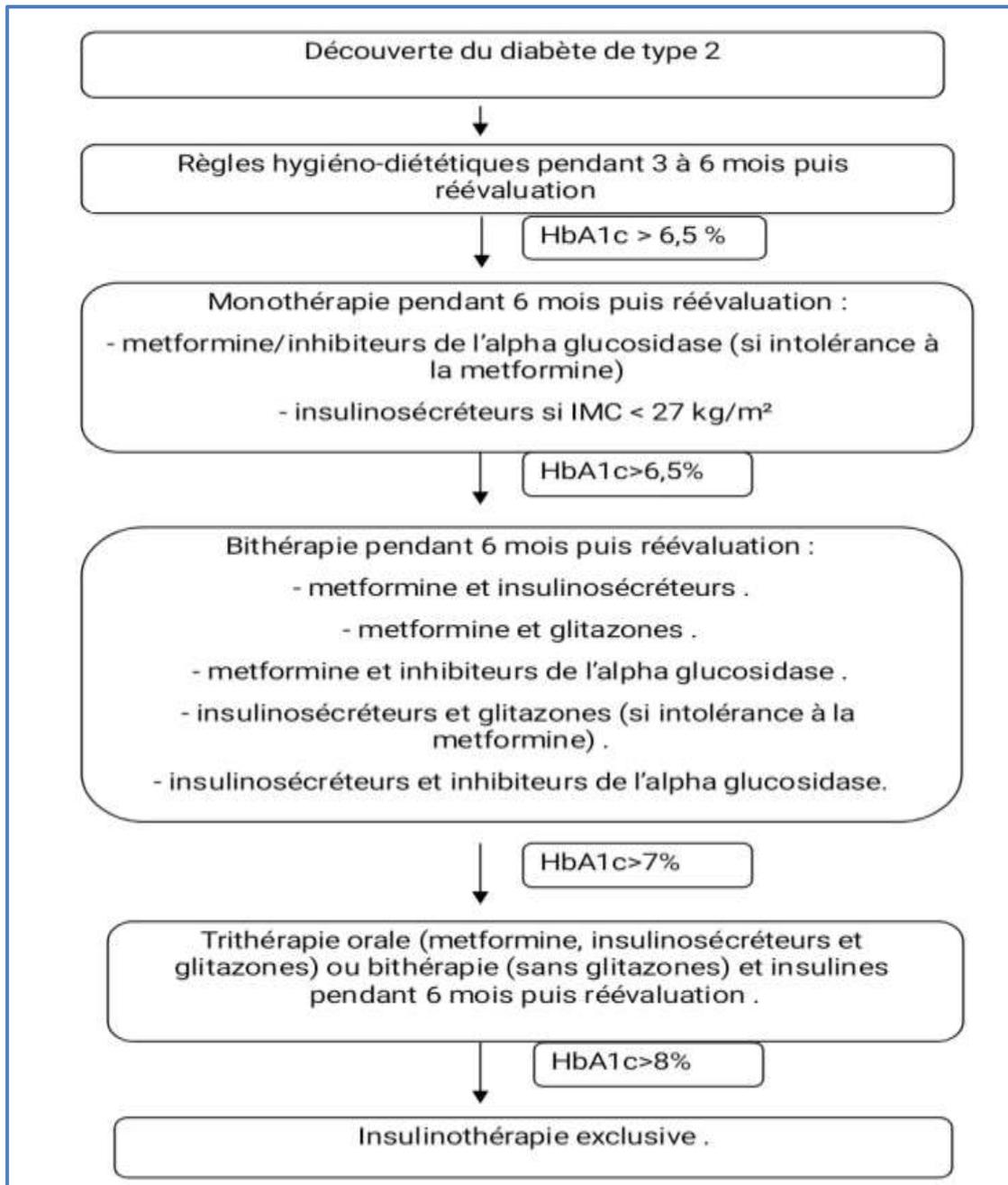
**2.1.2. Diabète type 2**

Le traitement est basé sur deux moyens :

- Non médicamenteux (règles hygiéno-diététiques).
- Médicamenteux (antidiabétiques oraux et dans certains cas l'insuline).

Les règles d'hygiène et de nutrition (non médicamenteuses) sont fondées sur une alimentation à base de fibres, faible en glucides et en lipides. En plus du sport, qui favorise une sensibilité accrue à l'insuline, ainsi que la perte de poids et l'augmentation de la masse musculaire et osseuse [3].

Les séquences thérapeutiques du diabète de type 2 sont résumées dans l'organigramme suivant :



**Figure 2.1.** Séquences thérapeutiques du diabète de type 2 [4].

### 3. ANTIDIABÉTIQUES

#### 3.1. Insulinothérapie

L'insuline en injection est utilisée comme traitement du diabète pour les diabétiques de type 1 insulino-dépendants et les diabétiques de type 2 insulino-requérants. C'est ce qu'on appelle l'insulinothérapie.

#### 3.2. Antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux sont introduits après trois mois d'échec de régime. Un des critères de choix des antidiabétiques oraux est la surcharge pondérale.

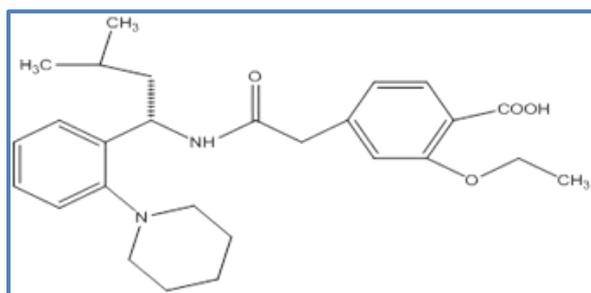
Les catégories de médicaments employées dans le traitement du diabète de type 2 sont les suivantes :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline : sulfamides, glinides.
- Diminution de la production hépatique de glucose : metformine.
- Augmentation de la captation musculaire du glucose : glitazones.
- Diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires : inhibiteurs de L'alpha-glucosidase.
- Diminution de l'insulinorésistance : sulfamides, glinides, gitanes et metformine.
- Potentialisation de l'action de l'insuline au niveau musculaire : metformine [5].

### 3.2.1. Glinides

Les glinides ont un effet rapide ce qui permet une meilleure adaptation aux fluctuations de la glycémie en postprandiale.

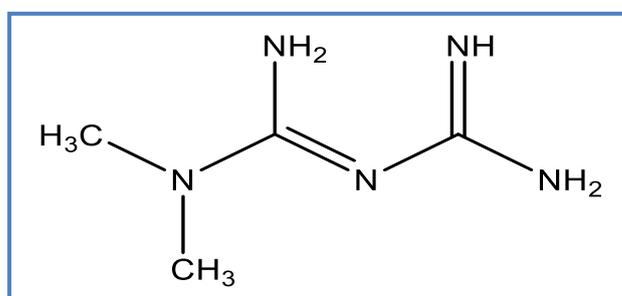
Contrairement à certains autres antidiabétiques, ils n'ont pas d'effet significatif sur la sécrétion de glucagon par le pancréas [6].



**Figure 2.2.** Structure chimique du répaglinide.

### 3.2.2. Biguanides

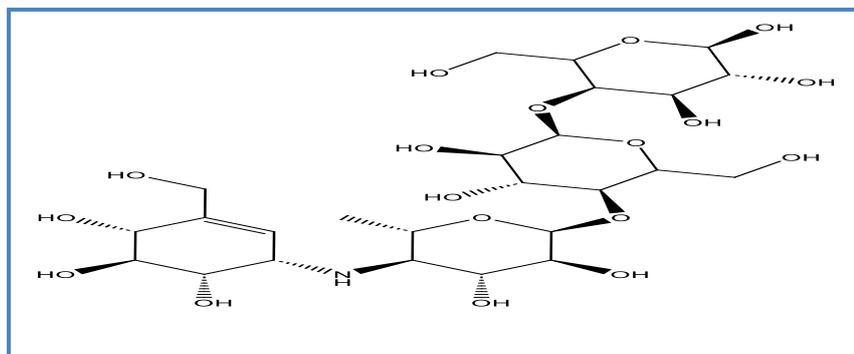
Il n'y a qu'un seul biguanide sur le marché actuellement, c'est la metformine [7].



**Figure 2.3.** Structure chimique de la Metformine.

### 3.2.3. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

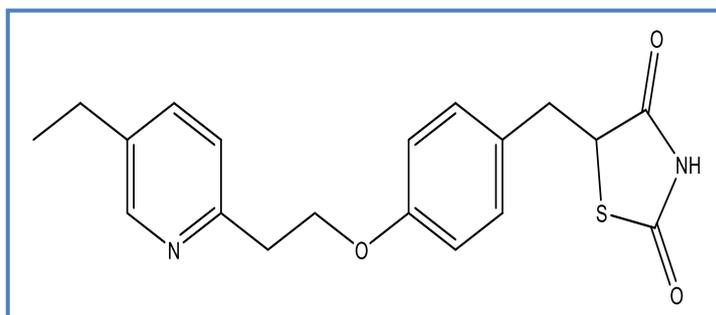
Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont une catégorie d'antidiabétiques découvertes au Japon dans les années 1970 à partir de bactéries filamenteuses Gram-positives, Streptomyces, dont les deux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase les plus connus sont la miglitol (DIASTABOL®) et l'acarbose (GLUCOR®) [8].



**Figure 2.4.** Structure chimique d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (l'acarbose).

### 3.2.4. Glitazones

Les glitazones augmentent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme du glucose [9].



**Figure 2.5.** Structure chimique du Pioglitazone.

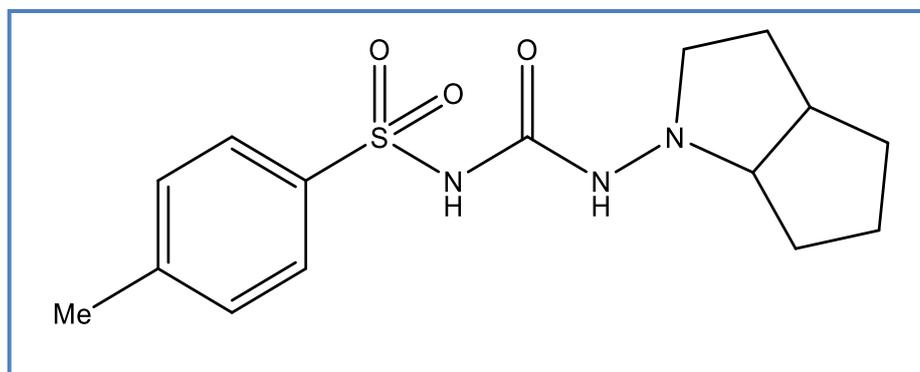
## 4. SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Les sulfamides hypoglycémiantes sont les premiers antidiabétiques oraux disponibles en thérapeutique. Ils ont été découverts à partir de l'observation clinique d'accidents hypoglycémiques chez des patients traités par sulfamides anti-infectieux, réduisent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline (majoration de la réponse insulinothèque postprandiale).

### 4.1. Histoire

Les sulfamides hypoglycémiantes ont été découverts fortuitement en France en 1942 à Montpellier. Jean Sterne, un médecin et chercheur français, découvre les propriétés

hypoglycémiantes chez les animaux de laboratoire du sulfaméthylurée (tolbutamide), un dérivé de la sulfamidochrysoïdine utilisée pour traiter les infections aux salmonelles [10].

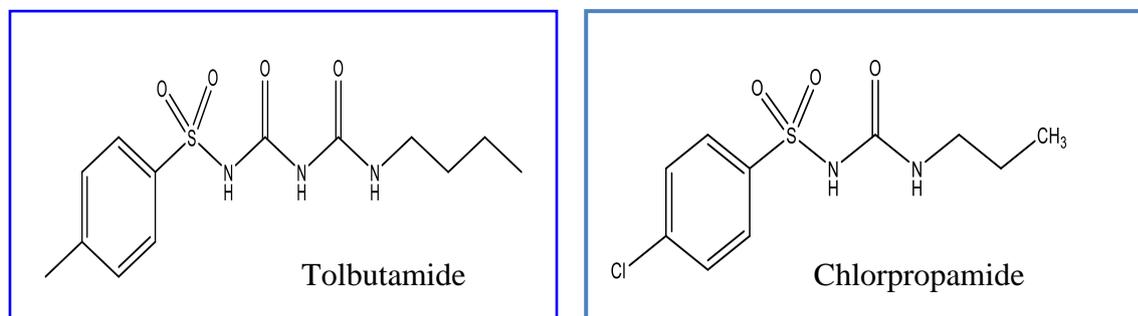


**Figure 2.6.** Structure chimique de la sulfonylurée (Gliclazide).

Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent être classés en sulfamides de première, deuxième ou troisième génération.

#### 4.2. Sulfamides de première génération

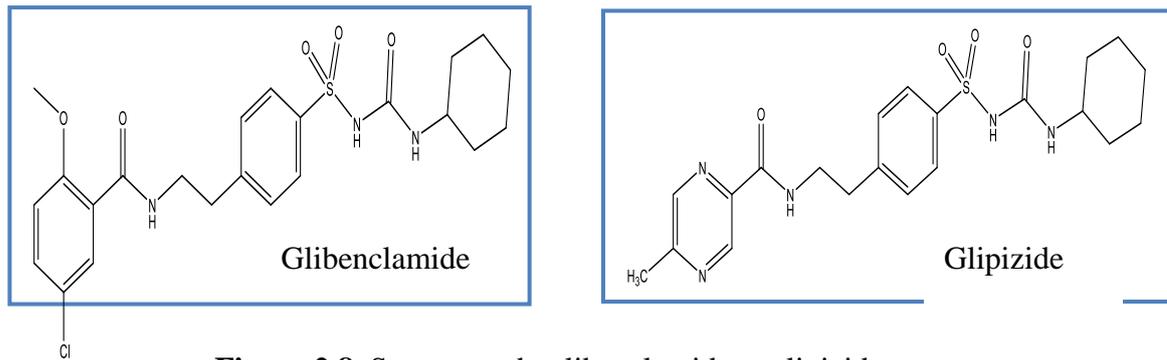
La durée d'action du tolbutamide et du chlorpropamide est longue et leur susceptibilité aux interactions médicamenteuses est élevée. À l'heure actuelle, ces médicaments sont moins employés en raison de leurs effets secondaires importants et du risque de surdosage [11].



**Figure 2.7.** Structures du tolbutamide et du chlorpropamide.

#### 4.3. Sulfamides de deuxième génération

Le glibenclamide (glyburide), le glipizide et le gliclazide sont des médicaments qui ont fait leur apparition au début des années 1970 et qui sont encore prescrits. Ils se distinguent par leur efficacité et leur durée d'action plus courte que la première génération. Ces médicaments sont généralement bien tolérés, mais peuvent entraîner une prise de poids ou une hypoglycémie significative chez certains patients [12].



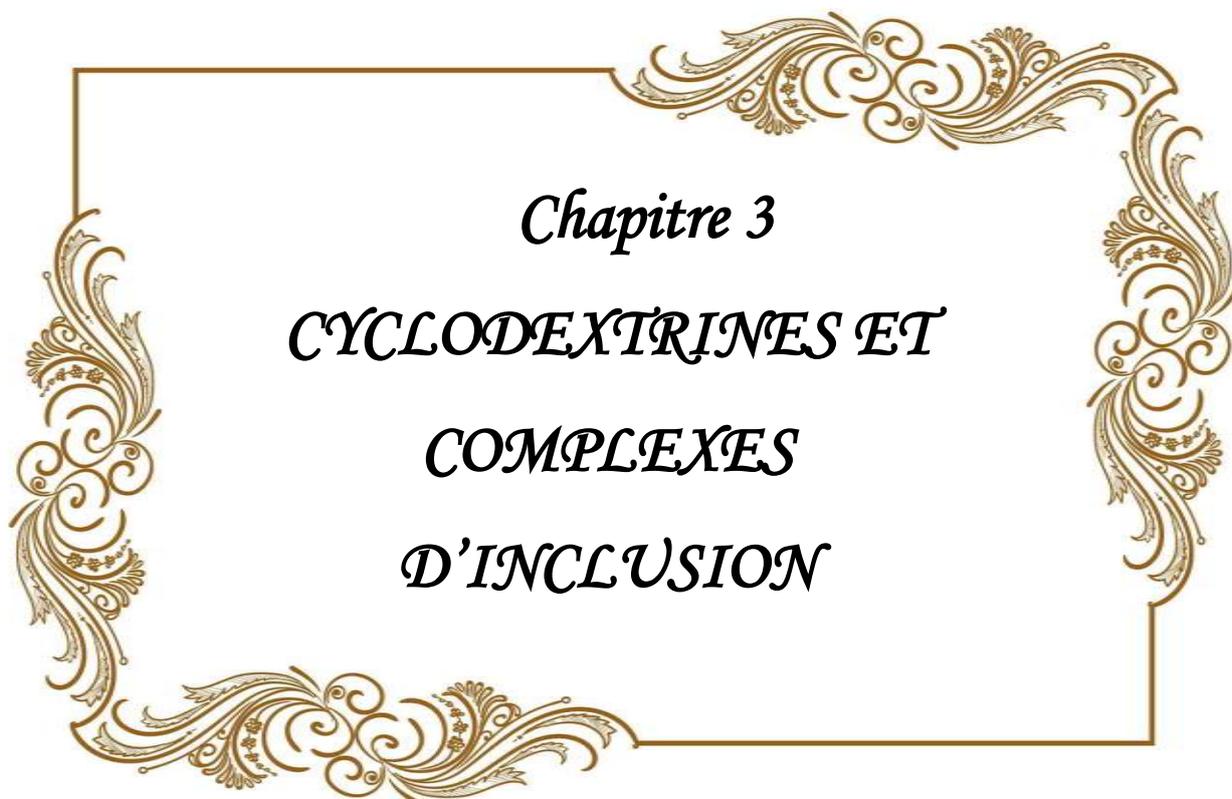
**Figure 2.8.** Structures du glibenclamide et glipizide.

#### 4.4. Sulfamides de troisième génération

Le principal représentant de cette génération est le glimépiride. Il a une action plus précise sur les cellules bêta du pancréas, ce qui favorise une production d'insuline plus en adéquation avec les besoins de l'organisme. De plus, sa durée d'action est plus longue et il a moins de chances de causer une hypoglycémie sévère.

## 5. RÉFÉRENCES

- [1]-Drouin,P., Blicke, b. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré :les nouveaux critères. *Diabetes &Metabolism*, 77-83.
- [2]-Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., & Kronenberg, H. M. (Eds). (2015). *International Textbook of Diabetes Mellitus* (4<sup>th</sup> ed). John wiley & sons, Ltd.
- [3]- Labcir Oum Elkheir ,Guenfoud Faiza. (2021). Effet antidiabétique de plante médicinale *Salvia officinalis* (Mémoire de master, Université Mohamed Khider Biskra).
- [4]- Brue, T., Castinetti, F., & Gaborit, B. (Eds.). (2008). *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. Ellipses.
- [5]- Langlois, F. (janvier 2011) Révision médicale.
- [6]- Raskin, S, P., klaff , L., Mcgill, J.,South, S.,Holcombe,J. H.,& Blonde, L.(2000).efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes care*,23(7):979-983.
- [7]- Khadija, Raoui.(2023). Impact du conditionnement primaire sur les formes injectables des incréтино-mimétiques et les nouvelles aires thérapeutiques pour le traitement du diabète de type2 (Thèse de doctorat, Université de Strasbourg).
- [8]-Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil P.C. (2020). An overview on the role of bioactive  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food and Chemical Toxicology:an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 145,111738. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738>.
- [9]-Lecturio.(s.d).non-insulinotropic Diabetes Drugs. (Consulté le 24 octobre 2023). . Disponible à l'adresse: <https://www.lecturio.com/medical-courses/non-insulinotropic-diabetes-drugs>.
- [10]-Boulin, R., Gueniot M. (1957). Traitement du diabète sucré par les sulfamides hypoglycémisants.*Lyon*.89(6) ,135-8.
- [11]-Molitch, M.E., Defronzo,R.A.,&Reaven,G. M.(1984).comparison of efficacy oral hypoglycemic agents in non-insulin-dependent diabetes mellitus.*Diabetes Care*,7(6):602-605.
- [12]-Kahan, S.E, Haffner, S0 M., Heise, M.A., et al (2006).Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy.”*NEW England journal of Medicine*”, 355(23), 2427-2443 Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>.



*Chapitre 3*  
**CYCLODEXTRINES ET  
COMPLEXES  
D'INCLUSION**

## Chapitre 3

## CYCLODEXTRINES ET COMPLEXES D'INCLUSION

## 1. INTRODUCTION

La molécule en forme de cage est une molécule qui peut encapsuler d'autres molécules. La liaison entre l'hôte (récepteur) et l'invité (substrat) en chimie supramoléculaire implique diverses interactions non-covalentes, ainsi que des facteurs morphologiques tels que les effets de cavité (taille) et les capacités d'entrée et de sortie de l'invité dans la molécule cage.

En chimie supramoléculaire, il existe différents types de molécules cages (hôtes) naturelles et synthétiques tels que les cyclodextrines, les cucurbituriles, les fullerènes, et bien d'autres encore.

## 2. CYCLODEXTRINES

## 2.1. Historique

La cyclodextrine (CD) a été fabriquée pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrines grâce au bacilles amylobacter. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, la formation de quelques beaux cristaux. Après analyse, Villiers remarque que ce cristal est composé de plusieurs unités  $(C_6H_{10}O_3).3H_2O$  et l'appela alors « cellulosine ».

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Schardinger réussit à isoler plusieurs CDs mais ignorait leur structure ; ce n'est qu'en 1948 que la structure macrocyclique des CDs fut élucidée avec l'apparition des analyses au rayon X [1].

**Tableau 3.1.** Quelques étapes de l'historique des cyclodextrines [2].

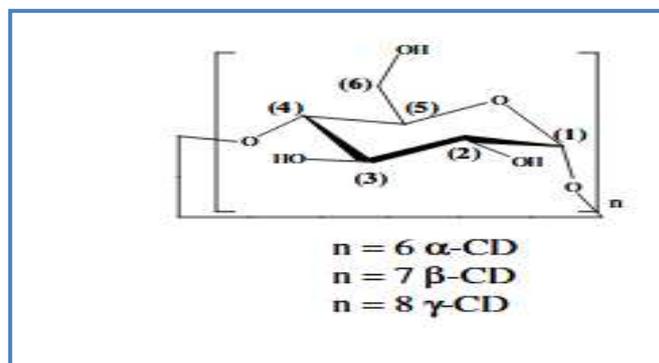
Années	Évènements
1891	Découverte des cellulosines par Villiers.
1903	Première publication sur les $\alpha$ - et $\beta$ -dextrines par Shardingier.
1911	Publication du dernier article de Shardingier sur les dextrines.
1924-1938	Description et préparation des CDs méthylées.
1935	Découverte de la $\gamma$ -CD.
1938-1952	Élucidation de la structure de l' $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -CDs.
1953	Premier brevet sur les CDs pour Freudenberg, Cramer et Plieningier en Allemagne.

<b>1954</b>	Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation.
<b>1965</b>	Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose. Premières études de toxicité des CDs. Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes de solubilité.
<b>1965-1968</b>	Monographies sur les CDs.
<b>1976</b>	$\alpha$ - et $\beta$ -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E2/ $\beta$ cyclodextrine (Prostarmon ETM ) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutial Co.
<b>1981</b>	Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli.
<b>1981-1986</b>	Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux États Unis.
<b>1988</b>	Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin (Brexin) en Europe par Chiesi Farmaceutici (Italie).
<b>1990</b>	Un brevet sur la sulfobutyl-éther- $\beta$ -cyclodextrine par Stella et Rajewski .
<b>1997</b>	Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- $\beta$ -CD (Sporanox) aux États Unis.
<b>2003</b>	26000 publications sur les CDs.
<b>2008</b>	Commercialisation du BRIDION® : $\gamma$ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques.
<b>2008-2014</b>	Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, textile, etc.

## 2.2. Définition

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques de forme torique contenant six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose en conformation chaise est liée par son carbone

monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques 1-4. Les CDs sont obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la CD glucosyl transférase (CGTase). Les plus abondantes sont les hexamères ( $\alpha$ -cyclodextrine :  $\alpha$ -CD), heptamères ( $\beta$ -cyclodextrine :  $\beta$ -CD) et octamères ( $\gamma$ -cyclodextrine :  $\gamma$ -CD) [3].



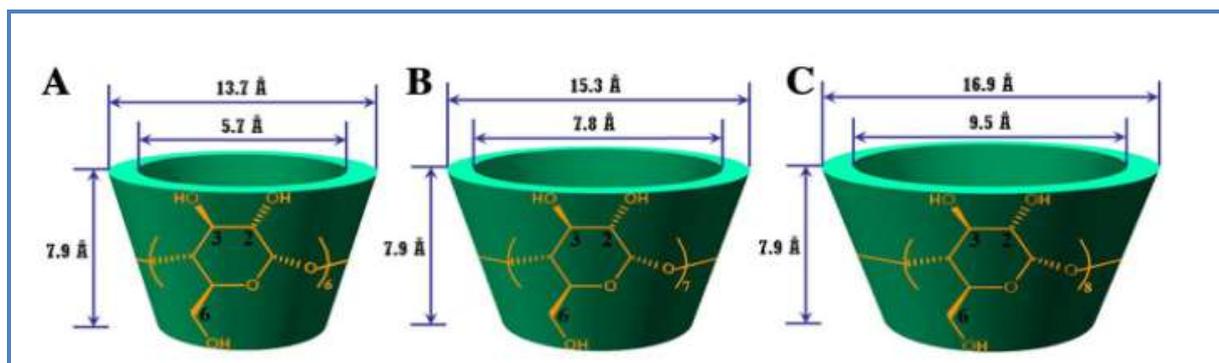
**Figure 3.1.** Unité glucopyranose dans les cyclodextrines naturelles [4].

### 2.3. Structure

Les CDs sont obtenus à grande échelle par la dégradation enzymatique de l'amidon. Lors de ce processus, la structure en hélice de l'amidon est dégradée en plusieurs fragments de longueurs inégales, puis il s'ensuit une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation de la structure de ces oligosaccharides [5].

Les groupes hydroxyle secondaires des unités glucopyranose, portés par les carbones C2 et C3, sont situés autour de l'entrée la plus large de la cavité et on parle souvent de « face secondaire ». La formation de liaisons hydrogène entre les groupes hydroxyle situés sur les carbones C2 et C3 de deux unités adjacentes augmente la rigidité de la structure des CDs. Les groupes hydroxyle primaires, portés par les carbones C6, sont localisés autour de l'autre ouverture (« face primaire »), rendue plus étroite par leur libre rotation. Ces nombreux groupes hydroxyle procurent à l'extérieur des CDs un caractère hydrophile.

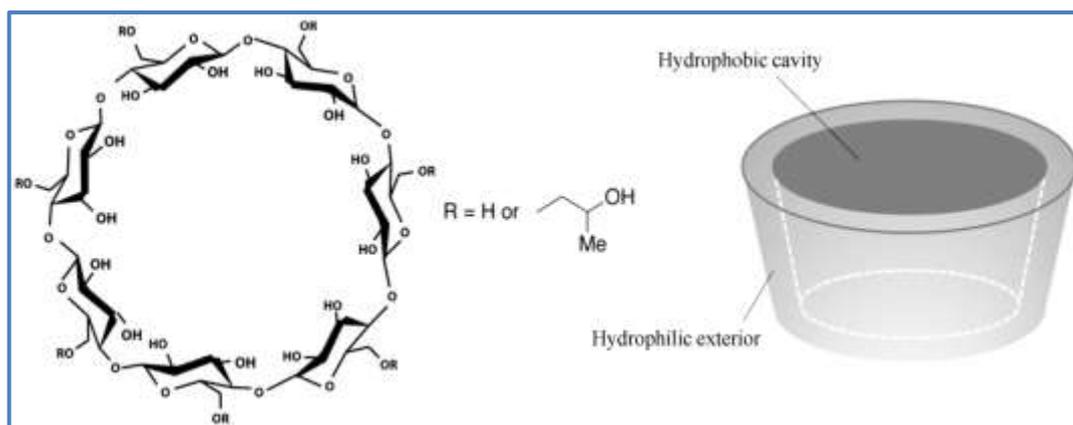
La paroi de la cavité centrale est constituée d'atomes de carbone, d'hydrogène et de liaisons étheroxydes. Les doublets non-liants des atomes d'oxygène formant les liaisons glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité où la densité électronique est donc élevée. L'intérieur des CDs est donc une cavité relativement apolaire et hydrophobe [6].



