

LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE  
MINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUP2RIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



*Université M'Hamed Bougara-Boumerdes  
Faculté des sciences de l'ingénieur*

*Département de génie des procédés organiques*

*Projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme Master 2*

*Option : génie des procédés organiques et macromoléculaire*

*Thème*

*Contrôle de qualité physico-chimique de  
Bronchocalme adulte 0.2% sirop*

*Réalisé par : Baaziz Salima*

*Promoteur : Mr Hachemi .M*

*Année universitaire 2016-2017*

## *Dedicace*

*je dédie le fruit de mon travail à:*

*toute personne chère à mon coeur :*

*mon père, ma mère, mon mari, mes frères Mayssara  
en tête , mes sœurs Hanen et Samira , mes  
meilleure amies Djamilia et Naima.*

*toute personne qui me souhaite le bonheur dans  
cette vie.*

*Sasima*



## *REMERCIEMENTS*

Je tiens tout d'abord à remercier le bon Dieu ALLAH qui m'a donné la force et les moyens pour continuer et accomplir mes études.

Je tiens à remercier aussi, mon mari qui m'a beaucoup aidé et encouragé pour la réalisation de ce projet.

Je tiens également à remercier en particulier mon père et ma mère qui m'ont soutenu tout le long de mes études.

Mes sincères remerciements à mon promoteur  
Mr HACHEMI MESSAOUD  
qui a assuré l'encadrement de ce travail.

Et toute l'équipe du laboratoire physico-chimique de l'entreprise (LGPA), et particulièrement à

Mme HAMMOUCHE, Mme DJAZIA et Mlle MERIEM.

J'adresse mes remerciements aussi à toutes les personnes qui m'ont aidé de loin ou de près, qui m'ont conseillé et accompagné dans la réalisation de ce projet de fin d'étude (Mes sœurs, Mes frères ma belle famille et mes amis)

Je remercie aussi les membres de jury d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie tous mes enseignants

Merci

## Sommaire

Introduction générale .....	2	
Chapitre I : présentation de lieu de stage.....	3	
I-1 description et présentation de LGPA.....	3	
I-2 Historique de LGPA.....	3	
I-3 Activités de LGPA.....	4	
I-4 Mission et objectifs .....	5	
I-5 les principes fondamentaux.....	6	
I-6 ses levier stratégiques .....	6	
I-7 Organisation de LGPA .....	7	
I-8 Les produits fabriquer par LGPA.....	8	
Chapitre II : Généralités sur les médicaments.....	9	
II-1 Définition du médicament.....	9	
a-Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) .....	9	
b-Selon le code de la santé publique (CSP) .....	9	
c-En générale .....	9	
II-2- composition d'un médicament.....	9	
II-2-1 Définition du principe actif .....	9	
II-2-2 Définition des excipients.....	10	
II-3- origine du médicament. ....	11	
3-1 Origine végétale .....	11	3-2
Origine animale .....	11	
3-3 Origine microbiologique.....	12	
3-4 Origine minérale .....	12	
3-5 Origine synthétique.....	12	
Origine biotechnologique.....	12	
II-4 Types et catégories des médicaments. ....	13	
II-5 les formes pharmaceutiques des médicaments .....	13	
Les formes solides. ....	13	
Les formes liquides .....	14	
Les formes semi liquide.....	15	
II-6 Fabrication et productions des médicaments .....	16	
1) Ingrédient de base.....	16	
2) Pesée et mélange.....	16	

3) Forme définitive du médicament .....	16
4) Conditionnement primaires.....	17
5) Conditionnement secondaires.....	17
6) Mise en palette.....	18
II -7 Le médicament et la santé .....	18
7-1 La santé .....	18
7-2 Le médicament un moyen efficace de lutte contre les affections ....	18
7-3 Quels problèmes posent les médicaments.....	19
II-8 les différents stades du contrôle de qualité.....	20
8-1 Notion générale de la qualité .....	20
8-1-1 quelque caractéristique du bon médicament .....	21
8-1-2 préoccupation de la qualité .....	22
8-2 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	23
8-3 les contrôles pos-commercialisation .....	25
8-3-1 les contrôles administratif et technique .....	25
8-3-2 la pharmacovigilance .....	27
8-4 le contrôle de qualité et la fabrication des médicaments .....	28
8-4-1 principes généraux des contrôles de qualité .....	28
8-4-2 la bonne pratique de fabrication (BPF) .....	29
8-4-3 la procédure d'analyse .....	32
II-9 les médicaments antitussifs .....	34
9-1 rappels physiologique .....	34
9-2 Bronchocalme adulte 0.2% sirop .....	35
9-2-1 description .....	35
9-2-2 composition .....	35
9-2-2-1 le dextrométhorphane bromhydrate .....	36
9-2-2-2 parahydroxybenzoat de méthyle sodé et parahydroxybenzoat de méthyle sodé.....	37
9-2-2-3 arôme caramel et arôme framboise .....	38
9-2-2-4 eau purifiée .....	39
9-2-2-5 le saccharose.....	40
9-2-2-6 carboxyméthyle cellulose .....	41
9-2-2-7 glycérol .....	41
9-2-3 Procédure de fabrication de Bronchocalme adulte 0.2%.....	42

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE .....	49
I-contrôle de qualité physico-chimique de la matière première Saccharose.....	49
I-1Introduction.....	49
I-2 Les contrôles physico-chimique.....	50
2-1Caractere.....	50
2-2 la Perte a la dessiccation .....	51
2-3La solubilité.....	53
2-3-1 dans l'eau.....	54
2-3-2dans l'éthanol 96%.....	55
2-3-3-dans l'éthanol anhydre .....	55
2-4 Contrôle de conductivité .....	57
2-5 Examen de sucre réducteur .....	59
I-3Conclusion.....	60
II-contrôle physico-chimique de produit fini Bronchocalme adulte 0.2%....	61
II-1Introduction.....	61
II-2 Les teste physique .....	61
2-1 L'aspect de sirop .....	61
2-2 Volume moyen. ....	62
2-3 L'indice de réfection .....	63
2-4 PH à 25 °C .....	64
2-5 Densité relative à 20 °C .....	65
2-6 Identification et dosage de principe actif, de parahydroxybenzoat de méthyle sodé, parahydroxybenzoat de propyle sodé par HPLC.....	67
2-6-1 Préparation des solutions .....	67
A) La phase mobile .....	67
B) Solution à examiner .....	68
C) Solutions témoins (T1 T2 T3 ) .....	68
2-6-2 Comment marche l'HPLC .....	69
2-6-3 Injection et affichage des résultats .....	71

A- Les graphes d'identification de dextrométhorphane bromhydrate et des parabènes (POB méthyle et POB propyle).....	71
A-1 graphe de dextrométhorphane bromhydrate .....	71
A-2 graphe de POB propyle .....	72
A-2' graphe de POB méthyle .....	73

B- l'affichage des tableaux des résultats de dosage de dextrométhorphane et les parabenes .....	74
B-1 de dextromethorphane .....	74
B-2 de POB propyle .....	74
B-2' de POB méthyle .....	75
B-3 explication des tableaux .....	75
2-6-3 Calcule et résultats finaux .....	76
2-6-4 Discussion .....	78
II -3 Conclusion.....	79

Conclusion générale.....	80
--------------------------	----

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Nomenclatures

Résumé

## Partie théorique :

---

- ❖ Introduction générale.
- ❖ Présentation de lieu de stage.
- ❖ Généralité sur les médicaments.
- ❖ Notion générale sur le contrôle de Qualité.
- ❖ Bronchocalme adulte 0.2% sirop.



### ❖ Introduction générale

Un médicament est une substance ou composition ayant des propriétés thérapeutiques ou prophylactiques consacrées à soigner, à soulager ou à prévenir des maladies humaines ou animales.

L'industrie pharmaceutique, doit élaborer leurs productions dans des circonstances garantissant leur sécurité et leur qualité, et de les répandre mondialement où ils peuvent contribuer à la santé des êtres humains.

L'assurance de la qualité apposée à la conception des médicaments et assurant particulièrement la bonne coordination des activités de production et de contrôle est indispensable, pour que le consommateur reçoive des médicaments approuvables aux normes. De ce fait, le rôle des laboratoires de contrôle de la qualité est de valider, par des essais adéquats, que les médicaments concordent aux normes de qualité demandées, le rôle des bons procédés de fabrication est d'acheminer des produits pharmaceutiques.

La fiabilité de la qualité des médicaments et de leur concordance aux revendications légitimes est un point essentiel pour leur productivité pharmaceutique.

Ces conditions complémentaires (Qualité, Efficacité et Assurance) peuvent durement être séparées et éclairent la qualité, au sens large du terme.

Des contrôles sont destinés à des matières variées tel que : les matières premières entrant dans l'ensemble du produit, le produit en cours de fabrication, produit fini...etc.

Ces examens doivent être vérifiés ou appropriés aux normes qui sont évoquées dans les pharmacopées.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à accomplir ce travail de fin d'étude qui est réalisé au laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique à l'entreprise Laboratoire Groupement Pharmaceutique Algérien (LGPA)

Dans le but d'élargir nos connaissances dans le domaine d'industrie pharmaceutique et acquérir une méthode de travail en passant de la théorie à la pratique en effectuant un contrôle physico-chimique de produit fini Bronchocalme adulte 0.2% (sirop) et la matière première saccharose.

## **CHAPITRE I : PRESENTATION DE LIEU DE STAGE**

### **I-1 : Description Et Présentation de LGPA.**

**L** : Laboratoire.

**G** : Groupement.

**P** : Pharmaceutique.

**A** : Algérien.

LGPA : Laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la production, le conditionnement, l'importation, la distribution et la promotion des produits pharmaceutiques.

### **I-2- Historique de LGPA :**

L'activité de LGPA débuta en 1997, par la représentation de laboratoires de renommée internationale, l'importation de leurs produits et leur mise sur le marché national.

En 2000, conformément à son plan de développement, LGPA entama la réalisation d'une unité de production à Réghaia avec une ligne de fabrication dédiée aux formes liquides, dont les premiers flacons furent mis sur le marché en 2005.

Continuant sur la lancée de l'investissement par l'acquisition en 2004 d'équipements dédiés au conditionnement des formes sèches, la ténacité étant l'une des valeurs du Laboratoire LGPA, celui-ci persévère dans l'investissement, et acquiert en 2007 une ligne de fabrication dédiée aux formes topiques.

Le projet d'une ligne complète de fabrication de forme sèche a été retenu par le conseil d'administration, et sa réalisation est en cours pour un lancement de production prévu le premier semestre

Depuis une soixantaine d'années la famille Boukari n'a cessé d'investir dans plusieurs domaines de la vie économique du pays par la création de manufactures.

L'esprit d'initiative, la fibre industrielle et les valeurs de rigueur compatible avec le domaine de la santé, la famille Boukari s'engagea dans la branche pharmaceutique dès son ouverture au secteur privé, en créant l'entité, Laboratoire Groupement Pharmaceutique Algérien (LGPA), et confia la direction générale à Monsieur Nour Eddine Boukari, pharmacien, diplômé de la faculté d'Alger.[6]

### **I-3 : Activités :**

I-3-1 : LGPA intervient principalement dans sept domaines thérapeutiques :

- Dermatologie.
- Gastroentérologie.
- Hématologie.
- Pédiatrie.
- Pneumologie.
- Psychiatrie.
- Urologie.

### **I-3-2 : Production :**

Opérationnelle depuis 2003, LGPA dispose de trois ateliers de fabrication :

Atelier Forme Liquide: Dédié à la fabrication en « Full Process » des formes liquides ( Flacons de 30 à 500 ml en solutions, sirops, suspensions buvables).

Atelier Forme Topique Dédié à la fabrication en « Full Process » des formes topiques (tubes de 10 à 120 g en Crèmes, Gels, pommades).

Atelier Forme Sèche Dédié au conditionnement des formes sèches / – Gélules, Comprimés, Comprimés pelliculés, Dragées.

### **I-3-3 : Projet en cours:**

Une ligne complète de fabrication de forme sèche est en cours de réalisation, et sera opérationnelle le premier semestre 2017.

En plus de nos produits, nous façonnons et exploitons sous licence des produits de différents laboratoires tels que: MAYOLI SPINDLER, CHIESI, ELAIA PHARM, STERIPHARMA.

### **I-3-4 : Importation :**

Depuis 1997, LGPA représente des laboratoires de renommée internationale, et assure l'importation de leurs produits et leur mise sur le marché national, conformément au cahier

des conditions techniques de mise sur le marché des produits pharmaceutiques importés et destinés à la médecine humaine du Ministère De La Santé (MSP) et, aux exigences de contrôle du Laboratoire National de contrôle des produits Pharmaceutiques (LNCPP).

### **I-3 -5 : Distribution :**

LGPA assure la distribution des produits auprès des Grossistes, des cliniques privées, des organismes publics (hôpitaux, polycliniques, EHS), les mutuelles et hôpitaux du ministère de la défense nationale, la police nationale, et les Caisses Nationales Assurances Sociales.

Leurs principaux laboratoires partenaires sont : ROCHE, BOUCHARA RECORDATI, MAYOLI SPINDLER, GUERBET, TRENKA /AFRICPHAR, EREMPHARMA. SIG

### **I-4 : Mission et objectif :**

Faire Plus, Se Sentir Mieux et de vivre plus longtemps.

La mission du laboratoire LGPA est d'améliorer la qualité de vie pour que chaque être humain soit plus actif, se sente mieux et vive plus longtemps.

Toutes les actions et les décisions de l'entreprise sont guidées par ses valeurs :

- Placer le patient au cœur des priorités.
- S'engager en faveur de la transparence.
- Démontrer la plus haute intégrité dans ses pratiques.
- Faire preuve de respect envers chacun.

### **I-4-1 : l'objectif de qualités**

L'Objectif de qualité globale de LGPA est d'établir, mettre en œuvre et maintenir un système qui assure la livraison des produits avec les attributs de qualité appropriés, pour répondre aux besoins des patients, des professionnels de la santé et des autorités réglementaires.

Afin d'atteindre cet objectif de qualité, nous mobilisons toutes les énergies et toutes les compétences individuelles et collectives et, faisons obligation à tous les services et à tous leurs membres de se conformer aux dispositions définies par notre Système Qualité, ainsi qu'à nos fournisseurs, pour une maîtrise totale de la qualité des unités commercialisées, dans le cadre défini par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

L'engagement pris par LGPA depuis son origine dans l'amélioration continue de la qualité, s'est concrétisé par l'homologation de son laboratoire de contrôle physico-chimique et microbiologique ; par le Laboratoire National de contrôle des produits Pharmaceutiques (LNCPP).

En conclusion, LGPA insistera continuellement à mettre en œuvre tous les moyens nécessaires et suffisants en personnel, locaux, équipement et organisation pour garantir une mise en application satisfaisante des BPF présentes et à venir pour l'ensemble des opérations pharmaceutiques.

### **I-4-2 : l'objectif de l'environnement :**

LGPA Algérie Notre engagement pour l'environnement

En tant que Laboratoire pharmaceutique responsable et dans un souci de préservation de l'environnement, LGPA est doté d'une direction "Hygiène Sécurité Environnement" (HSE).

### **Son objectif :**

Mise en application des engagements environnementaux pour un développement durable.

### **I-5 ses principes fondamentaux**

La préservation de l'environnement doit être une priorité de management.  
L'inscription de ce système de management environnemental dans une démarche pérenne.

### **I-6 ses leviers stratégiques**

#### **Eco-information :**

Base de données informationnelles : études, textes de lois et de normes, expériences nationales et internationales.

#### **Eco-industrie :**

Intégration de la politique environnementale dans le management au quotidien,

**Eco-gouvernance :**

Amélioration des procédés de fabrication du médicament pour minimiser les émanations et rejet et, réduire la consommation énergétique et hydrique.

Pour une meilleure politique de gestion des déchets médicaux, et ce pour le bénéfice de notre pays et de nos citoyens.

**LA SECURITE DANS TOUS SES ASPECTS :**

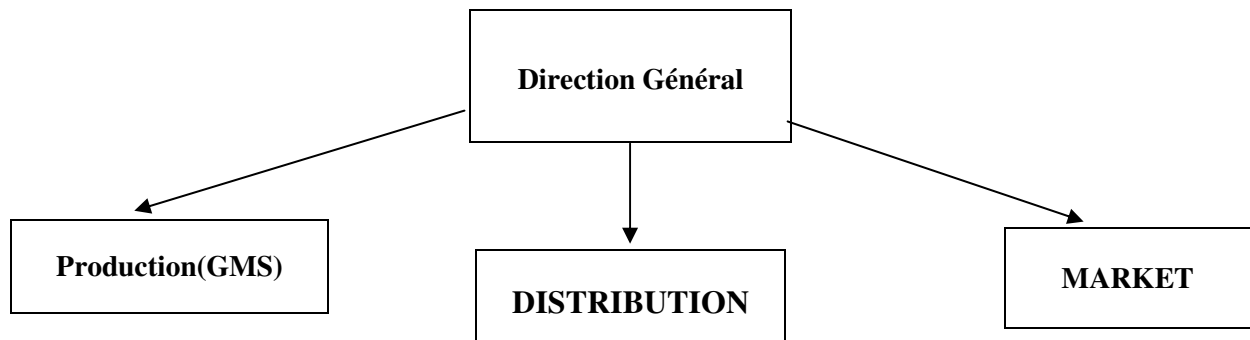
Sécurité industrielle

Sécurité d'utilisation des médicaments

Sécurité d'élimination des déchets de médicaments

**I-7 : Organisation de l'entreprise :**

LGPA est organisé d'une direction générale et trois directions principales.



**I-8: Les produits fabriqués par LGPA :**

**1-Pneumologie :**

BRONCHOCALME ADULT, BRONCHOCALM ENFEN, ALERFAST 180mg  
ALERFAST 120mg

**2-Psychiatrie :**

ZAPINAL.

**3- Urologie :**

NABYOL.

**3-Gastroentérologie :** REGULAX, EUCARBON, LIBRAX, GASTRIUM.

**4-Dermatologie :**

DERMAFINE

## **CHAPITRE II : GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS**

### **II-1 : Définition du médicament :**

#### **a- Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) :**

Il s'agit de « toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologiques ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré» [9]

#### **b- Selon le code de la santé publique (C.S.P) :**

La définition en vigueur est donnée par l'article 511 du C.S.P. qui figure en tête de la législation pharmaceutique. Cet article définit le médicament comme :

« Toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives il l'égard des maladies humaines et conditionnée en Vile de la vente au poids médicinal». [12]

#### **c-En générale :**

C'est toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

### **II-2 : composition d'un médicament :**

Le médicament est constitué de deux types de substances :

- Une ou plusieurs substances actives (principe actif).
- De plusieurs excipients.[5][23]

#### **II-2-1Définition du principe actif (substance active) :**

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la



prévention d'une maladie ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques.

cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicaments par rapport aux d'autre constituantes, Cela peut être une substance pure chimiquement définie (plus ou moins abusivement qualifiée de molécule ou un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (isomères, par exemple), ou encore une substance définie par son mode d'obtention, il peu exister sous plusieurs formes : amorphe, cristallines, ou sous la forme de dérivés tels que les hydrates, les sels, les chlorhydrate...[24][25]

➤ **Exemple :** dextrométhorphan bromhydrate, Amlodipine, Amodiaquine , Amorolfine, Amoxapine, Amoxicilline, Amphotéricine B , Ampicilline, Acide ascorbique ,Acide aspartique, Acide azélaïque, Acide borique, Acide clavulanique, Acide clodronique, Acide cromoglicique, Acide désoxyribonucléique ,

### **II-2-2 Définition des excipients (Constituant du médicament) :**

Sont des substances auxiliaires inertes sur le plan Pharmacologique servent a la formulation c'est-a-dire a la présentation de la substance active sous une forme galénique (pharmaceutique) donc il est destiné à faciliter l'administration des principes actifs, améliorer leur efficacité et assurer la stabilité et la consommation du médicament, ils vont lui conférer des qualités de stabilité, forme, dissolution, ciblage, goût, couleur, esthétique

- Les excipients sont donc des substances associées étroitement aux substances actives des médicaments qui :
- Stabilisent une substance active (les liants, les diluants, les conservateurs).
- La solubilisent (par exemple substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion).
- Permettent une dissolution correcte et ciblée (les délitant), par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif.
- Lui donnent une forme (gélule, suppositoire, gel, gouttes, liquide, etc.) en rapport avec le mode d'administration (per os, injectable (SC, IV, IM), transcutané, etc.).
- Peuvent lui donner une sapidité nécessaire (par exemple les édulcorants), quand le goût du principe actif est 'extrême', ou pour faciliter un usage pédiatrique.
- Permettent le ciblage.
- Modifient la biodisponibilité, la demi-vie.[3][1]

➤ **Exemples :** Asprotinine, Huile d'arachide, Asparatam (E951), Colorants Azoïques, Saccharose, Sorbitol (E420), Huile de Soja, Sodium, Alcool Sterylique, Amidon de Blé, Xylitol, arôme pêche fraise citron, gel de silice...

