

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaïa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie physico-chimique
Spécialité pharmacotoxicologie



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme
MASTER

Thème

Procédé de fabrication du sirop
HISTAGAN 0.01%

Présenté par
SMATI Henda
TAIRI Karina
Soutenu le : **13 Juillet 2022**

Devant le jury composé de :

Mr Belkacem N.
M^{me} Kara S.
M^{me} Sadaoui K.

MCB
MCB
MCA

Encadreur
Présidente
Examinatrice

Promotion : 2021/2022

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le bon Dieu tout puissant, tout miséricordieux de m'avoir donné le courage et la volonté à mener notre mémoire de fin d'étude à terme.

Je voudrais dans un premier temps remercier mon Encadrant Monsieur Belkacem Nassim, enseignant au département physico-chimique à la faculté SNV, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils pour la réalisation de notre projet.

Je remercie aussi remercier les deux Co-encadreurs de l'organisme de stage M^{me}Bendjaouahdou Amel et M^{me}Chebli Lamia, de nous avoir donné l'occasion extraordinaire d'effectuer notre travail de terrain, et pour toute l'équipe de saidal 2 Constantine de nous avoir orientés, conseillés et aidés.

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres de jury, madame la présidente Kara. S et madame l'examinatrice Sadaoui K, enseignantes au département physico-chimique à la faculté SNV à l'université de Bejaia de nous avoir honorés par leurs présence, d'avoir lu, corrigé notre travail et pour leurs remarques le jour de la soutenance.

Je remercie Madame Boudjou .S enseignantes à la faculté SNV pour tous ces conseils au long de mon parcours.

J'adresse mes remerciements à mes chers parents de m'avoir donnés le soutien et le courage tout au long de ce travail et aussi pour toute personne qui a contribué de près ou de loin

M^{elle} Tairi karina

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher de ma vie, celle qui m'arrose de tendresse, du courage, de bonheur, d'amour et d'espoir durant ces années d'étude, qui a souffert sans me laisser souffrir, et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse :

Mon adorable maman.

A l'homme qui a fait de moi une femme, mon exemple éternel, mon précieux offre du Dieu, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir :

Mon cher papa.

A mon adorable frère, Yanim.

Je lui souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes chères petits cousins Massilia et Manis.

A mon âme sœur Ferial,

Qui a été toujours à mes côtés, toujours là pour moi. Ma chère amie a été un vrai bonheur de l'avoir dans ma vie, son amitié est une véritable chance.

A monsieur Bellouz Ali et à toute sa famille.

A mes très chères copines : Sarah, Houda, Rahma, Yassmine, Ryma.

A ma famille de plus grand au plus petit, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

KARINA

REMERCIEMENTS

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

J'exprime mes profonds remerciements à notre Encadrant Monsieur Belkacem Nassim, enseignant au département physico-chimique à la faculté SNV, pour sa patience, sa guidance ses conseils et disponibilité. Son œil critique m'a été très précieux pour structurer et améliorer la qualité de mon travail.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

Je voudrais remercier l'organisme d'accueil SAIDAL Constantine 2 surtout bien sûr Mr le directeur, M^{me} Bendjaouahdou Amel et M^{me} Chebli Lamia, pour leur aide, attention et gentillesse tout au long du stage. Merci également à toutes les personnes qui ont pris du temps pour répondre à mes questions et partager leur savoir-faire, spécialement Mr MIMOUN.R, Mr GRINE.A, Mr KADRI.CH et Mr MADADI.B.

Grand merci et respect pour ma famille qui ont toujours su me conseiller et me soutenir dans mes choix.

Je ne n'oublie pas tous les enseignants de la faculté SNV, surtout Mm OUKIL.D, Mm ABDARRAHIM.S et Mr ABBACI, qui ont contribué par leurs enseignements au bon déroulement de ma formation.

Merci enfin à mes camarades pour leurs encouragements et pour leur appui, merciaussi à tous ces bons moments qui vont me faire regretter ces années formidables.

Merci pour tous qui m'ont aidé de près ou de loin pour réaliser ce modeste travail.

SMATI HENDA

Dédicaces

*Je dédie ce travail à mes parents,
Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, pour
son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses
précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans
ma vie.*

*Mon père, qui trouvera aujourd'hui le résultat de longues années
de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

*Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit.
Leurs prières tout au long de mes études.*

*A toute ma famille, frères et sœurs RACHID,
BOUBAKEUR, KHELAF
BOUSSAAD, SAID,
SALIM, LILA,
NADIA et FAZIA*

Surtout mon frère

*BOUSSAAD qui a été toujours mon exemple et mon guide de la vie
que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit
de votre soutien
infaillible.*

Merci d'être toujours là pour moi.

*A mes chers neveux et nièces ALYA, CIDRA, MILYA, MALAK, RAZANE, TIZIRI,
GHILASS, MOUHCIN, DILYA, YANNI, SAMY, LINA, SIPHAX
LOUNIS et FARIDA que j'aime beaucoup et que je leur souhaite tout le
meilleur du monde.*

*Je dédie ce travail à ma très cher regrettée grand-mère récemment décédée que je
souhaitai être présente avec moi dans ce moment, qu'elle a tant voulu assister.*

Que Le Tout-Puissant lui Accorde sa Sainte Miséricorde

*Je dédie ce travail à mes très chers amis, les meilleurs alliés de tous les temps
KAMYLIA et NABIL AUGUSTIN, que Dieu bénisse notre compagnie et la fasse dure pour
toujours.*

Henda

SOMMAIRE

Sommaire :

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Première partie : Partie théorique

Chapitre I: Généralités sur l'HISTAGAN 0.01%

I.1. Présentation d'HISTAGAN sirop 0.01%	02
I.1.1. Principe actif	02
I.1.2. Excipients	03
I.2. Pharmacologie d'HISTAGAN 0.01%	04
I.2.1. Histamine et système histaminergique	04
I.2.2. Pharmacodynamique d'HISTAGAN 0.01%	04
I.2.3. Pharmacocinétique d'HISTAGAN 0.01%	05
a) Absorption	05
b) Distribution	05
c) Métabolisme	05
d) Elimination	05
I.3. Voies d'administration de dexchlorpheniramine	05
I.3.1. Voie orale	05
I.3.2. Voie injectable	06
II. Techniques de contrôle physico-chimique et microbiologique	06
II.1. Techniques de contrôle de qualité physico-chimique	06

II.1.1. Propriétés organoleptiques	06
II.1.2. Identification par HPLC	06
II.1.3.Mode d'action HPLC	07
II.1.4.Mesure de Ph	08
II.1.5.Mesure de la densité	08
II.1.6.Mesure de la conductivité	08
II.2. Techniques du Contrôle de la qualité microbiologique	09
II.2.1. Méthode de dénombrement des bactéries	09
II.2.2. Méthode de filtration par membrane	10
II.2.3. Recherche des germes spécifiés	10

Partie expérimentale.