**Figure 3.2.** Structure des CDs natives les plus courantes (A)  $\alpha$ -CD, (6 unités glucopyranose) (B)  $\beta$ -CD, (7 unités glucopyranose), (C)  $\gamma$ -CD, (8 unités glucopyranose) [7].

#### 2.4. Caractéristiques physicochimiques

La solubilité des CDs dans l'eau est relativement élevée. La  $\beta$ -CD est la moins soluble parmi les CDs, du fait de l'orientation des groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) et de la présence de liaisons hydrogènes établies avec les autres unités adjacentes ; de ce fait, ces groupements interagissent moins avec l'eau [8].



**Figure 3.3.** Structure de la  $\beta$ -CD [9].

Dans une  $\beta$ -CD, ces liaisons hydrogènes forment une ceinture à la périphérie de la face secondaire, ce qui lui confère une certaine rigidité. Dans l' $\alpha$ - et la  $\gamma$ -CD, les liaisons hydrogènes ne se font pas toutes sur la face secondaire. Il reste donc des fonctions hydroxyles libres qui peuvent interagir avec les molécules d'eau. De ce fait, ces deux CDs sont moins rigides mais plus solubles dans l'eau [10].

Bien que toutes les CDs soient solubles en milieu aqueux, leur solubilité dans l'eau augmente dans le sens :  $\beta$ - <  $\alpha$ - <  $\gamma$ -CD. Les cyclodextrines se trouvent sous forme hydratée à l'état solide. La teneur en eau à l'équilibre dépend des conditions de cristallisation et de la nature de la CD [11].

**Tableau 3.2.** Caractéristiques physico-chimiques de l' $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines [12].

Caractéristiques	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/l)	145	18,5	232
$[\alpha]_D$ 25 °C	150 ± 0,5	162,5 ± 0,5	177,4 ± 0,5
Point de fusion (°C)	275	280	275
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 - 0,53	0,6-0,65	0,75-0,83
Diamètre externe (nm)	1,4-1,5	1,5-1,6	1,7-1,8
Hauteur du tore (nm)	0,8	0,8	0,8
Volume de cavité (nm <sup>3</sup> )	0,174	0,262	0,427

### 2.5. Cyclodextrines modifiées

La modification chimique des CDs offre aux chimistes d'immenses opportunités d'applications (modèles d'enzyme, augmentation de la solubilité, amélioration des activités catalytiques,...) mais aussi de très grands défis. Ceux-ci proviennent de la présence de nombreux hydroxyles à la périphérie de la cavité hydrophobe. Les modifications sélectives sont donc rendues très délicates par la compétition entre les fonctions hydroxyle en position 2, 3 et 6. Pour orienter de façon spécifique ces réactions de modification, on peut jouer sur le caractère nucléophile de ces hydroxyles.

Parmi les trois familles de groupes hydroxyles, ceux en position 6 sont les plus basiques, ceux en position 2 sont les plus acides et ceux en position 3 sont les moins accessibles. Ainsi, dans des conditions classiques d'utilisation, c'est la fonction hydroxyle portée sur le carbone 6 qui réagit préférentiellement sur les électrophiles. On peut moduler cette réactivité en se plaçant dans des conditions basiques. Les hydroxyles en position 2 se déprotonent les premiers pour former des oxyanions encore plus nucléophiles que les hydroxyles en position 6 [13].

### 2.6. Aspects des CDs dans l'environnement - Biodégradabilité

La biodégradabilité des CDs natives est rapide et complète, tandis que celle des CDs modifiées est plus faible et dépend du degré de substitution. Le taux de dégradation des CDs

native atteint 90 % après 15 jours d'incubation, alors que seulement 5,6 % de dégradation des CDs substituées a été observée après 45 jours d'incubation [14].

## **2.7. Toxicité des cyclodextrines**

Les cyclodextrines natives et leurs dérivés hydrophiles traversent difficilement les barrières biologiques lipophiles. Les dérivés lipophiles de la  $\beta$ -CD, même s'ils interagissent plus avec les membranes, ne les traversent pas beaucoup plus. Toutes les études ont montré que la toxicité orale des cyclodextrines est presque nulle car elles ne sont pas absorbées au niveau du tractus digestif. De plus, la  $\gamma$ -CD, les 3-HP-  $\beta$ -CD, sulphobutylether- $\beta$ -CD, maltosyl-  $\beta$ -CD et les  $\beta$ -CDs sulfatées sont suffisamment sûres pour être administrées par voie parentérale [15].

### **2.7.1. Toxicité cellulaire**

La cytotoxicité des CDs est liée à leurs interactions avec la membrane plasmique. Elles sont connues pour induire des changements de forme dans la membrane des érythrocytes humains et, à plus forte concentration, une lyse. L'activité hémolytique des CDs natives peut être classée ainsi :  $\beta$ ->  $\alpha$ ->  $\gamma$ -CD, en liaison avec les différents taux de solubilisation des composants membranaires par les différentes CDs, notamment les lipides, mais aussi les protéines dans le cas de la  $\beta$ -CD [16].

### **2.7.2. Formes orales**

Après administration par voie orale, peu d'effets secondaires systémiques sont attribuables aux CDs elles-mêmes, en raison de leur faible diffusion dans la circulation générale. Mais elles peuvent entraîner des effets secondaires systémiques, notamment la  $\beta$ -CD, par une augmentation de l'élimination de certains nutriments et acides biliaires au niveau gastro-intestinal.

### **2.7.3. Formes parentérales**

La toxicité rénale observée avec les CDs natives après administration parentérale a été un des moteurs du développement des CDs modifiées. Les CDs ont été greffées dans le but d'augmenter la solubilité dans l'eau et ainsi diminuer leur toxicité rénale. Mais, en dépit de cela, certaines CDs modifiées, comme la diméthyl- $\beta$ -CD, sont plus toxiques que la CD native dont elles sont dérivées [17].

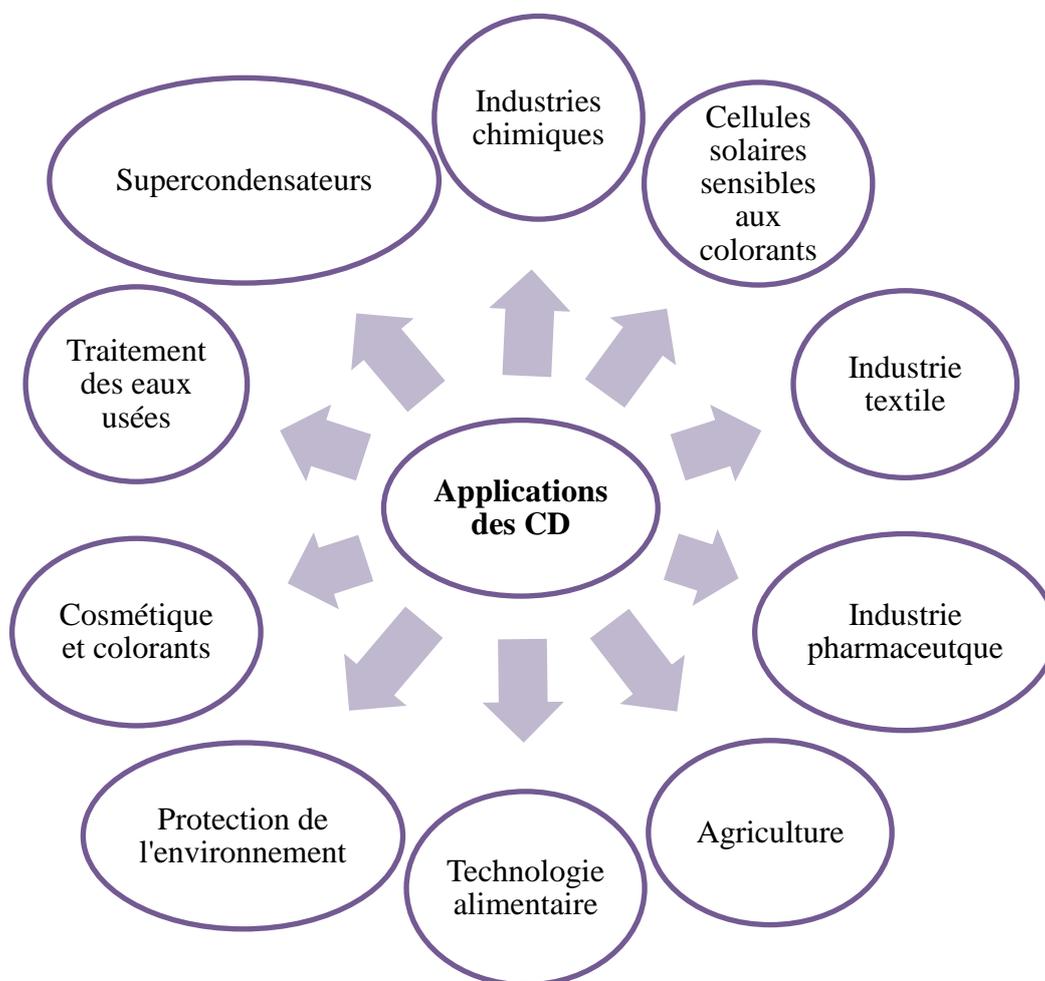
## **2.8. Applications des cyclodextrines**

En raison de la biodégradabilité, de la biocompatibilité et de la polyvalence des CDs, leurs applications industrielles sont très variées. Les CDs ont été utilisées dans les industries textile et pharmaceutique, ainsi que dans l'agriculture, la technologie alimentaire, pour la protection de l'environnement, les analyses chimiques et biologiques, ainsi que dans les

teintures et les cosmétiques. Beaucoup de ces applications sont possibles grâce à la capacité des CDs à former des complexes stables avec de nombreux types de molécules [18].

Diverses applications des CDs sont décrites dans la littérature parmi celles-ci, elles sont utilisées comme :

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- Stabilisateurs de substances volatiles.
- Stabilisateurs d'arômes dans les industries d'agroalimentaires.
- Catalyseurs chimiques.
- Inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique.
- Modèles enzymatiques.
- Vecteurs en industrie pharmaceutique.
- Dépolluants des sols [19].



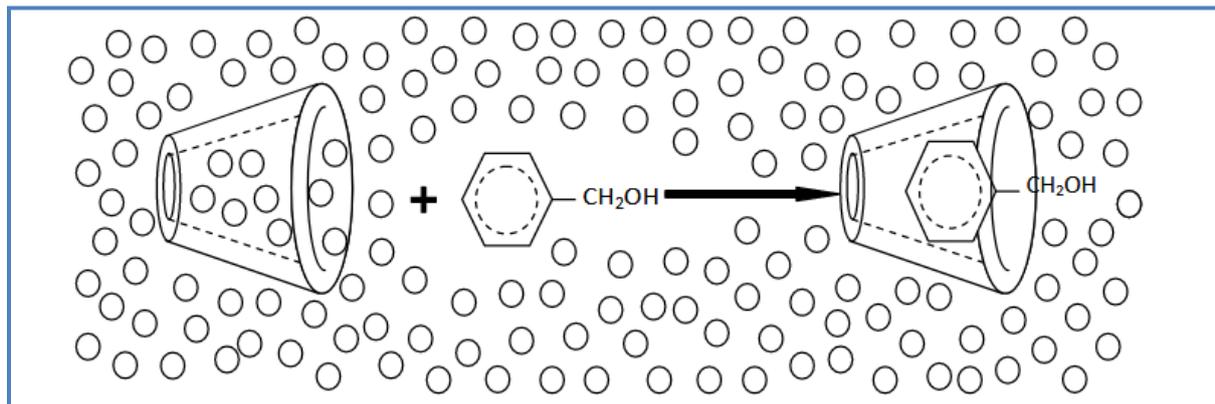
**Figure 3.4.** Diverses applications des CDs.

### 3. COMPLEXES D'INCLUSION

#### 3.1. Définition

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat), sous l'effet d'interactions faibles [20]. Donc, aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée du complexe formé.

La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les tailles respectives de la cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe [21].



**Figure 3.5.** Mécanisme de l'inclusion [22].

L'inclusion dépend de la taille relative de la cavité de la CD par rapport à la taille de la molécule invitée. L'effet stérique joue donc un rôle important dans le phénomène de complexation. Ainsi, l' $\alpha$ -CD complexe plus facilement les petites molécules comme les chaînes aliphatiques, la  $\beta$ -CD peut complexer les composés aromatiques ou les hétérocycles et la  $\gamma$ -CD s'accommode de grandes molécules comme les macrocycles et les stéroïdes [23].

### 3.2. Techniques analytiques de caractérisation des complexes d'inclusion

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée peut être mise en évidence à l'aide de différentes méthodes d'analyse spectroscopiques. Suivant que la complexation s'effectue en solution ou en phase solide, les techniques d'analyse diffèrent.

En milieu aqueux, l'inclusion est souvent mise en évidence par la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ). Cette technique permet de montrer un décalage des protons H3 et H5, situés à l'intérieur de la cavité de la CD, vers les hauts champs qui confirme la formation d'un complexe [24]. Les autres protons H1, H2 et H4 subissent un décalage très limité dû à leurs emplacements à l'extérieur de la cavité de fait qu'ils n'interagissent pas avec la molécule invitée [25].

En phase solide, l'étude des complexes d'inclusion peut être réalisée par la technique de diffraction des rayons X (DRX) afin d'observer le changement de structure cristalline lors de l'inclusion [26]. Une deuxième technique utilisée pour caractériser les complexes d'inclusion

est l'infrarouge (IR). Cette technique permet de montrer le déplacement des bandes de l'invité et des CDs suite à la modification de leur environnement [27].

### 3.3. Énergies mises en cause

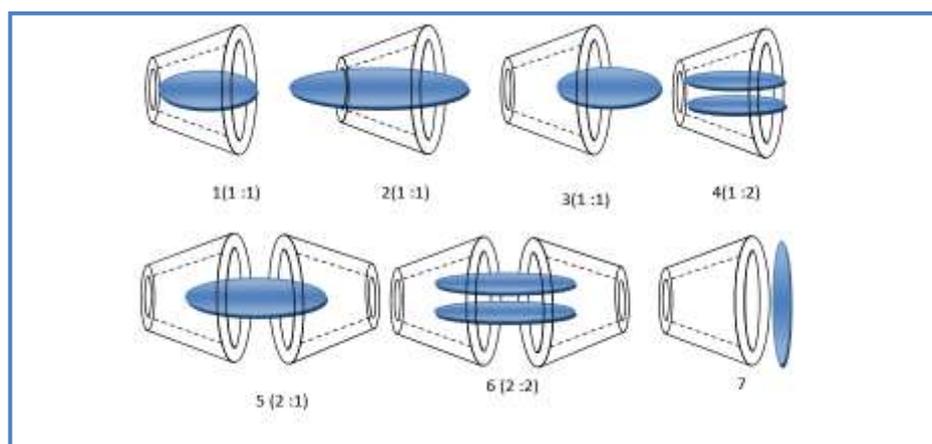
Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les CDs sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de leur stabilité ont souvent été discutées et critiquées. En fait, plusieurs contributions énergétiques [28], ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de ces structures supramoléculaires.

Ainsi une CD qui complexe une molécule invitée, dans un certain solvant peut n'avoir aucune activité complexante dans un autre solvant [29]. En plus, l'action simultanée de plusieurs interactions rend effective l'inclusion spécifique, ces effets comprennent :

- Mise en place de liaisons hydrogène entre l'hôte et l'invité.
- Interactions entre Van der Waals.
- Interactions hydrophobes, dipôle-dipôle, de transfert de charges et électrostatiques.
- Déplacement des molécules d'eau à l'extérieur de la cavité CD.
- Des molécules de solvant sont retirées de la cavité de la CD [30].

### 3.4. Stœchiométrie du complexe d'inclusion

Les complexes formés entre la (les) cyclodextrine(s) "hôte(s)" et la (les) molécule(s) "invitée(s)" peuvent être de plusieurs types [31]: on distingue les complexes d'inclusion (Figure 3.5 : (1-6) (hôte : invité) et les complexes d'association (7)).



**Figure 3.6.** Représentation schématique des différentes stœchiométries des complexes d'inclusion des cyclodextrines [32].

**4. RÉFÉRENCES**

- [1]- E.M. Martin Del Valle. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry* 39 1033-1046.
- [2]- Kfoury, M. (2015). *Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines: applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes* (Doctoral dissertation, Université du Littoral Côte d'Opale; Université Libanaise. Faculté des Sciences (Beyrouth, Liban).
- [3]- Siham BENHADI "Mémoire de Magister "Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux celluloseux "Université Henri Poincaré Nancy, (2010).
- [4]- Castagne, D. (2009). ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES CYCLODEXTRINES ET LES MEMBRANES LIPOSOMALES OU BIOLOGIQUES.
- [5]- Freudenberg, K., Blomqvist, G., Ewald, L., & Soff, K. (1936). Hydrolyse und Acetolyse der Stärke und der Schardinger-Dextrine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 69(6), 1258-1266.
- [6]- Szejtli, J. (2004). Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 76(10), 1825-1845.
- [7]- Zerkoune, L. (2015). *Développement de nanovecteurs multicompartimentaux à base de cyclodextrines amphiphiles et de lipides pour des applications en nanomédecine* (Doctoral dissertation, Paris 11).
- [8]- A. Voilley et P. Etiévant. (2006). Flavour in food, CRC Press, Woodhead publishing limited 223 218-219.
- [9]- Gokhale, R. (2019). Hydroxypropyl beta-cyclodextrin: A promising excipient for protein stabilization. *Drug Delivery & Formulation Summit, Berlin, Germany*, 11-13.
- [10]- Weisse, S. (2002). *Complexes cyclodextrines/ester de vitamine A: stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée* (Doctoral dissertation, Paris 11).+ Harata, K. (1998). Structural aspects of stereodifferentiation in the solid state. *Chemical reviews*, 98(5), 1803-1828.
- [11]- Castagne, D. (2009). ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES CYCLODEXTRINES ET LES MEMBRANES LIPOSOMALES OU BIOLOGIQUES.
- [12]- Szejtli, J. (1988). *Cyclodextrin technology* (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- [13]- Bender, M. L., & Komiyama, M. (2012). *Cyclodextrin chemistry* (Vol. 6). Springer Science & Business Media.

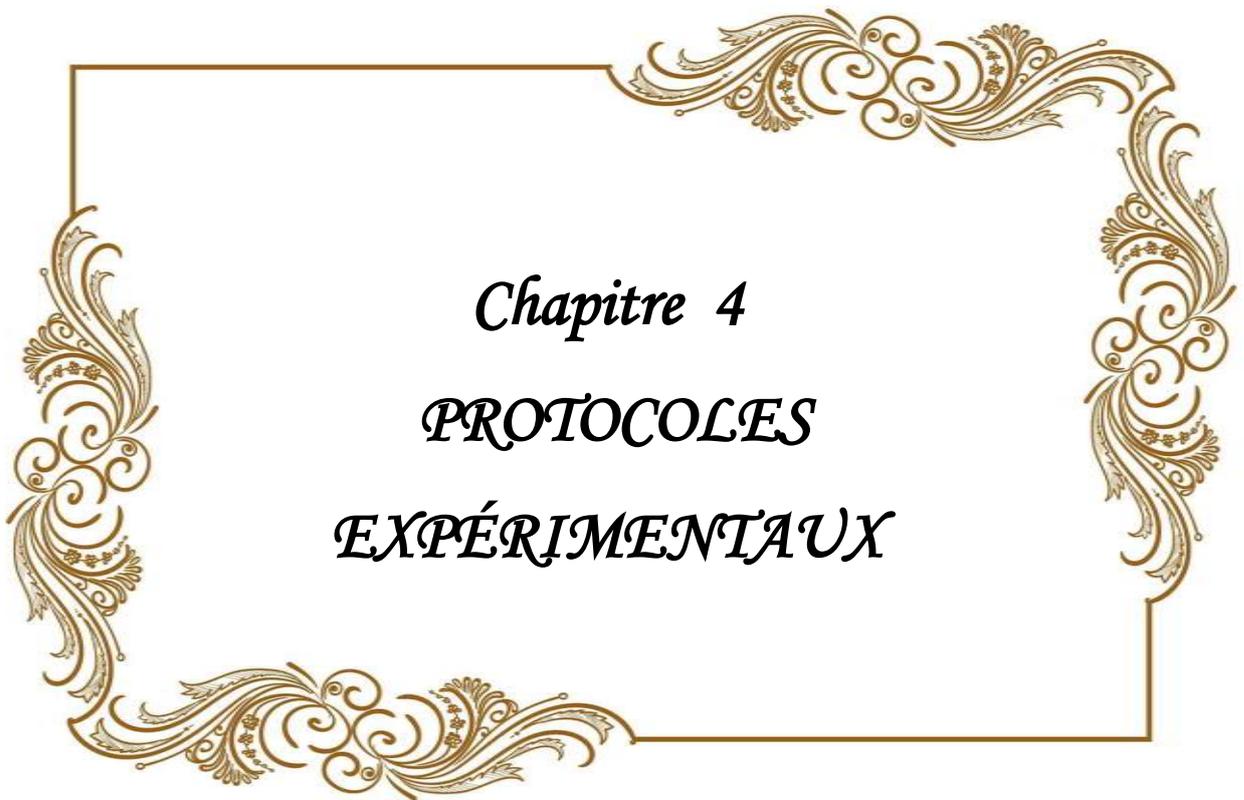
- [14] - Jacquet, R. (2006). *Cyclodextrines hydrophiles: caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométrique et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse* (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
- [15]- Del Valle, E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry*, 39(9), 1033-1046.
- [16]- Irie, T., & Uekama, K. (1997). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 86(2), 147-162.
- [17]- Stella, V. J., & Rajewski, R. A. (1997). Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharmaceutical research*, 14, 556-567.
- [18]- Poulson, B. G., Alsulami, Q. A., Sharfalddin, A., El Agammy, E. F., Mouffouk, F., Emwas, A. H., & Jaremko, M. (2021). Cyclodextrins: Structural, chemical, and physical properties, and applications. *Polysaccharides*, 3(1), 1-31.
- [19]- ALOUACHE, Firouz.(2019). Optimisation de l'encapsulation d'un principe actif (progestérone) par une Cyclodextrine native.
- [20]- G.Crini, M.Morcellet, N.Morin, L'actualité chimique., 2001, 247, 18-25.
- [21]- Giordano, F., Novak, C., & Moyano, J. R. (2001). Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds. *Thermochimica Acta*, 380(2), 123-151.
- [22]- Attoui, Yahia. (2010). Etude théorique du complexe d'inclusion Venlafaxine / $\beta$ -cyclodextrine au moyen de la méthode hybride QM/QM' (Thèse de doctorat, Université BADJI MOKHTAR-ANNABA).
- [23]- Singh, M., Sharma, R., & Banerjee, U. C. (2002). Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology advances*, 20(5-6), 341-359.
- [24]- Bakkour, Y. (2005). *Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées* (Doctoral dissertation, Lille 1).
- [25]- Jacquet, R. (2006). *Cyclodextrines hydrophiles: caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométrique et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse* (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
- [26]- Castagne, D. (2009). ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES CYCLODEXTRINES ET LES MEMBRANES LIPOSOMALES OU BIOLOGIQUES.
- [27]- Crini, G. (2005). Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in wastewater treatment. *Progress in polymer science*, 30(1), 38-70.
- [28]- Ohno, H. (Ed.). (2011). *Electrochemical aspects of ionic liquids* (Vol. 35). Hoboken, NJ: Wiley.

[29]- Lichtenthaler, F. W. (1995). 100 years "Schlüssel-Schloss-Prinzip": what made Emil Fischer use this analogy?. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33(23-24), 2364-2374.

[30]- Linert, W., Han, L. F., & Lukovits, I. (1989). The use of the isokinetic relationship and molecular mechanics to investigate molecular interactions in inclusion complexes of cyclodextrins. *Chemical physics*, 139(2-3), 441-455.

[31]- Wenz, G. (1994). Cyclodextrins as building blocks for supramolecular structures and functional units. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33(8), 803-822.

[32]- Bouzitouna, Amel.(2017). TECHNIQUES DE MODELISATION MOLECULAIRE APPLIQUEES A L'OPTIMISATION ET L'ANALYSE TOPOLOGIQUE DE L'INCLUSION DE 2-CHLOROETHYLNITROSOSULFAMIDE PAR  $\beta$ -CYCLODEXTRINE ( Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar-Annaba)



*Chapitre 4*  
**PROCOLES**  
**EXPÉRIMENTAUX**

## Chapitre 4

## PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Ce chapitre présente les méthodes expérimentales utilisées dans les diverses études menées. Chaque opération ou technique utilisée est accompagnée d'un bref rappel de son principe et d'un schéma illustrant l'équipement utilisé.

**1. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION**

- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice 60F254 d'épaisseur 0,2 mm, de référence 5735 Merck.
- Les spots sont détectés à la lumière UV, et révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol, puis chauffage.
- Les points de fusion non corrigés ont été déterminés à l'aide d'un appareil "Point de fusion M-560 BUCHI".
- Les spectres UV-visible ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau Shimadzu model UV1800, à température ambiante, au laboratoire de chimie appliquée (LCA). Les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par un balayage entre 190 et 1100 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique ont été utilisées.
- Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre (PerkinElmer) spectrum One FT-IR spectrometer, au laboratoire d'Analyses Industrielles et Génie des Procédés (LAIGM). Les bandes d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

**2. EXTRACTION ET DECANTATION****2.1. Principe**

L'extraction solide-liquide est une technique de séparation utilisée pour extraire des composés spécifiques d'un solide en les dissolvant dans un solvant liquide. Ce procédé repose sur la solubilité des composés cibles dans le solvant choisi. Voici les étapes principales de l'extraction solide-liquide :

1. **Contact du solide et du solvant** : Le solide contenant les composés à extraire est mélangé avec un solvant approprié.
2. **Diffusion et dissolution** : Les composés solubles se diffusent du solide vers le solvant et se dissolvent.
3. **Séparation des phases** : Après une période de contact suffisante, le solvant enrichi en composés dissous est séparé du résidu solide par filtration, décantation ou centrifugation.

4. **Récupération des composés** : Les composés extraits peuvent ensuite être récupérés en évaporant le solvant ou par d'autres méthodes de purification.

L'extraction solide-liquide est couramment utilisée dans les industries alimentaires, pharmaceutiques, et chimiques pour extraire des principes actifs, des arômes, des colorants, et d'autres substances d'intérêt à partir de matières premières solides [1].

## 2.2. Mode opératoire

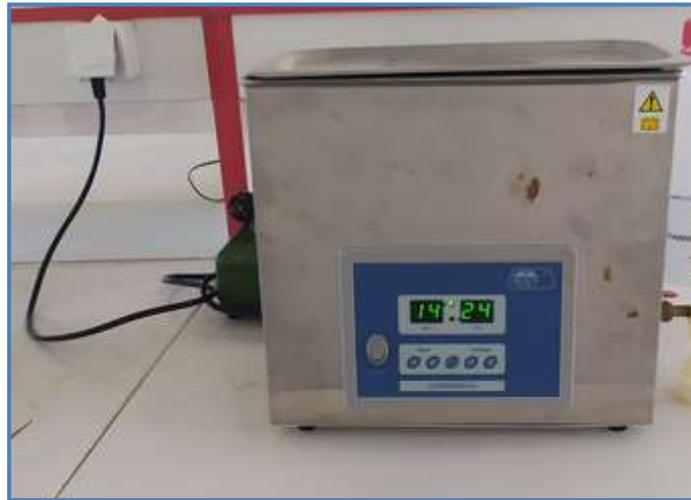
### 2.2.1. Produits et matériel

Produits	Matériel
Dichlorométhane (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (SIGMA-ALDRICH) Méthanol (CH <sub>3</sub> OH) (PROLABO) Chloroforme (CHCl <sub>3</sub> ) (SIGMA-ALORICH) Eau distillée.	Plaques CCM Appareil à Ultrason Centrifugeuse Lampe UV-Visible (254 nm et 365nm) Évaporateur rotatif (R-100 de rauque Buchi) Ballons, cristallisoirs, pipettes, erlenmeyers, béchers, mortier.