### **II-3 Origines de médicaments :**

1-Origin végétale

2-Origin animale

3-Origin microbiologique

4-Origin minérale

5-Origin synthétique

6-Origin biotechnologique

#### **II-3-1 Origine végétale :**

Les P.A. d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie :

Plantes entières ou parties de plantes.

Préparations à bases de plantes.

Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification.

Exemple : Morphine- Digitaline- Quinine.

#### **II-3-2 Origine animale :**

Thérapie ancienne, appelée omothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques :

- Exemples de produits omothérapeutiques.
- Le sang humain frais total est un produit non traité.
- Poudres d'organes, tissus : plasma humain desséché, sérum thérapeutique.
- Extrait hypophysaire pour les problèmes de nanisme, qui manquent d'hormone somatotrope (hormone de croissance).
- Constituants actifs purs obtenus par extraction et purification : Insuline (pancréas) pour les diabètes de type 1 (insulinodépendants), on utilisait de l'insuline de porc.
- L'héparine (poumon) est anticoagulante.
- Certaines larves de mouches sont utilisées en pansements pour le traitement des escarres.

### **II-3-3 Origine microbiologique**

Levures

Bactéries

Virus

Produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide

Exemple : Antibiotique : Pénicilline- Streptomycine- Chloramphénicol

### **II-3-4 Origine minérale**

Emploi très ancien et actuellement limité.

Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique.

Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal.

Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs.

Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques.

Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné.

### **II-3-5 Origine synthétique**

La chimie organique représente de loin la principale source de production des médicaments moderne la plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origines synthétique, obtenue par synthèse ou héli synthèse.

### **II-3-6 Origine biotechnologique**

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

Identification du gène humain codant par la protéine X.

Reproduction du fragment d'ADN.

Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie.

Culture : clones synthétisant la protéine X.

Insuline (diabétiques).

Facteur VIII de coagulation (hémophiles).

Hormone de croissance (nanisme).

Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale). [23]

### **II-4 Types et catégorie des médicaments :**

- Les anesthésiants permettent d'obtenir une anesthésie locale ou générale.
- Les analgésiques agissent contre la douleur.
- Les antibiotiques antimicrobiens.
- Les anti-diurétiques (diurétiques) diminuent (augmentent) la sécrétion d'urine.
- Les laxatifs stimulent la défécation.
- Les anti-inflammatoires agissent contre l'inflammation.
- Les antihistaminiques agissent contre l'allergie.
- Les anti-hypertenseurs luttent contre l'hypertension.
- Les antipyrétiques agissent contre la fièvre.
- Les antiviraux agissent contre les virus (antirétroviraux contre rétrovirus).
- Les antitussifs luttent contre la toux.
- Les anxiolytiques réduisent l'anxiété.
- Les bronchodilatateurs dilatent les bronches.
- Les psychotropes pour le traitement des maladies psychiatriques.
- Les sédatifs ou calmants qui diminuent l'activité d'un organe etc...

### **II-5 LES FORMES PHARMACEUTIQUES (Thérapeutique) :**

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique.[4]

#### **1) Les formes solides**

Principales avantages : la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments.

Ce sont des préparations constituées de particule solides, libres, sèches et plus au moins fines.

Elles sont absorbées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau.

Inconvénients : quantité de poudre prélevé varie selon que la cuillère est plus au moins rasée.

##### **➤ Les sachets**

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

### ➤ Les gélules ou capsules dures

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être



**Figure 1: médicament sous forme de gélule**

pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisées.

Avantages : fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments.

Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise.

### ➤ Comprimés

Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle.

Définition : préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

Avantages : solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés.

### ➤ Granulés

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multi doses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire.

## **B ) Les formes liquides**

Avantage : forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif (environ 12 % des médicaments).

### ➤ Sirops

Préparation aqueuse de saveur sucré et de consistance visqueuse.

Un sirop renferme 550 g de sucre / L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Se conserve dans une bouteille bien close. (cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert : 10 ml, cuillère à soupe : 15 ml). Fabrication officinale et industrielle. MODULE DE PHARMACOLOGIE 05/01/2006 5



**Figure 2: médicament liquide (sirop)**

### ➤ Liquides pour admission orale

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. Fabrication officinale et industrielle.

### ➤ Ampoules buvables

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; ampoule injectable : verre incolore). Fabrication industrielle.

## **C) forme semi liquide :**

### ➤ Pommades

Ce sont de préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

### ➤ Crèmes

Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

Il existe aussi d'autres plusieurs formes selon la destination dans le corps par exemple les préparations injectables. [5][23]

## **II-6 Fabrication et production des médicaments :**

### **Les étapes de fabrication des médicaments :**

Les médicaments sont conçus, développés puis fabriqués par l'industrie du médicament. Ensuite, les grossistes répartiteurs vont stocker les médicaments et les acheminer vers les pharmacies d'officine qui délivreront à chaque patient son traitement personnalisé.

Lors de leur fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui les fait passer des matières premières au produit fini tel qu'on le voit dans les pharmacies. Ce cycle n'est pas exactement le même en fonction de la forme galénique qu'aura le médicament au final.[18]

En voici les étapes pour la plupart des médicaments :

### **1-Ingrédients de base :**

A ce moment, tous les composants du médicament sont encore à l'état pur, principe actif, Excipients, Articles de conditionnement c'est ce qu'on appelle Matière première.

Tous ces ingrédients sont contrôlés avant de commencer les autres étapes de fabrication une fois que c'est confirmé ces matières répondent aux normes on passe à la deuxième étape.

### **2-Pesée et Mélange de la substance active avec les excipients :**

Comme son nom l'indique, cette étape consiste en deux choses:

- Les composants du médicament sont pesés, c'est à dire que l'on dose la quantité qui sera présente dans le médicament. La précision de ce dosage a une importance plus ou moins grande en fonction du produit néanmoins il est important de les respecter le plus possible.

-Une fois pesées, les substances sont mélangées.

Le médicament est donc créé mais il reste encore à lui donner sa forme définitive

### **3- Forme définitive du médicament**

Cette 3ème étape sert à donner leur forme définitive aux médicaments, à savoir en sirop, en comprimés, en gélules, en poudre... C'est là que tous les types de médicaments n'ont pas les mêmes étapes.

Par exemple :

- Séchage: Cette étape a lieu pour tous les médicaments qui ne sont pas liquides. Cela consiste à séparer les liquides des solides par évaporation. On obtient ainsi de la poudre.
- Compression: Cette étape a lieu uniquement pour les comprimés. Cela consiste à transformer la poudre en comprimés en les compressant.
- Enrobage et dragéification: Cette étape a lieu uniquement pour les gélules, on met la poudre dans de petites capsules qui ne résistent pas aux enzymes de l'estomac.

A la fin de cette étape, le médicament a sa forme définitive.

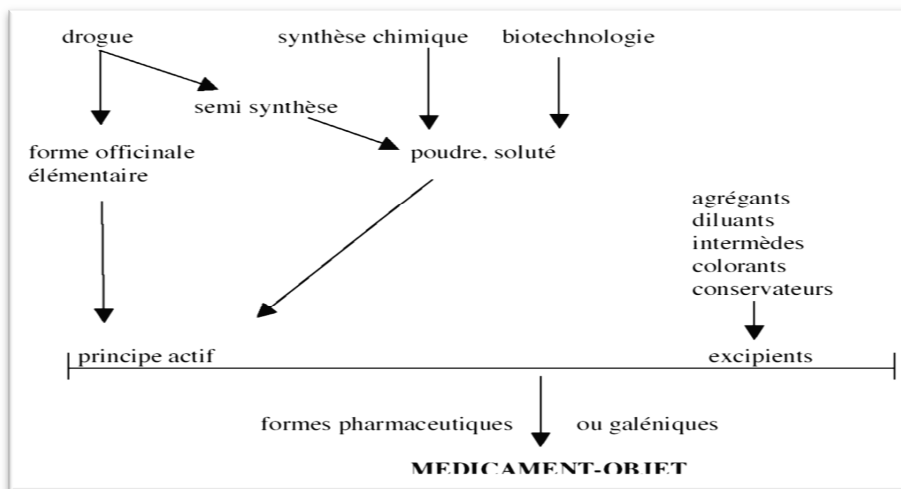


Figure 3: chemin de composition du médicament de l'origine à la forme galénique

### 4-Conditionnement Primaire :

Le conditionnement primaire est le début de la préparation du médicament à sa sortie de l'usine. C'est une série d'opérations comme la mise en sachet pour la poudre ou en pilulier pour les pilules. Tout cela est fait sous une atmosphère contrôlée par une centrale de traitement d'air afin que les médicaments soient au final contenus dans un environnement sain.

### 5-Conditionnement Secondaire

C'est la dernière grande étape, le médicament désormais contenu dans des sachets, des piluliers, des plaquettes. Est mis en boîte, les notices sont imprimées et mises avec.



## **6-Mise en palette :**

Tout cela se fait à la chaîne le long d'un tapis roulant et à la fin de ce tapis, les médicaments sont mis en palettes puis stockés dans un dépôt et il sera stocker dans les magazines [18][19]



**Figure 4: les produit stocker dans un magasin**

## **II-7 LE MEDICAMENT ET LA SANTE**

### **II-7-1 - La Santé :**

La santé est définie par l'OMS comme un « état de complet bien-être physique, mental et social, ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Très souvent, c'est par le biais du médicament que l'on espère s'assurer cet état d'équilibre physique, mental et social.

### **II-7-2 - Le médicament: un moyen efficace de lutte contre les affections**

Le développement du « pouvoir thérapeutique » a placé le médicament au centre de la relation médecin-malade, et à ce niveau, le médicament s'est substitué au pouvoir direct que les populations avaient conféré au médecin.

Cet état de fait est engendré par la découverte de nombreux produits qui ont permis d'améliorer l'évolution et même de guérir bon nombre d'affections plus ou moins graves .

Faut-il rappeler que :

- Des médicaments et vaccins sont largement utilisés dans la lutte contre la tuberculose;
- Les antibiotiques ont entraîné de spectaculaires victoires dans la lutte contre les agents bactériens et les vaccins ont grandement contribué à faire reculer la diphtérie dans le monde entier
- Sur le plan cardiologique, le traitement de l'angine de poitrine, maladie invalidante, a connu de sérieux progrès grâce à la mise au point par l'industrie pharmaceutique des beta-bloquants et des inhibiteurs calciques
- même le cancer connaît une répression et le pronostic global des cancers de sein ou de l'utérus s'est amélioré dans des proportions que nul n'aurait pu prévoir il y a trente ans.

### **II-7-3 Quels problèmes posent les médicaments**

Il est certain que la prise de beaucoup de médicaments, bénéfique à priori, peut provoquer des effets néfastes dont l'intensité est très variable.

Dans certains cas, ces effets néfastes sont d'une ampleur telle qu'une « nouvelle maladie » se développe et finit par masquer ou modifier dramatiquement les symptômes de la maladie initiale. On peut citer, par exemple, certains sulfamides à action prolongée qui ont été incriminés dans une réaction allergique de la peau prenant un aspect de brûlure grave.

La fréquence exacte de ces « maladies secondaires » est très difficile à évaluer. C'est au niveau des institutions de soins que la quantification paraît plus aisée.

D'une manière générale, il est reconnu qu'il n'existe pas de médicament totalement inoffensif. En effet, même si tous les médicaments n'entraînent pas une maladie iatrogène, tous peuvent, d'une manière ou d'une autre, entraîner des « effets secondaires »

Cependant, le problème n'est pas tant lié aux risques pharmacologiques inhérents aux médicaments qu'à l'utilisation qui est faite de ces médicaments. L'un des exemples les plus importants en est le mauvais usage des antibiotiques, qui entraîne une résistance croissante de nombreuses bactéries aux médicaments antibactériens.

Ainsi pour une amélioration effective de la santé des populations, il faut : les bons médicaments, au bon moment, au bon prix et en de bonnes mains.

Il faut aussi noter que les problèmes, que posent les médicaments sont également dus à la structure actuelle du marché pharmaceutique et à son fonctionnement.

Ainsi, c'est un ancien directeur médical de la compagnie « E.R. Squibb and Son » qui explique la tactique de certaines sociétés: « On ne peut augmenter la fréquence des maladies; si l'on veut accroître le volume des ventes, il faut donc, entre autres vendre des médicaments, sans tenir compte de leur réelle utilité ou de leur emploi ».

Cette quête outrancière de bénéfices a entraîné l'existence sur le marché d'une multitude de produits pharmaceutiques. En effet pour les sept cents composants chimiques importants, entrant dans la composition des produits pharmaceutiques il existe au moins cinquante mille (50.000) marques dans le monde entier, soit une moyenne de soixante dix marques différentes pour chaque composant chimique.

Cette situation rend le contrôle du marché pharmaceutique beaucoup plus difficile. Pour tous ces problèmes que posent les médicaments, les autorités du secteur pharmaceutique doivent appliquer une surveillance rigoureuse à tous les stades de la vie du médicament.

## **II-8- DIFFERENTS STADES DU CONTROLE DE QUALITE**

### **II-8-1 NOTIONS GÉNÉRALES DE LA QUALITE**

La qualité est définie comme étant l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent la capacité à satisfaire des besoins exprimés et implicites. [20]

La qualité des médicaments est actuellement au cœur de tous les débats concernant la santé publique. Le nombre de reportages ou d'articles faisant état de pourcentages alarmants de médicaments « falsifiés » ou de « faux » médicaments est croissant, en particulier dans les pays en développement. [17]

Les médicaments de qualité sont des produits sûrs et efficaces pour la prévention et le traitement des maladies dont :

- La mauvaise qualité des médicaments peut être de deux types:
  - Falsification volontaire en cas par exemple d'absence du principe actif de présence d'une quantité inférieure à celle annoncée, de remplacement du principe actif par une autre substance, etc .
  - Mauvaise fabrication , c'est le cas notamment, s'il y a une répartition non homogène du principe actif sur un même lot, un temps de délitement trop important etc.

Toute la planète est concernée par ce problème de qualité des médicaments

Il faut dire que c'est là un problème très préoccupant, le médicament étant un produit « Dynamique » destiné, le plus souvent, à être administré dans l'organisme humain.

### **II-8-1-1 Quelques caractéristiques du « bon médicament »**

Il y a de nombreuses façons de définir et de tester la qualité d'un médicament. Des normes de qualité reconnues sont publiées périodiquement sous forme de pharmacopées qui fournissent des descriptions détaillées, des techniques analytiques et des caractéristiques des médicaments.

Parmi les caractéristiques du médicament on a celles du principe actif, des excipients, de l'emballage et de la mise en forme. Mais ce sont les caractéristiques du principe actif qui constituent les plus importantes.

#### **A- L'identité**

Le principe actif correct doit être présent dans le produit. Cette caractéristique est généralement la plus facile à garantir. Dans la plupart des cas, quand les analyses révèlent la présence d'un autre ingrédient, il s'agit d'une erreur de conditionnement ou d'étiquetage.

#### **B- La pureté**

La plupart des médicaments contiennent des principes actifs et d'autres substances qui sont ajoutées pour la consistance, la couleur, etc. Il est important que ces substances ne contiennent pas de contaminants potentiels nocifs ou des quantités importantes d'autres médicaments. Ce ci arrive quelquefois lorsque les usines ne sont pas très propres.

#### **C - L'activité**

Le médicament doit contenir la quantité exacte de principe actif. La plupart des pharmacopées acceptent que le médicament contienne entre 90 et 110 % de la quantité inscrite sur l'étiquette.

Cette quantité doit rester stable jusqu'à la date de péremption. Le plus souvent, la fabrication se fait avec la quantité maximale permise; ce qui donne une marge de sécurité en cas de perte légère dans l'activité.

#### **D- L'uniformité**

La consistance, la couleur, la forme et la taille des produits ne doivent pas varier d'une dose à une autre, l'absence de l'uniformité n'influence que rarement l'efficacité ou l'innocuité d'un médicament, mais elle influence négativement l'attitude des pharmaciens, des médecins

et des malades. Ce manque d'uniformité peut provenir de problèmes au niveau de l'identité, de la pureté ou de l'activité.

### **E- La biodisponibilité**

C'est la vitesse et l'intensité de mise à disposition d'un médicament, sous une forme pharmaceutique précise, dans un organisme vivant.

Souvent un médicament passera tous les tests analytiques mais une fois donné au malade, il ne sera pas absorbé correctement dans la circulation sanguine et n'aura pas de ce fait l'effet thérapeutique escompté.

Les concepts développés ci-dessous fournissent un cadre pratique et complet pour évaluer la qualité d'un médicament.

Cependant, il est souvent nécessaire de définir et de contrôler les critères de qualité spécifiques à chaque médicament avec une attention particulière.[13]

### **II-8-1-2 Quelques préoccupations de la qualité**

Que se passe-t-il si un médicament ne correspond pas aux critères de qualité reconnus, s'il dépasse sa date de péremption ou s'il semble avoir été abîmé par l'environnement local ?

Dans certains cas ceci n'entraîne aucune conséquence sérieuse, mais il peut parfois y avoir des effets secondaires dont:

#### **A - La perte d'activité**

Elle peut se produire lorsque la biodisponibilité est mauvaise, lorsque le médicament dépasse sa date de péremption, lorsque le médicament est dilué par erreur ou par fraude lors de sa fabrication, ou lorsque de mauvaises conditions de stockage sont utilisées.

La plupart des médicaments ont une marge de sécurité telle que, même après la date de péremption, ils contiennent presque 100 % des principes actifs décrits. Pour nombre de médicaments, une réduction pouvant aller jusqu'à 50% du contenu en principe actif n'aura pas de conséquences sérieuses. C'est le cas, par exemple, des analgésiques mineurs.

Mais d'autres médicaments doivent avoir un contenu constant c'est le cas notamment des antibiotiques.

### **B- Les erreurs de médication**

Les erreurs les plus sérieuses se produisent quand un principe actif a été utilisé à la place d'un autre ou quand le processus de mélange a entraîné une concentration trop haute ou trop basse du médicament. De telles erreurs sont rares avec des fabricants notoires.

### **D - L'augmentation de la toxicité**

Souvent, on craint que les médicaments, lorsqu'ils ont dépassé leur date de péremption ou changé d'aspect, notamment dans les pays tropicaux, se dégradent en produits toxiques. En fait, la tétracycline est presque le seul médicament pour lequel ce phénomène se produit et a été signalé.