Chapitre II: Matériel et Méthodes

I. Processus d'élaboration d'HISTAGAN	11
I.1 Contrôle de qualité	11
I.1.1. Contrôle physicochimique	11
I.1.2. Analyse des matières premières	11
a) Arome de Cerise E_931890457% VOL	11
b) Principe Actif Dexchlorphéniramine maléate	11
i. Pouvoir Rotatoire	12
ii. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	12
iii. Réaction(a)des Chlorures	12
Essais :	
i. PH	13
ii. Perte à la dessiccation	13
iii. Cendres Sulfuriques	13

c) Conservateur nipagine (Parahydroxybenzoatedeméthyle)	13
i. Point de fusion	13
ii. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	13
iii. Acidité	13
d) Sorbitol	14
Essais	14
i. Aspect de la Solution	14
ii. Conductivité	14
iii. Teneur en eau	14
iv. Teneur de D-glucytol	14
e) Saccharose	14
i. Spectrophotométrie de l'absorption dans l'infrarouge	15
ii. Pouvoir rotatoire spécifique	15
Essais	15
i. Aspect de la solution	15
ii. Conductivité	15
iii. Indice de Couleur	15
iv. Sucre Réducteur	15
v. Perte à la Dessiccation	16
f) Eau purifiée	16
i. Caractères organoleptiques	16
ii. Conductivité	16
iii. Substance oxydable	17
iv. Nitrate	17

g). Analyse des articles de conditionnement	17
1. Analyse physique	17
1.1. Tests bouchons	17
a) Couleur	17
b) Control dimensionnel	17
1.2. Analyse de flacon en verre	17
a) Aspect	17
b) Propriété	17
c) Contrôle dimensionnel	17
2. Analyse chimique de flacon en verre 125ml	18
a) Résistance hydrolytique sur verre engrain (ml)	18
b) Transmittance de la lumière(%)	18
c) Volume de remplissage(%)	18
I.2. Etapes de fabrication	18
➤ Pesée	18
➤ Eléments à contrôler	19
➤ Formulation	19
I.2.1. Contrôle en cours de production d'HISTAGAN produit intermédiaire	20
A. Dosage de principe actif dexchlorphéniramine maléate (%) et de conservateur	20
B. PH	20
C. Densité	20
I.2.2. Filtration	20
I.2.3. Conditionnement	21
a) Conditionnement primaire	21

b) Conditionnement secondaire	21
I.2.4. Contrôle en cours de production (In process control)	21
I.3. Contrôle de qualité de l'HISTAGAN 0.01% produit fini Sidal	21
I.3.1. Caractères organoleptiques	22
A. Mesure du pH	22
B. Densité	22
C. Volume moyen	22
D. Dosage de principe actif dexchlorphéniramine maléate et de conservateur par HPLC	22
I.3.2. Préparation des solutions	22
a) Solution mère de dexchlorphéniramine maléate	22
b) Solution mère nipagine	22
c) Solution standard	22
II. Etude de stabilité	23
III. Contrôle microbiologique	24
III.1. Analyse microbiologique des matières premières	24
III.1.1. Sorbitol	24
A. Préparation des échantillons	24
B. Méthode de dénombrement sur plaque	24
i. Dénombrement des germes aérobies totaux	24
ii. Dénombrement des moisissures et levure totaux	24
iii. Recherche d'Escherichia coli	24
iv. Recherche de salmonelle	26
III.1.2. Arôme de cerise	27
➤ Préparation de l'échantillon	27
III.2.2. Analyse produit fini	28

Chapitre III : Résultats & discussion

I. Contrôle Physico-chimique	30
I.1. Matières Premières	30
I.1.1. Arome de Cerise	30
I.1.2. Principe Actif dexehphéiramine maléate	30
I.1.3. Conservateur nipagine (Parahydroxybenzoatedeméthyle)	32
I.1.4. Sorbitol	33
I.1.5. Saccharose	33
I.1.6. Eau purifiée	35
I.1.7. Bouchon et flacon en verre	36
a) Bouchon	36
b) Flacon en verre 125 ml	37
I.2. Produit Intermédiaire	38
I.3. Contrôle de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop	38
II. Etude de stabilité	42
III. Contrôle Microbiologique	43
III.1. Analyse des matières premières	43
III.2. Contrôle de qualité microbiologique du produit fini HISTAGAN 0.01%	44
Conclusion	45
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des tableaux :

Tableau1:Température et exigences de conductivité	16
Tableau2 : Analyse physique de flaconenverrede125ml	17
Tableau3: Contrôle physico-chimique de l'arôme de cerise	30
Tableau4:Analysephysico-chimiquedeprincipeactifDexchlorphéniraminemaléate	32
Tableau5:Analyse physico-chimique de conservateur parahydroxybenzoate de méthyle	33
Tableau6:Analysephysico-chimiquedesorbitol	33
Tableau7:Analysephysico-chimiquedesaccharose	35
Tableau8 :Analyse physico-chimique de l'eau purifiée	36
Tableau9:Analyse physique des bouchons	37
Tableau10:Analyse physique deflaconenverre125ml	37
Tableau11:Analysechimique deflaconenverre125 ml	38
Tableau12:Analyse du produit intermédiaire	39
Tableau13:AnalyseduproduitfiniHISTAGAN0.01% sirop	40
Tableau14:Détermination de TR et surface moyenne des solutions standards	41
Tableau15:Détermination de TR moyenne surface moyenne de l'essai HISTAGAN	42
Tableau16:EtudedestabilitéàT6	43
Tableau17:Etude destabilitéàT24	43
Tableau18:Analyse microbiologique des orbitale de l'arôme de cerise	43
Tableau19:Analyse microbiologique désarticules de conditionnements	44
Tableau20:Analyse microbiologique d'eau purifiée	45
Tableau21:Analyse microbiologique de produit fini HISTAGAN0.01%	45

Liste des figures :

Figure1:Structure chimique des excipients subtilisés pour la fabrication d'HISTAGAN	03
Figure2:Organesdel'HPLC	08
Figure3: Méthode de dénombrement sur plaques	24
Figure4:Recherche des Escherichia coli	26
Figure5:RecherchedesSalmonelles	27
Figure6:Préparation de l'échantillon HISTAGAN «solutionmère»	28
Figure7:Préparation de l'échantillon solution HISTAGAN	29
Figure8:Carbone asymétrique (C) du Principe actif dexchlorphéniramine maléate	31
Figure9:Chromatogramme de la solution standard principe actif et conservateur	40
Figure10:Chromatogramme de l'HISTAGAN0.01%	41

Liste des abréviations

PF : Produit fini.