### 2.2.2. Protocole expérimental

Le principe actif a été isolé par extraction solide-liquide, à partir de la formulation médicamenteuse commercialisée DIAPHAG contenant 60 × 80 mg/boite de Gliclazide (Glic), selon la manipulation suivante:

- Broyer les comprimés de médicament DIAPHAG (Glic) à l'aide d'un mortier et d'un pilon.
- Mettre la poudre dans un bécher et la dissoudre dans du chloroforme comme solvant extracteur.
- Enfin, placer le bécher contenant le mélange (Glic + solvant extracteur) dans l'appareil à Ultrason pendant 15 minutes sans chauffage.



**Figure 4.1.** Photo de l'appareil à ultrasons utilisé.

### 2.3. Centrifugation

La centrifugation, un procédé largement répandu en milieu scientifique, tire parti du phénomène de sédimentation influencé par la gravité afin de réaliser une séparation efficace des matériaux en fonction de leurs propriétés de densité. Cette méthode repose sur la mise en rotation rapide d'un échantillon à l'intérieur d'une centrifugeuse, provoquant ainsi la formation de couches distinctes selon la densité des éléments constitutifs. Son utilisation est diversifiée, notamment dans les domaines de la biologie, de la chimie et de la recherche médicale, où elle est précieuse pour l'isolement et la purification de diverses entités telles que les cellules, les particules ou les composés.

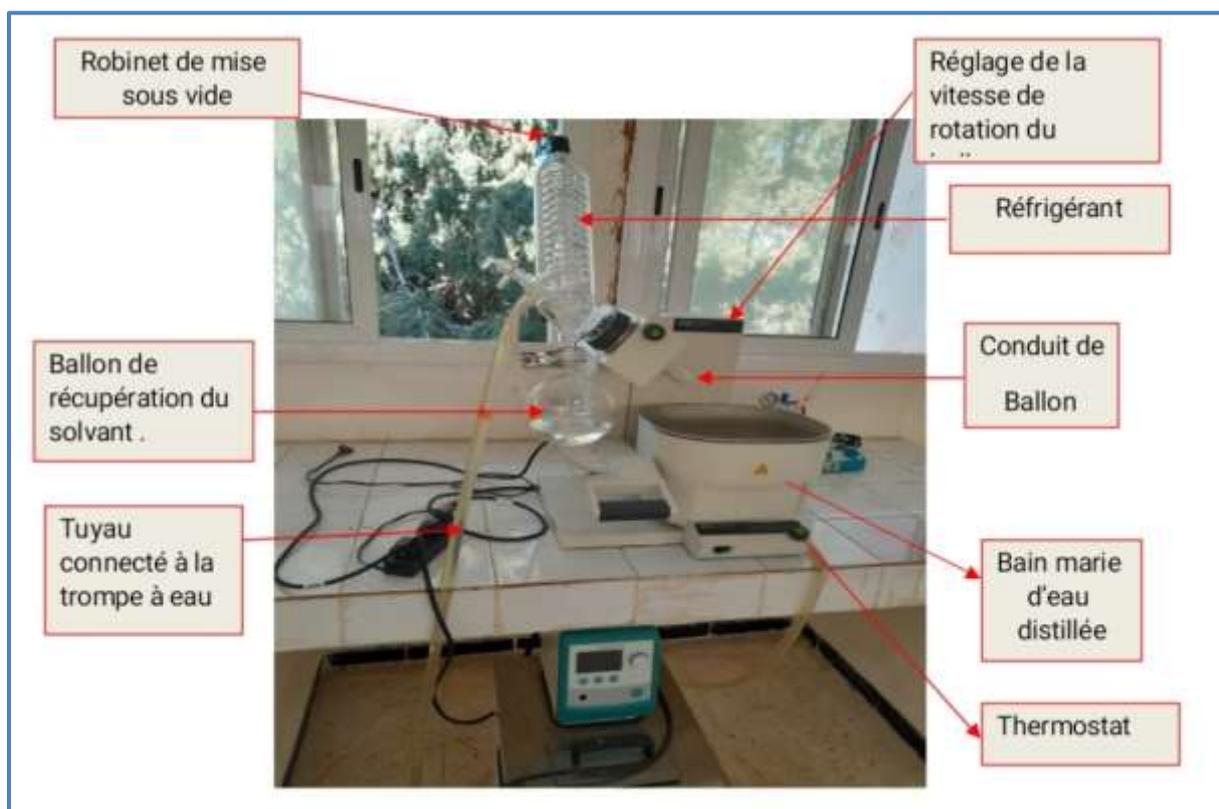
On met le mélange (Glic + solvant extracteur) dans les tubes de la centrifugeuse et on effectue la centrifugation plusieurs fois.



**Figure 4.2.** Photo de la centrifugeuse utilisée.

## 2.4. Évaporation du solvant

L'évaporateur rotatif, communément appelé rotavap, est un équipement essentiel en chimie pour la distillation rapide des solvants. Son objectif est de concentrer partiellement une solution ou de sécher complètement une solution ou une suspension en éliminant efficacement le solvant. Son fonctionnement repose sur le principe de la distillation sous vide, ce qui abaisse le pont d'ébullition du solvant, permettant ainsi une évaporation rapide.



**Figure 4.3.** Photo annotée de l'évaporateur rotatif utilisé.

### 2.4.1. Protocole

- Commencez par placer la solution contenant le solvant dans le ballon 1 et mettez-le en rotation. Ensuite, ouvrez le robinet d'eau froide qui est connecté au réfrigérant. Après cela, fermez la vanne reliant le montage à la pression extérieure (vanne de fermeture) et utilisez une trompe à eau pour créer le vide à l'intérieur de l'appareillage.
- Si l'évaporation ne se déroule pas assez rapidement, immerger le ballon 1 dans un bain-marie d'eau chaude. Poursuivez l'évaporation jusqu'à ce que le solvant ait complètement disparu.
- Pour rétablir la pression atmosphérique à l'intérieur du dispositif, ouvrez à nouveau la vanne de fermeture. Enfin, éteignez l'eau du réfrigérant et de la trompe à eau.

Une fois le produit dépourvu de tout solvant et transformé en poudre, il est temps opportun d'effectuer une chromatographie sur couche mince (CCM).

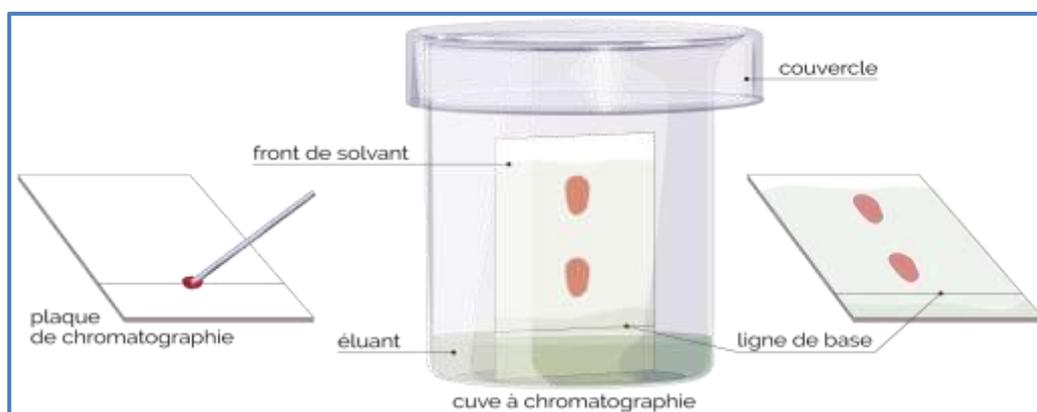
### 3. CONTROLE ET ANALYSE PAR CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

#### 3.1. Principe

Cette approche repose sur la dissociation des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction de leur capacité de migration dans la phase mobile, habituellement un mélange de solvants adapté au type de séparation souhaité, et leur interaction avec la phase stationnaire, pouvant être constituée d'un gel de polyamide ou de silice [2].

**Le facteur de rétention (rapport frontal R<sub>f</sub>):**

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par une molécule (h)}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant (H)}}$$



**Figure 4.4.** Étapes de la préparation d'une plaque CCM [3].

#### 3.2. Protocole de chromatographie sur couche mince (CCM)

- Support stationnaire : plaque d'aluminium revêtue de gel de silice 60.
- Solvants mobiles : mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH à (95/5).
- Échantillons : Glic + chloroforme.

L'observation des plaques se fait sous une lampe UV, avec deux longueurs d'onde : 365 nm et 254 nm.

### 4. INFLUENCE DU SOLVANT

Un solvant est une substance qui a la capacité de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans les altérer chimiquement et sans sa propre modification.

#### 4.1. Protocole

- On met dans des tubes une quantité de complexes (CC1B-CC2B-BC2B).
- Dans chaque tube, nous ajoutons 10 ml de chaque solvant.

- Les solutions présentes dans les tubes sont placées dans l'appareil à ultrasons afin d'assurer un mélange optimal.

Les solvants que nous utilisons sont : Acétonitrile, Méthanol, Chloroforme, Tétrahydrofurane (THF), Diméthylformamide (DMF), Eau, Ethanol, Acétate d'éthyle, Diméthylsulfoxyde (DMSO), Pentane, Butanol, Propanol.

## 5. POINT DE FUSION

### 5.1. Principe

Selon la méthode du tube capillaire, le point de fusion est la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte se transforme en liquide.

La température de fusion de la majorité des composés organiques varie de 50 à 300 °C. Une substance pure et solide a un point de fusion clairement visible.



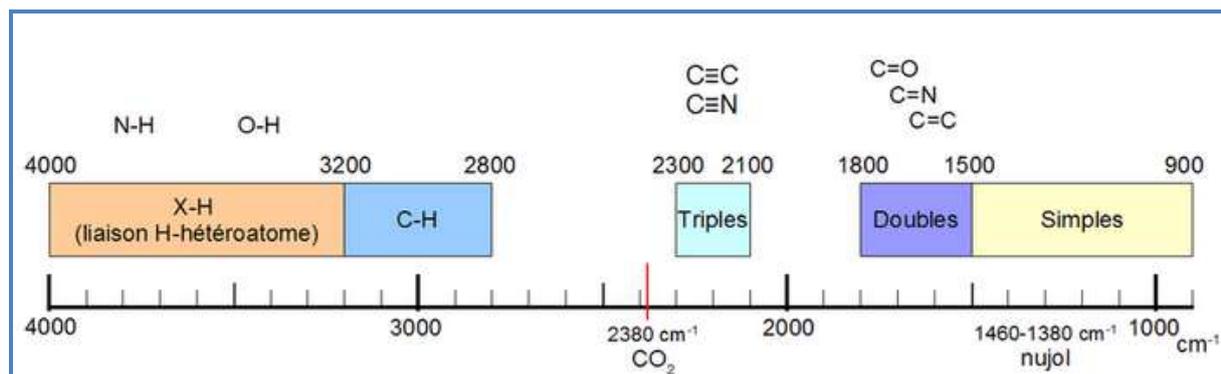
Figure 4.5. Appareil Point de fusion M-560 BUCHI utilisé.

## 6. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

### 6.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)

#### 6.1.1. Principe

Les ondes infrarouges désignent les ondes électromagnétiques dont la longueur d'onde se situe entre le visible et les microondes. La technique de spectrométrie IR repose sur l'absorption de ces ondes par les molécules organiques ou inorganiques, ce qui provoque des vibrations des liaisons chimiques. Il existe deux types de vibrations, en fonction de l'énergie de l'onde absorbée : élongation ou rotation. Les premières se traduisent par un déplacement le long de la liaison chimique, de sorte que la distance entre les atomes change. Dans les secondes, l'angle entre deux liaisons chimiques partageant un atome est modifié.



**Figure 4.6.** Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques [4].

## 6.2. Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible

L'étude de l'absorption de la lumière par le milieu (solution) est basée sur l'analyse spectrophotométrique UV-Visible, qui se base sur l'analyse du changement de concentration de l'élément. La loi de B er-Lambert est le fondement de l'analyse. Différentes méthodes spectroscopiques reposent sur la relation entre la matière et les rayons lumineux [5].

Au spectrophotomètre, l'échantillon est parcouru par un faisceau lumineux et un détecteur enregistre l'intensité avant et après absorption ( $I_0$  et  $I$ ) pour chaque longueur d'onde. Il s'agit d'une spectroscopie quantitative qui est soumise à la loi de Beer-Lambert lorsque la solution est assez dispersée :

$$A = \text{Log} \frac{I}{I_0} = \epsilon l c$$

A : absorbance

$\epsilon$  : coefficient d'absorbance ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ )

l : longueurs de la cuve en cm

C : concentration de la solution en  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$



**Figure 4.7.** Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV1800 utilisé.

## 7. ÉTUDE EN SOLUTION

L'analyse en solution des complexes a été réalisée en utilisant la spectroscopie d'absorption UV-Vis.

**8. RÉFÉRENCES**

[1]- Mahuzier G., Hamon M., Ferrier D., Prognon P.(1999), Chimie analytique. Méthodes de séparation. Tome 2. 3ème édition. Masson, Paris, 1999: 1-312 .

[2]- A. Madi., (2009), "caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (thym et sauge) et la mise en évidence de leurs activités biologiques", Mémoire magister, Université Mentouri Constantine.

[3]- <https://www.maxicours.com/se/cours/realiser-une-chromatographie-sur-couche-mince--seconde--physique-chimie/>.

[4]- Favreau, J. (2017). Étude et développement d'une plateforme photonique moyen infrarouge sur silicium: vers des capteurs intégrés (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).

[5]- F. Roussac et A.Roussac. (1981). Analyses chimique, méthodes et technique instrumentales modernes Edition Masson, 8, 253.



*Chapitre 5*

*RESULTATS ET DISCUSSION  
EXTRACTION ET  
CARACTERISATION DU  
GLICLAZIDE ET DU  
GLIBENCLAMIDE ET DE LEURS  
COMPLEXES D'INCLUSION*

## Chapitre 5

## EXTRACTION ET CARACTERISATION DU GLICLAZIDE ET DU GLIBENCLAMIDE ET DE LEURS COMPLEXES D'INCLUSION

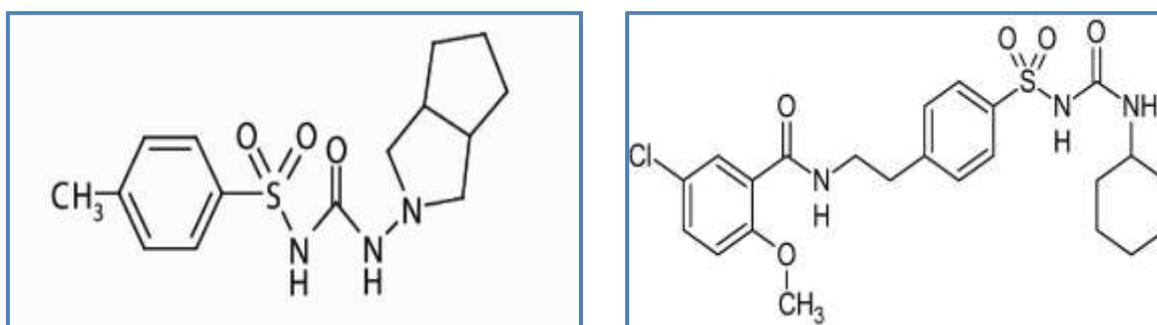
## 1. INTRODUCTION

Il existe de nombreux médicaments dans la pharmacie algérienne spécialisés dans le diabète. Les médicaments que nous avons étudiés sont le DIAPHAG et le GLIBIL qui contiennent du gliclazide (Glic) et du glibenclamide (Glib) comme principes actifs, respectivement.

Ce chapitre présente les résultats des opérations d'extraction du gliclazide et de caractérisation physicochimique des complexes du Gliclazide et du glibenclamide avec les cyclodextrines naturelle  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) et modifiée hydroxyprpyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP $\beta$ -CD), en solution et à l'état solide.

**Tableau 5.1.** Dénominations des médicaments étudiés.

Abrév. utilisée	Nom commercial	DCI	UICPA
Glic	DIAPHAG	GLICLAZIDE	1-(4-méthylbenzenesulfonyl)-3-{octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yl}urée
Glib	GLIBIL	GLIBENCLAMIDE	1-[(4-{2-[(5-chloro-2-méthoxybenzoyl) amino] éthyl} phényl)sulfonyl]-3-cyclohexylurée



**Figure 5.1.** Structures chimiques du Gliclazide et du Glibenclamide.

## 2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF GLICLAZIDE

### 2.1. Extraction du Gliclazide

Le principe actif gliclazide a été isolé, du médicament nommé DIAPHAG 80 mg, composé de 60 comprimés et fabriqué en Algérie par la société SAIDAL Annaba, par extraction solide-liquide.



**Figure 5.2.** Étapes de l'extraction du Gliclazide.

Le principe actif a été isolé sous forme de poudre jaunâtre (Figure 5.2), et a été par la suite caractérisé par son rapport frontal (Rf), son point de fusion (Pf) et son spectre IR.

### 2.2. Caractérisation du Gliclazide

#### ○ Chromatographie sur couche mince (CCM)

Une fois le processus d'extraction terminé, nous avons confirmé la présence du principe actif seul à l'aide de CCM, où une tache unique est apparue indiquant la présence d'un seul produit, et nous avons mesuré le RF.



**Figure 5.3.** Plaque CCM du Gliclazide sous lampe UV(254 nm).

- **Point de fusion (Pf)**

Le point de fusion est une propriété caractéristique. On peut l'utiliser dans le contrôle de la qualité pour l'identification et la vérification de la pureté de notre produit [1].



**Figure 5.4.** Point de fusion.

- **Spectre infrarouge**

L'IR est l'une des techniques les plus couramment employées afin de caractériser les divers composés.

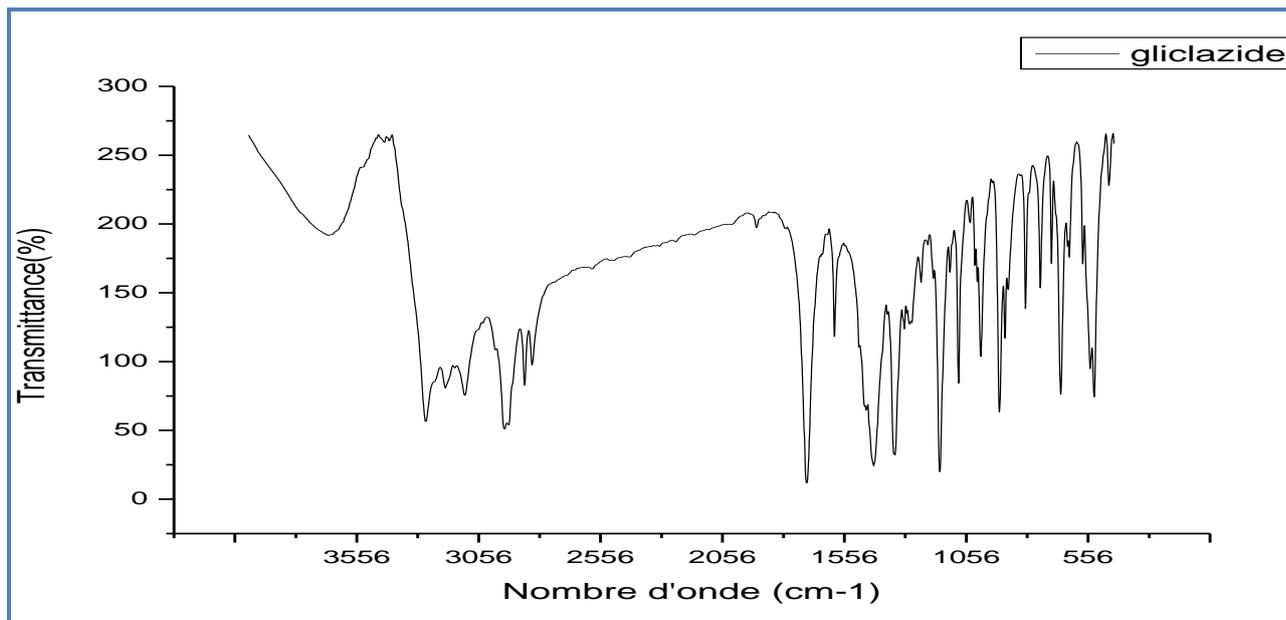


Figure 5.5. Spectre IR du Gliclazide.

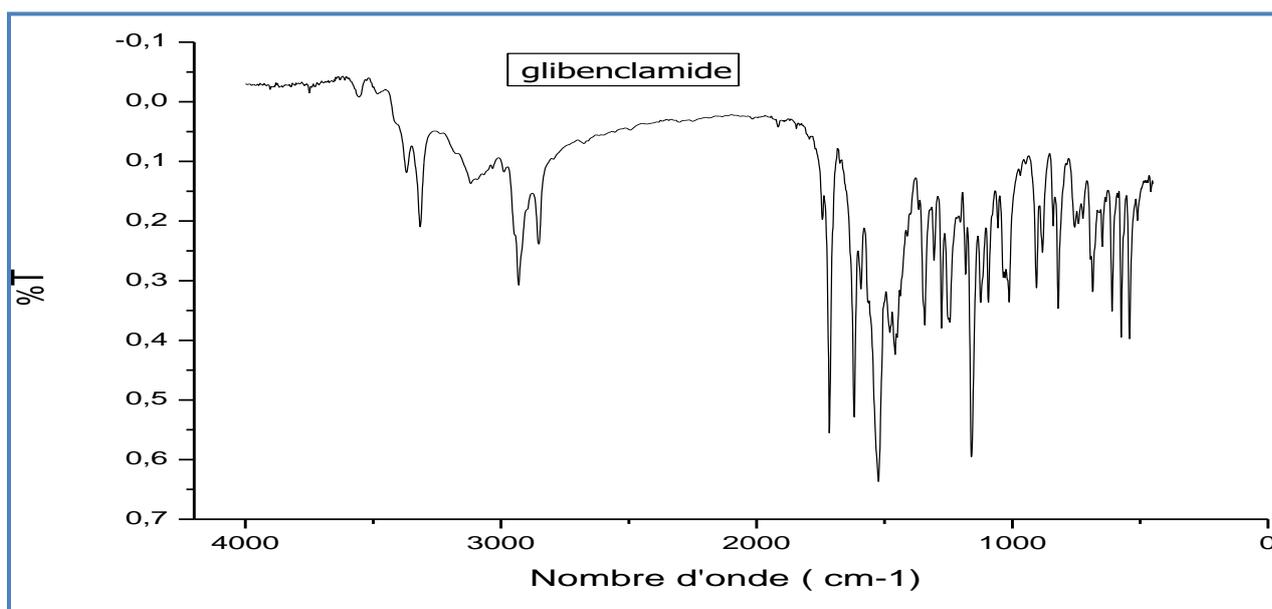


Figure 5.6. Spectre IR du Glibenclamide.

Les caractéristiques physicochimiques et spectrales du Gliclazide et du Glibenclamide sont regroupées dans le tableau 5.2 [2].

Tableau 5.2. Propriétés physicochimiques et spectrales du gliclazide et du glibenclamide.

Propriété	Glibenclamide	Gliclazide
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux jaunâtre
Point de fusion (°C)	169,3	164

<b>Rf*</b>		-	0,75
<b>IR</b> ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ )	<b>C=O</b>	1730	1725
	<b>C=C</b>	1610	1606
	<b>C-N</b>	1230	1181
	<b>C-O</b>	1100	-
	<b>O-H</b>	3352	-
	<b>N-H</b>	3400	-
	<b>C-Cl</b>	751	-

En même temps que l'analyse en solution, une autre analyse a été réalisée à l'état solide sur des complexes entre le gliclazide et le glibenclamide et les cyclodextrines ( $\beta$ -CD et HP $\beta$ -CD).

### 3. ÉTUDE A L'ETAT SOLIDE

Les complexes d'inclusion (hôte : invité) synthétisés à l'état solide entre le Glic et la  $\beta$ -CD aux stœchiométries 1:1 (CC1B) et 1:2 (CC2B), respectivement, et le Glib et la  $\beta$ -CD à stœchiométrie 1:2 (BC2B) ont été analysés par plusieurs méthodes (Pf, IR, UV-Vis.).

Les résultats de caractérisation des complexes formés à l'état solide sont présentés ci-dessous.

#### 3.1. Point de fusion (Pf)

Les complexes CC1B, CC2B et BC2B sont des solides à points de fusion élevés. Le tableau 5.3 regroupe les différentes valeurs mesurées.

**Tableau 5.3.** Valeurs des points de fusion des antidiabétiques étudiés et de leurs complexes d'inclusion potentiels.

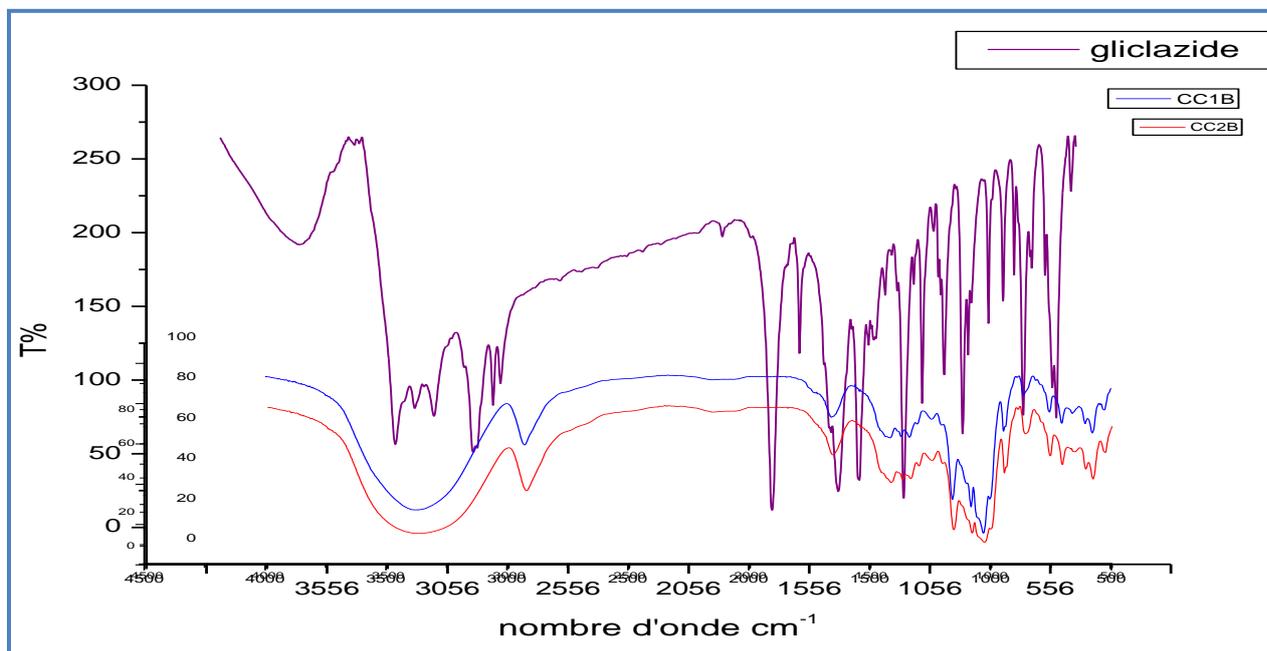
Composé	Glic	Glib	$\beta$ -CD	CC1B	CC2B	BC2B
Pf ( $^{\circ}\text{C}$ )	164	169,3	255-260	315	301	306,1

Les valeurs élevées et différentes des Pf des antidiabétiques précurseurs et de la  $\beta$ -CD suggèrent la formation de nouvelles entités, probablement des complexes d'inclusion.