### **E- La contamination microbienne**

En général, la contamination des médicaments par des micro-organismes, notamment les bactéries et les champignons, n'a que peu d'effets nocifs. Pourtant, s'il s'agit d'un médicament injectable ou si le médicament doit être utilisé sur des parties délicates du corps, par exemple les yeux, elle peut avoir des effets catastrophiques.

Cette contamination peut se produire lors du stockage des médicaments mais aussi pendant leur fabrication si les Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F.) ne sont pas respectées.

## **II-8-2 L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)**

C'est une étape importante dans tout système de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques, en effet quand on parle de la qualité d'un médicament c'est une qualité bien définie. Celle du prototype décrit dans la partie pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et c'est seulement en aval qu'un système d'assurance de la qualité assure l'homogénéité des fabrications dont toutes les unités devront être identiques au prototype [8] [9]

### **- Les différents dossiers**

#### **a - Le dossier scientifique**

Schématiquement, ce dossier doit comprendre:

- une étude analytique approfondie des matières premières avec : la définition, la structure, les caractères physiques et techniques, l'identification, la pureté, le dosage, la stabilité, etc;

- une étude galénique approfondie qui comporte les éléments d'explication du choix de la formulation, des procédés de fabrication, des contrôles et de leur fréquence, et des conditions d'étude de la stabilité;
- une étude analytique approfondie du produit fini qui doit en particulier expliquer le choix des contrôles analytiques de routine du produit terminé et de leur fréquence.

### **b-Le dossier technique et analytique**

Ce dossier a pour objet de montrer que le fabricant dispose d'une méthode de fabrication et des procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série. Il doit notamment décrire la composition qualitative et quantitative du produit.

### **c - Le dossier des expertises**

Il comporte les rapports des expertises réalisées en vue de l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de :

- L'expertise analytique :

L'expert analyste doit vérifier la validité des techniques de contrôle mises au point par le fabricant et apporter la preuve de la conformité du produit à sa formule.

- L'expertise pharmacologique :

Le dossier d'expertise pharmacologique va rendre compte de l'étude pharmacologique réalisée sur l'animal et qui comprend deux parties complémentaires:

1-une étude pharmacologique décrivant des concentrations plasmatiques du principe actif';

2-une étude pharmacodynamique décrivant les variations provoquées par le produit dans les fonctions de l'organisme, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

- L'expertise toxicologique :

L'expertise toxicologique se trouve entre l'étude pharmacologique et les essais cliniques. Elle ne doit perdre de vue ni les connaissances acquises par la pharmacologie, ni les visées de la médecine humaine et doit s'efforcer d'évaluer le risque thérapeutique, l'expérimentation toxicologique est destinée à assurer la sécurité du médicament.

Elle recherche d'une part les limites de l'innocuité du produit et, d'autre part, essaie de mettre en évidence les fonctions ou l'organe atteint lorsque la dose administrée quitte la zone

thérapeutique pour entrer dans la zone toxique. L'étude est effectuée sur plusieurs espèces animales de laboratoire, toutes des Mammifères.

Mais pour qu'une expertise toxicologique soit valable, il faut appliquer les différentes procédures du protocole établi par le législateur. Ce protocole, dans le cadre des médicaments, comprend les étapes suivantes:

- 1- la détermination de la toxicité aiguë;
- 2- la détermination de la toxicité à long terme.
- 3-la détermination de la toxicité fœtale.
- 4 -la détermination de la mutagénicité.
- 5 - la détermination de la cancérogénicité.

### **➤ L'expertise clinique**

Si les résultats des études précliniques ont été favorables, les cliniciens vont pouvoir entreprendre les études cliniques.

L'expertise clinique va s'appliquer à l'ensemble des études menées chez l'Homme lors de l'administration du médicament. Elle englobe donc les études thérapeutiques proprement dites, les études de tolérance à court et long terme et celles de la pharmacologie humaine. Ainsi, l'expert clinicien va apprécier l'intérêt et l'effet thérapeutique du médicament et déterminer ses effets secondaires, ses contre-indications, sa posologie et ses conditions d'emploi [ 26]

## **II-8 -3 LES CONTROLES POS-COMMERCIALISATIONS**

### **II-8 -3-1 Les contrôles administratif et technique**

Les dispositions législatives et réglementaires sont des éléments importants de toute politique pharmaceutique. La législation doit définir clairement les pouvoirs, les obligations et les responsabilités des différentes autorités intervenant dans l'exécution de la politique pharmaceutique. Elle a également un rôle important à jouer pour que les produits pharmaceutiques soient d'une qualité, d'une innocuité et d'une efficacité acceptable. Elle doit aussi régir leur disponibilité et leurs distributions. La législation et la réglementation doivent couvrir tant le secteur public que le secteur privé .



### ***A- Administration responsable du contrôle réglementaire***

Dans la plupart des cas, il existe une administration qui est responsable du contrôle réglementaire des médicaments. .

### ***B - Activités d'inspection***

Certaines activités telles que l'inspection des établissements de production, des officines, et des postes de vente au détail, ainsi que l'analyse d'échantillons sont à prévoir par une loi ou moins par un règlement.

Les inspecteurs sont chargés de surveiller tous les établissements soumis à leur contrôle. Pour chaque établissement industriel ou commercial, l'inspecteur constitue un dossier et s'y rend régulièrement.

### ***C- Laboratoire de contrôle de qualité des médicaments***

Le contrôle de qualité porte sur le principe actif, la conformité galénique et le conditionnement. Il consistera à déceler les erreurs de substance, les variations sur les doses, la dégradation éventuelle des composants et la non conformité de la présentation. Ces contrôles portent aussi bien sur les productions locales que sur les produits importés.

Les laboratoires Nationaux de Contrôle des Médicaments sont chargés d'effectuer les déterminations analytiques et les essais nécessaires pour l'appréciation de la qualité des médicaments et des matières d'origines biologique, minérale ou synthétique les composants. Les contrôles portent sur les médicaments produits et distribués sur l'ensemble du territoire national, à la fois dans les secteurs public et privé. [27][26]



**Figure 5: un laboratoire de contrôle physico-chimique**

## **II-8-3-2 La Pharmacovigilance**

### **A - Définition**

C'est une activité consistant à noter, enregistrer et évaluer systématiquement les réactions indésirables aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance, survenant dans les conditions normales d'utilisation à des fins prophylactiques, ou thérapeutiques.

### **B - Justification**

L'idéal serait de connaître tout sur les effets indésirables d'un produit avant sa commercialisation. Mais malheureusement l'expérimentation animale et les essais cliniques, qui sont utilisés au stade pré-commercialisation pour dépister les effets nuisibles du produit, comportent un certain nombre d'insuffisances.

Pour l'expérimentation animale, on a entre autres:

- La difficulté d'observation des réactions subjectives ou allergiques, des troubles gastro-intestinaux modérés...
- L'impossibilité le plus souvent à répondre chez l'animale la maladie humaine ce qui rend difficile l'appréciation des accidents;
- La différence de métabolisme entre les espèces pour les essais cliniques, on a notamment le problème de la durée des observations qui est obligatoirement limitée dans le temps et celui des insuffisances organiques non identifiées.

### **.C - Organisation de la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance qui, pour l'essentiel, est basée sur des échanges d'informations, fait l'objet d'une organisation en plusieurs centres nationaux et même internationaux définis par l'OMS.

En effet, en 1963, la seizième Assemblée Mondiale de la Santé a souligné qu'une coopération internationale est obligatoire pour assurer au mieux la protection de l'Homme contre les risques résultant de remploi des préparations pharmaceutiques, et qu'il est nécessaire d'agir pour une diffusion rapide des informations sur les effets nocifs de ces produits.

Depuis, l'OMS invite ses Etats Membres à lui communiquer immédiatement:

- Toute décision interdisant ou limitant l'emploi d'un médicament déjà en usage;
- Toute décision refusant l'approbation d'un nouveau médicament;
- Toute décision approuvant avec réserve l'emploi général d'un nouveau médicament.

Lorsqu'une telle décision est motivée par des effets nocifs graves, les raisons doivent, autant que possible, être indiquées dans la communication. L'OMS est alors chargée de transmettre immédiatement aux autres états membres les renseignements ainsi reçus.

En plus de ce system de diffusion d'information par son biais, L'OMS demande sur les effets nocifs observés au cours de la mise au point d'un médicament, et surtout après sa mise en usage général.[2]

### **II-8-4-LE CONTROLE DE QUALIE ET LA FABRICATION DES MEDICAMENTS**

Les institutions responsables de la santé publique et les entreprises fabriquant des médicaments ont un objectif commun: restaurer, améliorer, corriger et préserver la santé des individus. Le caractère humain de cet objectif exige un niveau de qualité élevé. Dans ce domaine tout accident dû à une erreur ou à une malfaçon est intolérable. Il faut donc s'assurer qu'au travers des stades de production, tous les éléments concourant à la qualité sont recherchés, identifiés, quantifiés et préservés.

#### **II-8-4-1 Principes généraux des contrôles**

La fabrication industrielle met en œuvre des produits très divers, un personnel nombreux et des machines complexes souvent associées dans des «chaînes automatiques».

Le contrôle des matières premières et des produits finis est obligatoire et, pour qu'il puisse être exercé efficacement, il faut, en plus des laboratoires bien équipés et des pharmaciens analystes, une organisation rigoureuse.

D'une manière générale, cette organisation est fondée sur les principes suivants:

1-les médicaments sont fabriquer par lot (chacun des lots est le résultat d'une seule et même série d'opération et porte un numéro et a chacun des lots est correspond une feuille de fabrication sur laquelle son enregistré tous les stades de fabrication et tous les contrôles, depuis la sortie des matières premières du magasin jusqu'au stockage des produits finis

2-Le contrôle s'exerce à tous les stades:

- ✓ Sur les matières premières
- ✓ Sur le produit en cours de fabrication~
- ✓ Et sur le produit fini.

3-les prélèvements à tous les stades doivent être faits par des agents du contrôle de qualité, aucun lot de produits ne peut passer d'un stade à un autre sans l'autorisation de le directeur du contrôle.

4-L'organisation doit se matérialiser par un système d'imprimés et d'étiquettes, dont la feuille de fabrication fait partie et donnant des indications sans ambiguïté.

### **II-8-4-2 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments**

L'OMS a établi des B.P.F. pour Les médicaments ces B.P.F. comportent des directives relatives au personnel, aux installations, à l'équipement, aux matériaux, aux opérations de fabrication, à l'étiquetage, au conditionnement, au contrôle de qualité. Dans la plupart des cas, ces B.P.F. incluent, en même temps, des tests de stabilité qui varient d'un pays à un autre La Commission des Communautés Européennes a rédigé un guide de bonne pratique de fabrication des médicaments qui s'est inspiré des textes nationaux ainsi que de ceux de l'OMS. Le guide européen contient des recommandations qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions économiques, la qualité d'un médicament donné.[10]

Ces recommandations distinguent:

#### **A - La gestion de la qualité**

Elle comprend les concepts suivants:

- ✓ les bonnes pratiques de fabrication des médicaments qui garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Ces B.P.F constituent un des éléments de l'Assurance de Qualité qui représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués seront de la qualité requise.

- ✓ Le Contrôle de Qualité qui fait partie des B.P.F., garantit que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ne sont pas libérés pour la production, l'approvisionnement ou la vente sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

### **B. - Le personnel**

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de qualité satisfaisant de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur le personnel.

Pour cette raison le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié, et en nombre suffisant, pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés. Les membres du personnel, occupant des postes à responsabilités, doivent avoir des tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction. Et c'est à une personne qualifiée qu'il revient de garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les B.P.F.[10]

Dans de nombreux pays, cette tâche essentielle revient au Pharmacien responsable. Ce dernier doit:

- Organiser et surveiller la fabrication, le conditionnement, le stockage le contrôle et la délivrance à titre onéreux ou gratuit des médicaments
- Exercer son autorité sur les pharmaciens assistants.

Ainsi donc, le Pharmacien responsable est bien le responsable de la qualité des produits qu'il fabrique. Il doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue.

### **C. - Les locaux et équipements**

Les locaux et le matériel doivent être adaptés aux exigences de qualité de la production. Des contrôles des appareils de mesure, ainsi que leur étalonnage doivent être observés de manière régulière.

Les recommandations de ce chapitre doivent aussi porter sur l'utilisation des systèmes informatisés, en effet on constate aujourd'hui la mise en œuvre croissante de systèmes informatique a une influence certaine sur la qualité des médicaments, au même titre que les

matières, les hommes, les procédures et le reste de l'équipement. Aussi est-il de la responsabilité du producteur de médicaments de s'assurer que ces systèmes fonctionnent conformément à leurs spécifications. A ce titre, la validation des systèmes informatiques consistera, entre autres à prouver la maîtrise des interactions possibles avec les autres éléments intervenant dans le cadre de l'acte pharmaceutique (matières, milieu, main d'œuvre, procédures... ).

### **D- les documents**

Les documents écrits constituent une des bases du système d'assurance de la qualité. Ils suppriment notamment les risques de contamination inhérents à la communication orale.

On distingue surtout:

- les instructions écrites ou procédures qui décrivent avec précision chacune des opérations de production et de contrôle. Ces documents sont établis selon des modalités très rigoureuses pour éviter tout risque d'erreur.
- le dossier de lot qui est l'ensemble des documents qui permettent de reconstituer l'historique d'un lot : de l'origine des matières premières jusqu'à l'expédition. Il contient évidemment les résultats des contrôles effectués à tous les niveaux.

### **E - La production**

Une unité de production pharmaceutique est constituée par un ensemble de locaux bien délimité, traversé par un flux de matière dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée.

Les matières premières en provenance des fournisseurs subissent à l'intérieur de l'entreprise des transformations qui d'étape en étape conduisent à des lots de produits finis. Le passage d'une étape à une autre est conditionné par des contrôles effectués soit dans les ateliers soit dans les laboratoires de contrôle.

La grande préoccupation tout au long du circuit est de réaliser des lots qui soient homogènes et dont chaque unité corresponde à la qualité préalablement définie.

Pour atteindre cet objectif, il faut éviter au cours du trajet tout dysfonctionnement et toute dérive susceptibles de conduire à des défauts : omissions, contaminations croisées, altérations, erreurs opératoires ...

### **F - Le contrôle de la qualité**

Ici encore, l'effectif et la compétence du personnel, ainsi que le matériel et les locaux doivent être adaptés aux contrôles à réaliser.

Des échantillons des matières premières et des produits finis doivent être conservés pendant une période égale à la validité du lot augmentée d'un an.

Des recommandations particulières concernent les réactifs et les substances de référence.

### **I. – La fabrication et l'analyse en sous-traitance**

La sous-traitance est l'exécution par une personne ou un organisme indépendant (le sous-traitant) d'une opération ou d'une vérification pour le compte d'une personne ou d'un organisme (le donneur d'ordre).

Entre le donneur d'ordre et le sous-traitant doit être établi un contrat comportant un cahier des charges qui définit clairement les opérations et vérifications effectuées par chacun d'entre eux. Ceci est extrêmement important pour le partage des responsabilités.

### **G. les réclamations et les rappels de médicaments**

Il doit exister, au niveau de l'entreprise, une organisation et des procédures préétablies définissant les modalités d'examen des réclamations, de rappel des médicaments et d'examen des retours.

L'étude des réclamations doit contribuer à l'amélioration du système d'assurance de la qualité de l'entreprise.

### **H - L'auto-inspection**

Pour évaluer l'efficacité d'un système d'assurance de qualité et vérifier l'application correcte des B.P.F., il est recommandé d'organiser des inspections internes ou auto-inspections. Chaque auto-inspection doit faire l'objet d'un rapport avec des propositions éventuelles de mesures correctives.[10][11][14]

## **II-8-4-3 LA PROCEDURE D'ANALYSE :**

### **1-Définition:**

La procédure d'analyse est définie comme étant l'ensemble des opérations nécessaires pour effectuer l'analyse de la substance à examiner: préparation de l'échantillon, du matériel, de la référence et des réactifs, mode d'emploi de l'appareillage, étalonnage, formules pour le calcul des résultats, nombre de répétitions, mode opératoire pour les répétitions, etc.

La procédure d'analyse inclut donc la méthode générale d'analyse telle que les pharmacopées la définissent.

### **2- Critères d'une procédure d'analyse validée**

#### **a- La spécificité :**

Une procédure d'analyse est dite spécifique lorsqu'elle permet de mesurer quantitativement un paramètre physico-chimique ou un groupement fonctionnel d'une ou de plusieurs substances présentes dans l'échantillon.

Elle est dite sélective lorsqu'elle permet de détecter qualitativement une substance à examiner en présence de composants pouvant être présents dans l'échantillon.

#### **b- La fidélité :**

La fidélité de la procédure d'analyse exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'essai d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites.

#### **c- L'exactitude**

Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée, soit comme valeur conventionnellement vraie, soit comme valeur de référence, et la valeur moyenne trouvée, obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois

#### **d- La linéarité**

Elle exprime la capacité de la procédure d'analyse à fournir à l'intérieur d'un certain intervalle, des résultats directement proportionnels à la concentration en substance à examiner dans l'échantillon.

#### **e - La sensibilité**

C'est la capacité de la procédure d'analyse à enregistrer de faibles variations de la concentration.

#### **f- Le seuil de détection**

C'est la plus petite quantité d'une substance à examiner dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte.



**g- Le seuil de quantification**

C'est la plus petite quantité d'une substance à examiner dans un échantillon pouvant être dosée dans des conditions expérimentales décrites avec une fidélité et une exactitude définies

Cependant, il faut dire que les différents critères énumérés ne s'appliquent pas nécessairement tous à chaque procédure d'analyse.[8][11]

**II-9- LES MEDICAMENTS ANTITUSSIFS**

**1-Rappels physiologiques :**

**Toux :** reflexe de défense de l'organisme, étant naturel il faut parfois le respecter et le laisser évoluer de lui-même car il permet à l'organisme de se défendre contre un certain nombre d'agressions. Les causes de la toux sont nombreuses, variées et de gravité variable (rhume, cancer pulmonaire...).[21]

**Antitussif :**

Traitement symptomatique à utiliser seulement lorsque la cause de la toux a été préalablement établie.

Ils seront utilisés pour traiter les toux qualifiées de sèches (non productive) alors que pour une toux dite grasse on utilisera plutôt des expectorants bronchiques.

**Exemple :**

➤ **Dextrométhorphane :**

Efficacité modérée. Non analgésique. Non toxicomanogène. Peut-être dépresseur à haute dose respiratoire du fait de son mécanisme central et peut également exercer une libération intempestive histaminique ce qui est là aussi particulièrement-gênant.

Ce principe actif se trouve dans plusieurs types de médicament :

- Clamoxine.
- Toplexil 0.33 mg /ml.
- Pneumorel 0.2% sirop.
- Bronchocalme adulte 0.2%.

Durant ce travaille nous somme intéressé au Bronchocalme adulte 0.2 %.

## **2 BRONCHOCALME ADULTE 0.2% :**

### **2-1 Description**

Est un antitussif sous forme de sirop ( voie orale) ,il es destiné au traitements de court durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte , le principe actif de ce médicament ces la Dexrtométhorpane Bromhydrate

### **2- 2 Composition de Bronchocalme :**

- Principe actif : la Dexrtométhorpane bromhydrate
- Excipients :
  - Le parahydroxybenzoat de méthyle sodé.
  - Le parahydroxybenzoat de propyle sodé
  - Arome caramel et arôme framboise.
  - Eau purifiée.
  - Saccharose.
  - Carboxymethylcellulose
  - Autre.

Remarque :pour des raisons confidentielle a l'entreprise on peut pas citer toute les composants.