PI :Produit intermédiaire.

PA: Principe actif.

ppm: Partie par million.

M: Molaire.

PEHD: Polyéthylène haut densité.

SCR: Substance chimique de référence.

TR: Temps de rétention.

T6 : Temps 6 (6 mois).

T24 : Temps 24 (24 mois).

HPLC: Chromatographie liquide à haute performance.

STD: Standard

Inject:Injection.

HR: Humidité relative.

IR: Infrarouge.

UFC:Unitéformant colonie.

TSA:Trypto-caséinede
soja.

TSB:Bouillontrytone soja.

DGAT: Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT: Dénombrement des levures et moisissures totales.

INTRODUCTION

Introduction

Introduction :

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle intègre de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (**Gennaro, 1990**). Il repose principalement sur la recherche et développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers, les différents médicaments ont une action pharmacologiques et des propriétés toxicologiques très variables (**Hardman et Limbrid, 1996 ; Reynolds, 1989**).

L'industrie pharmaceutique Algérienne rassemble les activités de recherche, fabrication et de commercialisation des médicaments génériques. Ce secteur vise la santé publique et la politique industrielle (**Schweitzer, 1997 ; Danzoom, 1999 ; Scherer 2000**). Il est approuvé à une forte contrainte réglementaire, pour garantir la sécurité de ces produits et apporter aux citoyens un accès rapide à des médicaments autorisés (**Weinmann, 2003**).

La validation de ces médicaments par les laboratoires des unités de production se fait après une série d'analyse et de contrôle de qualité par des différents types d'appareillages en suivant les conseils et les conditions de l'organisation mondiale de la santé (OMS), pour objectif d'assurer au peuple un niveau de santé élevée.

Les médicaments utilisés dans le traitement des allergies sont appelés des antihistaminiques, leurs rôle est de lutter contre l'action d'une substance naturelle qui s'appelle l'histamine. Il en existe plusieurs sortes selon le type d'allergie comme : la prométhazine, la dexchlorphéniramine, la cyproheptadine, la cétirizine, la loradatin (**Vidal, France, 2013**).

La société Sidal est parmi les grandes entreprises Algériennes de production pharmaceutique. Elle est connue par la très haute qualité de ses produits. Nous avons choisi l'unité de production saidal 2 Constantine pour réaliser notre stage de fin d'étude sur les procédés de fabrication d'Histagan 0.01% (Dexchlorphéniramine) (**Scriban, 1999**).

Le but de ce travail était de suivre le contrôle de qualité physicochimique et microbiologique d'un sirop non stérile (Histagan 0.01%), pour déterminer la conformité des résultats trouvés durant l'analyse du produit par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9^{ème} et 10^{ème} Edition.

PARTIE THEORIQUE

**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE I

Généralité sur l'HISTAGAN

0.01%

I.1. Présentation d'HISTAGAN sirop 0.01% :

L'HISTAGAN 0.01% est un médicament présenté sous une forme galénique liquide qui se compose d'un principe actif et des excipients.

Le principe actif est une molécule avec une action thérapeutique, a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Les excipients sont des molécules qui facilitent la formulation du principe actif (Vidal, 2013).

Ce médicament appartient à la famille chimique des Alkyl amines d'une structure propylamine (Vidal, 2013).

Durant notre stage à Saidal 2 Constantine on a choisi l'HISTAGAN 0.01% sous forme du sirop pour la fabrication et son contrôle physico chimique et microbiologique.

I.1.1. Principe actif :

La molécule active de ce médicament est le dexchlorpheniramine maleate, elle existe en poudre cristalline. Le nom chimique de dexchlorpheniramine maleate : (3S) -3-(4 - chlorophenyl)-N, N-dimethyl- 3-(pyridin- 2 -yl) propan -1- amine(z)-butenedioate.

La formule moléculaire : $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$

Le poids de la molécule : 390.86 (Talbert et al, 2017).

I.1.2. Excipients:

Sont des substances sans activité thérapeutique, qui accompagnent le principe actif pour fabriquer un médicament, dans le but d'améliorer la forme, le goût désagréable du principe actif, d'assurer la stabilité et la conservation du produit. On l'utilise aussi comme un véhicule de la substance active vers son site thérapeutique. Le choix des excipients se base sur deux critères déterminants de la qualité d'un médicament : la stabilité et la biodisponibilité de la substance active (Agnès Dessaigne, 2004).

L'Histagan 0.01% est composé de plusieurs excipients à savoir :

- Acide citrique monohydrate : excipient d'origine végétale, son utilisation principale est liée à sa capacité à ajuster le pH des solutions, est un agent acidifiant, un antioxydant, un agent tampon, un agent chélatant. Sa formule chimique $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ (Multon, J & Reynal, B, 2009).
- Sorbitol en poudre : est un polyol naturel, a pour but d'ajouter un goût sucré aux médicaments, en effet le sorbitol a un rôle d'anti-cristallisant, sa formule brute est $C_6H_{14}O_6$ (Vidal, 2013).
- Saccharose : est utilisé dans la fabrication de nombreuses formes galéniques comme diluant, sa formule brute $C_{12}H_{22}O_{11}$ (Carlin, A. Debrauwer, L. et al, 2010).
- Arôme de cerise : on l'utilise pour masquer la saveur ou l'odeur du médicament, c'est une essence artificielle de cerise (Vidal, 2013).
- Alcool éthylique : ou l'éthanol est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en différentes concentrations pour la formulation des spécialités pharmaceutiques. Principalement il est utilisé comme solvant ou comme conservateur antimicrobien. L'éthanol améliore la pénétration trans-muqueuse des principes actifs (Vidal, 2013)
- Paradoxibenzoate de méthyle : est un conservateur ajouté aux médicaments pour permettre de rester frais plus longtemps empêchant les bactéries de se reproduire. La formule brute de cette poudre cristalline blanche est C_8H_8O (Vidal, 2013).
- Eau purifiée : utilisée comme un excipient, pour but de reconstruire un médicament. Lors des étapes de synthèse du principe actif ou de la formulation du produit fini (Vidal, 2013).