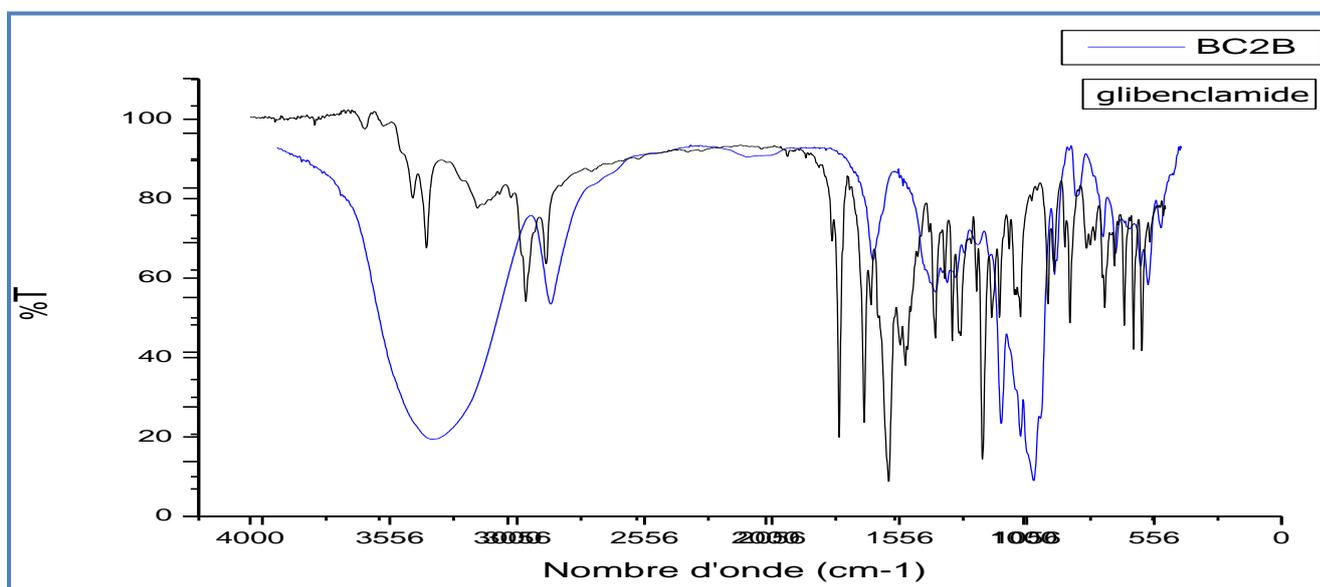
#### 3.2. Spectres IR

La spectroscopie infrarouge mesure l'excitation vibrationnelle des atomes autour des liaisons qui les unissent suite à l'exposition à des radiations électromagnétiques. La position des bandes d'absorption dépend de la nature des groupes fonctionnels qui sont présents dans une molécule. Cette méthode d'analyse permet d'étudier l'arrangement des atomes et les distances interatomiques.

L'étude par IR a été réalisée pour déceler l'éventuelle interaction entre le Glic et le  $\beta$ -CD / Glib et  $\beta$ -CD, conduisant à confirmer la formation des complexes d'inclusion.



**Figure 5.7.** Superposition des spectres IR du Glic (violet) et des complexes CC1B (bleu) et CC2B (rouge).



**Figure 5.8.** Superposition des spectres IR du Glib (noir) et du complexe BC2B (bleu).

#### 4. ÉTUDE EN SOLUTION

Cette partie comprend la détermination de la stœchiométrie, de la constante de stabilité et de l'effet du solvant des complexes potentiels formés entre le Glic et le Glib et la

cyclodextrine naturelle  $\beta$ -CD (Glic- $\beta$ -CD et Glib- $\beta$ -CD) et modifiée HP $\beta$ -CD (Glic-HP $\beta$ -CD et Glib-HP $\beta$ -CD).

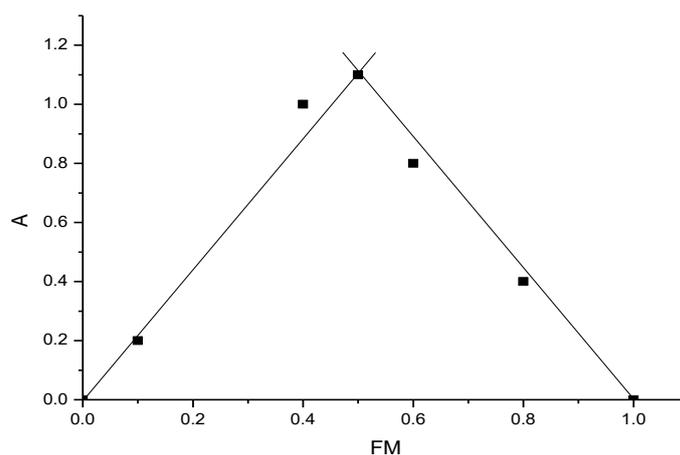
#### 4.1. Détermination de la stœchiométrie

##### Méthode des variations continues

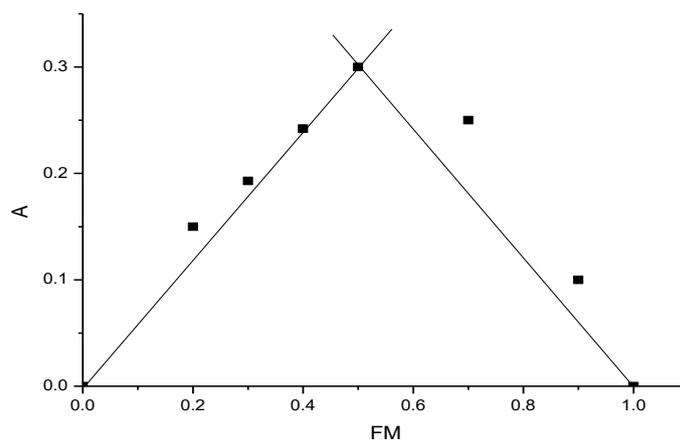
La méthode des variations continues ou de Job est une méthode générale qui ne dépend pas de la technique d'étude des complexes mais impose un paramètre expérimental lié à la complexation qui varie en fonction de la concentration du complexe formé en solution.

Pour déterminer la stœchiométrie des différents complexes dans l'eau et le méthanol selon la méthode de Job, nous avons mesuré l'absorbance maximale d'une série de mélanges en proportions variables de solutions équimolaires.

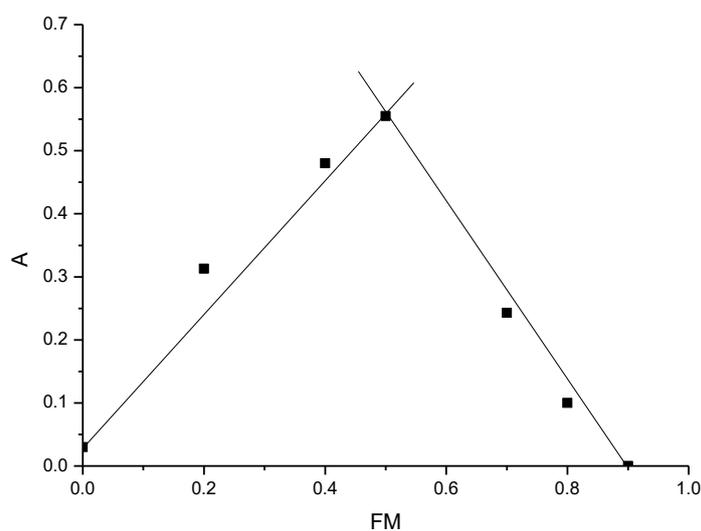
La forme des courbes obtenues, en traçant l'absorbance (Abs) en fonction de la fraction molaire dans le mélange (FM).



**Figure 5.9.** Stœchiométrie du complexe Glib- $\beta$ -CD dans le méthanol.



**Figure 5.10.** Stœchiométrie du complexe Glib-HP $\beta$ -CD dans le méthanol.



**Figure 5.11.** Stœchiométrie du complexe Glic- $\beta$ -CD dans l'eau.

On remarque, comme le montrent les figures 5.9- 5.11, que tous les complexes que ce soit dans l'eau ou dans le méthanol, présentent une inflexion vers une  $FM = 0,5$  ; ce qui indique que le mode d'association est de stœchiométrie 1:1.

#### 4.2. Détermination de la constante de stabilité

Pour déterminer la constante de stabilité, nous avons exprimé le rapport de la concentration du Glic (ou Glib) et l'absorbance maximale en fonction de l'inverse de la

concentration de la  $\beta$ -CB (ou de l'HP- $\beta$ -CD), selon l'équation suivante (méthode de Benesi-Hildebrand):

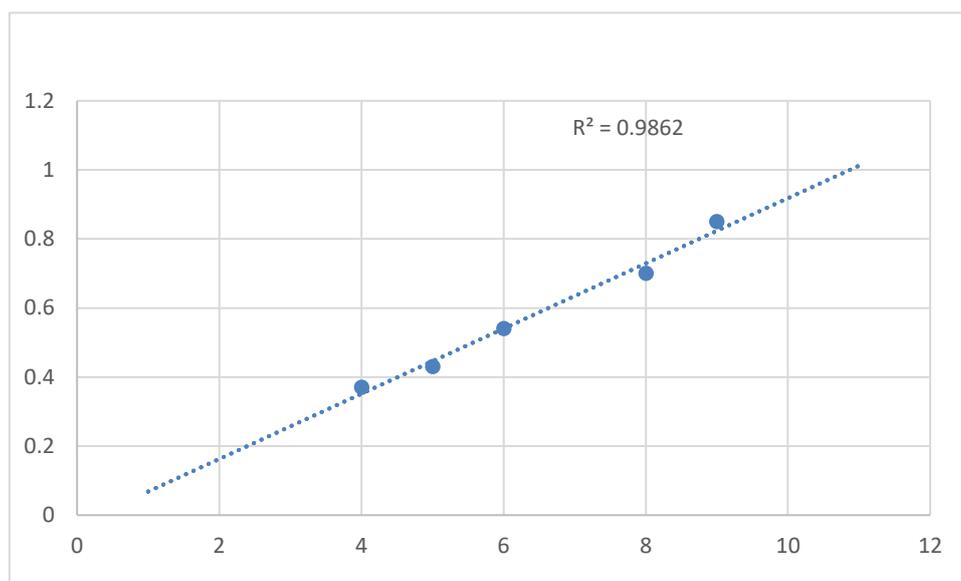
$$\frac{[Invité]}{A} = \frac{1}{K \cdot \epsilon} \cdot \frac{1}{[CD]} + \frac{1}{\epsilon} \quad [3]$$

**[Invité]** : Concentration du Glic (ou du Glib).

**A** : Absorbance maximale.

**K** : Constante de stabilité pour une stœchiométrie 1:1.

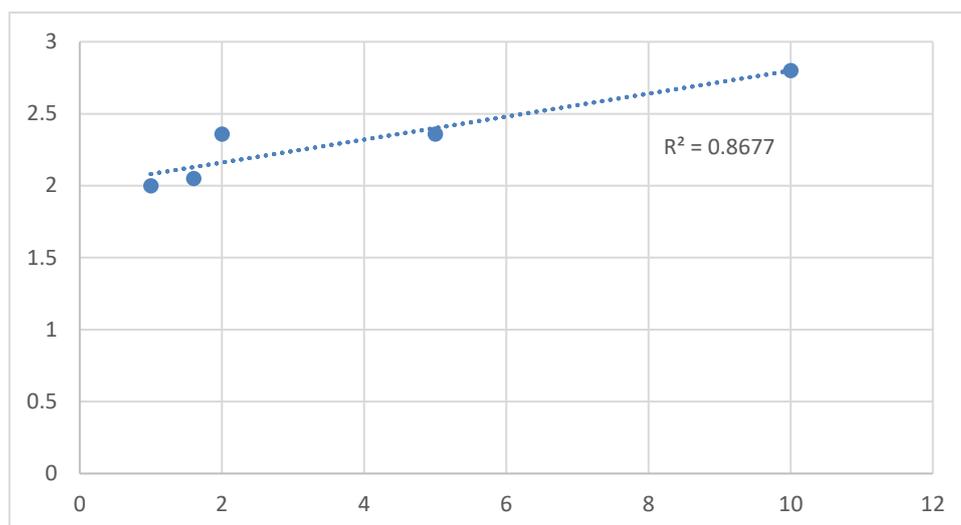
$\epsilon$  : Coefficient d'extinction molaire.



**Figure 5.12.** Constante de stabilité du complexe Glib- $\beta$ CD dans le méthanol.

Le traitement des données expérimentales a permis d'obtenir le graphe représenté sur la figure 5.12 et de calculer la valeur de la constante de stabilité du complexe étudié :

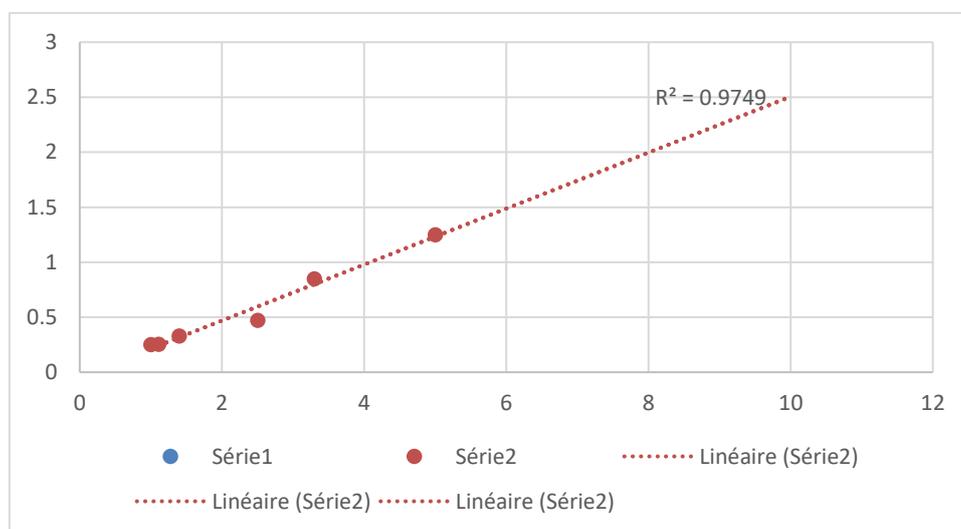
$$K = 1,9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$$



**Figure 5.13.** Constante de stabilité du complexe Glic-βCD dans l'eau.

Le traitement des données expérimentales a permis d'obtenir le graphe représenté sur la figure 5.13 et de calculer la valeur de la constante de stabilité du complexe étudié :

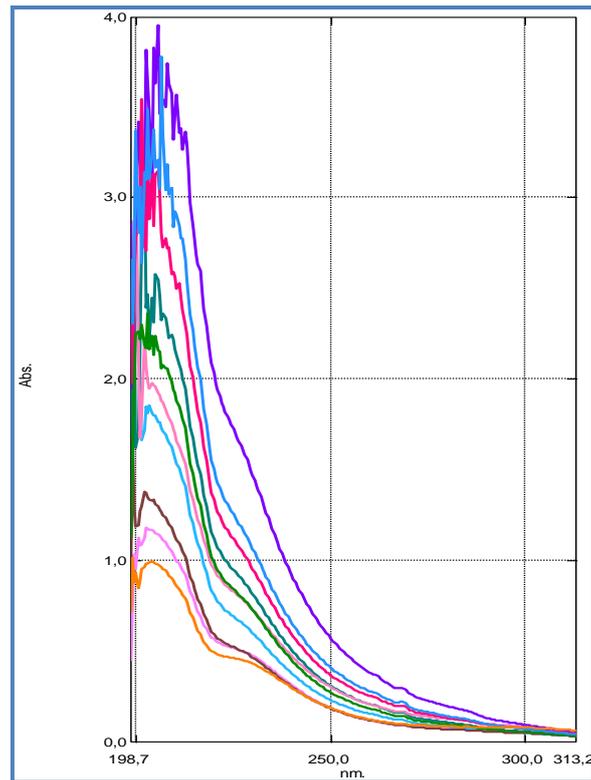
$$K = 3,03 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$$



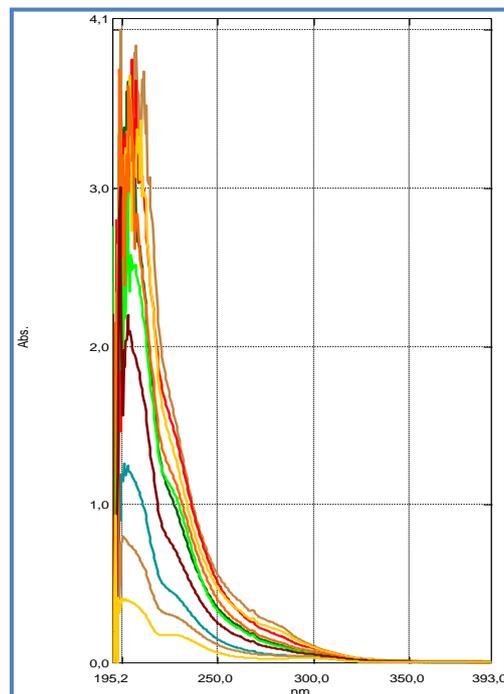
**Figure 5.14.** Constante de stabilité du complexe Glib-HP-βCD dans le méthanol.

Le traitement des données expérimentales a permis d'obtenir le graphe représenté sur la figure 5.14 et de calculer la valeur de la constante de stabilité du complexe étudié :

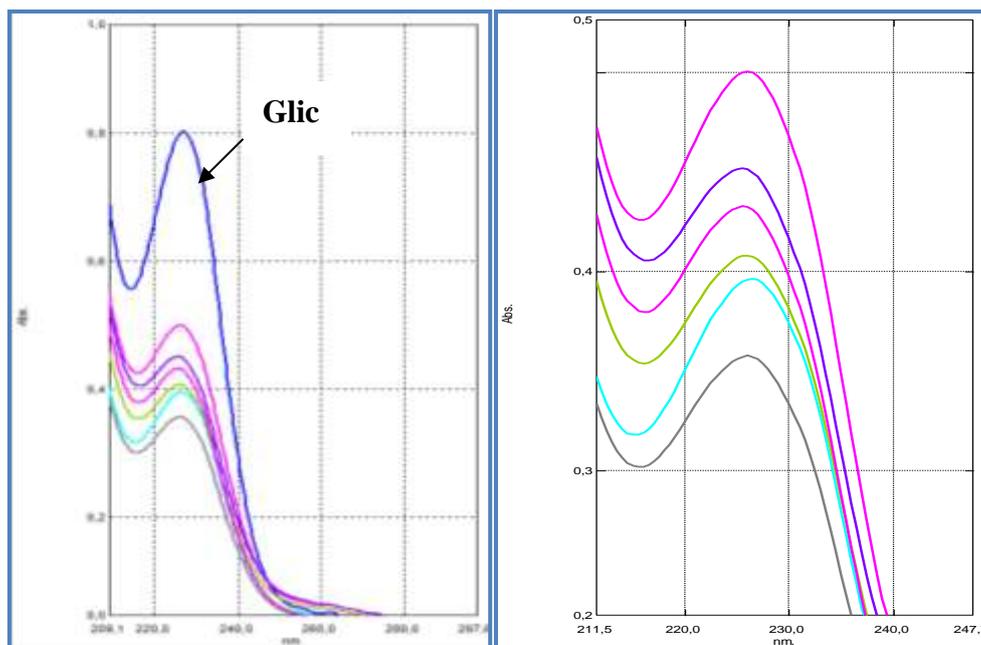
$$K = 1,2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$$



**Figure 5.15.** Effet de l'ajout de la  $\beta$ -CD sur le spectre d'absorption UV-Vis du Glib dans le méthanol.



**Figure 5.16.** Effet de l'ajout de l'HP- $\beta$ CD sur le spectre d'absorption UV-Vis du Glib dans le méthanol.



**Figure 5.17.** Effet de l'ajout de la  $\beta$ -CD sur le spectre d'absorption UV-Vis du Glic dans l'eau.

Les figures 5.15-17 montrent l'effet de l'ajout des CDs sur les spectre d'absorption UV-Vis des antidiabétiques étudiés. Les résultats sont la formation des complexes d'inclusion

## 5. SOLUBILITÉ

Les résultats de solubilité des différents composés utilisés dans divers solvants, sont représentés dans les tableaux suivants :

**Tableau 5.4.** Solubilité des complexes solides.

Solvant	CC1B	CC2B	BC2B
Eau	+	-	+
Méthanol	-	-	-
Éthanol	+	+	+
Propanol	+	+	+
Butanol	+	+	+
Acétone	-	-	-
Acétonitrile	-	-	+
DMF	-	-	-
DMSO	-	-	+
THF	-	+	+
Chloroforme	+	+	+
Pentane	+	+	+
Acétate d'éthyle	+	+	+

Tableau 5.5. Solubilité des complexes en solution

Solvant	Glic	CC1B	CC1HPB
Eau	±	-	-
Méthanol	+	+	+
Éthanol	+	-	-
Propanol	-	-	-
Butanol	-	-	-
Acétone	-	-	-
Acétonitrile	+	+	-
DMF	+	+	+
DMSO	+	+	+
THF	-	-	-
Chloroforme	+	-	+
Pentane	-	-	-
Acétate d'éthyle	+	-	-

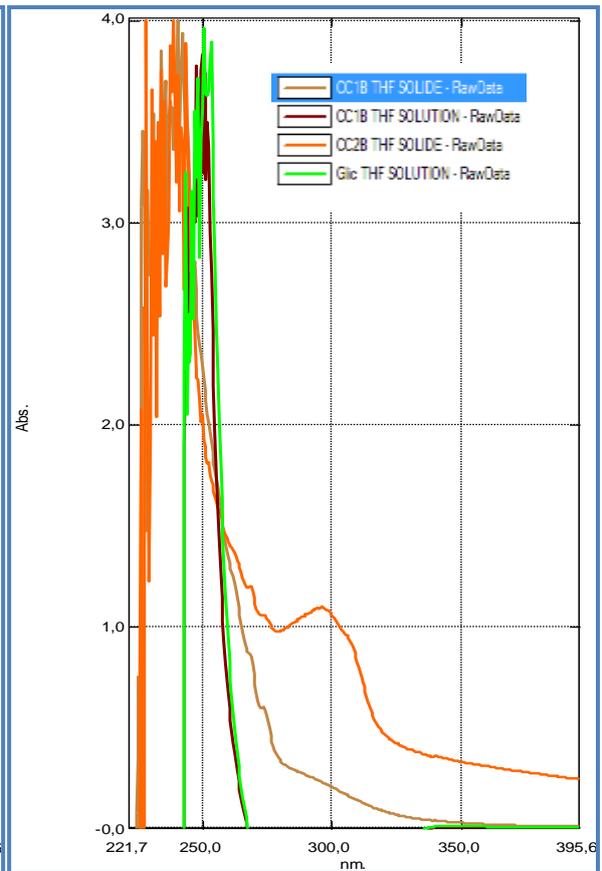
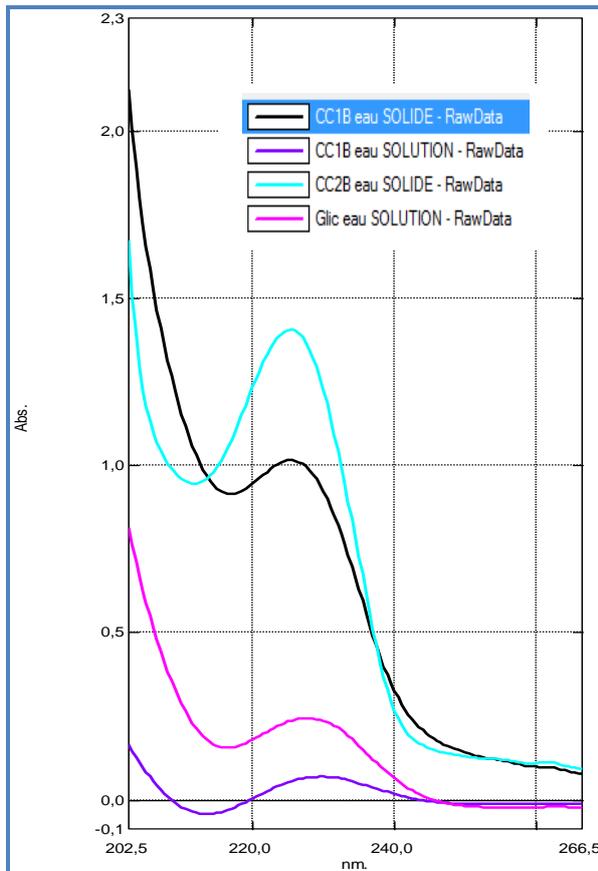
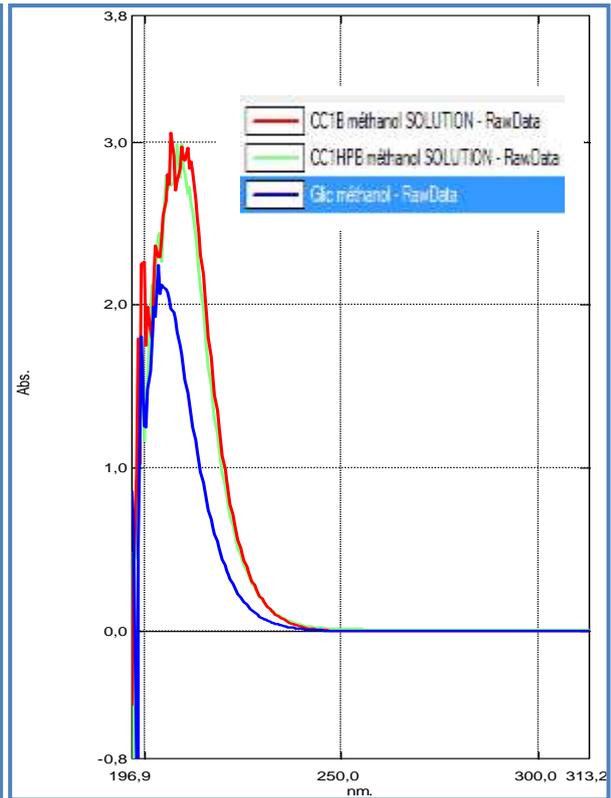
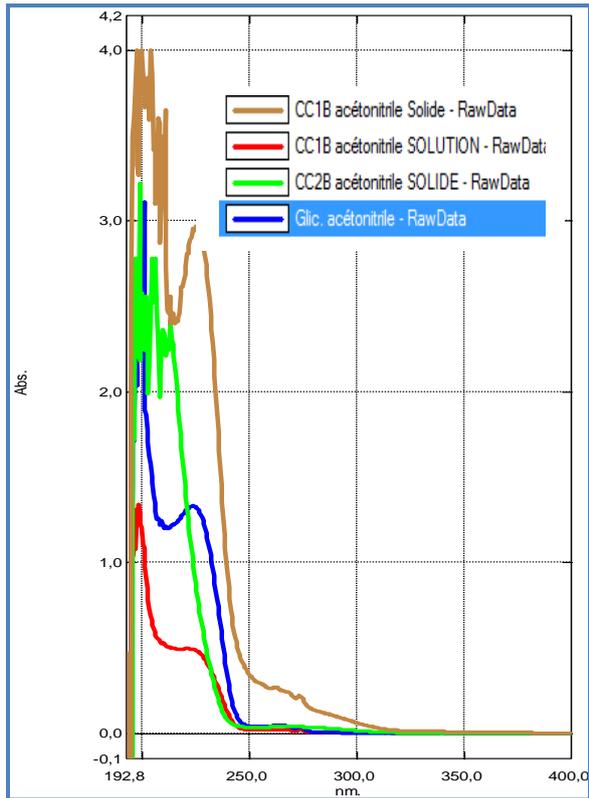
± : Peu soluble.