Figure 6 : boîte et bouteille de Bronchocalme adulte 0.2%

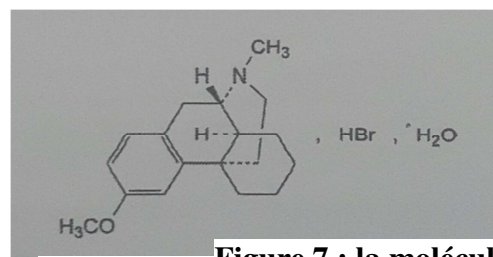
## **2-2-1 DEXTROMETHORPHANE (BROMHYDRAE) :**

Le dextrométhorphanne appartient à un groupe de médicaments appelés antitussifs (ils combattent la toux). Ce médicament agit en supprimant les toux sèches et quinteuses. Il s'utilise habituellement pour un temps assez court, pour prendre en charge la toux associée à la grippe, au rhume ou à l'inhalation d'agents irritants.

Efficacité modérée, non analgésique. Non toxicomanogène. Peut-être dépresseur à haute dose respiratoire du fait de son mécanisme central et peut également exercer une libération intempestive histaminique ce qui est là aussi particulièrement gênant. [14][21]

### **Définition selon la pharmacopée européenne :**

- Bromhydrate de ent-3-méthoxy-17-méthylmorphinane monohydraté.
- Teneur : 99,0 % à 101,0 % ( substance anhydre.)
- Il es sous forme d'une poudre cristalline sensiblement blanche.
- Il es facilement soluble dans l'éthanol a 96% et assez soluble dans l'eau ,
- Son point de fusion est de 123 à 125 °C à partir duquel a lieu une décomposition de la substance1



**Figure 8 : la dextrométho** **Figure 7 : la molécule de dextrométhorphanne bromhydrate**

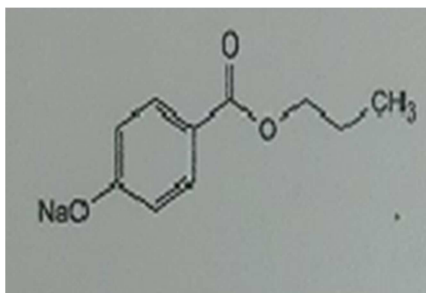
## 2-2-2 PARAHYDROXYBENZOATE DE METHYLE SODIQUE ET PARABENHYDROXYBENZOATE DE PROPYLE SODIQUE

**Définition :** le parahydroxybenzoat de méthyle sodique est un parabène ( le methylparaben ) il est utilisé comme un conservateur antimicrobien.

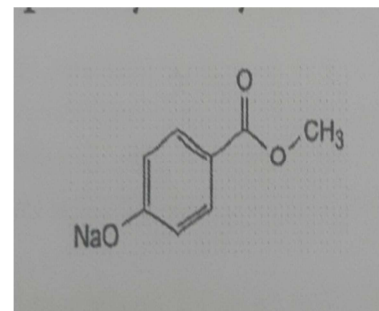
**Les parabens :** sont des agents conservateurs de synthèse. Ils sont non seulement utilisés pour la conservation des produits cosmétiques (crèmes, gels douche etc...) mais aussi pour la conservation des aliments, des boissons, des cirages, des colles et des médicaments. Ils ont une action antiseptique, antimicrobienne,,antifongique,anti-levure, anti-moisissure.

Chimiquement parlant, les parabènes sont des esters, il résultent de la condensation de l'acide parahydroxybenzoïque et d'un alcool (qui leur donnera leur préfixe).

Les 5 parabènes les plus courants sont le methylparaben, l'ethylparaben, le propylparaben, le butylparaben, l'isopropylparaben (dans les aliments on ne retrouve que le méthyl et le propyl-paraben). Le parabène le plus potentiellement dangereux est l'isopropylparaben. Dans le même produit, la législation autorise une quantité maximale de 0,8% de parabènes et au maximum de 0,4% d'un seul parabène.[14][15]



**Figure 10 :**  
La molécule de parahydroxybenzoat de propyle sodé



**Figure 9: la molécule de parahydroxybenzoat de méthyle sodé**

**ET selon la pharmacopée européenne :**

- ▶ 4-(Méthoxycarbonyl)phénolate de sodium.
- ▶ Teneur : 95,0% à 102% (substance anhydre)
- ▶ Caractères : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche hygroscopique
- ▶ facilement soluble dans l'eau , assez soluble dans l'éthanol à 96% et pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

Voici les noms couramment rencontrés pour identifier un parabène dans la composition d'un produit :

- méthylparaben = parahydroxybenzoate de méthyle = E 218 = 4-hydroxybenzoate de méthyle et E 219 pour son sel de sodium

### **2-2-3 : Arôme caramel et arôme framboise :**

Dans le domaine pharmaceutique, les arômes sont des produits ou des substances destinées à être introduits dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur, à l'exception des substances ayant exclusivement une saveur sucrée, acide ou salée.

Les arômes peuvent être additionnés de solvants, de supports, de colorants, de conservateurs ou d'additifs divers autorisés par l'autorité compétente.

Les arômes introduits dans les médicaments sont au minimum de qualité alimentaire.

[21]

Selon la réglementation en vigueur, les arômes peuvent être classés en différentes catégories.

- Le terme général « Arôme » peut être appliqué à un mélange de ces catégories.

#### 1. Substances aromatisants naturelles

Ce sont des substances chimiquement définies, obtenues par des procédés physiques, enzymatiques ou microbiologiques à partir de matières premières d'origine végétale ou animale.

Ex : Lévométhol extrait de *Mentha arvensis*.

### 2. Substances aromatisants identiques aux substances aromatisants naturelles

Ce sont des substances chimiquement définies, obtenues par des procédés chimiques et qui sont chimiquement identiques à une substance aromatisant naturelle.

Ex : Menthol, Vanilline.

### 3. Substances aromatisants artificielles

Ce sont des substances chimiquement définies, obtenues par synthèse chimique, non chimiquement identiques à une substance aromatisant naturelle.

Ex : Éthylvanilline.

### 4. Préparations aromatisants

Ce sont des produits de composition complexe, obtenus à partir de matières premières d'origine végétale ou animale par des procédés physiques, enzymatiques ou microbiologiques.

### 5. Arômes de transformation

Ce sont des produits obtenus par chauffage d'un mélange de produits n'ayant pas nécessairement eux-mêmes des propriétés aromatisants, dont au moins un contient de l'azote (amino) et un autre est un sucre réducteur.[22]

## **2-2-4 EAU PURIFIÉE H<sub>2</sub>O**

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments .

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires.

Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite.

La différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique.

### **Définition selon la pharmacopée européenne :**

Eau purifiée (Aqua purificata)

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée

En générale :

C'est une eau destinée à la préparation de médicaments, est issue d'un traitement physico-chimique destiné à supprimer les impuretés.

L'eau distillée et l'eau déminéralisée (aussi appelée déionisée), souvent utilisées en laboratoire et dans l'industrie, sont des exemples bien connus

### 2-2-5 LE SACCHAROSE :

#### A-Définition

Nom scientifique du sucre de canne ou de betterave, formé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose unies par leurs groupements réducteurs, et de formule  $C_{12}H_{22}O_{11}$ .

Donc le saccharose est le sucre blanc qu'on trouve habituellement en grande surface et qui est présent dans les produits industriels (dans les sodas, les biscuits, et même les médicaments etc.). Lorsque'il est mis en présence d'eau ou qu'il est chauffé à 37 °C, le saccharose, sous l'effet de l'enzyme invertase (présente dans la muqueuse de l'intestin grêle), se transforme en fructose et en glucose, de sorte qu'il est possible pour l'organisme de l'assimiler. Les personnes intolérantes au saccharose souffrent de ballonnements et de diarrhée lorsqu'elles en consomment.

#### B-définition selon la pharmacopée européenne :

a-D- Glucopyranoside b-D-fructofuranosyle.

- ▶ Peut se présenter sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux brillants, incolore, blanc ,sensiblement blanc.
- ▶ Très soluble dans l'eau
- ▶ Peu soluble dans l'éthanol à 96%
- ▶ Pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

$C_{12}H_{22}O_{11}$

[57-50-1] ,

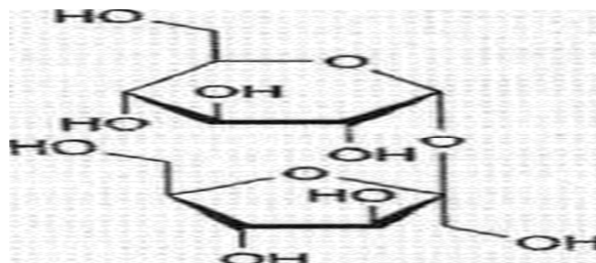


Figure 11 : molécule de saccharose

### **2-2-6 CARBOXYMETHYLCELLULOSE SODE:**

Définition : sel calcique d'une cellulose partiellement O-carboxyméthylée. Présente sous forme de poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique après dessiccation. Pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le toluène.

La carmellose calcique gonfle dans l'eau en donnant une suspension.

### **2-2-7 LE GLYCEROL :**

Le glycérol est un alcool naturellement présent dans l'organisme et constitué de trois atomes de carbone. Apporté par l'alimentation ou la dégradation du glucose, il a plusieurs fonctions, dont la première est d'être une source d'énergie. Le glycérol participe également à l'élaboration des corps gras et favorise l'élimination des selles. Il est encore présent sous forme d'esters, associé à des acides gras. Sous sa forme synthétique, il entre dans la composition de certains médicaments, de produits cosmétiques, du vin. L'industrie l'utilise également en grande quantité.

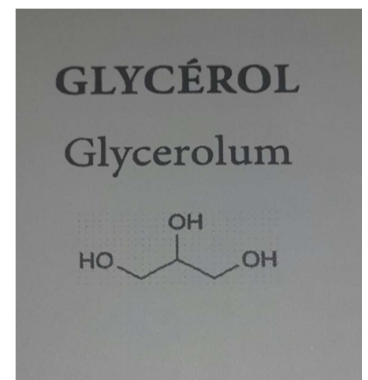


Figure 12 : molécule de glycérol

#### **Selon la pharmacopée européenne :**

- ▶ propane-1,2-triol.
- ▶ Teneur : 98,0%*m/m* à 101,0% ( substance anhydre)
- ▶ Aspect ; liquide sirupeux , onctueux au toucher incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique
- ▶ Miscible à l'eau et à l'éthanol à 96% ,peu soluble dans l'acétone , pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentiels.



## **2-3-PROCEDES DE FABRICATION DE BRONCHOCALME ADULT :**

### **3-1-Réception des matières premières :**

L'usine de LGPA reçoit la matière première avec un bulletin d'analyse de fournisseur, après il y aura la préparation d'une demande d'analyse et l'envoi pour faire un prélèvement au laboratoire, qui rédige son propre bulletin qui juge de la conformité du produit.

Avant que les matières seront contrôlés sans stocké dans le magasin c'est la mise sous quarantaine.

#### **Le magasin :**

Dans une entreprise, il peut y avoir soit un magasin centrale et à différent niveaux du circuit, des zones de stockages pour produits en cours, produits intermédiaires ou produits finis, soit autre (les réactifs, article de conditionnement...) et selon l'autorisation et la gestion informatisés ; un seule magasin générale pour tous les produits quel que soit leur situation.

Dans toutes façons il faut prévoir à l'intérieur des magasins des séparations pour produit dangereux ou à conditions particulières de conservation.

Pour éviter confusions et altérations, l'aménagement et le fonctionnement des magasins doivent être conçus pour :

- Un rangement rationnel des produits.
- Une circulation logique et aisée.
- Des conditions de conservation définies.
- Une protection efficace contre les risques de contaminations animales (rongeurs, insectes, etc...)

Les matières premières et les articles de conditionnement sont stoker au niveau du magasin sou la responsabilité de

-Magasinier.

-Responsable magasins/réception /distribution.

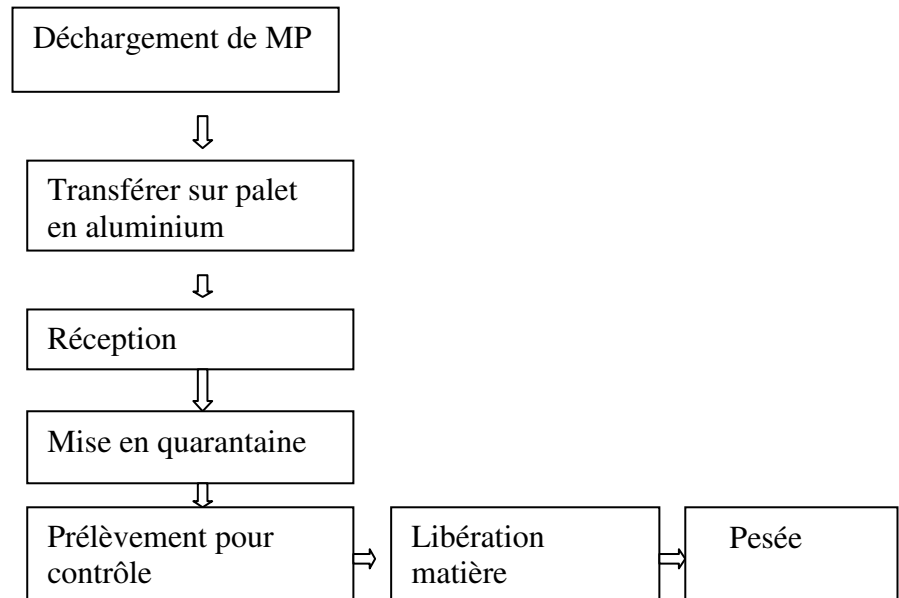
-Agent de planning/ordonnancement.

-Responsable logistique.

-Responsable *supply chain*.

Si la MP et AC sont conformes, elle passe à la production selon le planning de production, et plus exacte à la centrale de pesées.

**Le schéma suivant représente le flux de matière première :**



### **3-2 Les Consignes générales avant de commencer la fabrication :**

Avant commencer la fabrication il faut :

- Respecter scrupuleusement les procédures d'habillement ;
- Respecter les instructions générales d'utilisation des SOP ;
- Eviter le contact des poudres et les mélanges avec n'importe quelle partie du corps et laver soigneusement à l'eau et au savon la partie éventuellement atteinte
- Toute manipulation de poudre requiert le port d'un masque, de gants et de lunettes ;
- Vérifier les conditions environnementales puis les inscrire sur les logs books (registre) respectifs de chaque local :

o Humidité relative du local: < 50%

o Température du local:  $23 \pm 2$  °C

Les instructions de fabrication doivent être suivies de façon scrupuleuse, aucune modification n'est autorisée.

**3 Les étapes de fabrication :**

**a) Pèses –mélange :**

Pour chaque lot fabriqué, les quantités de matières premières nécessaires sont mesurées ou compté dans un local proche du magasin central :

La salle de pesée c'est un lieu à hauts risques car les produits s'y succèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre.

Cette opération est effectuée par une personne qualifiée qui doit veiller à :

- Ne rien oublier.
- Ne rien confondre.
- Ne rien contaminer.
- Bien se protéger.

Des précautions sont à prendre avant, pendant et après la pesée, le mot-clé étant à tous les stades : ordre, méthode et propreté, il faut donc :

Avant la pesée :

- Vérifier les étiquettes et l'état d'emballages,
- Préparer le matériel : balances, instrument, récipient et étiquettes, ainsi que les protections nécessaires (masque, gants, et lunettes).

Selon les instructions suivantes :

- VIDE DE LIGNE « CENTRALE DE PESEE »

Avant de commencer à peser les matières premières, vérifier les points suivants :

-La présence de l'étiquette verte de nettoyage et de l'étiquette d'identification du produit à l'entrée de local.

Vérifier le nettoyage du sol et des surfaces du local.

Vérifier le nettoyage des pelles (NA pour un nettoyage mineur).

Vérifier le nettoyage de balances.

Absences de documents ou de produit relatif au lot précédent

Les balances doivent être séparées et peuvent être placées sous flux d'air laminaire pour éviter toute dissémination dans l'atmosphère.

Sous l'accord du superviseur ; peser les quantités nécessaires pour le mélange Bronchocalme adulte

..Après la pesée :

- Regrouper les produits pesés, les enregistrements des pesées et les documents du lot .
- Vérifier les quantités restantes et faire le bilan.
- Retourner les excédents au magasin ou les faire détruire
- Ranger et nettoyer.

Pour certaines matières premières a risque, les récipients ne sont ouverts que dans l'atelier de fabrication.

Dans ce cas le prélèvement des échantillons pour le contrôle et la pesée se fait juste avant la fabrication, selon des règles préétablies.

### **b)La fabrication :**

#### **Atelier de fabrication :**

Les précautions à prendre avant, pendant et après chaque fabrication d'un lot énumérées ci- dessous, doivent suffire pour éviter toute les confusions et les contaminations entre lot successifs.

Les procédures de fabrication ont été en principe, d'ériger pour éviter tout dérive par rapport aux exigences des dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et conclusions des rapports de validations qui ont fixé les limites des paramètres critiques. Correctement suivies, elles doivent conduire automatiquement à des lots homogènes.

- ▶ Avant toute opération, il faut impérativement vérifier
  - Le vide d'atelier, c'est-à-dire l'absence de toute trace du lot précédent (produits ou documents), en suivant une procédure préétablie ;
  - L'inscription à l'entrée de l'atelier et éventuellement sur les machines du nom Médicament et du numéro de lot à fabriquer ;
  - La présence des procédures à suivre ;
  - L'efficacité de nettoyage ;
  - Le réglage de ventilation et des conditions d'ambiance ;
  - Le bon état de matériels ;
  - La présence de toutes les matières premières ainsi que la concordance des dénominations et des quantités avec les documents de fabrication du lot à fabriquer.

### **c)Préparation sirop :**

- Dans le réacteur on met 5000 kg de l'eau purifiée et les quantités de conservateur anti microbien et on laisse agiter pendant 5 minute ensuite on ajoute le saccharose 1050.3 kg on laisse agiter 30 minute on ajoute les deux arômes et les autres composants.



**Figure 13: le réacteur de mélange**

Après que le mélange soit bien mélangé et préparé, il est destiné vers le conditionnement :

### **Pendant cette opération :**

Le personnel doit veiller à la mise en œuvre et au bon déroulement de chaque opération, en remplissant au fur et à mesure les cases correspondantes du dossier de fabrication du lot, H effectue les vérifications selon une périodicité définie et en note les résultats. Il veille à ce que les enseignements automatiques fonctionnent correctement et que les paramètres critiques restent bien dans les limites prévues.

. Il consigne par écrit toutes les anomalies observées à la fin des opérations.

Remarque :

Pour cette forme pharmaceutique (sirop), le début ou la totalité du conditionnement se fait dans le même atelier que la fabrication, c'est-à-dire la répartition et le conditionnement se faire en ligne complètement automatisée.

### **d) Atelier de conditionnement**

L'atelier de conditionnement, avant toutes nouvelles opérations, est un local vide dans lequel vont être introduits selon des règles préétablies :

- Des articles de conditionnement ;
- Des médicaments à conditionner ;
- Les documents de suivi du lot.

Dans cet atelier, Bronchocalme adulte 0.2 % est conditionné et il prendra le nom de produit fini,

Lors de conditionnement des échantillons sont prélevés (début de lot, milieu de lot et fin de lot) ses derniers passeront au laboratoire de contrôle de qualité [19]

## ***PARTIE EXPERIMENTALE***

---

- ❖ **Contrôle physico-chimique de la matière première saccharose.**
- ❖ **Contrôle physico-chimique de produit fini Bronchocalme adulte 0.2%.**
- ❖ **Conclusion générale.**
- ❖ **résumé**

## **Partie expérimentale :**

### **I - Contrôle physico-chimique de la matière première Saccharose :**

#### **I-1 Introduction :**

les matières premières sont soumises au contrôle de qualité dès leur arrivée à l'usine et avant de commencer leur conditionnement ; mon commencement de stage est coïncidé avec le nouveau arrivage de la matière première saccharose ce qui m'a permis de réaliser son contrôle de qualité physico-chimique.