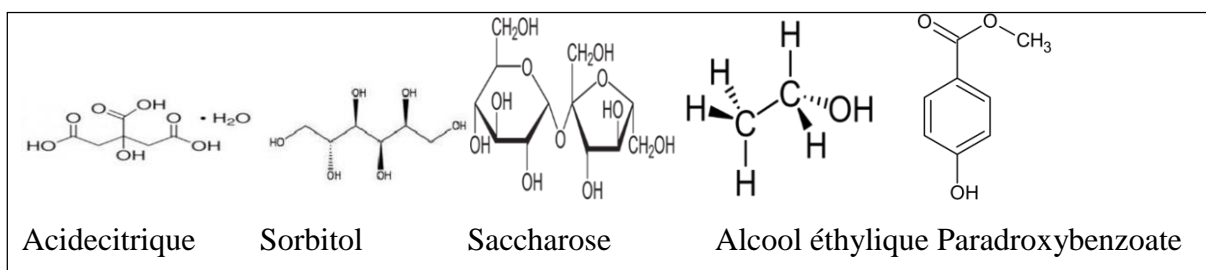


Figure 1 : Structure chimique des excipients utilisés pour la fabrication d’Histagan.

I.2. Pharmacologie d’Histagan 0.01%:

L’Histagan 0.01% qui se commercialise aussi sous le nom français Polaramine, est un médicament antihistaminique H1 sédatif, atropinique ; est utilisé pour traiter les manifestations allergiques cutanées (urticaires), et muqueuses (rhinite, rhume des foins, conjonctive) (Vidal, 2013).

I.2.1. Histamine et système histaminergique:

L'histamine ou 2-(4 imidazolyl) éthylamine est un médiateur de la physiologie allergique et c'est à ce niveau que vont agir les antihistaminiques. Elle est considérée aussi comme un neurotransmetteur. Lors de la pénétration d'un antigène dans l'organisme, il va enclencher une cascade allergique par une activation des lymphocytes T helper 2 qui sécrètent des interleukines de type 4 pour activer les lymphocytes B à fin de synthétiser des IgE. Ces derniers vont se fixer sur les récepteurs (antigène spécifiques) de la surface des mastocytes, ce qui va provoquer leur dé-granulation avec la sécrétion d'histamine, stockée dans des granules intra-cytoplasmiques des mastocytes et des basophiles puis libérée en réponse à différents stimuli. L'histamine est synthétisée dans différents endroits du corps (cellules inflammatoires, cellules pariétales de l'estomac, et dans les neurones). Elle augmente l'effet vasodilatateur, la perméabilité capillaire et aussi a un effet de bronchoconstriction (**Michel et al, 2009**).

I.2.2. Pharmacodynamique d'Histagan0.01%:

Le nom chimique de ce médicament est maléate de dexchlorphéniramine (**Vidal, 2013**), c'est une molécule antagoniste réversible et compétitive des récepteurs H1 de l'histamine, à usage systémique. Elle se fixe sur les récepteurs H1, pour inhiber d'une manière compétitive les effets H1 de l'histamine, ainsi que l'inhibition de la vasodilatation avec diminution de la perméabilité capillaire, par conséquent l'inhibition d'œdèmes, érythèmes.... Elle inhibe aussi la stimulation des terminaisons nerveuses responsables des douleurs et prurits (**Michel H, Jacques L, et al, 2009**).

Cette molécule chimique se caractérise par autres effets comme :

1. Effet adrénolytique périphérique : qui provoque une hypotension orthostatique. L'antagoniste adrénergique s'oppose à l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline au niveau des cellules nerveuses ou musculaires par inhibition de la fonction des récepteurs adrénergiques (récepteurs β , récepteurs α) (**Vidal, 2013**).
2. Effet sédatif : qui est une action antagoniste au niveau des récepteurs cérébraux à l'histamine H1 de l'hypothalamus postérieur ventro-latéral, qui intervient dans la régulation de l'éveil. L'activité anticholinergique associée à l'action antihistaminique pourrait être un facteur de potentialisation de l'effet sédatif qui provoque une somnolence, des difficultés de capacités de mémorisation et des vertiges (**Vidal, 2013**).

- Effet anticholinergique : se fait par le blocage d'une substance chimique qui s'appelle l'acétylcholine qui peut être un facteur de potentialisation de l'effet sédatif en l'associant avec l'action antihistaminique, d'où ses effets secondaires comme l'effet sur le système nerveux central, troubles digestifs (qui se sont causés par le déclenchement de l'activation des récepteurs H2 par l'histamine puis la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales et de la pepsine par les cellules principales) (**Vidal, 2013**).

I.2.3. Pharmacocinétique d'Histagan 0.01%:

a) Absorption:

La biodisponibilité de la dexchlorphéniramine administrée par voie orale (sirop) est comprise entre 25 et 50 %. Elle subit un effet de premier passage hépatique important. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 6 heures (**Vidal, 2013**).

b) Distribution:

L'effet maximal est obtenu 6 heures après la prise du principe actif. La durée d'action varie entre 4 et 8 heures, la liaison aux protéines plasmatiques est de 72% (**Vidal, 2013**).

c) Métabolisme :

La dexchlorphéniramine maleate est métabolisée au niveau hépatique, conduisant à un métabolite inactif par déméthylation, puis formation de chlorphéniramine N-oxyde (**Vidal, 2013**).

d) Elimination:

L'élimination est majoritairement rénale et dépend du pH urinaire. La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 25 heures (**Vidal, 2013**).

I.3. Voies d'administration de dexchlorpheniramine:

I.3.1. Voie orale:

La dexchlorpheniramine maleate est administrée par voie orale sous forme solide et liquide. Par cette voie, ce principe actif passe à travers la barrière digestive, puis par la diffusion passive à travers la paroi capillaire, ensuite passe par le foie pour subir de

biotransformations par les systèmes enzymatiques, pour rejoindre la circulation générale, afin de contribuer contre les manifestations allergiques (**Vidal, 2013**).