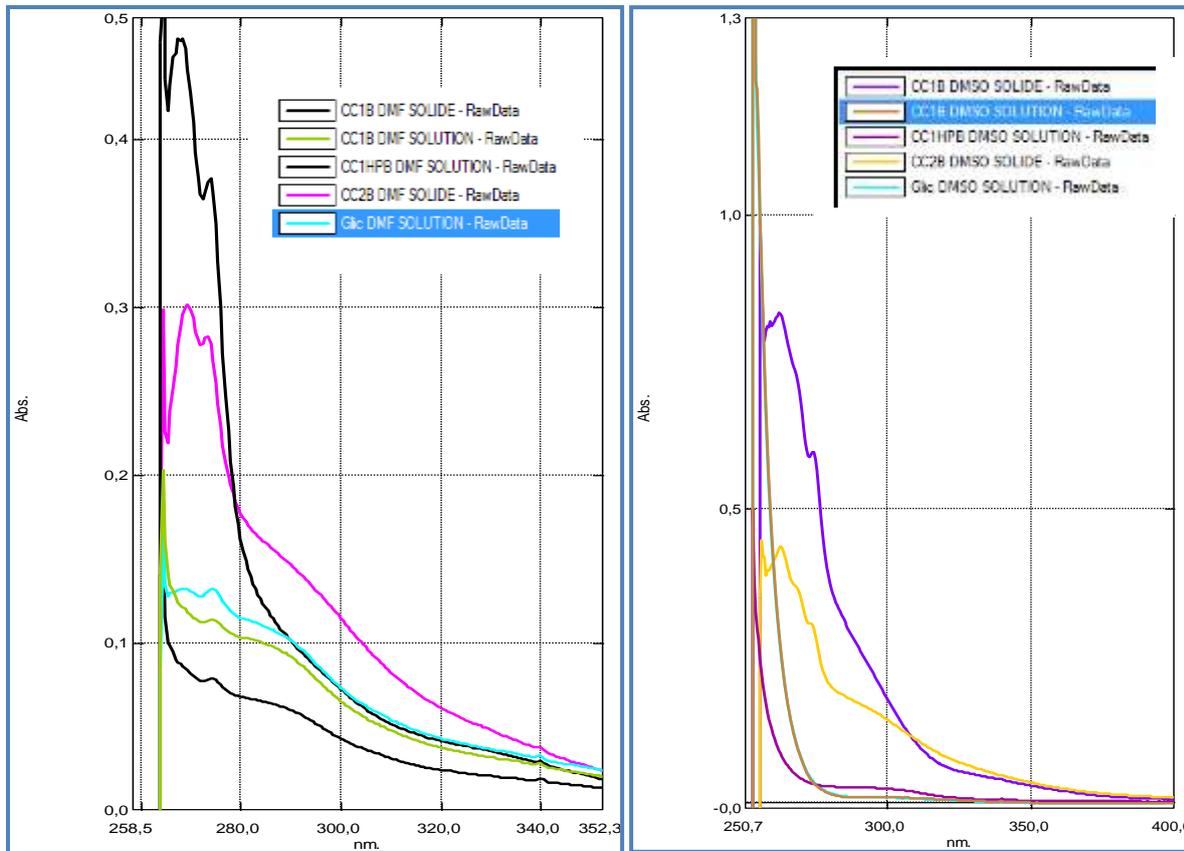
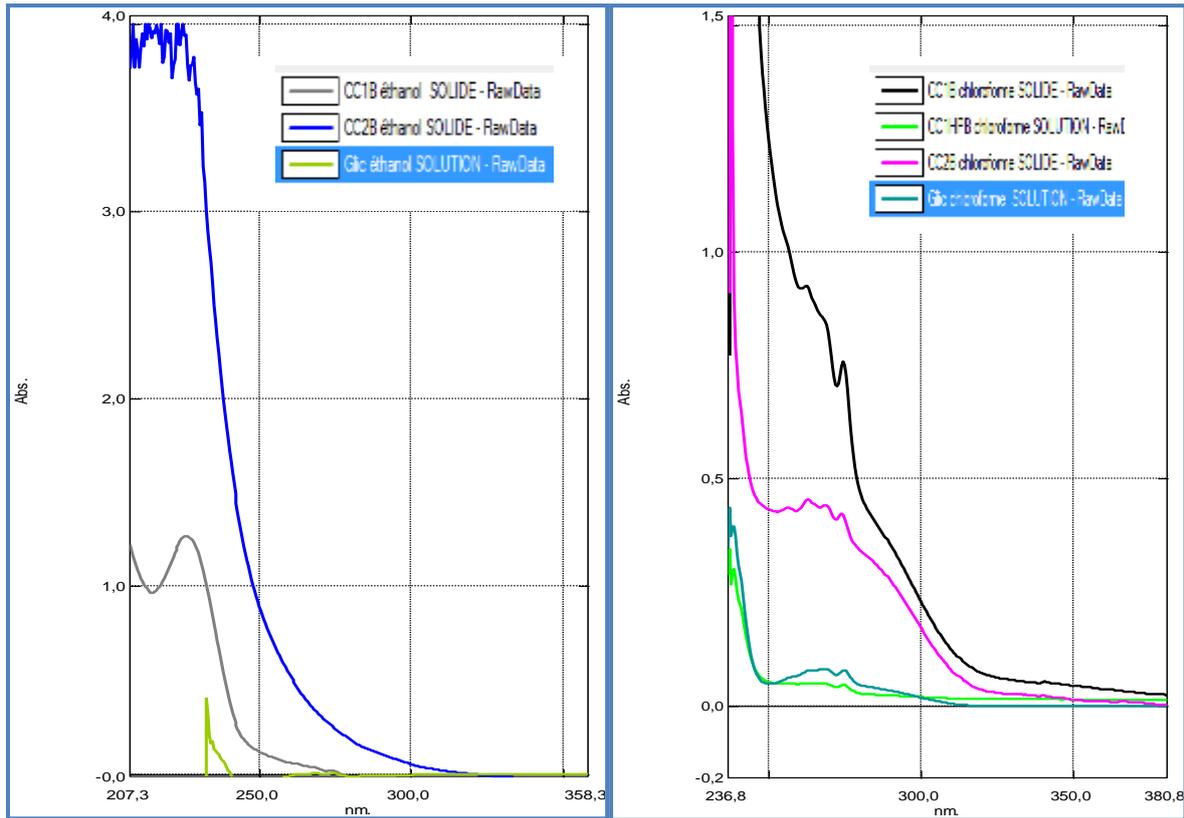
+ : Soluble.

- : Insoluble.

## 6. EFFET DU SOLVANT

Les résultats de l'effet du solvant sur les spectres d'absorption UV-Vis des complexes à l'état solide et liquide, sont représentés dans les figures ci-dessous :





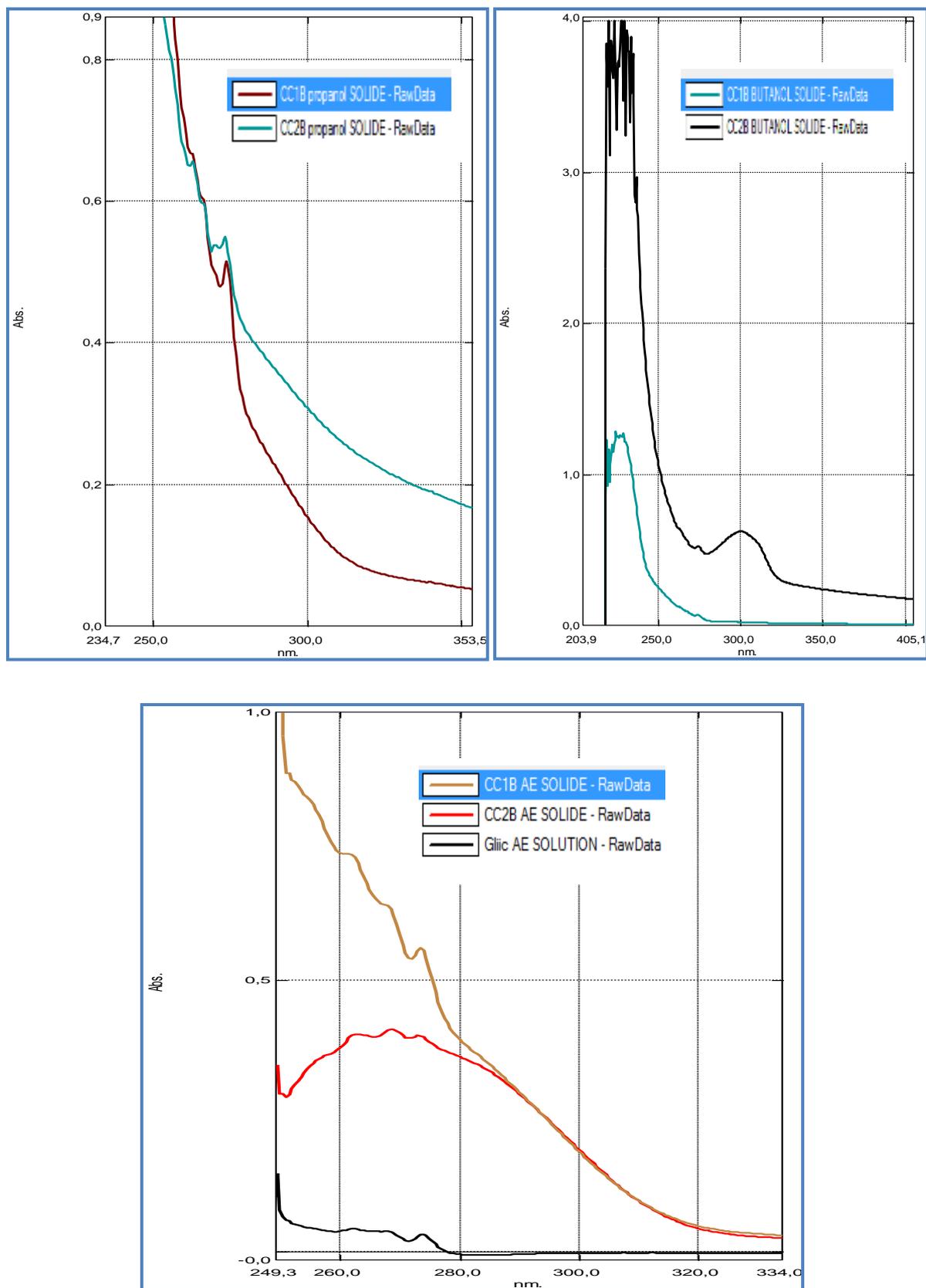


Figure 5.18. Spectres d'absorption UV-Vis du Glic et de ses complexes solides et en solution.

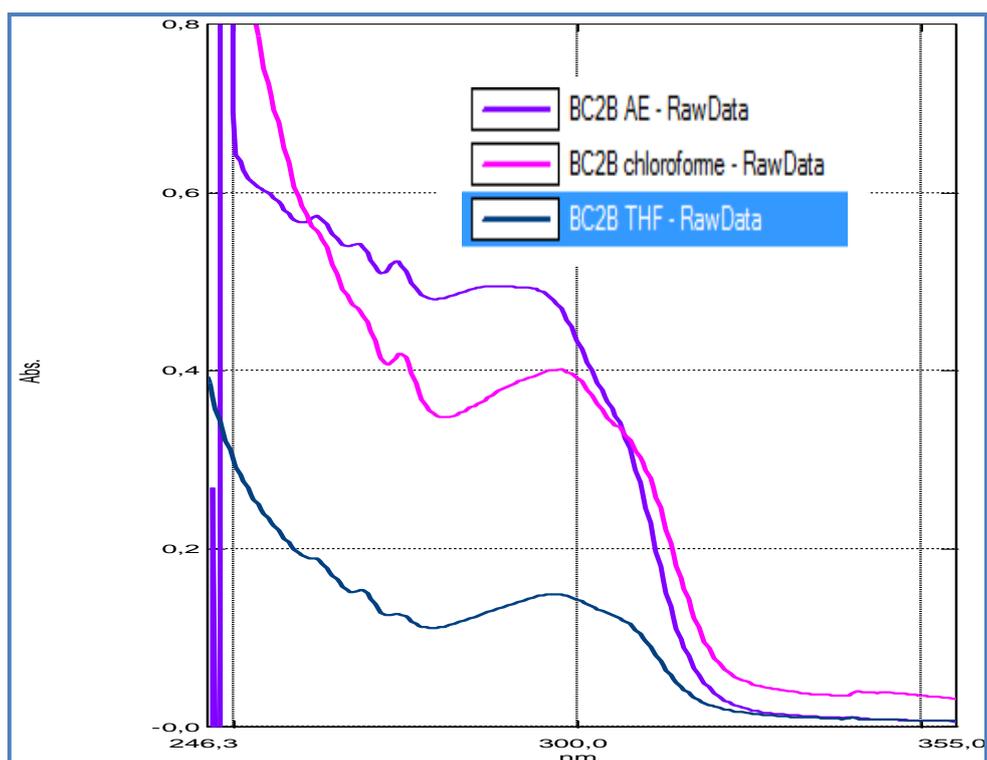


Figure 5.19. Spectres d'absorption UV-Vis du Glib et de ses complexes solides dans les solvants apolaires aprotiques.

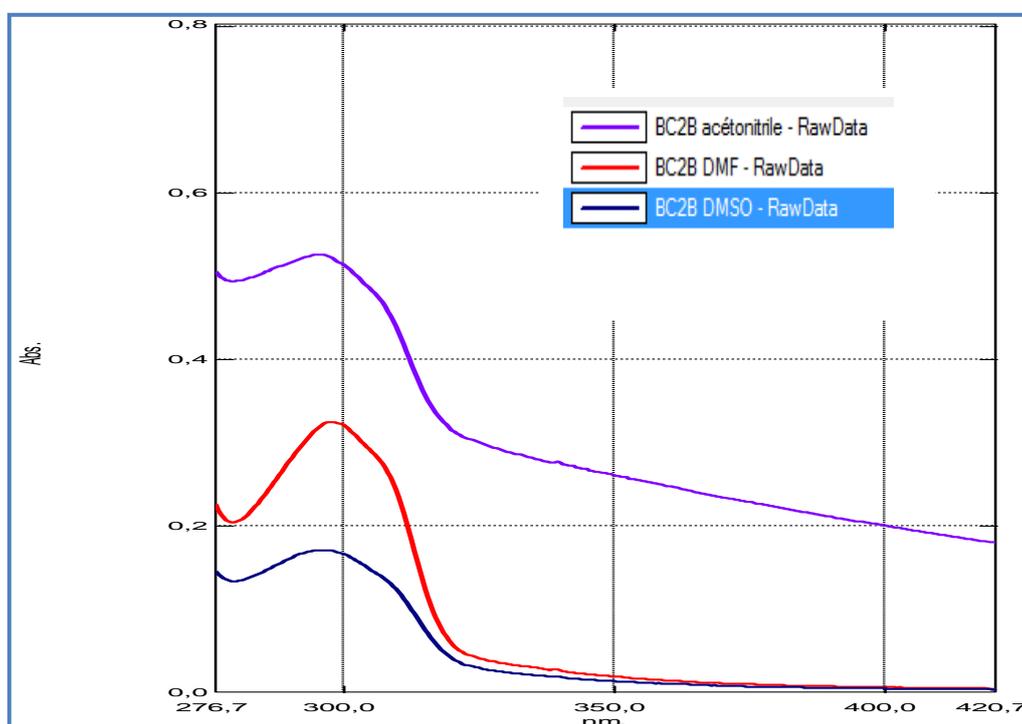
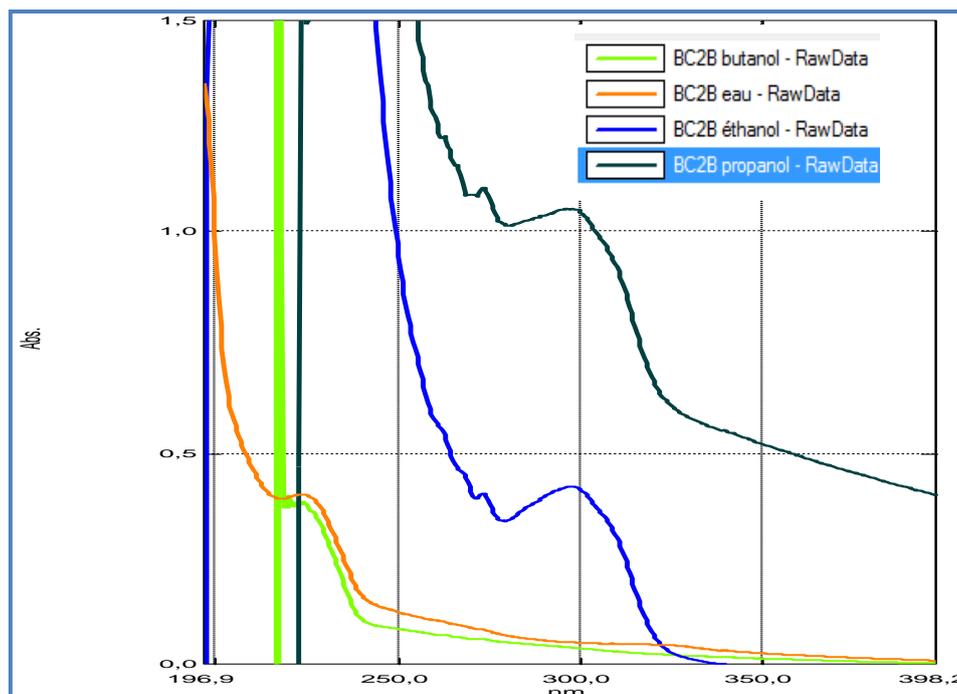


Figure 5.20. Spectres d'absorption UV-Vis du Glib et de ses complexes solides dans les solvants polaires aprotiques.

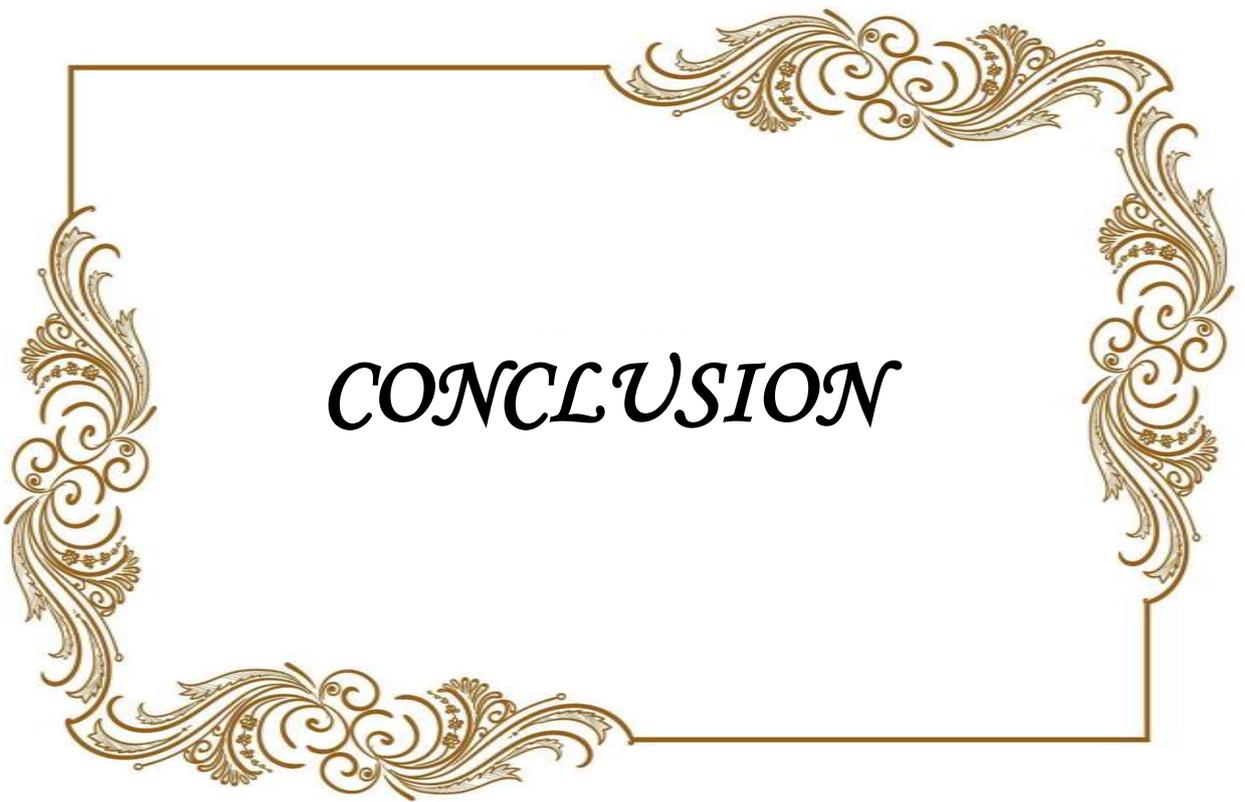


**Figure 5.21.** Spectres d'absorption UV-Vis du Glib et de ses complexes solides dans les solvants polaires protiques.

Les spectres d'absorption UV-Vis du gliclazide (Glic) et du glibenclamide (Glib), ainsi que de leurs complexes (Glic- $\beta$ -CD / Glib- $\beta$ -CD) et (Glic-HP- $\beta$ -CD / Glib-HP- $\beta$ -CD) dans différents solvants, ont été réalisés pour détecter d'éventuelles interactions entre les molécules de Glic ou Glib et les cyclodextrines  $\beta$ -CD ou HP- $\beta$ -CD. Ces analyses permettent de confirmer la formation des complexes d'inclusion.

**7. RÉFÉRENCES**

- [1]- Reddy, K. K., Babu, J. M., Kumar, Y. R., Reddy, S. V. V., Kumar, M. K., Eswaraiah, S., ... & Vyas, K. (2003). Impurity profile study of loratadine. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 32(1), 29-39.
- [2]- Mansury, M. A., Jatav Rajesh, K., & Jatav Rakesh, K. (2015). Determination and Identification of Loratadine by various analytical methods using UV-Visible, FTIR, and HPLC Chromatographic Techniques. *indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 5(9), 2899-2909.
- [3]- Kassoum, D. I. A. L. L. O. ‘’Complexation des métaux par acide carboxylique, ester et EDTA: Focalisation sur le Baryum en vue d'empêcher sa précipitation dans les eaux d'injection du pétrole.



***CONCLUSION***

## CONCLUSION

### CONCLUSION

Les antidiabétiques oraux sont des médicaments largement utilisés dans la prise en charge du diabète de type II. Cependant, leur faible hydrosolubilité conduit à la diminution de leur activité biologique.

Ainsi, en vue de l'intérêt thérapeutique du gliclazide et du glibenclamide et de leurs complexes d'inclusion avec les cyclodextrines, il nous a semblé important de tester notre contribution par la caractérisation des complexes potentiels en solution et à l'état solide.

Premièrement, les opérations d'extraction et de caractérisation du principe actif gliclazide a été réalisée.

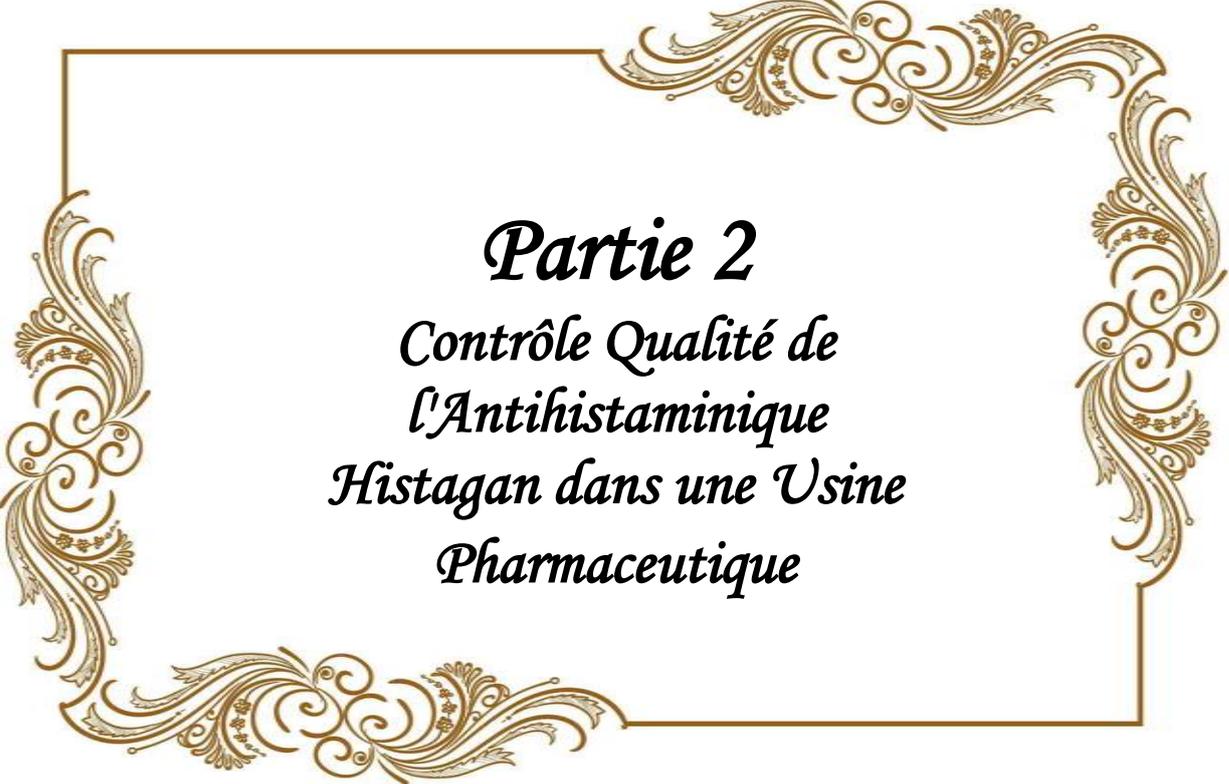
Une autre étude a été réalisée sur la dissolution des complexes dans divers solvants. Les résultats obtenus indiquent des différences de solubilité dans les solvants choisis pour cette étude.

Les complexes à l'état solide ont été caractérisés par spectroscopie IR, UV-Visible, CCM et point de fusion. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des différents complexes aux stœchiométries :

- 1:1 et 1:2 (hôte : invité) pour les complexes d'inclusion de Glic- $\beta$ -CD.
- 1:2 (hôte : invité) pour les complexes d'inclusion de Glib- $\beta$ -CD.

Pour l'étude en solution, les complexes ont été caractérisés par la détermination de leurs stœchiométrie et constantes de stabilité dans l'eau et le méthanol afin de comparer les résultats obtenus.

Des travaux complémentaires sont, bien entendu, nécessaires afin d'affirmer les concepts et résultats liés à cette étude



***Partie 2***  
*Contrôle Qualité de*  
*l'Antihistaminique*  
*Histagan dans une Usine*  
*Pharmaceutique*



*Résumé*  
*Abstract*  
ملخص

### **Résumé:**

Pour qu'un produit pharmaceutique ait une action thérapeutique constante, il doit avoir des caractéristiques constantes et clairement définies. L'objectif de cette partie de l'étude est d'examiner la qualité du médicament HISTAGAN® 0,01% sirop, qui est un antihistaminique de type 1. Une série de tests physico-chimiques (HPLC, IR) ont été réalisés au sein du groupe pharmaceutique SAIDAL Constantine. Nous avons effectué la partie pratique sur la forme brute (matière première) et la forme commerciale (produit fini).

**Mots clés :** HISTAGAN® 0,01%, Antihistaminique, contrôle qualité.

---

### **ABSTRACT:**

For a pharmaceutical product to have a consistent therapeutic action, it must have consistent and clearly defined characteristics. The objective of this part of the study is to examine the quality of the drug HISTAGAN® 0.01% syrup, which is a type 1 antihistamine. A series of physicochemical tests (HPLC, IR) were carried out at within the pharmaceutical group SAIDAL Constantine. We carried out the practical part on the raw form (raw material) and the commercial form (finished product).

**Key Words:** HISTAGAN® 0.01%, Antihistamine, quality control.

---

### **ملخص:**

لكي يكون للمنتج الصيدلاني تأثير علاجي متنسق، يجب أن يكون له خصائص متنسقة ومحددة بوضوح. الهدف من هذا الجزء من الدراسة هو فحص جودة عقار HISTAGAN® 0,01% شراب، وهو مضاد للهستامين من النوع الأول، تم إجراء سلسلة من الاختبارات الفيزيائية والكيميائية (HPLC, IR) داخل المجموعة الصيدلانية صيدال قسنطينة. قمنا بتنفيذ الجزء العملي على الشكل الخام (المادة الخام) والشكل التجاري (المنتج النهائي).

**الكلمات المفتاحية:** هيستاجان 0,01%، مضادات الهيستامين، مراقبة الجودة.



# *INTRODUCTION*

## INTRODUCTION

### INTRODUCTION

En Algérie, le secteur pharmaceutique joue un rôle essentiel dans le système de santé. Les activités de recherche, de fabrication et de vente de médicaments, que ce soit pour la médecine humaine ou vétérinaire, ont joué un rôle essentiel dans l'augmentation de la qualité et de l'espérance de vie [1].