Mon travail est réalisé au sein du laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique du laboratoire Groupement Pharmaceutique Algérien (LGPA)

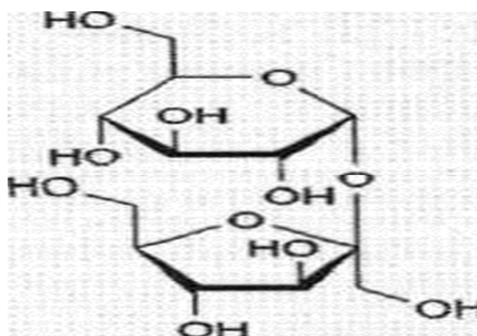
#### **SACCHAROSE:**

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> , [ 57-50-1]

a-D- Glucopyranoside b-D-fructofuranosyle.

Peut se présenter sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux brillants, incolore, blanc, sensiblement blanc.

Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.



**Figure 14 : molécule de saccharose**



## I-2 Les contrôles-physico chimiques :

### 2-1 caractères (Aspect):



**Figure 15: la matière première saccharose**

aspect	Norme	Résultat
	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux brillant, incolore ou blanc ou sensiblement blanc.	Cristaux brillant incolore

**Conclusion :** l'aspect de saccharose est conforme au norme.

**Remarque :**

Avant tous les contrôles suivants nous avons préparer trois mélange moyen à partir de 15 sac de saccharose, ( sac numérote) chaque 5 sac nous a donner une bouteille de 54 g cette bouteille contiens un mélange moyen de 5 sac de saccharose



**Figure 16: préparation des mélanges moyens de saccharose à partir des échantillons.**

## **2-2 Pertes à la dessiccation :**

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m.

Dans ce cas la au maximum 0.1% déterminer à l'étuve à 105 °C pendant trois heures sur 2g de saccharose comme suit :

a)-Placer des bouchons vide dans le dessiccateur pendant 30 minutes



**Figure 17: Dessiccateur.**

b) Apres on met les dans l'étuve à 105°C pour éliminer tout autre matière pendant 30minute aussi.

c)pesée les bouchons vide, garder les tickets de pesée.

d) pesée les bouchons plein avec 2g de saccharose.

e) mettez les bouchons pleins dans étuve pour trois heures.

f) ensuite mettez-les dans le dessiccateur pour 15 minutes.

i)- fait le calcul :

Résultats :

mélange poids en g	P0	PE	PF
Mélange moyen 1	3.09	2.001	5.09
Mélange moyen 2	3.12	2.003	5.12
Mélange moyen 3	3.13	2.007	5.14

Tableau n°1 : résultats de pesée pour le test de perte à la dessiccation.

$$\text{Calcule : la perte} = \frac{P0 - (PF - P0)}{PE} \times 100$$

P0 poids de bouchon vide.

PE poids de prise d'essai 2g.

PF poids de bouchon plein après dessiccation

$$\text{La perte de MM1} = \frac{3.09 - (5.09 - 3.09)}{2.001} \times 100 = 0.06\%$$

$$\text{La perte de MM2} = \frac{3.12 - (5.12 - 3.12)}{2.003} \times 100 = 0.07\%$$

$$\text{La perte de MM3} = \frac{3.13 - (5.14 - 3.13)}{2.007} \times 100 = 0.04\%$$

	MM1	MM2	MM3
La perte	0.06%	0.07%	0.04%
Norme	$\leq 0.1\%$		

Tableau n°2 : résultats de calcul de la perte à la dessiccation.

Conclusion : la perte à la dessiccation est conforme à la norme

### **2-3- solubilité :**

dans l'eau, dans l'éthanol 96% , dans l'éthanol anhydre (100%)

- a) Ramener 6 flacons et 3 tube à essai.
- b) Dans chaque tube nous avons introduisez 1g de saccharose de chaque mélange moyen qui est préparés dans les étapes précédente.



**Figure 18: la verrerie utilisé**

**-3-1 Solubilité dans l'eau :**

Ajouter 1 ml de l'eau purifier au trois tube qui contiens 1g de saccharose ( 1g de MM1 , 1g deMM2, 1g de MM3) agiter et remarquer les mélange(eau –saccharose).

- le mélange est homogène et le saccharose est disparut.



**Figure 19: solution homogène de saccharose et l'eau**

### **2-3-2 solubilité dans l'éthanol 96% :**

- Introduisez dans 3 flacons une quantité de 90ml de l'éthanol 96% et 1g de chaque mélange de saccharose (flacon 1 –MM1), ( flacon 2 MM2),( flacon 3 MM3).
- agiter les flacon pendant 5 min et remarquer les mélanges ( éthanol 96%-saccharose).



**Figure 20: agitateur utilisé**

- Les mélanges ne sont pas homogènes à 100% car il y'as un peut de saccharose au bas des flacons.

### **2-3-3 solubilités dans l'éthanol anhydre:**

- Introduisez dans les autre 3 flacon une quantité de 130 ml de l'éthanol anhydre% et 1g de chaque mélange de saccharose (flacon 1' –MM1), ( flacon 2' MM2),( flacon 3' MM3).
- agiter les flacon pendant 5 min et remarquer les mélanges ( éthanol anhydre-saccharose)

- ✚ le mélange est hétérogène.

Les résultats sont déterminés dans le tableau suivant :

Paramètres		Normes	Volume utilisé	résultats
Solubilité :	Dans l'eau	Très soluble dans l'eau ( $\leq 1$ ml pour 1g de substance)	1ml	conforme
			1ml	
			1ml	
	Dans l'éthanol à 96%	Peu soluble dans l'éthanol 96% (100-1000ml pour 1g de substance)	90ml	conforme
			90 ml	
			90 ml	
	Dans l'éthanol anhydre	Pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre ( $\geq 1000$ ml pour 1g de substance)	130ml	conforme
			130 ml	
			130ml	

Tableau n°3 : les résultats de solubilité de saccharose dans les 3 solvant

### 2-4- contrôle de conductivité de la solution de saccharose :

Dissolvez 31.3 g de saccharose dans de l'eau exempt de dioxyde de carbone R préparer à partir d'eau distillée R et compléter à 100 ml avec le même solvant, mesurer la conductivité C1 de la solution et la conductivité C2 de l'eau utilisée pour préparer la solution, tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

### I-4-2 Mode opératoire d'utilisation et d'étalonnage du conductimètre Metler Toledo seven multi :

- Allumer l'appareil en appuyant sur la touche (ON/OFF).
- Appuyer sur **GAUCHE** et sélectionner le mode conductivité mesure l'écran affiche,  $\mu$  S/cm, MTC, °C.
- Préparer les solutions d'étalonnage 84 et 1413 $\mu$ S/cm.
- Utiliser les solutions d'étalonnage dans le bon ordre pour l'étalonnage à moins que le conductimètre dispose d'une détection automatique des étalons ( tous les paramètre TOLEDO METTLER dispose d'une détection automatique des tampons) dans notre cas on peut effectuer l'étalonnage dans l'ordre quelconque des étalons.
- Rincer soigneusement la sonde à l'eau déminéralisée ou de solution étalon 84 $\mu$ S/cm
- Plonger la sonde dans la solution d'talonnage 84 $\mu$ s/cm et appuyer sur **Cal** pour lancer l'étalonnage, l'affichage indique **CAL1**, attendre que la mesure s'arrête au point final.
- Noter cette valeur **VL** ainsi que la valeur de la solution étalon **V** (à 20 °C) sur la fiche « vérification à un point du conductimètre ».
- Rincer soigneusement la sonde à l'eau déminéralisée ou avec une solution de rinçage, puis rincer avec une petite quantité de solution étalon 1413 $\mu$ S/cm.
- Plonger la sonde dans la deuxième solution d'étalonnage l'affichage indique **CAL2**, attendre que la mesure s'arrête au point final.
- Noter cette valeur **VL2** ainsi que la valeur de la solution étalon **V** (à 20 °C) sur la fiche « vérification à un point du conductimètre »
- Appuyer sur fin
- Un tableau d'affiche : lire la valeur CC : constante de la cellule cette dernière ne doit pas s'écarter de 2% de la valeur certifiée par le fournisseur 0.101517



- Appuyer sur enregistrer.



**Figure 21: conductimètre utilisé**

Les valeurs obtenues ne varient pas de 1% en 30s.

	MM01	MM02	MM03
C1	0.687	0.687	0.687
C2	18.43	18.40	22.5
conductivité	18.19 $\mu\text{s cm}^{-1}$	18.16 $\mu\text{s cm}^{-1}$	22.26 $\mu\text{s cm}^{-1}$

Tableau n° 4 : résultats de calcul de conductivité.

MM01, 02,03, c'est les mélange moyen 01,02,03

Calculer la conductivité de la solution de saccharose à l'aide de l'expression suivante :

$$\text{Conductivité} = C1 - 0.35C2$$

C1 la conductivité de la solution.

C2 la conductivité de l'eau utilisée.

Fait la conductivité moyenne des trois mélanges :

Résultats

Norme	Résultat
$\leq 35 \mu\text{s cm}^{-1}$	$19.53 \mu\text{s cm}^{-1}$

Tableau n°5 : la conductivité moyenne des trois mélanges.

**Conclusion :** la conductivité de la solution de saccharose est conforme au norme.

### 2-5- examen de sucre réducteur :

- Préparation de la solution S de chaque mélange précédent, cette solution sert à faire les réactions chimiques :

Peser 25g de chaque mélange de saccharose et dissolvez le dans de l'eau et compléter à 50ml avec le même solvant, cette solution doit être limpide.

1. Ramener 3 tubes à essai.
2. Dans chaque tube introduisez 5 ml de la solution S de chaque mélange moyen, 5 ml d'eau, 1ml de hydroxyde de sodium 1M, 1ml d'une solution de bleu de méthylène à 1g /l .
3. Mélanger les solutions et placez les tubes dans un bain marie
4. Après 2 minutes exactement sortez immédiatement les solutions à examiner.
5. Remarquer la coulure des solutions.
  - La couleur n'a pas disparu.
  - Donc il ya une réduction.



**Figure 22: l'ajout des réactifs, le bain marie**



**Figure 23: couleur de solution à la fin du teste**

### **I-3 Conclusion :**

Les résultats des contrôles effectués sur le saccharose sont conforme à la norme décrit par la pharmacopée européenne donc la matière première saccharose est conforme et prête à être utilisé.

## **II- contrôle physico- chimique de Produit fini BRONCHOCALME adulte 0,2% sirop :**

### **II-1 Introduction**

Pour pouvoir mettre le lot de Bronchocalme adulte sur le marché, il doit être conforme aux exigences élaborées par le laboratoire, et pour se faire plusieurs tests sont appliqués .

Le prélèvement des produit finis est effectué par les operateurs de production de manière à avoir un prélèvement représentatif du lot (échantillon début ,milieu, fin de lot) et la quantité nécessaire au différent contrôles effectués sur le médicament , il se fais au niveau du magazine et aussi sur plusieurs caisses de la chaine de production.

Le stockage des échantillons doit se faire au niveau du laboratoire en atmosphère contrôlée et un lieu sécurisé et il faut que chaque échantillon soit identifiée par une étiquette qui comporte :

- Le nom du produit.
- Le numéro de lot.
- Les conditions de stockage
- La date de prélèvement.

### **II-2 Les testes physico-chimiques sont :**

#### **2-1 –L'Aspect :**

Norme	Résultats
Liquide limpide à reflet jaune faible odeur de framboise	conforme

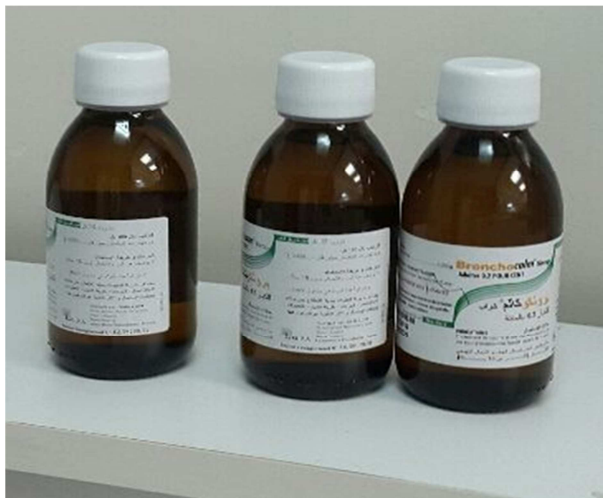
**Remarque :**

**Pour les examines suivant nous avons 3 échantillons à examiner, échantillon début de lot, milieu de lot et fin de lot**

**2-2 Volume moyen**

Contrôler à l'éprouvette le volume du sirop dans 3 flacons

- 1 flacon de début de lot, 1 de milieu et 1 de fin de lot ; Le volume moyen doit être plus ou égale a 150 ml.



**Figure 24: les bouteille de produit fini bronchocalme adulte de trois échantillon ( début , milieu , fin de lot )**



**Figure 25: mesure de volume des trois échantillons.**

**Résultats :**

Norme	Résultat				
	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Moyenne	Conclusion
≥150ml	150.	150	150	150.0ml	Conforme

Tableau n° 6 : les valeurs de volume des trois mélanges et le volume moyen.

**2 -3- Indice de réfraction :**

Solution à examiner c'est le sirop tel quel

Les étapes : allumer l'appareil et placer une goutte de la solution à examiner sur la plaque en verre bien sûr propre et placer la dans sa place en allumant la lampe et remarques est ce que il ya un traie blanc au milieu de la plaque sa indique que cette dernière est bien placer donc on aura des résultats précises

Equipements utilisés	Norme	Résultats			conclusion
Réfractomètre ATAGO 112	1,418 à 1,425	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Conforme
		1.420	1.422	1.424	

Tableau n° 7 : les valeurs de l'indice de réfraction des trois mélanges.



**Figure 26: réfractomètre ATAGO 112**

## **2- 4 PH à 25°C :**

Solution à examiner c'est le sirop tel quel

.

### **2- 4 -1 Mode opératoire d'utilisation et détalonnage du PH-Meter METTLER TOLEDO Seven Multi**

#### **Measure:**

1. Allumer l'appareil en appuyant sur la touche (ON/OFF).
2. Sélectionner le mode PH en appuyant sur **Droite**.
3. Rincer la sonde à l'eau purifiée puis avec la solution à examiner. Ne pas essuyer.
4. Verser un volume suffisant de la solution à examiner ,un récipient propre de sorte que la jonction liquide la Immersée.
5. Presser sur le bouton **READ**, attendre que l'affichage de la mesure soit stable. (A s'affiche)
6. Lire la valeur du pH.
7. Retirer l'électrode de la solution et la rincer à l'eau purifiée la conserver dans un capuchon humidificateur rempli d'électrolyte de référence ( solution pH4).

#### **Etalonnage :**

1. Allumer l'appareil en appuyant sur la touche (ON/OFF).
2. Sélectionner le mode PH en appuyant sur **Droite**.
3. Préparer les solutions tampons pH étalons : 7.4 et 9 ; et les utiliser dans bon ordre.
4. Rincer soigneusement l'électrode à l'eau purifiée.
5. Rincer avec une petite quantité de solution tampons.
6. Plonger l'électrode dans les premiers tampons de pH (pH7) et appuyer sur **Cal**, l'affichage indique **CALI** ; attendre que la mesure s'arrête au point final.
7. Noter cette valeur **VL1** sur la fiche de vérification du pH-mètre.
8. Répéter le processus pour tous les tampons de pH (pH4 et pH9).
9. Après la mesure du dernier tampon de pH, terminer l'étalonnage en appuyant sur **Fin**.

**Electrode en bon état :** les résultats de l'étalonnage apparaissent dans un tableau d'affichage.

Point zéro de l'électrode V= de - 15 à +15 mV.

Pente de l'électrode P= de 95% à 105%.



Figure 27: PH-mètre-conductimétr.

### Résultats :

Equipement utilisé	Norme	Résultats			conclusion
		Essai 1	Essai 2	Essai 3	
PH- mètre	3,80-4,50	4	3.89	3.90	Conforme

Tableau n° 8 : les valeurs de PH des trois mélanges.

### 2 – 5 Densité relative à 20°C :

La densité relative d'une substance est le rapport entre la masse d'un certain volume de cette substance à 20°C et la masse d'un volume égale d'eau a la même température.

Normes de la densité relative a 20°C est compris entre 1,186 et 1,246

Et nous à laide d'un densimètre on trouver la densité relative égale a 1,99

Equipement utilisée ; balance, thermomètre, pycnomètre



### Les étapes :

Pour réaliser ce teste à savoir, la densité relative, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- 1) On a pris le volume 150 ml de 3 flacons du lot : Le premier de début de lot, le second de milieu de lot et le troisième de la fin du lot.
- 2) On a prélevé de chaque flacon 50ml de sirop, ensuite on les a introduits dans un seul flacon de 150 ml.
- 3) On a pesé ce flacon rempli du sirop, puis vide et en fin rempli de l'eau.

\*tiqueté de pesée :



**Figure 28: ticket de pesée**

P0 c'est la masse de flacon vide = 26.82g

P1 c'est la masse du flacon rempli de l'eau = 54.96 g

P2 c'est la masse du flacon rempli du 150ml de sirop = 60.99g

Densité =  $P2 - P0 / P1 - P0$

$D = 60.99 - 26.83 / 54.97 - 26.83$

$D = 1.2139$

➤ **Résultantes :**

Norme	Résultat	conclusion
1.1860 -1.2460	1.2139	Conforme

**2-6- Identifications et dosage de principe actif et les conservateurs antimicrobiens par chromatographie liquide :**

A -Identification et dosage du dexrtométhorphane bromhydrate (principe actif) :

Le dexrtométhorphane bromhydrate est identifié par son temps de rétention lors de son dosage par chromatographie liquide.

B-Identification et dosage des conservateurs anti microbiens (le parahydroxybenzoate de méthyle sodé et le parahydroxybenzoate de propyle sodé) :

Le parahydroxybenzoate de méthyle sodé et le parahydroxybenzoate de propyle sodé sont identifiés par leurs temps de rétention lors de leurs dosages par chromatographie liquide.

**2--6- 1 -préparation des solutions :**

**A-Préparation de la phase mobile :**

Dans une fiole de 1 litre introduire :

\*DOSS 0.007M( 3.11g)

\*Nitrate d'ammonium 3 0.007M (0.56g)

\*Acétonitrile : 700 ml

\*eau purifiée : 300ml

Dissoudre le DOSS dans 150ml d'eau, chauffer si nécessaire, ajouter l'acétonitrile, le nitrate d'ammonium, compléter à 1 litre avec l'eau ajuster à PH 3.5 avec l'acide acétique.

-Conditions chromatographiques :

Colonne :..... C18-250mm\*40min ; 5µm ou équivalente .

Longueur d'onde :.....280 nm.

Débit :..... 102ml /min.

Boucle :..... 20µl.

Température :..... ambiante.

**B-Préparation de la solution à examiner ( 1 fois) :**

Peser 6,00 g de Bronchocalme sirop adulte dans une fiole de 100ml et compléter au volume avec l'eau purifiée.