I.3.2. Voie injectable :

Dexchlorpheniramine maleate 5mg/ml commercialisé sous le nom de Polaramine 5mg/1ml, solution injectable, boîte de 5 ampoules,

Ce principe actif injectable est immédiatement disponible dans la circulation sanguine, exige des molécules sous forme liquide afin de rendre solubles certains principes actifs (**Vidal, 2013**).

II. Techniques du contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique:

Ce sont des méthodes qui interviennent dans le processus de formulation des médicaments. Peuvent être pratiquées durant tout le cycle de production d'un produit, pour but d'améliorer la qualité des produits pharmaceutiques(**Pharmacopée.2009**).

II.1. Techniques du contrôle de qualité physico-chimique:

Permettent de contrôler la pureté et la conformité d'un échantillon par rapport aux conditions exigées par la pharmacopée européenne. Ces recommandations sont utilisées dans les industries pharmaceutiques et les laboratoires de chimie dans le but de contrôler la bonne qualité des matières premières, les matériaux de conditionnement, les produits intermédiaires et les produits finis (**Pharmacopée, 2009**).

Ces analyses s'exécutent grâce à de différents paramètres physiques et chimiques, parmi eux : mesure de la teneur, densité, conductivité, température et pH. Chaque paramètre a un appareil qui lui correspond.

II.1.1. Propriétés organoleptiques:

C'est l'ensemble des caractéristiques d'une substance qui sont évaluées par les organes du sens de l'analyste ou de consommateur. Ces propriétés jouent un rôle fondamental dans sa conception avant emploi ou consommation (**Pharmacopée, 2009**).

Parmi ces caractéristiques qu'il faut contrôler à la fin de chaque production, on cite: la texture, l'aspect visuel (forme, limpidité, fluidité, homogénéité), l'odeur et la couleur.

II.1.2. Identification par HPLC:

C'est une technique qui permet la séparation, l'identification, la purification et le dosage d'un ou plusieurs composés chimiques dans un mélange. Elle est utilisée dans les

industries pharmaceutiques et les laboratoires d'analyse physico-chimique pour déterminer la conformité du produit chimique (**Pharmacopée, 2009**). Cette méthode se compose de deux phases :

Phase mobile : ou diluant, un réservoir qui contient un mélange de solvant organique et d'eau. Elle permet la dilution des solutés du produit en favorisant les interactions avec la colonne. On peut maintenir sa composition durant l'analyse soit par un mode isocratique avec un seul solvant ou on mode gradient avec plusieurs solvants.

Phase stationnaire : se déroule dans une colonne chromatographique poreuse contenant de la silice, le lieu où se déroule la séparation.

Cet appareil se compose de plusieurs organes :

- Pompes : Permettent la circulation de la phase mobile dans l'ensemble du système.
- Injecteur : Consiste à injecter dans une boucle d'injection l'échantillon à analyser dans le système d'HPLC.
- Détecteur : Il détecte le signal d'apparition des pics des solutés, en utilisant les phénomènes physico-chimiques. Parmi ces détecteurs, on peut trouver le réfractomètre et l'UV-visible.

II.1.3. Mode d'action de l'HPLC:

Le réservoir de la phase mobile est lié à une pompe pour créer une pression d'écoulement du solvant. Cette dernière se lie à une colonne où se déroule la séparation des molécules par affinité (plus le soluté a une grande affinité avec la phase stationnaire elle tarde pour que le détecteur la détecte). La première molécule qui arrive au détecteur affiche son pic jusqu'à la formation d'un chromatogramme selon le temps de rétention (**Satinder et Michel, 2005**).

Application de la chromatographie à l'analyse :

1. Analyse des chromatogrammes : Avant chaque analyse, il faut préciser le type de la colonne et sa taille, la composition de la phase mobile (éluant), son débit, la longueur d'onde en nm, la quantité et le débit d'injection.
2. Analyse qualitative : Chaque soluté a un temps de rétention spécifique, avant chaque comparaison entre deux solutés, il faut préciser les longueurs d'onde.
3. Analyse quantitative : La surface des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration du produit analysé. A l'aide d'une courbe d'étalonnage et la mesure de la

surface du pic on peut connaître la masse et la concentration recherchée (**Pharmacopée, 2011**).

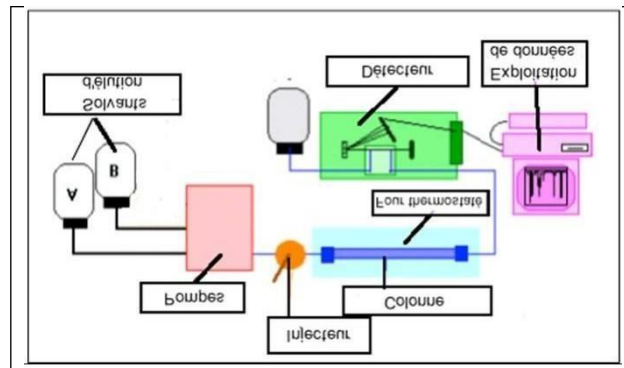


Figure2 : Organes d’HPLC

II.1.4. Mesure du pH:

Le pH mètre est un appareil qui permet d’obtenir des mesures de pH d’une solution, il est constitué d’un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH et une sonde du pH élaborée d’une électrode qui mesure la valeur. Le pH représente le degré d’acidité ou d’alcalinité.

Le fonctionnement de cet appareil est appuyé sur le rapport entre la concentration en ions H_3O^+ et la différence de potentiel électrochimique qui fonde dans l’électrode.

Avant chaque manipulation, il faut d’abord étalonner l’appareil avec du la solution tampon en utilisant plusieurs solutions tampon : une à pH = 7, pH=4 et une autre à pH=9 pour déterminer la valeur du pH de la solution à examiner (**Alain et Jean-Pierre, 2001**).

II.1.5. Mesure de la densité:

Le densimètre est un appareil qui mesure la densité d’un liquide et d’un gaz, se compose par : un thermomètre, ampoule creuse et flottants.