Les laboratoires des unités de production valident ces médicaments après avoir effectué une série d'analyses et de contrôles de qualité à l'aide de divers appareils, en respectant les recommandations et les conditions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'objectif est de garantir un niveau de santé élevé pour le peuple [2].

Les antihistaminiques sont des médicaments utilisés pour traiter les allergies et leur fonction est de combattre l'action d'une substance naturelle appelée histamine. Plusieurs variétés sont disponibles en fonction du type d'allergie, telles que la prométhazine, la dexchlorphéniramine, la cyproheptadine, la cétirizine et la loradatine [3].

SAIDAL est l'une des principales entreprises de production pharmaceutique en Algérie. Elle est réputée pour la qualité exceptionnelle de ses produits. L'unité de production SAIDAL 2 Constantine a été sélectionnée pour notre stage de fin d'études, qui se concentre sur les méthodes de fabrication d'Histagan 0,01 % (Dexchlorphéniramine) [4].

Le traitement HISTAGAN® 0,01% fait partie de la catégorie pharmacothérapeutique de l'allergie. Il s'agit d'un médicament antihistaminique prescrit pour différentes manifestations allergiques, avec comme principe actif le dexchlorophiniramine. L'objectif de cette partie d'étude est de suivre la production du sirop antihistaminique HISTAGAN® 0,01 % et de réaliser des vérifications de qualité physicochimiques et bactériologiques afin de garantir la conformité de ce produit avant de le vendre.

Cette partie du mémoire est structurée, en plus d'une introduction et d'une conclusion générales en trois chapitres : Le chapitre initial aborde une recherche bibliographique qui fournit des informations générales sur l'entreprise industrielle SAIDAL Constantine 02, les médicaments, la vérification de la qualité, l'histamine, le médicament antihistaminique HISTAGAN® 0,01 %.

Le deuxième chapitre porte sur l'expérimental, où sont exposés les divers instruments, les techniques de caractérisation et de dosage réalisés au niveau du laboratoire de l'entreprise. Le chapitre final traitera donc de l'analyse et la discussion des résultats.

## INTRODUCTION

### RÉFÉRENCES

[1]- Anonyme. (2020). L'industrie pharmaceutique en Algérie. [Blog post]. Disponible a l'adresse : <http://universigate.blogspot.com/2020/10/lindustrie-pharmaceutique-en-algerie-de.html> .

[2]- Weinmann. (2003). L'industrie pharmaceutique s'adapte à la hausse du coût de développement des médicaments. Dans A. Nomdelivre (Ed.), Titre du livre (pp. 64-93).

[3]- VidalFranceEdition Médicale ; Paris ;(2013).

[4]- Scriban. (1999). Recherche des puretés.



*Chapitre 1*

*REVUE*

*BIBLIOGRAPHIQUE*

**Chapitre 1****REVUE BIBLIOGRAPHIQUE****1. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS**

Les activités de recherche, de fabrication et de vente de médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire sont regroupées dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'une des industries les plus significatives économiquement à l'échelle mondiale. Les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie exercent cette activité [1].

**1.1. Définition des médicaments**

D'après l'OMS, un médicament désigne toute substance ou composition qui est présentée comme ayant des propriétés curatives pour les maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit qui peut être administré à l'homme ou à l'animal afin d'établir un diagnostic médical ou de restaurer ou modifier des fonctions organiques. Ces médicaments peuvent être issus de végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse) [2].

La consommation de médicaments est soumise à une réglementation très rigoureuse et encadrée. Le processus de production des médicaments est rigoureusement contrôlé et supervisé [3].

**1.2. Composition du médicament****1.2.1. Principe actif**

Un Principe actif est une substance ayant une activité biologique spécifique qui est utilisée comme moyen thérapeutique dans des produits pharmaceutiques. En règle générale, la proportion du principe actif est faible par rapport aux excipients. Les composés actifs sont classés en fonction de divers critères tels que : classe chimique, classe thérapeutique, cible moléculaire ou particularité [4].

**1.2.2. Excipients**

Les excipients sont des composés chimiques qui n'ont pas de propriétés thérapeutiques spécifiques, ils sont utilisés pour donner une consistance, un goût ou une couleur à un médicament. Ils remplissent différents rôles :

- Conservateurs.
- Modifier la couleur, le goût, l'odeur.
- Améliorer l'efficacité du principe actif et du médicament.
- Accélérer la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme [5].

### 1.3. Dénomination des médicaments

- **Nom chimique** : C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament [6].
- **Dénomination Commune Internationale (DCI)** : La Dénomination Commune Internationale (DCI) ou le nom générique est attribué par l'OMS.
- **Nom commercial (DC)** : Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament [7].

### 1.4. Sources des médicaments

#### 1.4.1. Origine minérale

Les minéraux naturels sont fréquemment utilisés comme principes actifs ou comme excipients dans les médicaments. Plusieurs composés simples ou leurs sels, tels que le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc..., ont été utilisés autrefois comme remèdes.

#### 1.4.2. Origine synthétique

Il s'agit de la source principale de fabrication des médicaments contemporains. En général, il s'agit de molécules complexes fabriquées à l'aide de techniques de synthèse chimique organique. Dans certains cas, des molécules déjà connues d'origine naturelle ou synthétique peuvent être transformées pour produire de nouvelles molécules (Hémi-synthèse) comme certaines pénicillines.

#### 1.4.3. Origine biogénétique ou biotechnologique

Les techniques de génie génétique constituent les dernières avancées dans l'obtention des médicaments : elles permettent de produire par les cellules vivantes – procaryotes ou eucaryotes – des substances naturelles polypeptidiques ayant toutes les caractéristiques de leur modèle humain. En produisant de la masse de ces protéines parfaitement définies, on a pu développer de nouveaux médicaments : Hormones et Facteurs de croissances [8].

#### 1.4.4. Origine microbiologique

Certains micro-organismes cultivés de manière adéquate produisent différentes substances utilisées dans le domaine médical. Ce sont principalement les antibiotiques, une découverte essentielle dans le traitement des infections [9].

## 1.5. Classification du médicament

### 1.5.1. Médicament princeps

Le médicament princeps est celui qui ouvre la voie à l'utilisation d'un principe actif isolé ou synthétisé pour la première fois par un laboratoire pharmaceutique, c'est-à-dire le médicament « pionnier », protégé par un brevet d'une durée variable, généralement de 10 ans, qui garantit au laboratoire détenteur l'exclusivité de l'exploitation et de la fourniture du médicament [10].

### 1.5.2. Médicaments génériques

Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux dont la production et la mise sur le marché sont autorisées suite à l'expiration de la protection accordée par le brevet couvrant le principe actif d'origine.

## 1.6. Formes des médicaments

Les médicaments se trouvent sous forme de :

**Comprimé :** Les formes pharmaceutiques solides sont produites en comprimant des particules de poudre contenant une dose unique du principe actif, afin de former des agglomérats solides.

**Gélule :** Les gélules sont des contenants cylindriques composés de deux coques rigides en gélatine qui s'assemblent l'une dans l'autre. Elles renferment une poudre médicamenteuse.

**Pommade :** Ce sont des produits à texture souple, conçus pour être appliqués sur la peau ou les muqueuses. Elles se divisent en deux catégories : les pommades cutanées et les pommades ophtalmiques.

**Crème :** Ce sont des formulations qui combinent une phase lipidique et une phase aqueuse pour obtenir une texture fluide.

**Injection :** Ce sont des solutions ou des poudres nécessitant une dissolution avant d'être administrées au patient. Elles sont conçues pour être injectées à travers la peau.

**Gel :** Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

**Collyre :** Ce sont des médicaments spécialement conçus pour traiter les affections oculaires. Ils se présentent sous forme de préparations stériles appliquées directement sur l'œil.

**Suspension :** Ce sont des formes pharmaceutiques constituées de poudres enfermées dans des flacons. Avant utilisation, l'utilisateur ajoute une quantité définie d'eau propre au contenu du flacon, puis agite vigoureusement pour dissoudre correctement la poudre.

**Sirop :** Ce sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre (2/3 en poids), celui-ci est généralement du saccharose (rarement le glucose).

## 2. GÉNÉRALITÉS SUR LE GROUPE « SAIDAL »

### 2.1. Présentation de l'Entreprise

La Société par actions SAIDAL (Société National de Production de Médicaments) possède un capital de 2500 millions de dinars algériens. Le groupe SAIDAL possède 80 % du capital, tandis que les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la Bourse à des investisseurs institutionnels et à des individus.

Le Groupe a pour objectif principal de développer, fabriquer et commercialiser des produits pharmaceutiques destinés à l'homme et aux animaux. Le but est de se développer en tant que centre majeur de l'industrie pharmaceutique dans le bassin méditerranéen, en mettant l'accent sur la qualité et en respectant les bonnes méthodes de production [11].

### 2.2. Historique du Groupe SAIDAL

**Tableau 1.1.** Historique de SAIDAL [12].

<b>1969</b>	Le décret présidentiel a créé la pharmacie centrale algérienne (PCA), qui a pour objectif de protéger l'exclusivité de l'État dans l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain.
<b>1971</b>	L'unité de production d'El Harrach a été construite et les unités Biotic et Pharmal ont été rachetées en deux périodes (1971 puis 1975) par PCA.
<b>1982</b>	La PCA est réorganisée et l'entreprise nationale de production pharmaceutique est créée.
<b>1985</b>	Le nom de l'entreprise pharmaceutique nationale a été modifié pour devenir SAIDAL.
<b>1988</b>	Le complexe antibiotique de Médéa, qui faisait partie de la SNIC (Société National d'Investissement), a été intégré.
<b>1989</b>	SAIDAL devint une Entreprise Publique économique (EPE).
<b>1997</b>	La transformation de SAIDAL en groupe industriel le 02/02/1998 à laquelle sont conciliées trois filiales Pharmal, Biotic, Antibiotical.
<b>2014</b>	SAIDAL met en place une nouvelle structure en fusionnant par absorption les filiales Antibiotical, Pharmal et Biotic, qui sont détenues à 100 %.

### 2.3. Spécialité de chaque site de production

- Le **site de production de Médéa** spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.
- Le **site de production de Dar El Beida** produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirops, solutions, comprimés et pommades).
- Le **site de production d'El Harrach** dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et pommades.
- Le **site de production de Chercell** composé de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

- Le **site de production de Constantine** dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops et la production d'insuline humaine.
- Le **site de production de Batna** spécialisé dans la production des suppositoires.
- Le **site de production d'Annaba** spécialisée dans la production et le conditionnement des formes sèches (comprimés et gélules).

Chaque site est composé de :

- 1- Zone de stockage de matières premières, articles de conditionnement et produits finis.
- 2- Laboratoire de contrôle de qualité et d'analyse.
- 3- Zone de production des articles de fabrication et de conditionnement.
- 4- Service de maintenance [13].

## **2.4. Filiales du groupe SAIDAL**

### **2.4.1. IBERAL**

IBERAL fait partie de la société SAIDAL (100%).

Cette filiale, basée à El Harrach, a pour objectif principal la mise en œuvre d'un projet industriel dont les objectifs sont les suivants :

- Production de produits médicaux génériques (injectables et sous forme sèche).
- Emballage de médicaments en forme solide.
- Service d'emballage et de vérification de la qualité à la demande des producteurs nationaux.

### **2.4.2. SOMEDIAL**

- Situé dans la région industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le fruit d'un accord entre le Groupe SAIDAL (59 %), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,46 %) et FINALEP (4,55 %).
- Son développement a commencé en 1997 en approvisionnant le marché algérien en produits pharmaceutiques. En 2005, l'étape d'entrée en production a suivi.
- SOMEDIAL possède trois départements dans son unité de production : un service spécialisé dans la production des produits hormonaux, un service spécialisé dans la production de liquides (sirops et solutions buvables), un service spécialisé dans la production de formes sèches (gélules et comprimés) [14].

## 2.5. Unité SAIDAL-Constantine 02

**Tableau 1.2.** Carte d'identité de SAIDAL Constantine 02.

Maitre d'ouvrage	Groupe SAIDAL
Entreprise de Réalisation	COSMA Construction (Espagnol)
Études et Suivi	CTP System (Italie)
Intitulé du Projet	Réalisation d'une unité industrielle de fabrication des formes Sirops et Spray ...
Localisation	Zone Industrielle ex le Palma 24 février 1956 Constantine
Superficie du site	27 000 m <sup>3</sup>
Surface Bâtie	8700 m <sup>3</sup>
Forme	Liquides buvables (Sirops et Spray)
Capacité de production installée	50 millions UV par an
Nombre de lignes de conditionnement	4 lignes Sirops et 2 lignes Spray



**Figure 1.1 :** Site de production SAIDAL 2.

## 2.6. Analyses effectuées par le laboratoire de SAIDAL Constantine 2

La mission principale du laboratoire de contrôle qualité de SAIDAL 2 à Constantine est de recueillir et d'analyser :

- Les matières premières.
- Les emballages
- Les produits en cours de production et ceux finis.

## 2.7. Contrôle de la qualité

### 2.7.1. Définition

Son objectif est de s'assurer du respect des normes de fabrication en laboratoire de vérification. L'objectif du contrôle est de mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et de comparer les résultats obtenus avec les spécifications établies : il s'agit d'une vérification de conformité à des exigences spécifiées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou dans les pharmacopées qui permet de libérer le lot ou de le refuser. La vérification de la qualité assure la fiabilité des résultats et la traçabilité des lots [15].

### 2.7.2. Différents types de contrôles de qualité

#### ○ Contrôle physico-chimique

La connaissance des caractéristiques physico-chimiques des produits pharmaceutiques est essentielle pour évaluer la qualité des produits, dont les caractéristiques principales sont les suivantes :

- Caractères organoleptiques : le goût, l'odeur...
- Vérification visuelle de l'aspect du contenu : couleur, consistance...
- Connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH ;
- Dosage du principe actif et des autres ingrédients ;
- Stabilité, qui est la connaissance du degré de la résistance du principe actif et d'autres constituants du médicament aux variations de la température et d'humidité, en fonction du temps.

#### ○ Contrôle microbiologique

Pendant la production, le conditionnement, la conservation et la distribution des préparations pharmaceutiques, il est essentiel de prendre les mesures nécessaires afin de garantir la qualité microbiologique du produit. Selon les catégories des médicaments, les exigences proposées diffèrent. Les espèces microbiennes recherchées sont les suivantes : les bactéries aérobies viables totales, les levures et les moisissures.

Les microorganismes spécifiés : *Escherichia coli*, *Salmonelles*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aerogénosa* [16].

## 2.8. Produits actuellement fabriqués au niveau du site 2

Tableau 1.3. Produits actuellement fabriqués au niveau du site 2.

Médicament	Principe actif
HEPTAGYL 0,04 %	Cyproheptadine chlorhydrate
Sulamine 0,125 %	Doxylamine succinate
KALIGON 15 % KALIGON sans sucre 15%	Gluconate de potassium
HISTAGAN 0,01 %	Maléate de dexchlorphéniramine

Nous avons choisi le médicament Histagan afin de réaliser une série d'analyses de contrôle qualité dans le cadre de notre rapport de stage effectué au niveau de SAIDAL Constantine 2.

### 3. PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT HISTAGAN® 0,01%

Histagan est un antihistaminique. Un antihistaminique est un médicament qui agit contre l'histamine, une substance inflammatoire libérée en grande quantité par les cellules lors d'une réaction allergique. Les antihistaminiques sont efficaces pour atténuer de nombreux symptômes allergiques tels que les éternuements, le nez qui coule, les yeux qui pleurent ou les démangeaisons.

#### Présentation du médicament HISTAGAN® 0,01% :

- **Nom** : HISTAGAN 0,5MG/5ML
- **Dci** : DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE
- **Classe thérapeutique** : ALLERGOLOGIE
- **Classe pharmacologique** : ANTIHISTAMINIQUES
- **Dosage** : 0,01% SOIT 0,5MG/5ML
- **Princeps** : Générique
- **Conditionnement** : FL/125ML
- **N° d'enregistrement** : 09/97/01A 007/003
- **Laboratoire** : [SAIDAL GROUPE](#)
- **Forme galénique** : SIROP
- **Liste** : 2
- **Prix** : 125,01 DA



Figure 1.2. Forme d’emballage de l’HISTAGAN.

3.1. Compositions de l’HISTAGAN 0,01 %

Tableau 1.4. Compositions du l’HISTAGAN 0,01 %.

	Composition de l’HISTAGAN 0,01 %	
	Principe actif	Excipients (Rôle)
<b>Dénomination Commune Internationale DCI</b>	dexchlorphéniramine maléate	Parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) (Régulateur de densité)
		Saccharose (Conservateur)
		Acide citrique (Régulateur de pH)
		Arome de cerise (Aromatisant)
		Eau purifiée (Conservateur)
		Sorbitol (Conservateur)
		Ethanol (Solubilisant)

3.2. Propriétés de l’HISTAGAN 0,01%

Tableau 1.5. Propriétés de l’HISTAGAN (Notice de l’HISTGAN 0,01 %).

Propriétés de l’HISTAGN 0,01 %	Description
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Allergologie : Antihistaminique H1.
<b>Indication</b>	Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire .
<b>Posologie</b>	Le traitement symptomatique doit être limité aux moments où survient la toux.
<b>Mode d’administration</b>	Voie orale .

<b>Contre-indication</b>	Hypersensibilité ; rétention urinaire ; glaucome.
<b>Précaution d'emploi</b>	Une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique ; une constipation chronique ; une éventuelle hypertrophie Prostatique
<b>Durée du traitement</b>	La durée du traitement doit être courte .
<b>Surdosage</b>	Convulsions ; troubles de la conscience ; coma .
<b>Conditions particulières de conservation</b>	À conserver à une température inférieure à 25°C.
<b>Effets indésirables</b>	Effets neurovégétatifs ; Réactions de sensibilisation ; Effets hématologiques .

**4. RÉFÉRENCES**

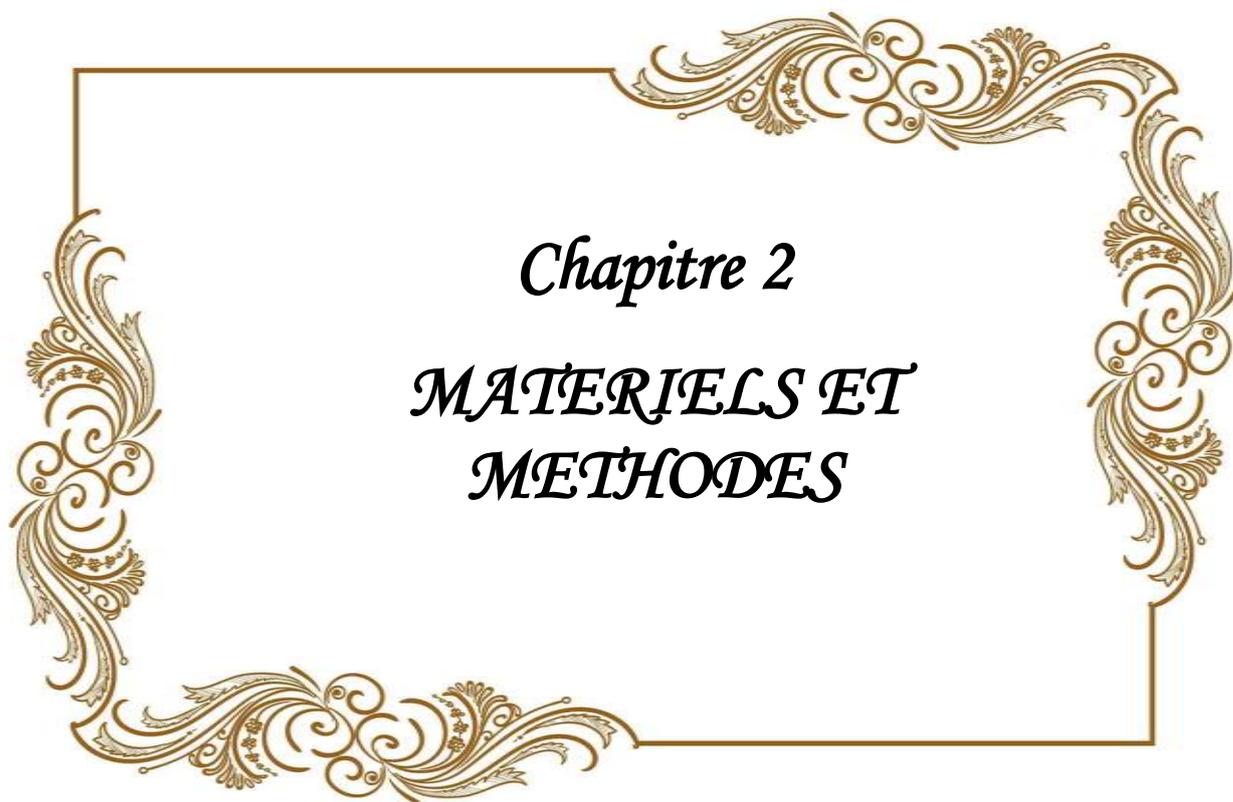
- [1]- John L., Horst H., Gerd B., Ingrid K. (2007). "Pharmaceuticals, General Survey" Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology" Wiley-VCH, Weinheim., DOI:10.1002/14356007.a19\_273.pub2.
- [2]- Grassier J et HAZIZ C-M, (2000). Biologie, nutrition, alimentation. Science médicosociale. Edition Masson, Paris p.370.
- [3] - Gaignault (G.-A.).(1982). Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris, pp : 75.
- [4] - Nathalie ,Mayer.(2015). Définition | Principe actif - Substance active | Futura Santé .Disponible à l'adresse : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-principe-actif-15081/> .
- [5]- Nathalie ,Mayer.(2015). Définition | Excipient | Futura Santé. Disponible à l'adresse : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-excipient-15083/> .
- [6]- Leclerc, J., Blais, C., Guénette, L., et Poirier, P (2016). Médicaments génériques et médicaments originaux. Revue officielle de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, pp : 40.
- [7]- Robertson, J. S., Chui, W.-K., Genazzani, A. A., Malan, S. F., López de la Rica Manjavacas,A., Mignot, G., Thorpe, R., Balocco, R., et Rizzi, M. (2019). The INN global nomenclature of biologicalmedicines : A continuous challenge. Biologicals, 60, 15,23.
- [8]- Chapitre I Initiation à la connaissance des Médicaments .Disponible à l'adresse : [https://sciencecourses.univsetif.dz/pluginfile.php/81150/mod\\_resource/content/1/8%20Chapitre%201.pdf](https://sciencecourses.univsetif.dz/pluginfile.php/81150/mod_resource/content/1/8%20Chapitre%201.pdf) .
- [9]- Talbert M., Willoquet G. et Gervais R.( 2009).Le guide pharmaco clinique. Wolters Kluwer France., 1043p.
- [10] - Collectif Sarka-SPIP.(2005).Dénominations des médicaments. Disponible à l'adresse : <http://www.inflamoeil.org/1-inflammation/traitements/article/denominations-des-medicaments>.
- [11]- Saidal. (2021). Qui sommes nous. Retrieved from roupe saidal. Disponible a l'adresse : <https://www.saidalgroup.dz/qui-sommes-nous>.
- [12]- A.OUNISSI.(2014). Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments d'entreprise SAIDAL (Mémoire de fin d'étude pour l'obtention d'un Master en Pharmacie Industrielle, Université Abou bekr BELKAID-Tlemcen).

[13]- Orphee, Z. (2008). contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée-cas de la ville de Conakry. *Université de Ghinia, thèse de doctorat*, 42-54.

[14]- Hanifi, J., & Kaddour, C. (2021). *Analyse comparative des modes de financements illustration par le cas de l'entreprise cotée saidal* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

[15]- Wehrlé, P. (2007). Pharmacie galénique : formation et technologie pharmaceutique (1ère éd). Maloine, France. Pp : 96.

[16]- LEKHAL, A.A., ASSAD, F. (2012). Contrôle et sécurité d'un médicament générique RENIPRIL®2,5mg et de son princeps TRIATEC® 2,5mg.( Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Faculté des Sciences Agronomiques –Vétérinaires et biologiques : Université Saad Dahlab. Blida).



*Chapitre 2*

***MATERIELS ET  
METHODES***

## Chapitre 2

## MATERIELS ET METHODES

## 1. INTRODUCTION

Cette étude a été effectuée sur le site de production SAIDAL 2, entre le 4 et le 19 mars de l'année 2024, dans la zone industrielle PALMA Constantine. Son objectif est de surveiller la production et de vérifier la qualité d'un médicament non nécessairement stérile de la famille des antihistaminiques, à savoir l'HISTAGAN 0,01%, et de confirmer que le produit fini respecte les normes recommandées dans la pharmacopée européenne.

## 2. ETAPES DE PRODUCTION DE L'HISTAGAN 0,01%

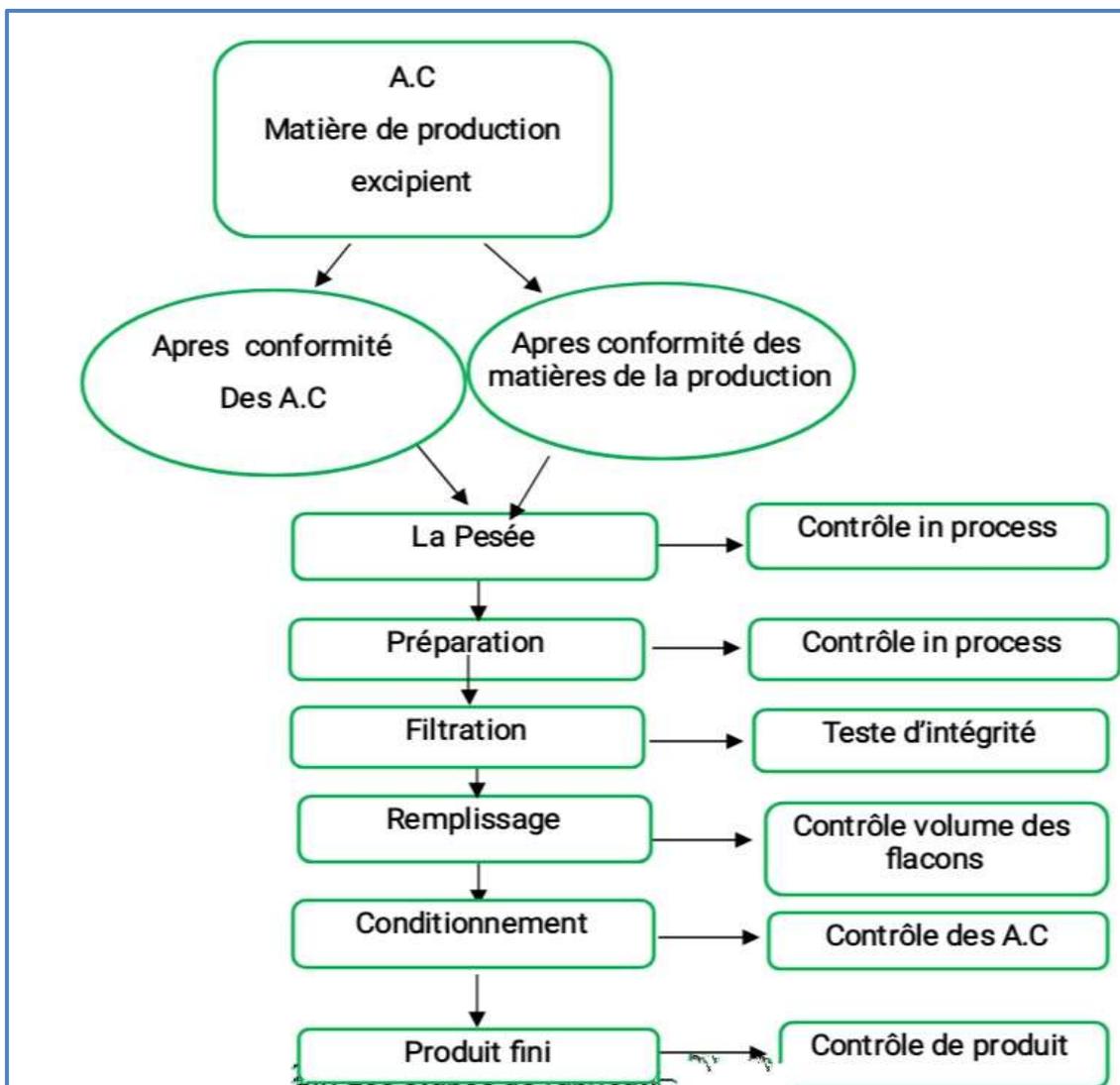


Figure 2.1. Étapes de fabrication d'un sirop.