**C- Préparations de la solution témoin :**

**C-1 solution témoin 1 :**

Dextrtométhorphane bromhydrate ( 2 fois T1 et T2) :

- Peser 0.05gde dextrtométhorphane bromhydrate dans une fiole jaugée de 50ml , compléter avec de l'eau purifiée filtrée et chaud.
- Prendre 5ml de cette solution dans une fiole de 50 ml et compléter avec de l'eau purifiés filtrée.
- On remplit les cuves bien rincé par la solution préparer et on les place dans leurs places indiquer selon la programmation de l'HPLC.
- Deux témoin sert à confirmer la bonne manipulation quand on fait la comparaison avec ce qu'on appelle recouvrement :  
Le recouvrement c'est

**C-2 solution témoin 2 :**

Parahydroxybenzoate de méthyle sodé ( 2fois T1et T2) :

- Peser 100 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodé dans une fiole jaugée de 100 ml compléter avec de l'eau purifiée filtrée.
- Prendre 2 ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter avec de l'eau purifiée filtrée.

**C-3 Solution témoin 3 :**

Parahydroxybenzoate de propyle dodé (2 fois T1 et T2)

- Peser 25 mg de parahydroxybenzoate de propyle sodé dans une fiole jaugée de 100 ml compléter avec de l'eau purifiée filtrée.

- Prendre 2 ml de cette solution dans une fiole de 50 ml et compléter avec de l'eau purifiée filtrée.
- Mettre les solutions dans l'ultra-son pour dégazifier les solutions, ensuite remplir les virales



Figure 30: les solutions dans l'ultra son



Figure 29: remplissage des virales de HPLC

### 2-6-2-comment sa marche HPLC:

1. Allumer le pc sans faire monter le logiciel.
2. Allumer la Link.
3. Allumer le dégazeur.
4. Allumer la pompe.
5. Allumer le détecteur.
6. Allumer l'autosimpleur.
7. Vérifier que les récipients contenant la phase mobile sont en place et que le fibre beigne dans les solutions.
8. Purger le système à chaque fois qu'on change de récipient.
9. Démarrer la pompe et attendre la stabilisation de la pression puis augmenter progressivement jusqu'à débit de travaille.
10. Equilibrer le system avec la phase mobile 20 min et jusqu'à pression constante.
11. Monter le logiciel.
12. Mettre le system en externe contrôle en cliquant sur RUN puis sur TAKE CONTROLE.
13. Monter la méthode de travail.
14. Monter la séquence de travaille.

15. Vérifier tout au long de la manipulation s'il ya pas :

- des fuites au niveau des joint et de la colonne.
- des bulles d'aire à la sortie des dégazeurs.
- une fluctuation de la pression



Figure 31 les virale bien placé dans l'HPLC

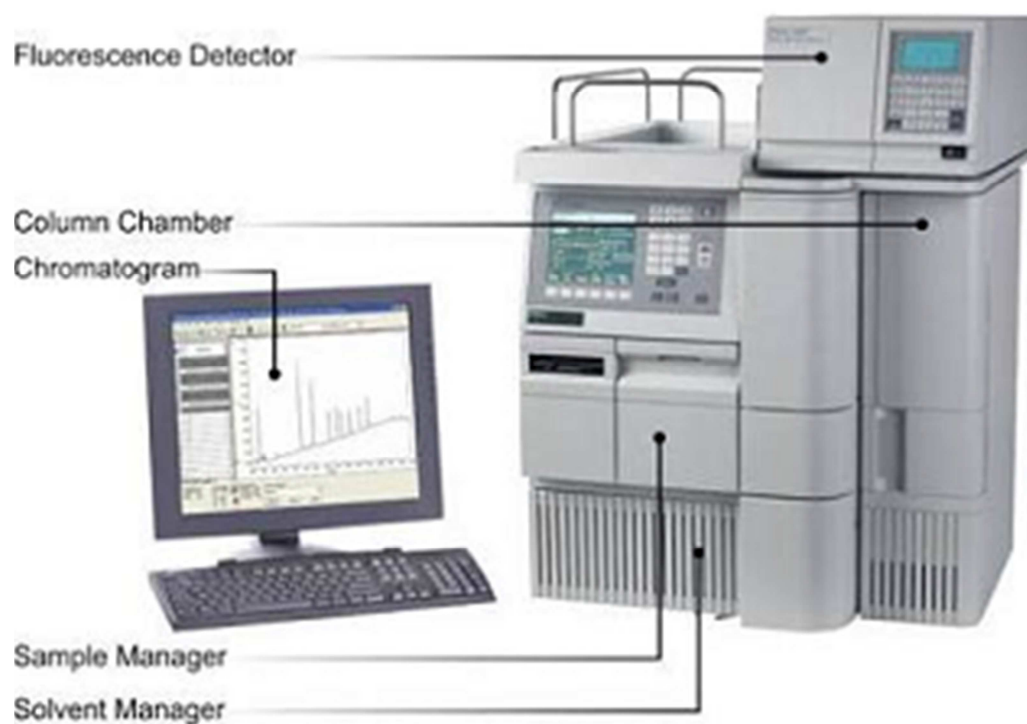


Figure 32: L'Appareille HPLC

- Injecter chaque solution T1 Cinq fois et chaque solution T2 2 fois .
- Injecter 3 fois la solution essai.

**2-6-3) Injections et affichage des résultats :**

**Remarque : le dosage des trois matières précédentes (PA et parabènes) est fais a la fois et en par allèle. Et par chromatographie liquide.**

- Après l'injection l'écran de HPLC à affiché les résultats sous forme des graphes et des tableau suivant :

**A-) les graphes de l'identification de dextrométhorphane, parahydroxybenzoate de méthyle sodé et parahydroxybenzoat de propyle sodé :**

- ❖ Les graphes nous ont montré l'identification comme suit :

**A-1 ) le dextrométhorphane bromhydrate :**

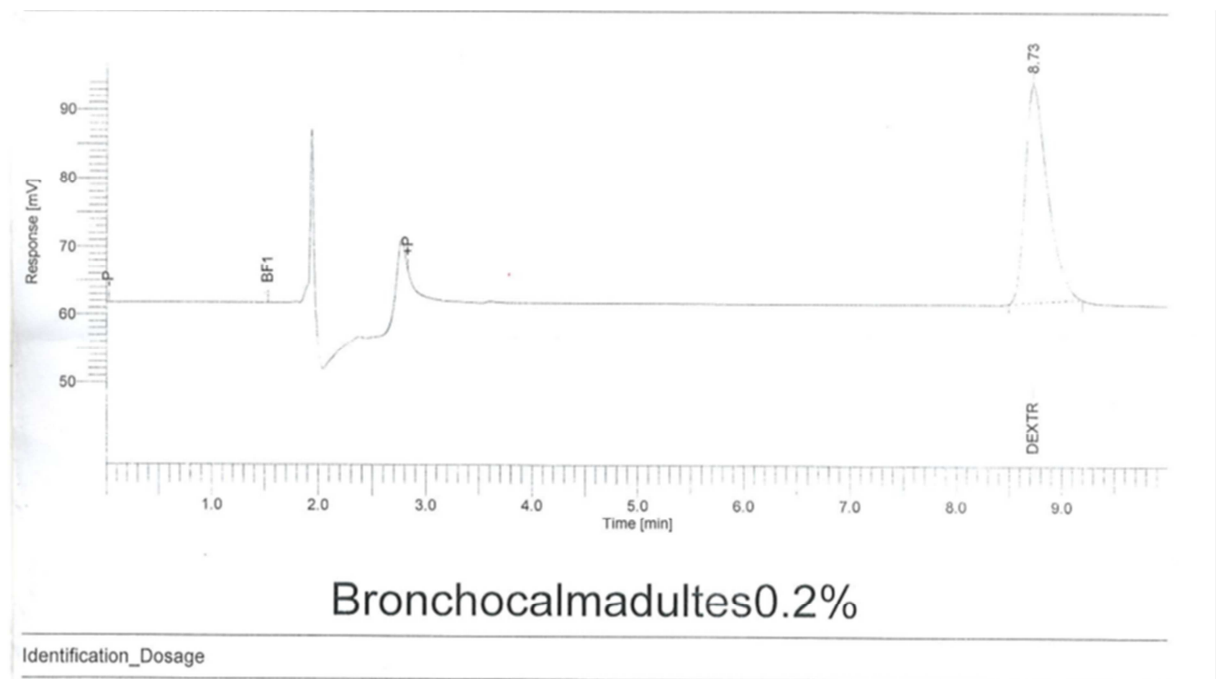


Figure 33: l'Affichage de diagramme d'identification de Dextrométhorphane bromhydrate (voire annex8)

- le spectre est identique (conforme) au spectre de référence c'est-à-dire que le temps de rétention de la dextrométhorphan ( le temps ou se forme le pic 8.72 min) est le même de celui de témoin donc la dextrométhorphan est identifiée.

**A-2 ) de parahydroxybenzoat de propyle sodé :**

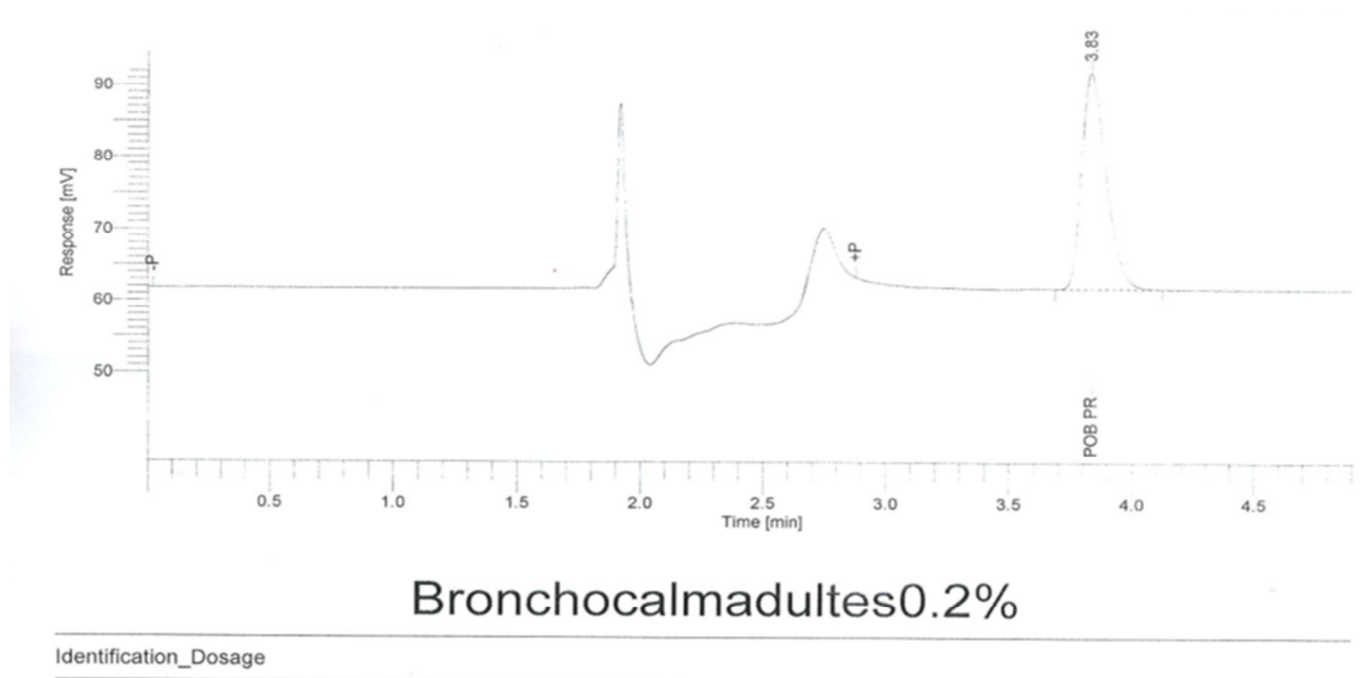
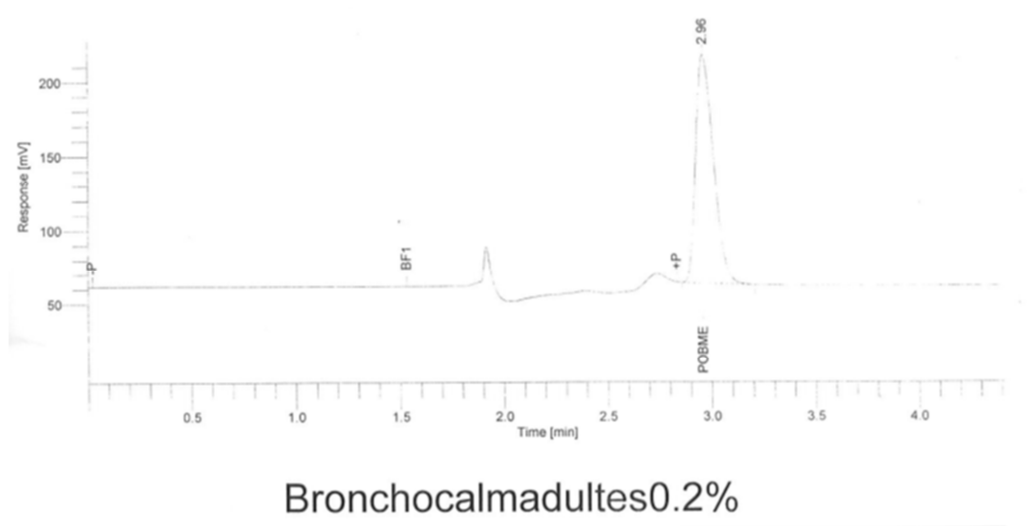


Figure 34 : l'affichage de diagramme d'identification de parahydroxybenzoat de propyle sodé (voire annexe7)

- le spectre est identique (conforme) au spectre de référence c'est-à-dire que le temps de rétention de parahydroxybenzoat de propyle sodé (3.83min) est le même que le temps de rétention du témoin ( $4\text{min} \geq T \geq 3\text{min}$ ) donc le parahydroxybenzoat de propyle sodé est identifiée.

**A-2 ' ) le parahydroxybenzoat de méthyle sodé :**



**Figure 34: L'Affichage de graphe d'identification de parahydroxybenzoate de méthyle sodé (annexe 6)**

- le spectre est identique (conforme) au spectre de référence c'est-à-dire que le temps de rétention de parahydroxybenzoate de méthyle sodé (2.96min) est le même que le temps de rétention du témoin ( $4.5\text{min} \geq T \geq 3.5\text{min}$ ) donc le parahydroxybenzoate de propyle sodé est identifiée. (voir annexe 6)

**B-) L'affichage des tableaux des résultats de dosage du dextrtométhorpane et les parabènes) :**

**B-1) Le dextrtométhorpane bromhydrate :**



NOM DU FICHIER	ETALON prise d'essai 1		ETALON prise d'essai 2		ESSAI prise d'essai	
	DEX 01 RY 02/04/17		DEX 02 RY 02/04/17		1013/0635 RY 02/04/17	
Prise d'essai	50	mg	50	mg	3.0109	g
Titre etalon	100.4	%	100.4	%		
densite	.		.		1.2189	
	.		.			
	.		.			
facteur de dilution	0.1				0.1	
AIRE/ RT	478081.4759	8.7258	483945.6178	8.7854	490123.4805	8.551
	477716.2311	8.7434	487545.36	8.8034	490426.5716	8.5463
	479115.0565	8.7669			483472.4531	8.5488
	477630.7514	8.7699				
	476887.2702	8.7863				
Moyenne	477886.157	8.75846	485745.4891	8.7944	488007.5017	8.549
CV %	0.17	0.27	0.52	0.14	0.81	0.03
Resultats					R1 (mg/100ml )	207.53
					CV%	1.25
couvrementetalon 1/ etalon 2					%	98.38

Figure 35:affichage de tableau des résultats de dosage de dextromethorpane (annexe 3)

B-2) POB propyle

NOM DU FICHIER	ETALON prise d'essai 1		ETALON prise d'essai 2		ESSAI prise d'essai	
	PRO 01 RY 02/04/17		PRO 02 RY 02/04/17		1013/0635 RY 02/04/17	
Prise d'essai	12.5	mg	12.5	mg	3.0109	g
Titre etalon	99.42	%	99.42	%		
densite	.		.		1.2189	
	.		.			
	.		.			
facteur de dilution	0.04				0.04	
AIRE/ RT	208960.4549	3.835	208746.9772	3.8072	198200.0549	3.837
	208201.3246	3.824	208264.2163	3.8158	198203.0076	3.8342
	210774.2776	3.813			197474.142	3.8282
	209536.3724	3.817				
	208934.3239	3.822				
Moyenne	209281.3507	3.822	208505.5968	3.8115	197959.0682	3.833
CV %	0.46	0.22	0.16	0.16	0.21	0.12
Resultats					R1 (mg/100ml )	19.0
					CV%	0.27
couvrementetalon 1/ etalon 2					%	100.37

Figure 36: affichage de tableau des résultats de dosage POB propyle (annexe2)

B-2') POB méthyle :

	ETALON prise d'essai 1		ETALON prise d'essai 2		ESSAI prise d'essai	
NOM DU FICHIER	MET 01 RY 02/04/17		MET 02 RY 02/04/17		1013/0635 RY 02/04/17	
Prise d'essai	50	mg	50	mg	3.0109	g
Titre etalon	99.73	%	99.73	%		
densite	-		-		1.2189	
	-		-			
	-		-			
	-		-			
facteur de dilution	0.04				0.04	
AIRE/ RT	902514.1949	2.9717	921079.967	2.9875	863833.387	2.9881
	906386.1733	2.9647	913261.4556	2.9588	863187.1961	2.9855
	907106.1808	2.9606			861516.873	2.9804
	908152.9008	2.9843				
	910342.8931	2.9884				
Moyenne	906900.4686	2.97394	917170.7113	2.97315	862845.8187	2.985
CV %	0.32	0.41	0.60	0.68	0.14	0.13
Resultats					RI( mg/100ml )	76.82
					CV%	0.40
Recouvrement etalon 1/ etalon 2		%			98.88	

Figure 37:Affichage des résultats de dosage POB méthyle (annexe 1)

B-3 Explication des tableaux :

Le tableau nous présente les quantités des matières qu'on a pris ; 50mg pour l'étalon1, 50 mg pour l'étalon 2 et 3.0109mg pour l'essai (l'échantillon).

L'objectif d'utiliser deux étalons c'est de nous confirme l'étalon 1 qui est le plus important (les autres entreprises utilisent un seule étalon) c'est-à-dire on fait l'étalon1 et l'étalon2 ensuite on calcule ce qui appelle recouvrement.

Le recouvrement étalon 1/ étalon 2 c'est une sorte d'assurance nous assure la bonne manipulation lors de préparation des solutions et les bonne conditions qui calculer comme suit :

$$\text{Recov etal 1/ etal2} = \frac{\text{aire de pic ET1} \times \text{Pe ET2}}{\text{Aire de pic ET2} \times \text{Pe ET1}} \times 100$$

$$\text{Aire de pic ET2} \times \text{Pe ET1}$$

ET1 : étalons 1

ET2 : étalons 2

Pe : le pois qui est pris pour l'étalon

## Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2%

Le recouvrement doit être compris entre 98% et 102 %, une fois l'étalon 2 est confirmé on l'utilise pour confirmer l'essai et pour faire les calculs.

Le tableau aussi montre :

- le facteur de dilution, ce facteur est calculé avant, pour des solutions confirmées il est fixe dans le programme et utilisé comme référence :

F= 0.1 pour la dextrométhorphan.

F= 0.04 pour les parabènes.

- Et la densité : c'est la quantité de matière en gramme sur 1 ml de sirop  $d = m/v$
- AIRE/RT c'est l'aire de pic , dans notre cas nous avons Cinq aire de pic de l'étalon 1 correspond à Cinq injection par l'HPLC , deux aire de pic de l'étalon 2 correspond à 2 injection par l'HPLC et 3 aire de pic de l'essai (échantillon) correspond à 3 injection

Ensuite le logiciel calcule la moyenne de ces aires de pic pour les 2 étalons et l'essai

Le tableau montre aussi le coefficient de variation CV% il doit toujours être inférieure à 2% nous constatons ainsi qu'il y a un parabène dans notre préparation.