La densité : est le rapport de la masse volumique d’une substance sur la masse volumique du corps de référence. Pour les liquides (sirop), le corps de référence est l’eau pure (**Pharmacopée, 2009**).

$$D = \frac{\rho \text{ substance}}{\rho \text{ eau}}$$

II.1.6. Mesure de la conductivité:

Le conductimètre est un appareil qui mesure la conductivité d’une solution, se compose d’un boîtier électrique qui visualise la valeur de la conductivité et d’une électrode qui mesure cette valeur par la mise d’un bord d’électrode dans la solution à examiner.

La conductivité consiste à mesurer l'aptitude des ions à transmettre le courant électrique par l'exode des ions dans un champ électrique (**Pharmacopée, 2009**).

II.2. Techniques du Contrôle de la qualité microbiologique:

Le contrôle microbiologique de la composition des produits pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires est une étape importante dans les industries. En conséquence, dans le but d'examiner le niveau de la contamination bactérienne et fongique du produit fini, matières premières, articles de conditionnement, matériel, les locaux et le personnel. Afin de trouver des résultats conformes à la norme exigée par la pharmacopée européenne.

Le choix de la méthode de contrôle se fait selon les caractéristiques de produit à contrôler et selon la nature des microorganismes recherchés. Parmi les méthodes de contrôle microbiologiques, on trouve : La méthode de dénombrement sur plaques et la méthode de filtration sur membrane (**Pharmacopée, 2011**).

II.2.1. Méthode de dénombrement des bactéries:

C'est la détermination et la numérisation des micro-organismes (Bactéries, moisissures) dans un produit par ensemencement de ce dernier dans un milieu gélosé. Cette technique s'effectue selon la nature du microorganisme recherché

- **Dénombrement des germes aérobiques totaux (DGAT):**

Réalisé dans un milieu de culture TSA (Trypticase Soy Agar) qui correspond pour la croissance des bactéries, en incubant à 30C° pendant 3 à 5 jours. Les résultats sont exprimés en nombre de CFU/m³.

Nombre de CFU /m observé $\leq 10^2$ ufc/ml : Conforme.

Nombre de CFU /m observé $\geq 10^2$ ufc/ml : Non Conforme.

- **Dénombrement des levures et moisissures (DMLT):**

C'est des micro-organismes qui forment des colonies en les incubant à 20 C° pendant 5 jours dans un milieu inhibiteur pour les bactéries aérobies (géluse O.G.A) (**Pharmacopée, 2011**).

II.2.2. Méthode de filtration par membrane:

C'est une technique de dénombrement des bactéries présentes dans l'eau. Ces micro-organismes présentes dans la solution à analyser sont retenus sur un filtre avec des pores inférieur à la taille des bactéries (**Pharmacopée, 2011**).

II.2.3. Recherche des germes spécifiés:

La pharmacopée européenne exige l'identification de la famille, le genre des germes présents dans l'échantillon examiné dans les cas où le nombre de colonies est élevé. Parmi ces bactéries identifiées, on trouve *l'Escherichia coli* (**Pharmacopée, 2011**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre II :
MATERIEL ET
METHODES

Matériel et Méthodes:**I. Processus d'élaboration d'HISTAGAN:**

Les étapes qui mènent de la matière première au produit fini sont effectuées dans un ordre strict, défini par un document unique, nommé « ticket de fabrication ». Ce dernier donne non seulement la recette de fabrication mais il est également la source d'information sur qui a effectué quelle opération à quel moment, permettant ainsi une traçabilité approfondie. Produire le médicament consiste à coordonner en amont et en aval plusieurs opérations distinctes qui encadrent au centre, l'étape de la formulation.

I.1. Contrôle de qualité:

Avant de commercialiser un médicament sous la forme de sirop, il faut s'assurer de sa qualité. Divers tests sont nécessaires afin d'effectuer le contrôle de la qualité d'un médicament (matière première, produit fini). Il faut s'assurer que le médicament respecte les normes de fabrication en se basant sur les BPF qui sont un outil de référence indispensable au pharmacien lui permettant de conclure de la conformité ou non des produits.

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée européenne 2017 9^{ème} édition, et 10^{ème} édition.

I.1.1. Contrôle physico-chimique:

L'analyse physicochimique d'un médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients et le produit fini.

I.1.2. Analyse de la matière première:**a) Arôme de cerise E_9318904 57%VOL:**

L'arôme de cerise utilisé pour la fabrication de sirop HISTAGAN est passé par un contrôle des différents paramètres qui sont:

- **Caractères:**

Aspect: Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise.

- **Essai:**

Densité relative : La densité a été mesurée à 20°C à l'aide d'un densimètre ou pycnomètre.

Indice de réfraction : L'indice de réfraction a été mesuré à 20°C à l'aide d'un réfractomètre.

b) Principe actif dexchlorphéniramine maléate:

- ✓ **Aspect :** L'aspect de la poudre de Dexchlorphéniramine est estimé visuellement.

La poudre du PA est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

- ✓ **Solubilité** : Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

Identification :

i. Pouvoir rotatoire spécifique:

Le test se fait à l'aide d'un polarimètre. Premièrement un essai à blanc a été effectué avec de l'eau distillée, par la suite la solution S a été examinée. La lecture est faite après la stabilité de l'angle de rotation.

Solution S : Une masse de 2 g de maléate de dexchlorphéniramine a été dissoute dans de l'eau et complété à 20 ml avec le même solvant.

ii. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge:

Le principe actif dexchlorphéniraminemaléate a été identifié par spectrophotométrie d'absorption dans l'IR qui permet de confirmer l'identité de la substance. Le spectre IR de la poudre peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de bromure de potassium. Afin de le comparer à celui de la substance maléate de dexchlorphéniramine de référence.

iii. Réaction (a) des chlorures:

Réaction type (a) : Une quantité de la substance à examiner correspondant environ à 2 mg de chlorure (Cl^-) a été dissoute dans 2 ml d'eau; ensuite acidifié par l'acide nitrique dilué. Un volume de 0.4 ml de solution de nitrate d'argent a été ajouté; puis bien agité et laissé reposer.

Il se forme un précipité blanc caillebotté. Le mélange a été centrifugé et lavé 3 fois avec 1 ml d'eau. Cette opération a été effectuée rapidement à l'abri de la lumière vive, sans tenir compte que le surnageant ne devient pas parfaitement limpide. Par la suite, le précipité a été mis en suspension dans 2 ml d'eau puis un volume de 1.5 ml d'ammoniaque a été ajouté. Le précipité se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.