### ○ Réception de la MP et AC

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des matières premières MP (principes actifs et excipients) et des articles de conditionnement AC (flacons, étuis, étiquettes, notices, carton, verre, plastique, bouchons, ...). Expédiés par des différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise basée sur un programme annuel établi, ces derniers (MP et AC) seront pré-stockés dans un zoning respectif et spécifique (instance d'analyse), afin de leur faire subir un contrôle de conformité à savoir contrôles physicochimiques 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 (MP et AC) vont être prélevés et soumis à des analyses afin de décider leurs conformités [1].

### ○ 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 résumant 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 G.D.S.
- Étiquette orange (non conforme) [1].

## 2.1. Production

Le procédé le plus commun de fabrication des sirops englobe les étapes suivantes :

### - Pesée

C'est une opération qui mesure les quantités et les doses des matières premières nécessaires, ces dernières sont pesées dans un local spécifique répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification des Balances, tenue vestimentaire réglementaire...) [2].

## 2.2. Formulation (préparation du mélange)

- Formulation de la solution du sirop simple : Mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple) [2].
- Formulation de la solution du prémélange : Préparation de la solution active (Excipient + PA) dans la deuxième cuve moins volumineuse [2].

- Formulation du mélange final : Le mélange est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau, du principe actif et des excipients dans deux cuves différentes, puis faire mélanger les deux solutions dans la première cuve [2].

**2.3. Filtration :**

Les solides et les liquides sont séparés par filtration. Il existe différents types de filtres dont les caractéristiques diffèrent selon les substances à séparer et les liquides ou les vapeurs à traiter [3].

**2.4. Le conditionnement :**

Consiste à remplir la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par des bécans qui s'ouvrent et se ferment d'une manière automatique selon le volume des flacons à remplir.

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 [2].

**3. CONTROLE DES SIROPS****3.1. Méthodes chromatographiques****Définition :**

En général la chromatographie est une méthode physique d'analyse basée sur la séparation de constituants d'un mélange, les différents constituants de ce mélange appelés solutés sont séparés et entraînés par un fluide (un liquide ou gaz) que l'on appelle phase mobile, ils interagissent ou au contraire n'interagissent pas avec une phase fixe que l'on appelle phase stationnaire qui exerce sur eux un effet retardateur. L'origine du mot chromatographie vient la séparation de composés colorés puisque chroma en grec, signifie couleur et graphe signifie écrire [4].

**3.1.1. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)**

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une méthode populaire et couramment utilisée pour l'analyse des médicaments, car elle est facile à utiliser et n'est pas limitée par la volatilité ou l'instabilité thermique des constituants des échantillons. Aussi plusieurs types de phase stationnaire sont utilisés et cette méthode chromatographique peut être associée à de nombreux détecteurs (UV, IR-TF, MS et RMN) offrant ainsi beaucoup de possibilités pour l'analyse de différentes classes de composés chimiques [5].

### 3.1.2. Principe de la séparation

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. À la sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [6].

### 3.1.3. Appareillages

- **Régime isocratique**

**Solution A** : Ajouter 5,4 g de dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  à l'eau distillée dans une fiole de 1L et ajouter le même solvant au volume. Changer le pH en utilisant de l'acide phosphorique (ajuster le pH à 3,0).

- **Phase mobile**

Solvant A / Méthanol ; 70v/30v, Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane de  $0.45\mu\text{m}$ , ensuite dégazer pendant 10 min.

- **Colonne**

Colonne C18 ( $15\text{ cm} \times 4,6\text{ mm} \times 5\ \mu\text{m}$ ). Longueur d'onde : 225nm pour le dexchlorphéniramine maléate et 254nm pour le Nipagine.

- ✓ Volume d'injection : 30  $\mu\text{l}$ .
- ✓ Débit : 1,8 ml/min.
- ✓ Température de la colonne : 30°C.

### Préparation des solutions :

#### a) Solution standard

Une prise d'essai de 60 mg de Dexchlorphéniramine maléate (matière première) est mise dans une fiole jaugée de 100 ml avec 10 ml d'éthanol à 40 %, le mélange est mis dans l'ultrason pendant 2 min. Après refroidissement le volume est ajusté avec de l'éthanol à 40 %.

**b) Solution mère**

**Dexchlorpheniramine maléate :** Dans une fiole de 100 ml, ajoutez une prise d'essai de 20,0 mg de (PA) Dexchlorpheniramine maléate (matière première titrée), la dissoudre avec 50 ml de phase mobile. Agiter bien et compléter le volume avec le même solvant.

**Solution mère du nipagine :** Une prise d'essai précise de 50,0 mg de (E) parahydroxy benzoate de méthyle (Nipagine) (matière première titrée) est introduite dans une fiole de 25 ml. Ajouter 15 ml de méthanol à la solution, bien mélanger, puis ajouter le même solvant au volume, toujours bien mélanger.

**c) Solution à examiner**

-Introduire un volume correspondant à 10 ml du produit HISTAGAN® sirop à 0,01% dans une fiole de 50 ml.

-Ajouter 25 ml de phase mobile.

-Bien agiter.

-Compléter au volume avec le même solvant.

✓ **Formule de calcul de la teneur du principe actif Dexchlorpheniramine maléate****Teneur en dexchlorphéniramine maléate (98,0 à 102,0)**

$$\text{Teneur} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution\ st} \times \frac{Dilution\ e}{Vsirop} + \text{pureté} \times \frac{100}{0.01}$$

**Se :** Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution à examiner.

**Sst :** Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.

**Pst :** Prise d'essai du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard, en g.

**Dilution st :** Dilution de la solution standard, en ml.

**Vsirop :** Volume prélevé du sirop, en ml.

**Pureté :** Pureté du dexchlorphéniramine maléate (matière première titrée), exprimé en %.

- **Norme :** 90 % à 110 %.



**Figure 2.2.** Chromatographe liquide à haute performance (HPLC) utilisé.

#### **3.1.4. Densité**

##### **Définition :**

La densité (ou densité relative) d'un corps est le rapport de sa masse volumique à la masse volumique d'un autre corps pris comme référence [7].

##### **Densimètre :**

Un densimètre électronique est un appareil de laboratoire capable de faire des mesures de densité sur des liquides ou des gaz. Il permet de déterminer rapidement des concentrations quand les tables de conversion densité/concentration existent ou tout simplement connaître le rapport masse/volume d'une substance à une température de référence [8].

#### **3.1.5. Détermination du pH**

La mesure du pH permet de connaître le degré d'acidité d'une solution. La concentration de la solution du PA utilisée pour la détermination du pH à l'aide d'un pH mètre.

- **Mode opératoire**

0,202 g de la poudre de dexchlorphéniramine maléate sont dilués dans 20 ml d'eau distillée.

La lecture se fait par un pH mètre.



**Figure 2.3.** pH mètre utilisé.

#### 4. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE

Dans cette section, les techniques utilisées et les équipements nécessaires pour effectuer le contrôle de qualité physique et chimique des matières premières et des produits finis d'HISTAGAN sont présentés, afin de confirmer leur validité à travers plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives.

##### 4.1. Équipement et matériel utilisés

- ✓ Balance analytique de précision
- ✓ Verrerie (pipettes, burette, éprouvette, barreau, creuset en porcelaine)
- ✓ Étuve
- ✓ Polarimètre
- ✓ Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge
- ✓ Fusion-mètre
- ✓ Potentiomètre
- ✓ Densimètre
- ✓ HPLC
- ✓ CPG

##### 4.2. Contrôle du principe actif « Dexchlorphéniramine maléate »

**Tableau 2.1.** Analyses physicochimique du principe actif Dexchlorphéniramine maléate.

Paramètre	Normes
Aspect	La dexchlorphéniramine maléate se présente sous forme d'une poudre cristalline, blanche ou très blanche.
Solubilité	C'est une substance très soluble dans l'eau, qui se dissout facilement dans l'éthanol à 96 %, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.
Identifications A-Pouvoir rotatoire Spécifique. C- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.	+22 à +23  L'échantillon est placé dans un compartiment d'échantillon où une pression est exercée pour enregistrer les spectres infrarouges. On compare le spectre à celui d'une substance chimique de référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne.

E- Réaction (a) des chlorures.	<p>La dissolution du précipité est aisée, à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent progressivement.</p> <p>Disposer 0,15 g de maléate de dexchlorphéniramine dans un creuset de porcelaine et ajoutez 0,5 g de carbonate de sodium anhydre R. Après avoir chauffé sur une flamme pendant 10 minutes, laisser-le refroidir. Récupérer le reste dans 10 ml de diluant d'acide nitrique R et filtrer. Ajouter 1 ml d'eau R à 1 ml de filtrat. La réaction (a) des chlorures est produite par la solution.</p>
<p>Essais</p> <p>-Aspect de la substance.</p> <p>-pH</p> <p>-Pouvoir rotatoire spécifique.</p> <p>-Perte à la dessiccation (%).</p>	<p>La solution S présente une clarté élevée et n'est pas plus colorée que la solution JB6 de test.</p> <p><b>Solution S :</b> Ajouter 2 g de maléate de dexchlorphéniramine à de l'eau R et combler avec le même solvant à 20 ml.</p> <p><b>La solution étalon JB :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Solution jaune [2,4 ml].</li> <li>-Solution rouge [1,0 ml].</li> <li>-Solution bleue [0,4 ml].</li> <li>-Acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl [6,2 ml].</li> </ul> <p><b>La solution témoin JB6 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Solution étalon JB [5,0 ml].</li> <li>-Acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl [95,0 ml].</li> </ul> <p>Mise en solution de 0,20 g de maléate de dexchlorphéniramine dans 20 ml d'eau pure. Un pH mètre est utilisé pour mesurer le pH.</p> <p>[4,5 à 5,5].</p> <p>+22 à +23 déterminé avec la solution S.</p>
Dosage ( %) : par potentiomètre (par rapport à la substance desséchée).	Dissoudre 0,15 g de maléate de dexchlorphéniramine dans 25 ml d'acide acétique anhydre R. Titrer par l'acide perchlorique 0,1M. Déterminer le point de fin de titrage par potentiomètre 1 ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 19,4 mg de C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> . [98 à 100,5].

### 4.3. Contrôle physico-chimique de l'excipient « Parahydroxybenzoate de méthyle » (Nipagine)

Tableau 2.2. Analyses physicochimique de Nipagine.

Paramètres	Normes
Caractère Aspect Solubilité	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.  On évalue la solubilité de l'excipient en utilisant divers solvants (comme le méthanol, l'éthanol et le chlorure de méthylène), que ce soit très peu soluble dans l'eau ou facilement soluble dans l'éthanol 96 % et le méthanol.
Identification A-Point de fusion.  B-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge .	Déterminé à l'aide d'un fusion-mètre [125 à 128 °C].  On utilise la même technique que pour le principe actif pour le conservateur Nipagine (methylparaben).
Essais -Aspect de la solution.  -Acidité	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6.  <b>Solution S</b> : Dissoudre 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle dans de l'éthanol à 96 % et compléter à 10 ml avec le même solvant. <b>Aspect de la solution</b> : La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6. - 2 ml de solution S, ajouter 3 ml d'éthanol à 96 %, 5 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone et 0,1 ml de solution de vert de bromocrésol.
Dosage (%) : par HPLC	Suivre la même méthode décrite en analyse du principe active.[98 à 102].

### 4.4. Contrôle physique et chimique du produit fini HISTAGAN 0,01 %

Tableau 2.3. Analyses physicochimique du produit fini.

Paramètres	Normes
Aspect	On effectue un test à l'œil nu sur le produit fini afin de repérer sa couleur (un liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre).
Identification du dexchlorphéniramine Maléate par HPLC	Le temps de conservation du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution à étudier est identique à celui de la solution standard.
Essais -pH -Densité  -Volume moyen (ml)	Il doit être compris entre 2,8 et 3,2. La densité a été mesurée à 20°C à l'aide d'un densimètre ou pycnomètre, les normes entrent [1,22 - 1,26]. À vérifier à l'aide d'une éprouvette graduée de 250 ml sur les normes 119 et 131 ml ( $125 \pm 6$ ml).
Dosage	Dosage du principe actif et du conservateur dans le produit fini par HPLC.

## 5. CONTROLE DE L'EAU PURIFIEE

La prise d'échantillon d'eau purifiée s'est déroulée dans des conditions stériles et strictes, en utilisant un flacon doté d'un bouchon. Après avoir été rempli, le flacon est refermé et toutes les informations relatives à l'eau prélevée sont consignées sur le flacon, y compris la date et la quantité. Il faut souligner que le temps entre le prélèvement et l'analyse ne doit pas excéder 8 heures.

**Tableau 2.4.** Analyses physicochimiques de l'eau purifiée.

Paramètres	Normes
Caractères organoleptiques	La vérification de l'eau vise à identifier sa description (l'aspect liquide et sa coloration) ainsi que ses diverses normes (liquide, incolore).
Conductivité ( $\mu\text{S}\cdot\text{Cm}^{-1}$ )	l'eau contient des ions comme le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), le magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), le sodium ( $\text{Na}^+$ ), le potassium ( $\text{K}^+$ ), le bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ), le sulfate ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) et le chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), plus elle est capable de conduire un courant électrique et plus la conductivité mesurée est élevée [9]. <b>Mode opératoire :</b> ✓ Rincer l'électrode de verre à l'eau purifiée.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plonger l'électrode dans l'eau purifiée à analyser.</li> <li>✓ Lire la valeur de conductivité.</li> </ul> <p><b>Norme :</b> La valeur est <math>\leq 4,3 \mu\text{S} / \text{cm}</math> à <math>T= 20 \text{ C}^\circ</math>.</p>
Substances oxydables	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Chauffer à ébullition pendant 5 min 100 ml de l'eau purifiée en vrac ;</li> <li>✓ Ajouter au mélange 10 ml de l'acide sulfurique dilué ;</li> <li>✓ Puis rajouter 0,1 ml de permanganates de potassium 0,02 M.</li> </ul> <p><b>Norme :</b> La solution reste légèrement rose.</p>
Nitrates (ppm)	<p><b>Préparation du témoin :</b> Le témoin contient 4,5 ml d'eau distillée, 0,5 ml de solution à 2 ppm de nitrate, 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l et 0,1 ml de solution de diphénylamine (et on complète à 100 ml avec l'acide sulfurique de 95 % - 97%).</p> <p><b>Préparation de la solution d'essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduire 5ml d'eau purifiée en vrac.</li> <li>-Ajouter 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l, et 0,1 d'une solution de diphénylamine.</li> <li>-Puis ajouter goutte à goutte en agitant 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.</li> <li>-Mettre la solution à essai au bain marie pendant 15 min.</li> </ul> <p><b>Norme :</b> Apparition d'une coloration bleue de l'essai n'est pas plus intense que la solution témoin.</p>

## 6. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

L'objectif est de contrôler le niveau de contamination microbienne et fongique d'un produit non obligatoirement stérile HISTAGAN 0,01% sirop, par la méthode de dénombrement sur plaque gélosique.

**6.1. Equipement et matériels**

- Hotte à flux lumineuse.
- Rampe de filtration.
- Pipettes graduées de 10 ml stérile.
- Boîtes de pétri 55 mm de diamètre.
- Membranes filtrantes stériles diamètre de pores maximum 0,45 µm.
- Solution tampon peptoné au NaCl pH 7 ou solution tampon phosphaté pH 7,2.
- Milieu gélosé TSA (milieu gélose aux peptones de caséine et de soja).
- M- Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et de soja).
- Milieu liquide Mac conkey.
- Etuve réglé à 30-35°C.
- Etuve réglé à 20-25°C.
- Etuve réglé à 42-44°C.
- Bain marie réglé à 100°C.
- Bain marie réglé à 45°C.
- Pipette pasteur ou anse de platine.
- Bec benzène. milieu sabouraud déxtrosé-gélosé.

**Solution A :** Dans une fiole de 1 L dissoudre 5,4 g dihydrogénophosphate de potassium dans de l'eau distillée et compléter au volume avec le même solvant. Ajuster le pH à 3,0 avec l'acide phosphorique.

**6.2. Protocoles opératoires du contrôle microbiologique**

Sont décrits dans le Tableau 2.5, selon les recommandations de la pharmacopée européenne 2014 et 2017.

**Tableau 2.5.** Tests du contrôle microbiologique du sirop HISTAGAN® 0,01 %.

<b>Dénombrement des germes aérobies totaux « DGAT » et des levures et moisissures totales « DLMT »</b>	<b>Recherche d'Escherichia coli</b>
<b>Méthode par filtration sur membrane</b>	
<p style="text-align: center;"><b>L'analyste doit :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Préparer une solution de 10 ml du produit à examiner dans 90 ml de la solution tampon peptonée du chlorure de sodium pH 7 ou</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>L'analyste doit :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Introduire dans la même membrane filtrante stérile 10 ml de la solution A préparée comme décrit dans le</li> </ul>

<p>dans la solution tampon phosphatée pH 7.2 (solution A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agiter jusqu'à homogénéisation complète. D'autres taux de dilutions peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.</li> <li>- Verser dans deux membranes filtrantes stériles 10 ml de la solution A, filtrer et rincer chaque membrane avec 3 fois 100 ml de la solution tampon peptonée au NaCl pH 7 ou de la solution tampon phosphatée pH 7,2</li> <li>- Déposer l'une des membranes des destinées au dénombrement des germes aérobies totaux sur le milieu gélosé TSA et l'autre destinée au dénombrement des levures et moisissures totales à la surface du milieu sabouraud déxtrosé-gélosé,</li> <li>- Incuber la boîte TSA à 30-35°C pendant 3 à 5 jours et la boîte sabouraud déxtrosé-gélosé à 20-25°C pendant 5 à 7 jours.</li> </ul>	<p>dénombrement des (GAT) et (LMT) ou la quantité correspondant à 1 ml de produit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtrer et laver la membrane filtrante stérile avec 3 fois 100 ml de la solution tampon peptonée au NaCl pH 7 ou de la solution tampon phosphatée pH 7,2.</li> <li>- Transférer la membrane dans 100 ml de milieu TSB.</li> <li>- Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18h à 24h.</li> <li>- Agiter le récipient puis transférer 1 ml de son contenu dans 100 ml de milieu liquide de Mac conkey, et incuber à 42-44°C pendant 18 à 48h.</li> <li>- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé de Mac conkey, et incuber à 30- 35°C pendant 18-72h.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Lecture :</b></p> <p>Le nombre de germes aérobies totaux (DGAT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA ; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le (DGAT). Le nombre totale de levures et moisissures (DLMT) est considéré comme égale au nombre d'UFC</p>	<p style="text-align: center;"><b>Lecture :</b></p> <p>La croissance de colonies indique la présence possible d'E. Coli, à confirmer par des essais d'identification.</p> <p>Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.</p>

<p>obtenues avec le milieu sabouraud déxtrosé-gélosé, si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont compatibles dans le (DLMT). Si l'on prévoit que le (DLMT) risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu sabouraud déxtrosé-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé.</p> <p>- Déterminer le nombre d'UFC par gramme de produit.</p>	
---	--

**Témoins négatifs :**

Pour vérifier les conditions opératoires, on doit :

- Effectuer un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant à la préparation à examiner.
- Exposer les boîtes ouvertes de milieu gélosé TSA et milieu sabouraud déxtrosé-gélosé sous hotte à flux laminaire.

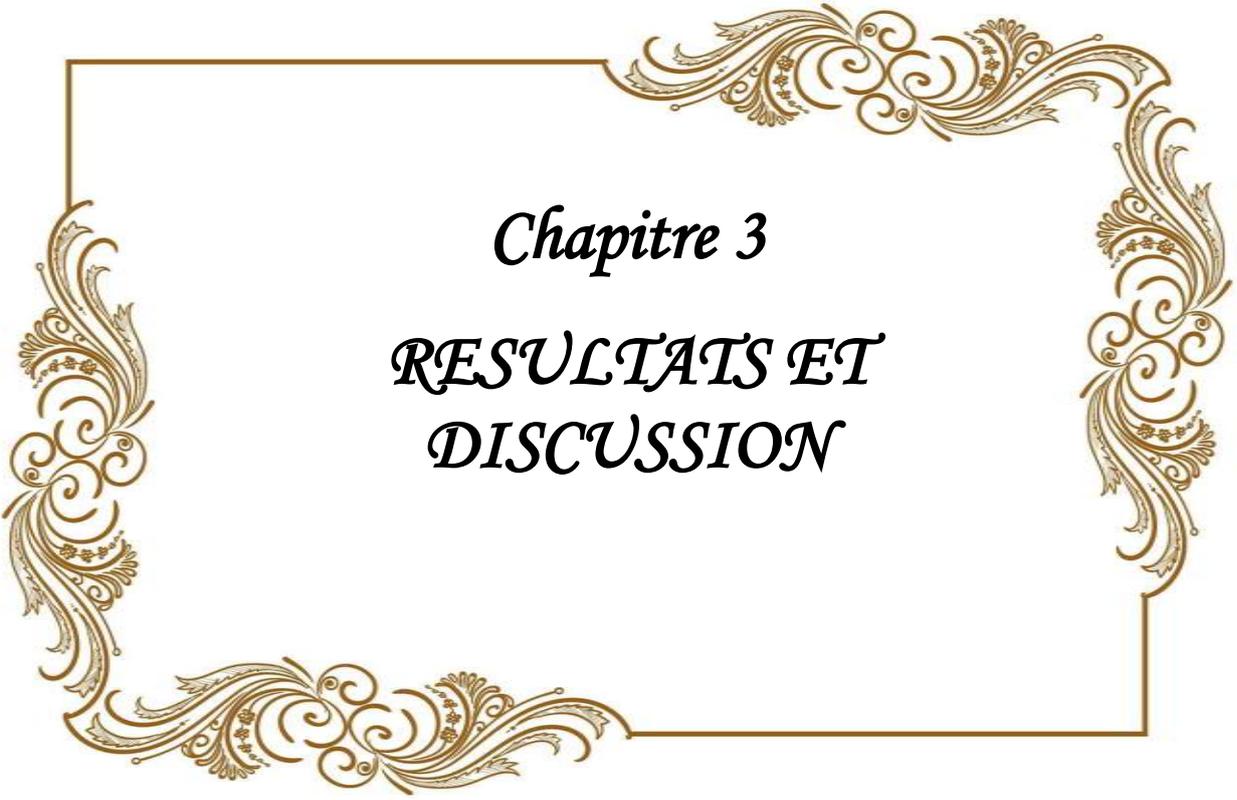
Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non conforme nécessite une investigation

**Norme :**

- Germe aérobies totaux : critère d'acceptation  $\leq 100 \text{ ufc/ml}$  ;
- Levures et moisissures totales : critère d'acceptation  $\leq 10 \text{ ufc/ml}$  ;
- Absence d'*Escherichia coli*/ml

## 7. RÉFÉRENCES

- [1]- Hamoudin, K. B. (2019). Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop "ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg. Mémoire de Master, Université L'arbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi, Algérie.
- [2]- ABABSA. Z. E. (2021). Cours de pharmacie galénique ; université Oum El Bouaghi .
- [3]- Tait, K. D. (2002). Chapitre 79. L'industrie pharmaceutique. *Encycl. Sécurité Santé Au Trav.[En ligne]. Genève: Bureau Internationale du Travail, 4838.*
- [4]- Bidlingmeyer, B. A. (1993). *Practical HPLC methodology and applications*. John Wiley & Sons.
- [5]- Kamboj, A. (2012). Analytical evaluation of herbal drugs. *Drug discovery research in pharmacognosy, 3*, 23-55.
- [6]- Alain, M. M. M., Israël, M. L., & René, M. S. (2007). Improving the nutritional quality of cowpea and bambara bean flours for use in infant feeding. *Pak. J. Nutr, 6(6)*, 660-664.
- [7]- (n. d). Densimetre électronique. Retrieved. (2023). [www.lyrfac.com/soutiens/knbase/pdf/densimetre%20electronique.pdf](http://www.lyrfac.com/soutiens/knbase/pdf/densimetre%20electronique.pdf).
- [8]- Ben, S. Study of the separation of fluoroquinolones using HPLC: Application to the study of their degradation by gamma radiation.
- [9]- Cré Laurentides. (2023). Fiche conductivité Disponible a l'adresse : [http://crelaurentides.org/wpcontent/uploads/2021/10/fiche\\_conductivite.pdf](http://crelaurentides.org/wpcontent/uploads/2021/10/fiche_conductivite.pdf).



*Chapitre 3*

**RESULTATS ET  
DISCUSSION**

## Chapitre 3

## RESULTATS ET DISCUSSIONS

## 1. INTRODUCTION

Le contrôle qualité de l'HISTAGAN® 0,01% réalisé au niveau de l'unité SAIDAL Constantine site 2, comporte un contrôle physico-chimique et microbiologique des matières premières et du produit fini. Au cours de ce chapitre, nous présenterons les résultats des divers tests physicochimiques et microbiologiques réalisés dans notre étude, et nous les interpréterons en les comparant avec les normes requises par le dossier technique de notre produit HISTAGAN® 0,01% ainsi que celles de la pharmacopée européenne.

## 2. RESULTATS DU CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DES MATIERES PREMIERES

## 2.1. Principe actif (dexchlorphéniramine de maléate)

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique du principe actif Dexchlorphéniraminemaléate sont présentés dans le tableau 3.1. suivant :

**Tableau 3.1.** Analyse physicochimique du principe actif Dexchlorphéniramine maléate.

Paramètre	Normes	Résultats
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.	Conforme
Identifications		
A- Pouvoir rotatoire Spécifique.	+22 à +23	Conforme
C- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.	Identique au spectre de référence du dexchlorphéniramine maléate SCR.	Conforme
E- Réaction (a) des chlorures.	Le précipité se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement .	Conforme
Essais		
-Aspect de la substance.		Conforme

<p><b>-pH</b></p> <p><b>-Pouvoir rotatoire spécifique.</b></p> <p><b>-Perte à la dessiccation (%)</b></p>	<p>La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6.</p> <p>4,5 à 5,5</p> <p>+22 à +23</p> <p>≤0,5</p>	<p>4.6</p> <p>+22,1</p> <p>0,007</p>
<p><b>Dosage ( %) : par potentiomètre (par rapport à la substance desséchée).</b></p>	<p>98,0 à 100,5</p>	<p>99,43</p>

### Discussion :

D'après les résultats

- L'analyse du principe actif dexchlorphéniramine maléate a donné des résultats conformes aux normes de la pharmacopée européenne 2017.
- Grâce à l'étude de la solubilité, nous pouvons déduire la pureté du PA testé.
- La mesure du pH du principe actif, pH = 4,6, indique que les ions H<sup>+</sup> sont disponibles en solution, ce qui permet de fournir des ions H<sup>+</sup> à une base.
- L'avantage d'évaluer la perte à la dessiccation, qui a été conforme (0,007%), est de comprendre comment l'eau libre présente dans la matière est éliminée sans affecter sa composition.
- Le résultat de la mesure du pouvoir rotatoire est de +22,1, ce qui confirme l'état de pureté chimique de notre échantillon, ainsi que la pureté isométrique (isomère actif) qui soutient l'activité pharmacochimique de la molécule.
- Le dosage du PA permet de vérifier la quantité et la qualité du PA, conformément aux pharmacopées européennes, afin d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

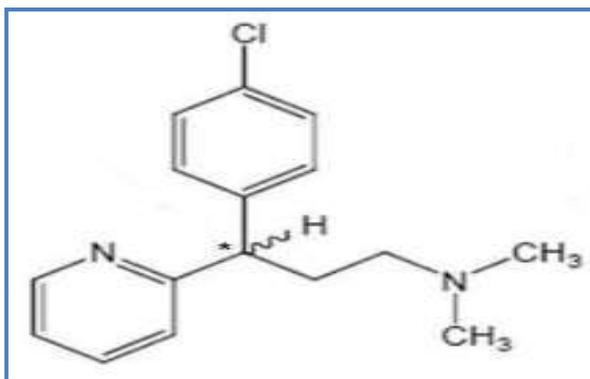


Figure 3.1. Carbone asymétrique (C) du principe actif Dexchlorphéniramine maléate.