### **2-6-3 -Calcul et résultats finaux :**

- I - Les calculs sont tous réalisés à l'aide d'un logiciel confidentiel à l'entreprise et les résultats sont affichés sous les formes suivants :

Les formules de Calcul :

- Teneur en dextrométhorphan Hbr pour 100 ml de sirop.

Aire de pic essai × Pe étalon × T × F × D × 100

Aire de pic étalon Pe essai

Telle que :

D : densité du sirop.

## Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2%

F : facteur de dilution= 0.1

T : titre de l'étalon.

R1= 207.53 mg / 100ml

CV%= 1.25

- Teneur en parabène méthyle sodé pour 100 ml de sirop :

$$\frac{\text{Aire de pic essai} \times \text{Pe étalon} \times T \times F \times D \times 100}{\text{Aire de pic étalon} \times \text{Pe essai}}$$

Telle que :

D : densité du sirop.

F : facteur de dilution=0.04

T : titre de l'étalon

R2 = 76.82 mg/100ml

CV%= 0.40%

- Teneur en parabène propyle sodé pour 100 ml de sirop :

$$\frac{\text{Aire de pic essai} \times \text{Pe étalon} \times T \times F \times D \times 100}{\text{Aire de pic étalon} \times \text{Pe essai}}$$

Telle que :

D : densité du sirop.

F : facteur de dilution=0.04

T : titre de l'étalon

R3=19.04 mg /100ml

CV%= 0.27

Normes :

- La teneur en Dextrométhorphane bromhydrate.....190.0 à 210.0 mg /100ml.
- La teneur en Parahydroxybenzoat de méthyle sodé.....72 à 88 mg /100ml.
- La teneur en Parahydroxybenzoat de propyle sodé.....18 à 22 mg /100ml.

**2-6-4- Discussion :**

Au cours de ce contrôle nous avons pris énormément du temps, environ (Cinq jours) car l'HPLC est un appareil très précis, une seule erreur de la manipulation amène à des faux résultats.

Dans la première manipulation nous avons obtenue des faux résultats concernant le dextrométhorphan ; nous avons eu un temps de rétention différent à la norme (aire de pic est un peu élevé)

Nous avons vérifié l'étiquette de la dextrométhorphan, nous avons trouvé que ce n'est pas la bonne boîte car l'étiquette ne contient pas la date de prélèvement de l'échantillon.

Nous avons par la suite refait la manipulation par un dextrométhorphan enlevé d'une boîte qui contient toute les information sur le produit ( nom, date de prélèvement , date de péremption.)

Nous avons eu un aire de pic très plus élevé aussi ( le temps de rétention n'est pas conforme à la norme)

Nous avons constaté qu'il y'a eu une erreur de manipulation, nous avons tout vérifié, mais aucun problème n'a été constaté.

Nous avons pu déduire que cela est dû probablement à l'ajout d'eau chaude lors de la préparation.

Pour cela nous avons refait la manipulation mais cette fois-ci en réduisant la température de l'eau

Nous avons obtenu les résultats ci-dessus (conforme à la norme)

**II-3 Conclusion :**

Tous les contrôles physico-chimiques réalisées, montrent que les paramètres testés sont conformes aux normes indiquées selon la pharmacopée européenne donc le produit Bronchocalme adulte 0.2% de lot n°1013/0635 est conforme et prêt à être mis sur le marché.

Afin d'avoir de bons résultats lors des contrôles physico-chimiques, il faut avoir une bonne manipulation, une précision, et aussi il faut toujours étiqueter et nommer les solutions préparées et vérifier les étiquettes des matières et lire le mode opératoire attentivement et précisément.

❖ **Conclusion générale :**

Notre travail a été réalisé au laboratoire physico-chimique de l'entreprise LGPA. D'après les tests de contrôles effectués sur ce médicament, tous les résultats obtenus sont conformes aux normes préconisées par les Pharmacopées

Nous pouvons donc conclure, que ses tests ont montré des caractéristiques d'un produit de bonne qualité, dont la fabrication est bien maîtrisée par ce laboratoire par résultat il peut être délivré aux patients sans aucun risque

Nous avons appris que pour effectuer l'analyse des substances pharmaceutiques et pour obtenir des bons résultats il faut:

Une bonne préparation de l'échantillon, du matériel, de la référence et des réactifs, mode d'emploi de l'appareillage, étalonnage, formules pour le calcul des résultats, nombre de répétitions, mode opératoire pour les répétitions,

Ainsi qu'il faut toujours être précis car c'est une grande responsabilité et c'est la santé des patient qui est en jeux.

Ce stage nous a aussi donné de la chance de découvrir un monde complexe de l'analyse d'un médicament, et d'apprendre à travers cela plain d'informations dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, de découvrir le matériel et son fonctionnement comme l'HPLC (chromatographie liquide). ce qui nous encourage d'intégrer ce domaine.

**Liste des figures :**

Figure 38: médicament sous forme de gélule

Figure 39: médicament liquide (sirop).

Figure 40: chemin de composition du médicament de l'origine à la forme galénique

Figure 41: les produit stocker dans un magasin

Figure 42: un laboratoire de contrôle physico-chimique

Figure 43 : boîte et bouteille de Bronchocalme adulte 0.2%

Figure 44 : la molécule de dextrométhorpane bromhydrate

Figure 45 : la poudre de dextrométhorpane bromhydrate

Figure 46 : la molécule de parahydroxybenzoat de propyle sodé

Figure 47: la molécule de parahydroxybenzoat de méthyle sodé

Figure 48 : molécule de saccharose

Figure 49 : molécule de glycérol

Figure 50: le réacteur de mélange

Figure 51 : molécule de saccharose

Figure 52: la matière saccharose

Figure 53: préparation des mélanges moyens de saccharose à partir des échantillons

Figure 54: Dessiccateur.

Figure 55: solution homogène de saccharose et l'eau

Figure 56: la verrerie utilisé dans le teste de solubilité

Figure 57: agitateur

Figure 58: conductimètre utilisé



Figure 59: l'ajout des réactifs, le bain marie

Figure 60: couleur des solutions à la fin du teste

Figure 61: les bouteilles de produit fini Bronchocalme adulte de trois échantillon (début, milieu, fin de lot)

Figure 62: mesure de volume des trois échantillons.

Figure 63: réfractomètre ATAGO 112

Figure 64: PH-mètre-conductimètre.

Figure 65: tiqué de pesée

Figure 66: les solutions dans l'ultra son

Figure 67: remplissage des virale de HPLC

Figure 68 :les virale bien placé dans l'HPLC

Figure 69: L'Appareille HPLC

Figure 70: l'Affichage de diagramme d'identification de Dextrométhorphane bromhydrate ( voire annex8)

Figure 71: l'Affichage de graphe d'identification de parahydroxybenzoat de propyle sodé (voire annexe7)

Figure 72:L'Affichage de graphe d'identification de parahydroxybenzoat de Méthyle sodé

Figure 73 : affichage de tableau des résultats de dosage de Dextrométhorphane

Figure 74: affichage de tableau des résultats de dosage POB propyle

Figure 75:Affichage des résultats de dosage POB méthyle

**Liste des tableaux :**

Tableau n°1 : résultats de pesée pour le test de perte à la dessiccation.

Tableau n°2 : résultats de calcul de la perte à la dessiccation.

Tableau n°3 : les résultats de solubilité de saccharose dans les 3 solvant

Tableau n° 4 : résultats de calcul de conductivité.

Tableau n°5 : la conductivité moyenne des trois mélanges.

Tableau n° 6 : les valeurs de volume des trois mélange et le volume moyen.

Tableau n° 7 : les valeurs de l'indice de réfraction des trois mélanges.

Tableau n° 8 : les valeurs de PH des trois mélanges.

## Liste des abréviations

**LGPA** : Laboratoire Groupement Pharmaceutique Algérien.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**AQ** : Assurance de la Qualité

**BPF** : les Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonnes Pratiques du Laboratoire

**PA** : Principe Actif

**HPLC** : Chromatographie liquide à Haute Performance

**AMM** : Autorisation Mondiale de Santé

**ml** : Millilitre

**G** : Gramme

**°C** : Degree Celsius

**Cm**: Centimeter

**min** : minute

**μS CM<sup>-1</sup>**: Micro semence Centimètre moins un

**μM** : Micromètre

**C** : Concentration molaire

**MM** : Mélange Moyen

**P** : Poids

**D** : Densité

**F** : Facteur de dilution

**T1** : Solution Témoins 1

**T2** : Solution Témoins 2

**PF** : Produit Fini

**MP** : Matière Première

**POB** : parahydroxybenzoat sodé .**DOSS** : Docusate de Sodium

## Nomenclature – Glossaire

### Pharmacodynamie

Science étudiant les effets des médicaments « et d'une manière plus large des xénobiotiques » sur les systèmes biologiques in vitro et sur les animaux.  
L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité très important en France et dans le monde. Il regroupe les pharmacies, les parapharmacies, les laboratoires pharmaceutiques et l'ANSM, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'industrie pharmaceutique gère l'élaboration, la production, la mise sur le marché et la surveillance de tous les médicaments commercialisés. L'industrie pharmaceutique concerne aussi bien les médicaments à destination des hommes que ceux à destination des animaux

### La forme galénique

La forme galénique désigne la forme d'un médicament : comprimé, sirop, suppositoire, gélule....

On parle aussi de forme médicamenteuse. La forme galénique de chaque médicament est choisie avec soin par les fabricants. La forme influe en effet sur la vitesse d'action du médicament et son efficacité.

### Echantillons

Spécimens d'une spécialité pharmaceutique que le fabricant est autorisé à remettre à un professionnel de santé à sa demande, sous certaines conditions et dans certaines limites.

### Edulcorants (ou correctifs)

Excipients, modificateurs du goût permettant de rendre une préparation destinée à la voie orale agréable et/ou de masquer le mauvais goût de principe actif.

### Effets indésirables

Manifestation nocive, non désirée, survenant chez un patient traité, ou ayant été traité, par un médicament à la posologie usuelle et attribuée à celui-ci.

### Etudes

Evaluations scientifiques de l'efficacité, de la sécurité ou de l'usage des médicaments chez l'homme, en dehors de leur administration selon un protocole préalable.

### Formes pharmaceutiques

Formes sous lesquelles l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique est reconnue par l'AMM.

### Pharmacopée

Recueil de mise à jour périodiques, prévu par le code de la santé publique, auparavant dénommé « codex », rédigé par la commission nationale de la pharmacopée sous l'autorité du ministre chargé de la santé. Ce recueil contient la nomenclature des médicaments simples et composés, des articles officinaux, une liste des dénominations communes, les tableaux de posologie usuelles et maximales, les caractères des médicaments, les moyens permettent de les identifier, les méthodes de contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation et de conservation, les règles de conditionnement, les principales incompatibilités ainsi que des renseignements pouvant être utiles au pharmacien pour sa pratiques.

Produit fini

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Adsorption

Processus par lequel une substance déposée à la surface ou à l'intérieur d'un tissu parvient au torrent circulaire.

Les parabènes

Le parahydroxybenzoat de propyle sodé et le parahydroxybenzoat de méthyle sodé.

Un lot

C'est les produits fabriquer à partir d'un seule mélange mêmes conditionner à la fois et sans sur les mêmes conditions de fabrication.

Fabrication :

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des produits pharmaceutiques ainsi que les contrôles correspondants.

La Production :

Toutes les opérations concernant la préparation d'un produit pharmaceutique, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement, leur conditionnement et leur étiquetage jusqu'à l'obtention du produit fini

Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication) pour assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

## **Références Bibliographiques**

[1] MEROMEDEX , drug information for the health care

Professional 22.2002

[2 ] Thèse de doctorat, Maîtrise de la libération pharmaceutique de

lots de production pharmaceutique, Ghout Takfarinas.

[3 ] <http://sociale-santé.gov.fr/soin-et-maladies/médicament>

[4 ] <http://www.infermie.com/pdf/formespharmaceutiquepdf>

[5 ] <http://www.leem.org>

[6 ] <http://www.LGPA.com>

[7]<http://social-santé.gouv.fr/soin-et-maladie/medicament>

[8 ] Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens ; la qualité de

la chaîne de médicament à l'heure de mondialisation.

[9] Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ;

organisation mondiale de la santé Genève.

[10 ] Le guide des bonnes pratiques de fabrications BPF

[11] Module pharmacologie 05/01/2006

[12] Le code de la santé publique article L. 5 111-1

[13] La norme ISO9000 : ISO2000

[14] Direction européenne de la qualité des médicaments ; la

pharmacopée européenne 5<sup>em</sup> édition

[15] La pharmacopée européenne 2008, 2009

[16] (Deeb 1976)

[17] Bonnefoy et al. 2002

[18] Zoom sur les métiers, l'industrie pharmaceutique, 2013 pdf

[20] Raffaud, 2001

[21] [www.wikipedidia.com](http://www.wikipedidia.com) antitussif

[22] notions de base sur les médicaments module II pharmaciens sans frontières

[23] UE6-cours 3 et 4, définition et description des médicaments PDF

[24] mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme master 2 en analyse biologique et biochimique, contrôle de qualité de médicament Clofenal 75 mg, faculté Djilali Bounama

[25] Mémoire de fin d'étude pour l'obtention de diplôme master 2, étude de stabilité de médicament Clamoxyle 1g, génie des procédés organiques, faculté Mhamed Bougara

[26] l'autorisation de mise sur le marché AMM des médicaments (Royaume-Uni, Italie-Etat Unis) avril 2011

[27] Assurance – qualité de la certification à la santé d'administration des médicaments, Dr Bounnabry, 2012

[28] [www.medatic-grenoble.fr](http://www.medatic-grenoble.fr)

## *ANNEXES*

---

ANNEXE N° 01 : Feuille des résultats de dosage POB méthyle.

ANNEXE N° 02 : Feuille des résultats de dosage POB propyle.

ANNEXE N° 03 : Feuille des résultats de dosage dextrométhorphan.

ANNEXE N° 04 : schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.

ANNEXE N° 05 : le circuit administratif des médicaments.



ANNEXE N° 06 : Feuille des résultats d'identification de la  
Dextrométhorphan.

ANNEXE N° 07 : Feuille des résultats d'identification de la POB méthyle.

ANNEXE N° 08 : Feuille des résultats d'identification de la POB propylée



ANNEXE N° 01 : Feuille des résultats de dosage POB méthyle

<p>02/04/2017</p> 	<p>FEUILLE DES RESULTATS</p>	
---	------------------------------	---

Designation: Bronchocalm adulte 0.2%      N° LOT 1013/0635 FAB:03/17      EXP:02/20  
 Nature:      DOSAGE : POB METHYLE  
 Date de contrôle: 02/04/17  
 Date de prelevement:  
 Nom et visa de preleveur:  
 N°de contrôle:

NOM DU FICHER	ETALON prise d'essai 1		ETALON prise d'essai 2		ESSAI prise d'essai	
	MET 01 RY 02/04/17		MET 02 RY 02/04/17		1013/0635 RY 02/04/17	
Prise d'essai	50	mg %	50	mg %	3.0109	g
Titre etalon	99.73		99.73			
densite	-	-	-	-	1.2189	-
	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
facteur de dilution	0.04				0.04	
AIRE/ RT	902514.1949	2.9717	921079.967	2.9875	863833.387	2.9881
	906386.1733	2.9647	913261.4556	2.9588	863187.1961	2.9855
	907106.1808	2.9606			861516.873	2.9804
	908152.9008	2.9843				
	910342.8931	2.9884				
Moyenne	906900.4686	2.97394	917170.7113	2.97315	862845.8187	2.985
CV %	0.32	0.41	0.60	0.68	0.14	0.13
Resultats					R1( mg/100ml )	76.82
					CV%	0.40
couvrementetalon 1/ etalon 2					%	98.88

ANNEXE N° 02 : Feuille des résultats de dosage POB propyle.

<p style="font-size: 1.2em; color: blue;">02/14/2017</p>	<p>FEUILLE DES RESULTATS</p>	
--	------------------------------	--

Designation: Bronchocalm adulte 0.2% N° LOT 1013/0635 FAB:03/17 EXP:02/20  
 Nature: DOSAGE : POB PROPYLE  
 Date de contrôle: 02/04/2017  
 Date de prelevement:  
 Nom et visa de preleveur:  
 N°de contrôle:

NOM DU FICHIER	ETALON prise d'essai 1		ETALON prise d'essai 2		ESSAI prise d'essai	
	PRO 01 RY 02/04/17	mg %	PRO 02 RY 02/04/17	mg %	1013/0635 RY 02/04/17	
Prise d'essai	12.5		12.5		3.0109	g
Titre etalon	99.42		99.42		1.2189	
densite	-		-			
	-		-			
	-		-			
facteur de dilution	0.04				0.04	
AIRE/ RT	208960.4549	3.835	208746.9772	3.8072	198200.0549	3.837
	208201.3246	3.824	208264.2163	3.8158	198203.0076	3.8342
	210774.2776	3.813			197474.142	3.8282
	209536.3724	3.817				
	208934.3239	3.822				
Moyenne	209281.3507	3.822	208505.5968	3.8115	197959.0682	3.833
CV %	0.46	0.22	0.16	0.16	0.21	0.12
Resultats					R1( mg/100ml )	19.04
					CV%	0.27
couvrementetalon 1/ etalon 2				%	100.37	

**ANNEXE N° 03 : Feuille des résultats de dosage dextrométhorphane**

	FEUILLE DES RESULTATS	
---	-----------------------	---

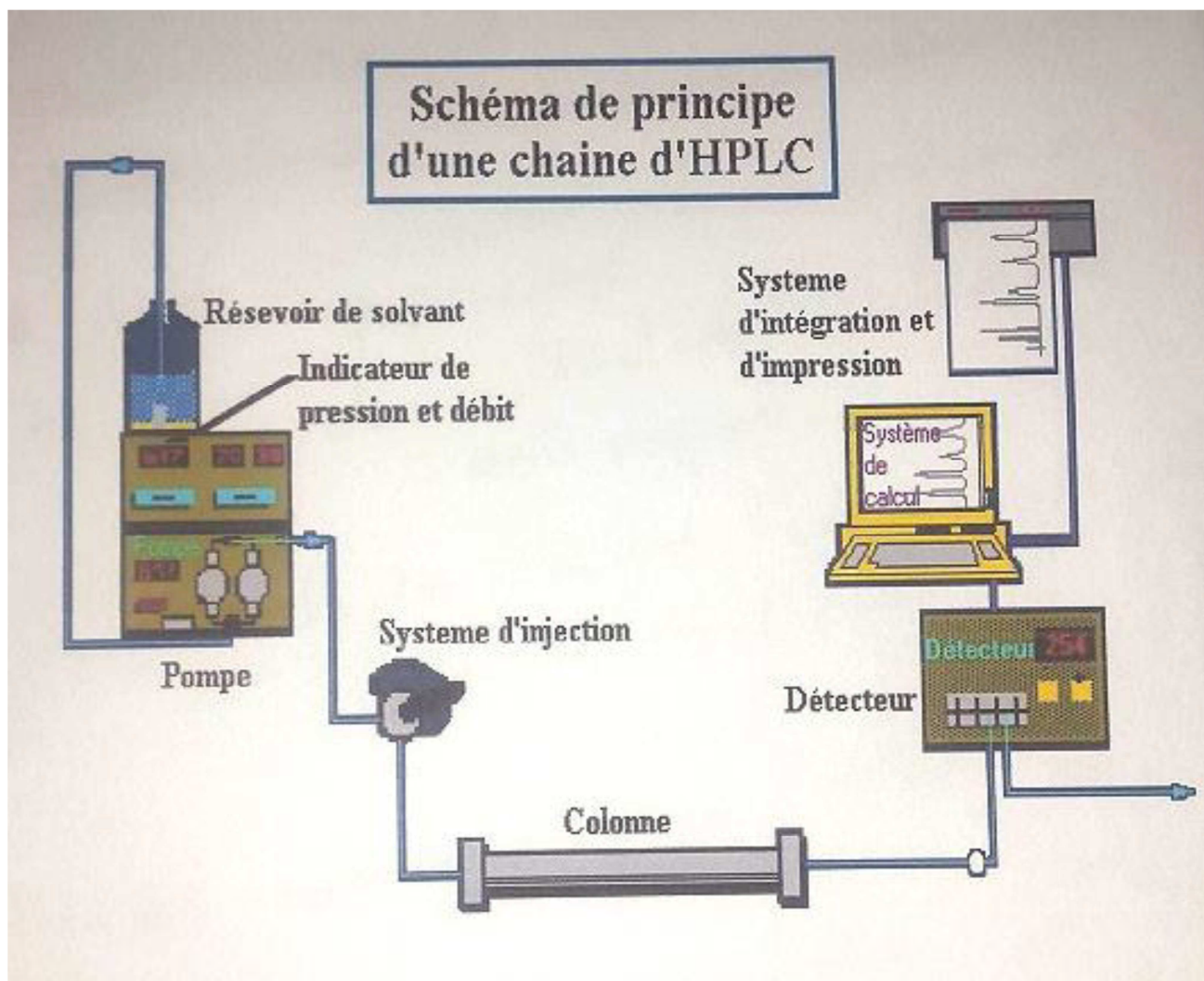
Designation: Bronchocalm adulte 0.2%  
 Nature:  
 Date de contrôle: 02/04/17  
 Date de prelevement:  
 Nom et visa de preleveur:  
 N°de contrôle:

N° LOT 1013/0635. FAB:03/17  
 DOSAGE :DEXTROMETHORPHANE

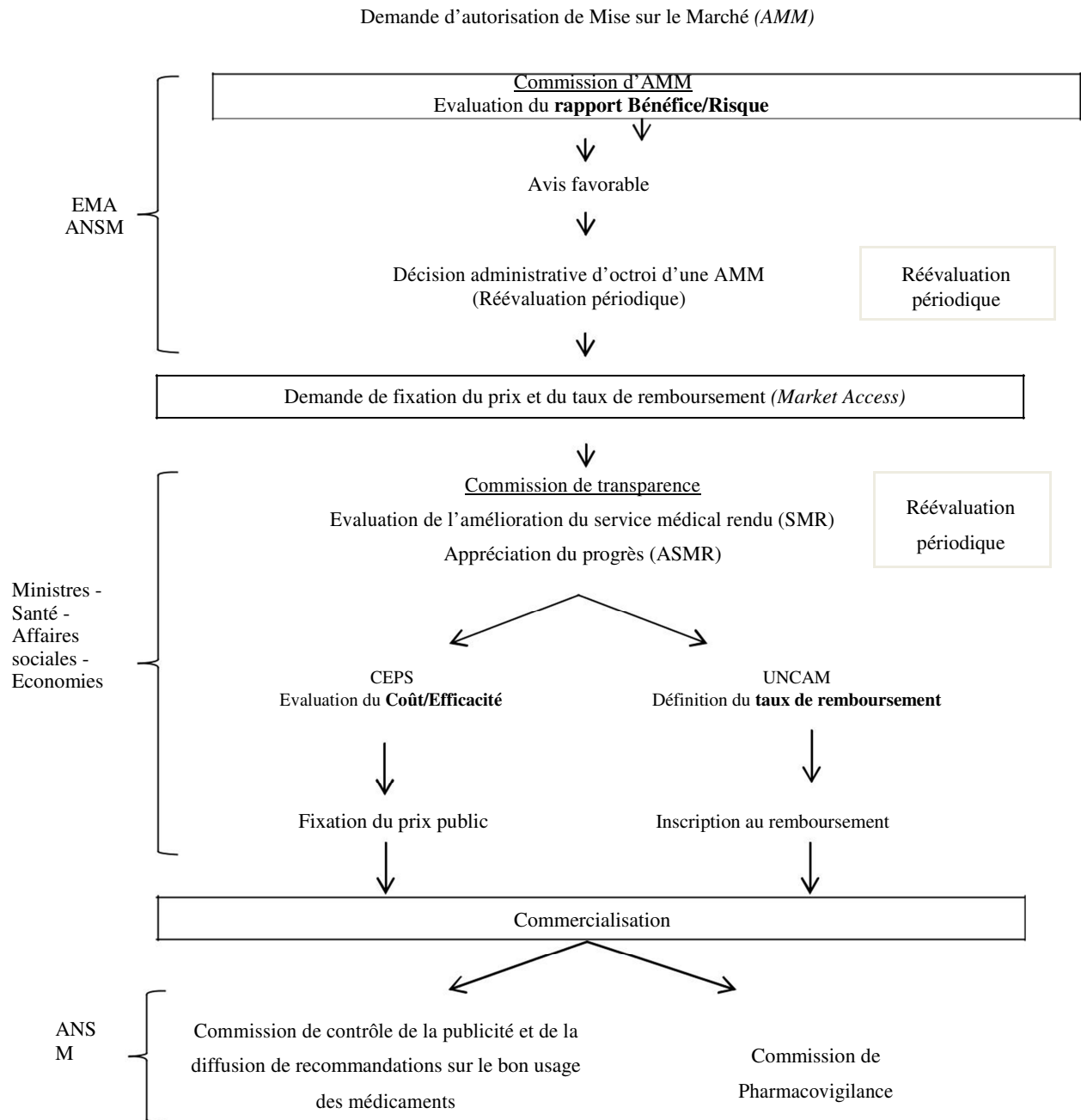
EXP:02/20

NOM DU FICHIER	ETALON prise d'essai 1		ETALON prise d'essai 2		ESSAI prise d'essai	
	DEX 01 RY 02/04/17	mg %	DEX 02 RY 02/04/17	mg %	1013/0635 RY 02/04/17	g
Prise d'essai	50		50		3.0109	
Titre etalon	100.4		100.4			
densite					1.2189	
	-		-			
	-		-			
	-		-			
facteur de dilution	0.1				0.1	
AIRE/ RT	478081.4759	8.7258	483945.6178	8.7854	490123.4805	8.551
	477716.2311	8.7434	487545.36	8.8034	490426.5716	8.5463
	479115.0565	8.7669			483472.4531	8.5488
	477630.7514	8.7699				
	476887.2702	8.7863				
Moyenne	477886.157	8.75846	485745.4891	8.7944	488007.5017	8.549
CV %	0.17	0.27	0.52	0.14	0.81	0.03
Resultats					R1 ( mg/100ml )	207.53
					CV%	1.25
ouvertureetalon 1/ etalon 2		%				98.38

ANNEXE N° 04 : schéma de principe d'une chaine d'HPLC



ANNEXE N° 05 : le circuit administratif des médicaments.

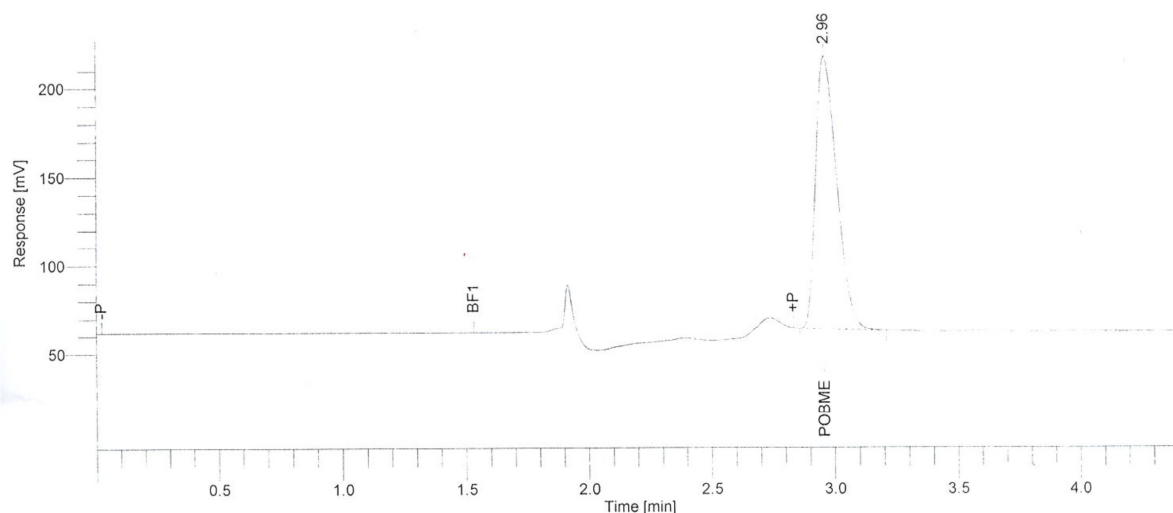


## Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2%

### ANNEXE N° 06 : Feuille des résultats d'identification de la Dextrométhorpane.

Software Version : 6.3.2.0646	Date : 03/04/2017 15:21:29
Operator : manager	Sample Name : MET02RY
Sample Number : 019	Study : IDENTIFICATION_DOSAGE
AutoSampler : SER200	Rack/Vial : 0/4
Instrument Name : HPLC121	Channel : A
Instrument Serial # : None	A/D mV Range : 1000
Delay Time : 0.00 min	End Time : 4.41 min
Sampling Rate : 10.0000 pts/s	
Sample Volume : 1.000000 ul	Area Reject : 0.000000
Sample Amount : 1.0000	Dilution Factor : 1.00
Data Acquisition Time : 02/04/2017 16:37:24	Cycle : 1

Raw Data File : E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data019.raw  
 Result File : E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data019.rst [Editing in Progress]  
 Inst Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from  
 E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data019.raw  
 Proc Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE.mth from E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data019.rst [Editing in Progress]  
 Calib Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE.mth from E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data019.rst [Editing in Progress]  
 Report Format File : e:\analyses\methodes\2017\fevrier\bronchocalmadultes0.2%\bronchocalmadultes0.2%.rpt  
 Sequence File : E:\Analyses\Sequences\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE.seq



### Bronchocalmadultes0.2%

Identification\_Dosage

Peak #	Component Name	Time [min]	Area [uV*sec]	Height [uV]	Cal. Range	Volt Range	BL	Raw Amount	Adjusted Amount
1	POBMETHYLE	2.9588	913261.4556	153618.82			*BB	0.9133	0.9133
			913261.4556	153618.82				0.9133	0.9133

Missing Component Report

Component	Expected Retention (Calibration File)
POB PROPYLE	4.000
DEXTROMETHORPHANE	8.452

Fait par:RY Le:02/04/17 Verifier par: HR Le:

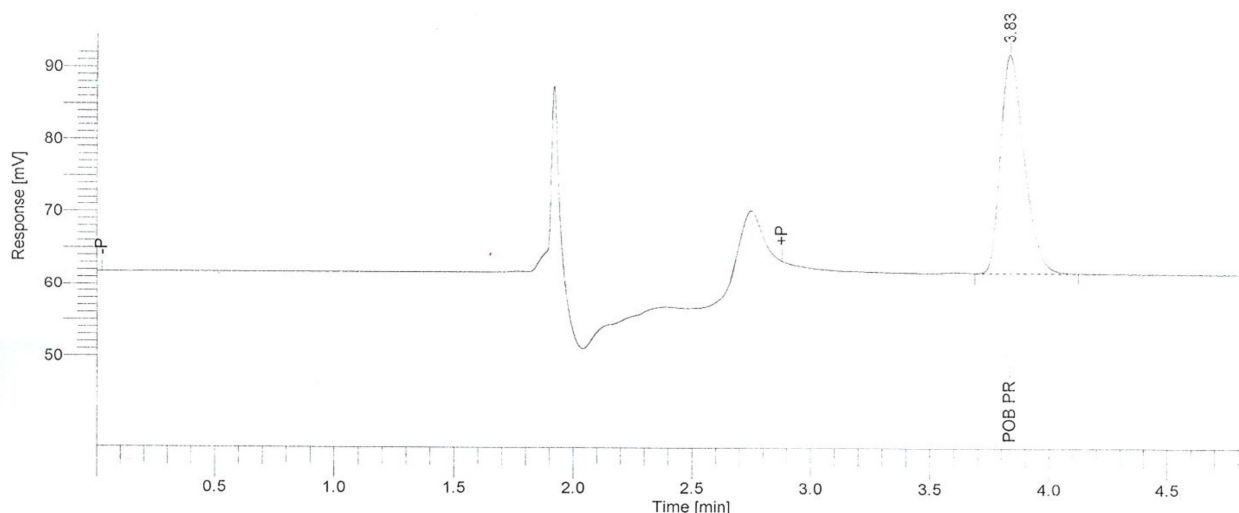
## Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2%

### ANNEXE N° 07 : Feuille des résultats d'identification de la POB méthyle.

Page 1

Software Version : 6.3.2.0646	Date : 03/04/2017 15:21:33
Operator : manager	Sample Name : PROP01RY
Sample Number : 024	Study : IDENTIFICATION_DOSAGE
AutoSampler : SER200	Rack/Vial : 0/5
Instrument Name : HPLC121	Channel : A
Instrument Serial # : None	A/D mV Range : 1000
Delay Time : 0.00 min	End Time : 5.00 min
Sampling Rate : 10.0000 pts/s	
Sample Volume : 1.000000 ul	
Sample Amount : 1.0000	Area Reject : 0.000000
Data Acquisition Time : 02/04/2017 13:57:12	Dilution Factor : 1.00
	Cycle : 1

Raw Data File : E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data024.raw  
 Result File : E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data024.rst [Editing in Progress]  
 Inst Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from  
 E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data024.raw  
 Proc Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data024.rst [Editing in Progress]  
 Calib Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data024.rst [Editing in Progress]  
 Report Format File: e:\analyses\methodes\2017\fevrier\bronchocalmadultes0.2%\bronchocalmadultes0.2%.rpt  
 Sequence File : E:\Analyses\Sequences\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE.seq



## Bronchocalmadultes0.2%

Identification\_Dosage

Peak #	Component Name	Time [min]	Area [uV*sec]	Height [uV]	Cal. Range	Volt Range	BL	Raw Amount	Adjusted Amount
1	POB PROPYLE	3.8348	208960.4549	30147.42			BB	0.2090	0.2090
			208960.4549	30147.42				0.2090	0.2090

Missing Component Report

Component	Expected Retention (Calibration File)
POBMETHYLE	3.000
DEXTROMETHORPHANE	8.452

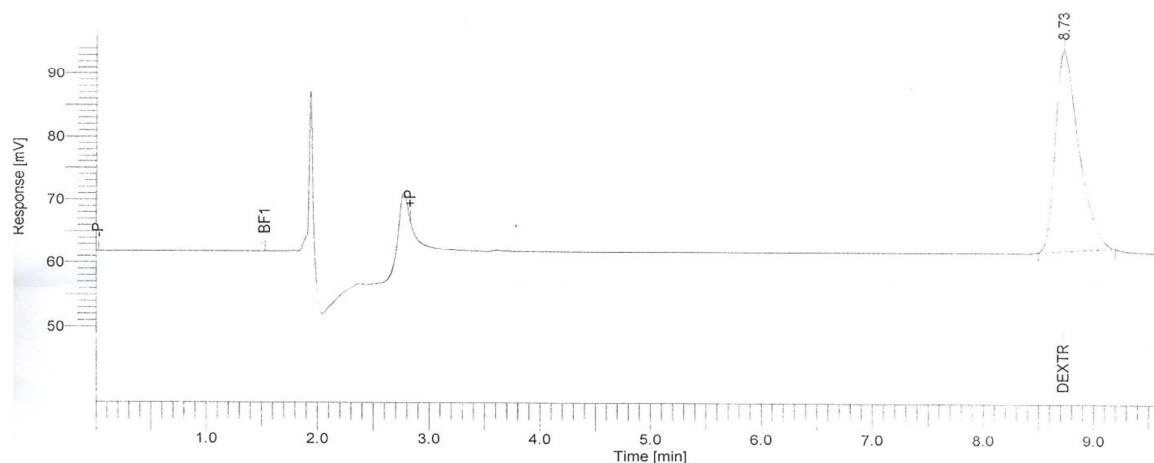
Fait par:RY Le:02/04/17 Verifier par: HR Le:

## Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2%

### ANNEXE N° 08 : Feuille des résultats d'identification de la POB propylée

Software Version : 6.3.2.0646	Date : 03/04/2017 15:22:12
Operator : manager	Sample Name : DEX01RY
Sample Number : 052	Study : IDENTIFICATION_DOSAGE
AutoSampler : SER200	Rack/Vial : 0/1
Instrument Name : HPLC121	Channel : A
Instrument Serial # : None	A/D mV Range : 1000
Delay Time : 0.00 min	End Time : 10.00 min
Sampling Rate : 10.0000 pts/s	
Sample Volume : 1.000000 ul	
Sample Amount : 1.0000	Area Reject : 0.000000
Data Acquisition Time : 02/04/2017 20:23:01	Dilution Factor : 1.00
	Cycle : 21

Raw Data File : E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data052.raw  
 Result File : E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data052.rst [Editing in Progress]  
 Inst Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from  
 E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data052.raw  
 Proc Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data052.rst [Editing in Progress]  
 Calib Method : E:\Analyses\Methodes\BRONCHOCALMADULTE from E:\Analyses\Resultats\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE\1013\_0635\data052.rst [Editing in Progress]  
 Report Format File : e:\analyses\methodes\2017\fevrier\bronchocalmadultes0.2%\bronchocalmadultes0.2%.rpt  
 Sequence File : E:\Analyses\Sequences\2017\AVRIL\BRONCHOCALMADULTE.seq



### Bronchocalmadultes0.2%

dentification\_Dosage

Peak #	Component Name	Time [min]	Area [uV*sec]	Height [uV]	Cal. Range	Volt Range	BL	Raw Amount	Adjusted Amount
1	DEXTROMETHORPHANE	8.7258	478081.4759	31873.24			*BB	0.4781	0.4781
			478081.4759	31873.24				0.4781	0.4781

Missing Component Report

Component	Expected Retention (Calibration File)
OB METHYLE	3.000
OB PROPYLE	4.000

fait par: RY Le: 02/04/17 Verifier par: HR Le:



## *Contrôle de qualité physico-chimique de Bronchocalme adulte 0.2%*

---

### Résumé

Durant cette étude nous avons effectué le contrôle physico-chimique de produit fini BRONCHOCALME Adulte 0.2%. Et de une matière premières qui le compose (saccharose) ; Au cours du quel plusieurs paramètres ont été vérifiés.

Dans une première partie nous avons effectué des essais physico-chimique pour la détermination de conductivité, la solubilité, la perte à la dessiccation et la réaction de sucre réducteur pour le saccharose.

Dans la deuxième partie, nous avons vérifié les caractères organoleptiques (odeur, aspect, couleur) du sirop, et effectuer les essais physico-chimiques pour la détermination de PH, la densité relative à 25 °C, l'indice de réfraction du sirop.

Nous avons aussi élaboré l'identification et le dosage du principe actif (le dextrométhorphan bromhydrate) et les deux conservateurs antimicrobien du sirop, par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), qui à confirmer la présence de la dextrométhorphan et les parabènes dans le sirop, telle que les temps de rétention des échantillons sont identique à ceux des étalons injecté dans les mêmes conditions et les teneur de dextrométhorphan et les parabènes sont conforme aux normes décrit dans la pharmacopée européenne.