Dosage de principe actif par l'HPLC.

Essais :

i. pH: Une masse de 0.20 g de maléate de dexchlorphéniramine a été dissoute dans 20 ml d'eau.

Ensuite le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre.

ii. Perte à la dessiccation (%) : Au maximum 0.5% ; cette perte a été déterminée à l'étuve à 65°C pendant 4h sur 1 g de maléate de dexchlorphéniramine.

iii. Cendre sulfuriques (%) : Au maximum 0.1%, déterminé sur 1g de maléate de Dexchlorphéniramine.

c) Conservateur nipagine (Parahydroxybenzoate de méthyle):

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité: Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96° et dans le méthanol.

Identification :

i. Point de fusion (125 à 128):

Les cristaux du conservateur parahydroxybenzoate de méthyle (nipagine) ont été chauffés par fusimétrie pour permettre la détermination de la température de passage de l'état solide à l'état liquide.

ii. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge:

Le conservateur parahydroxybenzoate de méthyle (nipagine) a été identifié par spectrométrie d'absorption dans l'IR qui permet de confirmer l'identité de la substance. Le spectre IR de la poudre peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de bromure de potassium (KBr) R. Afin de le comparer à celui de la substance parahydroxybenzoate de méthyle SCR de référence.

iii. Acidité:

Préparation de la solution S : Une masse de 1 g de nipagine a été dissoute dans de l'éthanol 96°, puis complété avec 10 ml de même solvant.

L'acidité : Un volume de 2 ml de la solution S a été pris, puis ajouté 3 ml d'éthanol à 96°. Un volume de 5 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone en 0.1 ml de solution du vert de bromocrésol. Levirage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1M.

➤ **Dosage de conservateur Parahydroxybenzoate de méthyle par l'HPLC.** La méthode est décrite bien en analyse produit fini.

d) Sorbitol:

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : Très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96%.

➤ **Essais :**

i. Aspect de la solution:

Une masse de 5 g de sorbitol a été dissoute dans l'eau puis complété à 50 ml avec le même Solvant.

ii. Conductivité:

Une masse de 20 g de sorbitol a été dissoute dans l'eau, exempte du dioxyde de carbone, préparée à partir d'eau distillée, puis complété à 100 ml avec le même solvant. Ensuite, la conductivité de la solution a été mesurée, en maintenant doucement avec un agitateur magnétique.

iii. Teneur en eau:

Par la méthode de Karl Fisher, une masse de 0.5g de sorbitol a été introduite dans le mélange réactif contenant du dioxyde de soufre et de di-iode, puis plonger l'électrode ensuite mesurer la chute de tension.

iv. Teneur de D-glucéol:

Une masse de 0.4 g de sorbitol a été dissoute dans l'eau, puis complété à 100 ml avec le même solvant. A cette solution, un volume de 20 ml de solution de periodate de sodium (21.4 g/l) a été ajouté et 2 ml d'acide sulfurique dilué; ensuite chauffé au bain marie pendant 15 min exactement. Après, la solution a été refroidi, puis ajouter par petites quantités 3 g de bicarbonate de sodium, par la suite ajouter 25 ml d'arsénite de sodium 0.1 M et bien mélanger. Un volume de 5 ml d'une solution d'iodure de potassium à 200 g/l a été ajouté, puis laissé reposer pendant 15min.

La solution a été titrée par l'iode 0.05 M jusqu'à apparition d'une coloration jaune ; puis effectuer un titrage à blanc (1 ml d'iode 0.05M correspond à 1.822 mg de $C_6H_{12}O_6$).

e) Saccharose:

Aspect : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96°, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

Identification :

i. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge:

Le saccharose a été identifié par spectrométrie d'absorption dans l'IR qui permet de confirmer l'identité de la substance. Le spectre IR de la poudre peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de bromure de potassium (KBr). Le spectre est identique au spectre de référence du saccharose, substance chimique de référence (SCR).

ii. Pouvoir rotatoire spécifique:

Un volume de 26 g de saccharose a été dissous dans l'eau; puis complété à 100 ml avec le même solvant, à l'aide d'un polarimètre le pouvoir rotatoire spécifique a été mesuré.

Essais :

➤ **Aspect de la solution :** La solution S est limpide.

i. Conductivité:

Une masse de 31.3 g de saccharose a été dans l'eau, exempte de dioxyde de carbone, préparée à partir d'eau distillée; ensuite compléter à 100 ml avec le même solvant. La conductivité C1 de la solution et la conductivité C2 de l'eau utilisée pour préparer la solution ont été mesurées, tout en maintenant doucement sous agitation magnétique. Les valeurs obtenues ne varient pas plus de 1% en 30s.

La conductivité est calculée par l'équation suivante : $C1 - 0.35 C2$.

ii. Indice de couleur:

Un volume de 50 g de saccharose a été dissous dans 50 ml de l'eau. Ensuite mélangé, filtré (diamètre des pores 0.45 µm) et dégazé ; l'absorbance à 420 nm a été mesurée, sous une épaisseur minimale de 1 cm. En effet l'indice de couleur est calculé à l'aide de l'expression suivante :

$$I = \frac{A \times 100}{b \times c}$$

Avec :

A : Absorbance mesurée à 420nm.

b : du parcours en cm.

c : Concentration de la solution (g/ml) calculée à partir de l'indice de réfraction de la solution. En utilisant le tableau 0204-1 (Annexe 4) pour interpoler les valeurs si nécessaire.

iii. Sucre réducteur:

Dans un tube à essai, un volume de 5 ml de solution S a été introduit, 5 ml d'eau, 1 ml d'hydroxyde de sodium 1 M et 1 ml d'une solution de bleu de méthylène à 1 g/l. Mélanger la solution

et la placer dans un bain marie. Après 2 min exactement, le tube a été sorti du bain marie et la solution à examiner observée immédiatement. La coloration bleue n'a pas disparu complètement.

Solution S : Une masse de 50 g de saccharose a été dissoute dans 50 ml de l'eau. Bien mélangé et laisser reposer.

Solution à examiner : Une masse de 4 g de saccharose a été dissoute dans de l'eau distillée récemment préparée et compléter à 10 ml avec le même solvant.

iv. Perte à la dessiccation:

La perte à la dessiccation a été déterminé à l'étuve à 105°C pendant 3h sur 2 g de saccharose. En effet, la perte à la dessiccation est calculée par l'expression:

Avec :

$$\frac{Pe - (Pf - Pi)}{Pe} \times 100$$

Pe : Prise d'essai

(g).Pf: Poids final.