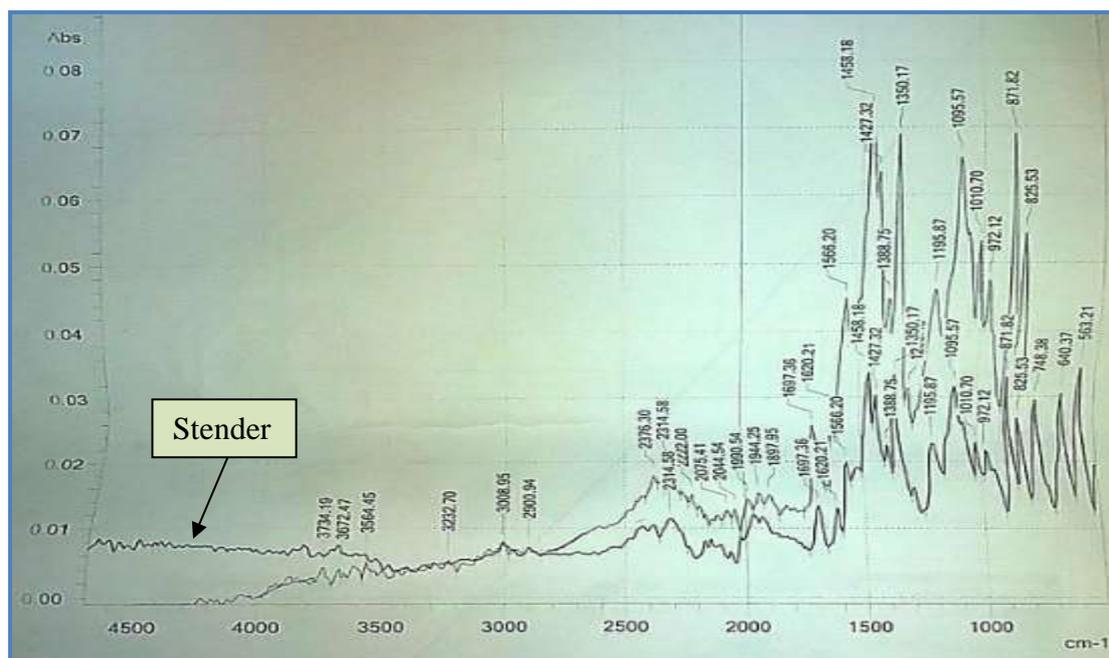


Figure 3.2. Spectres infrarouge de Dexchlorphéniramine maléate et de référence.

### 2.2. Résultats du contrôle de l'excipient Nipagine

Le tableau suivant résume tous les résultats des analyses physico-chimiques de l'excipient :

Tableau 3.2. Résultats du contrôle du parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine).

Paramètres	Normes	Résultats
Caractère 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		
A-Point de fusion.	125 à 128	125,7
B-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge .	Le spectre obtenu est identique à celui du parahydroxybenzoate de méthyle SCR.	Conforme
Essais		
-Aspect de la solution.	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6.	Conforme
-Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1M.	Conforme
Dosage (%) : par HPLC	98,0 à 102,0	101,5

### Discussion :

D'après les résultats

- Les propriétés macroscopiques, telles que l'apparence et la solubilité de l'excipient, sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne et confirment la pureté de chaque substance étudiée.
- Le tableau 3.2 indique que les températures à laquelle le parahydroxybenzoate de méthyle passe de l'état solide à l'état liquide (c'est-à-dire la température de début de fusion) sont respectivement [125° - 128°], ce qui indique que le parahydroxybenzoate de méthyle est pur.
- Selon la spectrophotométrie infrarouge, il est observé que les spectres associés à chaque substance ont des propriétés similaires à celles des substances chimiques de référence SCR en question.
- L'indicateur ne requiert pas plus de 0,1 ml de NaOH 0,1 M pour être viré, ce qui permet de déterminer l'acidité et de confirmer la pureté.

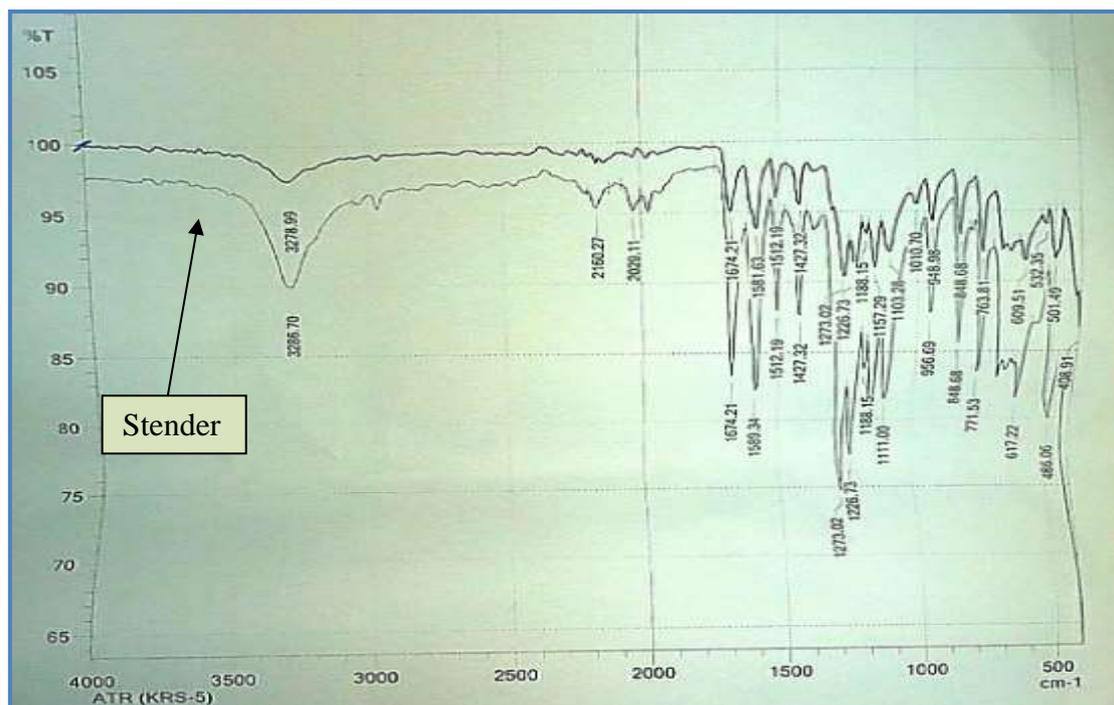


Figure 3.3. Spectres infrarouge de l’excipient Nipagine et de référence.

2.3. Résultats du contrôle d’eau purifiée

Tableau 3.3. Résultats physicochimiques de l’eau purifiée.

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères organoleptiques	Limpide et incolore.	Conforme
Conductivité ( $\mu\text{S}\cdot\text{Cm}^{-1}$ )	$\leq 3,6$ à $10^{\circ}\text{C}$	1,5 à $20,6^{\circ}\text{C}$
	$\leq 4,3$ à $20^{\circ}\text{C}$	1,1 à $20,4^{\circ}\text{C}$
	$\leq 5,1$ à $25^{\circ}\text{C}$	1,2 à $20,3^{\circ}\text{C}$
		1,1 à $20,6^{\circ}\text{C}$
		2,6 à $20,6^{\circ}\text{C}$
Substances oxydables	Solution légèrement rosée.	Conforme
Nitrates (ppm)	$\leq 0,2$	Conforme

Discussion :

D’après les résultats

- Selon les analyses physicochimiques présentées dans le tableau 3.3 ci-dessus, il est démontré que notre eau purifiée est de qualité supérieure pour servir de solvant et de diluant à notre sirop.

- Les valeurs de pH et de conductivité ont été respectées, et la couleur de notre eau a été légèrement rose après l'ajout des permanganates de potassium, ce qui démontre que la concentration des substances oxydantes dans notre eau est conforme aux normes.
- La présence d'une coloration bleue dans l'essai n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin, ce qui démontre que la concentration des nitrates dans notre eau respecte les normes requises par la pharmacopée européenne.

### 3. RÉSULTATS PHYSICOCHIMIQUES DU PRODUIT FINI HISTAGAN ® 0,01%

Les résultats des paramètres physicochimiques et organoleptiques du produit fini sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 3.4.** Résultats des paramètres physicochimiques et organoleptiques du produit fini.

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Liquide limpide, sirupeux et Légèrement jaunâtre	Conforme
Identification du dexchlorphéniramine Maléate par HPLC	Le temps de conservation du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution à étudier est identique à celui de la solution standard.	Conforme
Essais -pH	2,8 à 3,2	3,02
-Densité	1,22 à 1,26	1,24
-Volume moyen (ml)	125 ± 6	125,75
Dosage du principe actif : par HPLC (%) .	90 à 110	96,39
Dosage des conservateurs : par HPLC (g/100 ml) .	0,108 à 0,132	0,115

#### Discussion :

D'après les résultats :

- En observant visuellement le sirop de HISTAGAN 0,01 %, on a constaté que ce liquide est limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre. Ces résultats correspondent aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne, ce qui confirme que le sirop de HISTAGAN 0,01 % testé est conforme.
- Le pH de la solution de l'HISTAGAN est évalué avec un pH mètre. Le pH atteint est de 3,02. Il est conclu que le pH mesuré respecte les normes.

- Grâce à un densimètre, il est possible de mesurer la densité de la solution de HISTAGAN à 0,01%. La valeur obtenue est de 1,24 g/cm<sup>3</sup>. La valeur de densité mesurée correspond à la plage de spécification.
- L'intervalle de rétention du dexchlorphéniramine Maléate dans la solution à étudier est identique à celui de la solution standard, ce qui nous a permis de déterminer notre PA.

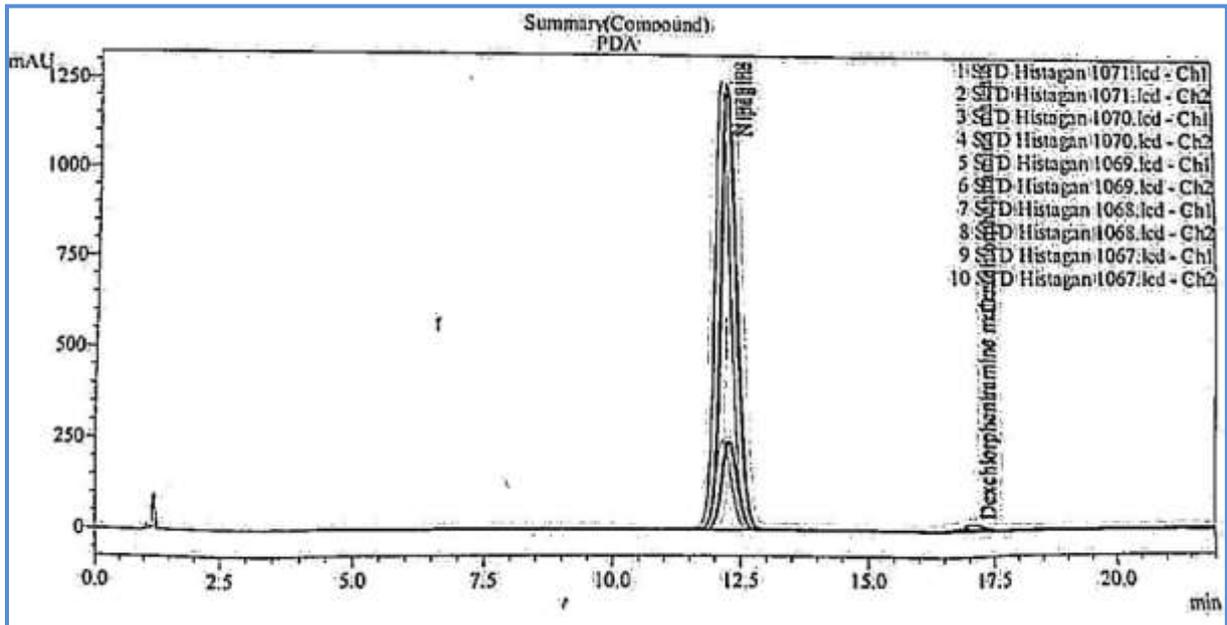


Figure 3.4. Chromatogramme du dexchlorphéniramine maléate et parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) (standards).

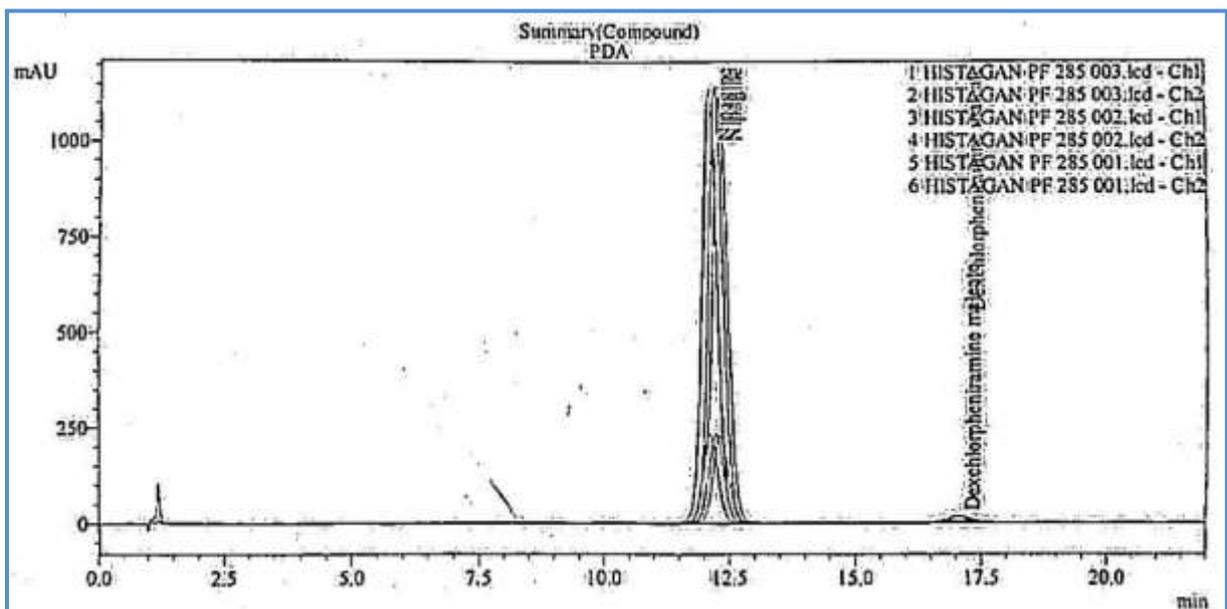


Figure 3.5. Chromatogramme du Dexchlorphéniramine maléate et du Parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) (essais).

**Interprétation**

Les temps de rétention des standards (matières premières de référence) du principe actif (PA) "dexchlorphéniraminemaléate" et du conservateur Parahydroxybenzoate de méthyle (NIPAGINE) sont illustrés par le chromatogramme des figures 3.4 et 3.5. De plus, les chromatogrammes illustrent les temps de rétention des deux composants dans notre produit fini, l'HISTAGAN ® 0,01%.

Selon ces deux chromatogrammes, il est observé que les deux composants ont le même temps de rétention, qui est de 12 minutes. Par conséquent, la comparaison des chromatogrammes des deux figures confirme l'identification et le dosage du PA et du conservateur dans notre produit fini.

<< PDA >>							
ID#1 Compound Name: Dexchlorpheniramine maleate							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
HISTAGAN PF 285 003 k 4		30	17.006	567964	17142	95.7479	6.643
HISTAGAN PF 285 002 k 4		30	17.095	562695	16750	94.8596	6.562
HISTAGAN PF 285 001 k 4		30	16.975	561413	16802	94.6436	6.756
Average			17.025	564024	16898	95.0837	6.654
%RSD			0.365	0.616	1.261	0.616	1.470
Tailing Factor(10%)		Channel					
	1.092	Ch1 Absorbance					
	1.092	Ch1 Absorbance					
	1.107	Ch1 Absorbance					
	1.097						
	0.793						
ID#2 Compound Name: Nipagine							
Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
HISTAGAN PF 285 003 k 4		30	12.234	24084056	1147298	0.1107	--
HISTAGAN PF 285 002 k 4		30	12.311	24073653	1118665	0.1106	2.000
HISTAGAN PF 285 001 k 4		30	12.108	24074720	1141176	0.1106	4.967
Average			12.217	24077476	1135713	0.1106	3.484
%RSD			0.837	0.024	1.328	0.024	60.222
Tailing Factor(10%)		Channel					
	1.078	Ch2 Absorbance					
	1.069	Ch2 Absorbance					
	1.071	Ch2 Absorbance					
	1.073						
	0.441						

**Figure 3.6.** Résultats des temps de rétentions et les aires des pics pour le principe actif dexchlorphéniramine maléate (examiné) et le conservateur Nipagine (examiné) lors des dosages par HPLC.

<< PDA >>								
ID#1 Compound Name: Dexchlorpheniramine maleate	Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan 1071.lcd	2		30	17.001	590933	17865	99.6200	6.718
STD Histagan 1070.lcd	2		30	17.040	575815	17468	99.6200	6.630
STD Histagan 1069.lcd	2		30	17.063	596500	17725	99.6200	6.543
STD Histagan 1068.lcd	2		30	17.059	587648	17582	99.6200	6.574
STD Histagan 1067.lcd	2		30	17.084	588451	17623	99.6200	6.555
Average				17.049	587869	17653	99.6200	6.604
%RSD				0.184	1.289	0.852	0.000	1.086
Tailing Factor(10%)		Channel						
	1.106	Ch1 Absorbance						
	1.096	Ch1 Absorbance						
	1.111	Ch1 Absorbance						
	1.092	Ch1 Absorbance						
	1.088	Ch1 Absorbance						
	1.098							
	0.877							
ID#2 Compound Name: Nipagine	Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan 1071.lcd	2		30	12.164	26527969	1250306	0.1219	--
STD Histagan 1070.lcd	2		30	12.255	26524891	1243645	0.1219	2.565
STD Histagan 1069.lcd	2		30	12.285	26534013	1235206	0.1219	3.851
STD Histagan 1068.lcd	2		30	12.279	26545743	1240465	0.1219	4.454
STD Histagan 1067.lcd	2		30	12.302	26564046	1234235	0.1219	2.461
Average				12.257	26539332	1240771	0.1219	3.333
%RSD				0.448	0.060	0.530	0.000	29.381
Tailing Factor(10%)		Channel						
	1.079	Ch2 Absorbance						
	1.078	Ch2 Absorbance						
	1.075	Ch2 Absorbance						
	1.078	Ch2 Absorbance						
	1.075	Ch2 Absorbance						
	1.077							
	0.194							

Figure 3.7. Résultats des temps de rétentions et surface des pics pour le principe actif dexchlorphéniramine maléate (standard) et le conservateur Nipagine (standard) lors des dosages par HPLC.

### 3.1. Principe actif

Le diagramme chromatographique de l'échantillon « Dexchlorpheniramine maléate » révèle que les trois pics des trois essais présentent un temps de rétention (Tr) pratiquement équivalent, variant entre [17,006 – 17,095 – 16,975], ainsi que pour leurs dimensions.

Même remarque pour le chromatogramme de Dexchlorpheniramine maléate standard [Tr(min) : 17,001 – 17,040 et 17,063].

Tableau 3.5. Calcul de la teneur de Dexchlorpheniramine maléate en mg/100 ml.

	Numéro d'essai	Soxe	Soxs	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat
Oxéladine citrate échantillon	1	567964		99,62 %	30 mg	17,006	95,0837
	2	562695				17,095	
	3	561413				16,975	
		Moy = 564024					
Oxéladine citrate	1		590933			17,001	
	2		575815			17,040	
	3		596500			17,063	
	4		587648			17,059	

<b>Standard</b>	5		588451			17,084	
			Moy = 587869				

Nous avons obtenu un pourcentage de 95,0837 % du principe actif qui se situe dans l'intervalle de la norme exigée (90 % à 110 %), ce qui signifie que notre sirop est correctement dosé en son sein.

### 3.2. Nipagine

On remarque que Les 3 pics des 3 essais relatifs à l'échantillon Nipagine sont superposables, avec des temps de rétentions très proches. Ainsi que pour leurs tailles. Cela signifie la conformité de ce conservateur « Nipagine », confirmé avec le calcul :

**Tableau 3.6.** Calcul de la teneur de Nipagine.

	N° d'essai	Soxe	Soxs	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résult.
<b>Nipagine échantillon</b>	1	2408456		95,083 7 %	30 mg	12,234	0,1219
	2	24073653				12,311	
	3	24074720				12,108	
		Moy = 24077476					
<b>Nipagine standard</b>	1		26527969			12,164	
	2		26524891			12,255	
	3		26534013			12,285	
	4		26545743			12,279	
	5		26564046			12,302	
			Moy = 26539332				12,257

Selon le dossier pharmaceutique, l'intervalle d'acceptation varie de [0,108 à 0,132] mg/ml, ce qui signifie que le résultat obtenu est en accord avec les normes.

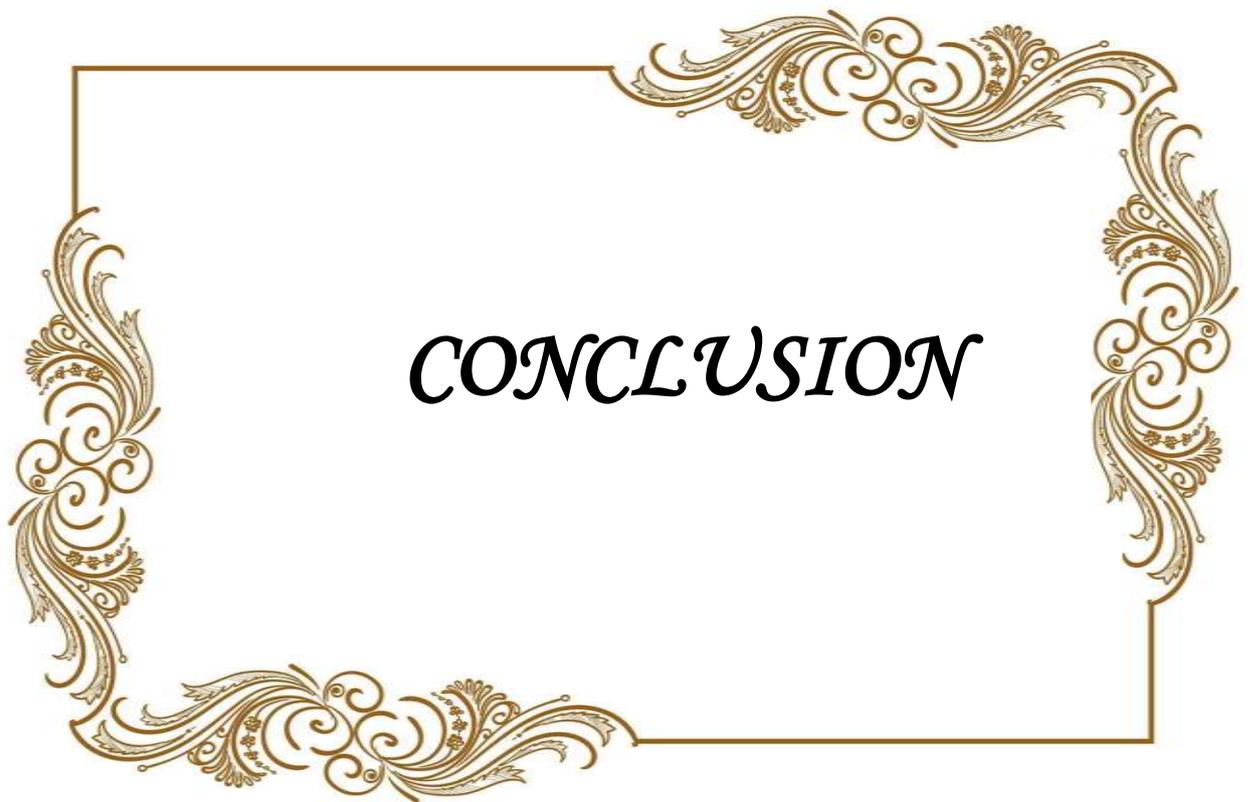
Donc le dosage du conservateur est conforme.

## 4. RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE DU PRODUIT FINI HISTAGAN® 0,01%

Les résultats du contrôle microbiologique du produit fini « HISTAGAN® 0,01% » sont représentés dans le tableau 3.7 :

**Tableau 3.7.** Résultats du contrôle microbiologique du produit fini.

Test	Normes de la Pharmacopée européenne 2014 et 2017		Résultat
Dénombrement des germes Viables totaux (DGMT) UFC/g ou UFC/ml	Critères d'acceptation de la qualité Microbiologique d'une forme non obligatoirement Stérile	$\leq 100 \text{ ufc/ml}$	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totale (DMLT). UFC/g ou UFC/ml.		$\leq 10 \text{ ufc/ml}$	Conforme
Recherche des Escherichia coli	Absence		Conforme



***CONCLUSION***

## CONCLUSION

### CONCLUSION

Les antihistaminiques sont des médicaments capables de s'opposer aux effets de l'histamine, le médiateur le plus connu en allergologie.

Ce travail est effectué au niveau du site de production des solutions buvables de « SAIDAL», site de Constantine, il est porté sur le procédé de fabrication du sirop l'HISTAGAN 0,01 % ainsi que les contrôles physicochimiques et microbiologiques de sa qualité.

Les valeurs obtenues de pH et de densité sont les deux dans les intervalles de tolérance mentionnés dans le dossier technique de notre sirop.

L'identification et le dosage du principe actif ainsi que le conservateur via HPLC ont donné des résultats conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

Tous les résultats du contrôle physicochimique et microbiologique sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> édition.



*CONCLUSION  
GÉNÉRALE*

## CONCLUSION GÉNÉRALE

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce mémoire de master représente l'aboutissement d'un travail intensif mené à la fois dans les laboratoires pédagogiques et de recherche de l'Université 8 Mai 1945 Guelma ainsi que dans l'usine pharmaceutique SAIDAL. Notre projet a été structuré en deux parties principales, chacune apportant des contributions significatives à notre domaine d'étude.

Dans la première partie de notre projet, nous avons mené une étude des complexes d'inclusion des antidiabétiques gliclazide et glibenclamide avec la  $\beta$ -cyclodextrine et l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine. Cette recherche, réalisée dans les laboratoires de notre université, a bénéficié des infrastructures et des connaissances techniques nécessaires pour mener à bien nos expérimentations. Nous avons examiné l'effet du solvant, la stœchiométrie des complexes et les constantes de stabilité, ce qui nous a permis de mieux comprendre les interactions entre ces molécules. Les résultats obtenus offrent des perspectives prometteuses pour l'amélioration de leur formulation pharmaceutique, en augmentant leur solubilité et leur biodisponibilité.

La deuxième partie de notre mémoire a été consacrée au suivi du contrôle de qualité au sein de l'usine pharmaceutique SAIDAL. Cette expérience nous a permis de mettre en pratique les connaissances acquises en laboratoire dans un environnement industriel réel. Nous avons participé activement aux processus de fabrication et de contrôle de qualité de l'antihistaminique Histagan, ce qui nous a permis de développer un savoir-faire pratique et une maîtrise des techniques de contrôle qualité essentielles dans l'industrie pharmaceutique. L'intégration de la théorie à la pratique a renforcé notre compréhension des exigences réglementaires et des standards de qualité nécessaires pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

Ce projet de fin d'études nous a offert une opportunité unique de combiner des travaux de recherche fondamentaux avec une expérience pratique en industrie. Les compétences acquises, tant théoriques que pratiques, ont enrichi notre formation et nous ont préparés à relever les défis futurs dans le domaine pharmaceutique. En conclusion, ce mémoire reflète non seulement notre engagement et notre travail acharné, mais aussi la valeur ajoutée de la synergie entre la recherche académique et l'application industrielle. Nous espérons que nos contributions pourront servir de base pour des recherches futures et des améliorations continues dans le domaine des antidiabétiques et de la qualité pharmaceutique.