Pi: Poids initial.

f) Eau purifiée:

C'est une eau destinée à la préparation des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

i. **Caractères organoleptiques :** Liquide, limpide et incolore.

ii. **Conductivité :** La conductivité a été sans compensation de température et enregistrer simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée. L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences, si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau suivant:

Tableau 1: Température et exigences de conductivité.

Température (°C)	Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

iii. Substances oxydables:

Un mélange de 100 ml d'eau purifié en vrac, de 10 ml d'acide sulfurique dilué et de 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M a été chauffé jusqu'à ébullition pendant 5min.

La solution doit rester légèrement rose pour qu'elle réponde à la norme et qu'elle soit conforme.

iv. Nitrate:

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, un volume de 5 ml d'eau purifiée en vrac a été introduit et ajouter 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l, 0.1 ml de solution de diphénylamine puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote. Le tube a été placé dans un bain-marie à 50°C. Si après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempte de nitrate, et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate(NO_3).

g) Analyse des articles de conditionnement:**1. Analyse physique:****1.1. Test des bouchons:**

- a) **La couleur** : Le bouchon en plastique est de couleur blanche.
- b) **Contrôle dimensionnel** : à l'aide d'un pied à coulisse les dimensions de 10 fermetures ont été mesurées et, puis calculer la moyennede:
 - Diamètre extérieur des bouchons.
 - Hauteur des bouchons (20.6 ± 0.2).
 - Poids (g) : à l'aide d'une balance analytique, le poids de 10 fermetures a été mesuré puis faire la moyenne.

1.2. Analyse des flacons en verre:

- a) **Aspect** : Flacon rond en verre de type 3, ambré.
- b) **Propriété** : Flacon propre, ne contient pas de saleté ni de débris de verre.
- c) **Contrôle dimensionnel** : Le contrôle dimensionnel des flacons en verre se fait à l'aide d'un pied à coulisse et un projecteur de profil. Les dimensions mesurées sont:

Tableau 2: Analyse physique de flacon en verre de 125 ml.

Analyse	Spécification quantitative	Nombre d'échantillon	Test
Hauteur	113.5 à 115.30	10	Pied à coulisse
Diamètre du corps (mm)	48.2 à 49.80	10	Pied à coulisse
Diamètre interne du goulot	19.70 à 20.30	10	Pied à coulisse

2. Analyse chimique de flacon en verre de 125ml:**a) Résistance hydrolytique sur verre en grain (ml) : ne nécessite pas plus de 8.5 ml d'acide chlorhydrique 0.02 M:**

- Les flacons à tester ont été rincés avec de l'eau et séchés dans l'étuve.
- Trois flacons de verres ont été brisés, puis broyés et tamisés.
- Des fragments qui ne dépassent pas 30 mm ont été pris, et les soumettre à une nouvelle opération de concassage. Ensuite une masse de 10 g de verre a été prise pour la faire passer sur l'aimant afin de récupérer les débris de fer qu'il peut contenir.
- Un volume de 30 ml d'acétone a été ajouté, et agité par mouvement circulaire, ensuite couvrir avec l'aluminium et le mettre dans l'étuve à 140°C pendant 20 min, afin d'enlever les impuretés.
- Après refroidissement, dans deux fioles coniques distinctes, une masse de 10 g de verre séchés a été introduite, plus 50 ml d'eau dans une fiole et dans l'autre fiole un volume de 50 ml d'eau seulement (solution blanc) a été mis.
- Les fioles ont été couvertes, et les mettre dans l'autoclave à $121 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 30min.
- Après autoclavage et refroidissement, quelques gouttes de rouge de méthyle ont été ajoutées dans chaque fiole, puis ajouter l'acide chlorhydrique 0.02 M ; titrer jusqu'au changement de couleur pour chacune des : solution témoin/solution échantillon.
Le volume de l'acide chlorhydrique est donné par la relation : $V_T - V_{ech} = V_{A.chlor}$

b) Transmittance de la lumière (%) dans l'intervalle (290-450nm) ≤ 10 :

- Le flacon de verre a été brisé, puis sélectionner des fragments représentant l'épaisseur moyenne de la paroi. Ensuite, l'échantillon lavé, séché et essuyé.
- L'échantillon de verre a été placé dans le spectrophotomètre. Par la suite, la transmittance de la section a été mesurée par rapport à l'air dans la région spectrale de 290nm à 450nm, en continue ou à des intervalles de 20nm.

c) Volume de remplissage (%) : Le volume de remplissage correspond à 90% de leur capacité à ras bord:

- Au hasard 3 flacons du lot d'échantillons ont été prélevés, et éliminer tout corps étranger (salerie ou résidu d'emballage).
- La pesée à 0.1 g a été prise pour les flacons vides.
- Sur une surface plane et horizontale, chacun des flacons est déposé et rempli avec de l'eau distillée jusqu'à bord supérieur en évitant les débordements et l'introduction des bulles d'air.
- Le niveau de liquide a été ajusté par rapport au niveau supérieur (à ras bord) du flacon.
- Les flacons remplis ont été pesés pour obtenir la masse d'eau exprimée à 1 décimale.
- La valeur moyenne de la capacité à ras bord a été calculée, en ml et multipliée par 0.9 le résultat obtenu (exprimé avec 1 décimale) correspondant au volume de remplissage à ras bord pour le lot de récipient considéré.

I.2. Les Etapes de fabrication:**➤ La Pesée:**

Une étape critique de la fabrication, elle se fait selon les indications de la pharmacopée européenne de 9^{ème} Edition, avec le matériel suivant :

Des balances : min 6000 g et max 6000 kg.

Des imprimantes donnant des étiquettes portant le poids de la matière pesée.

➤ **Éléments à contrôler:**

Présence de l'étiquette « acceptée » après la pesée des matières premières du lot.

Présence du numéro de lot pesée (ticket de balance) des matières premières est adéquate à la valeur théorique indiquée sur la feuille de pesée.

➤ **Formulation :**

Equipements et matériaux utilisés:

- Cuve de préparation 6000L.
- Cuve mobile 600L.
- Cuve de stockage 6000L.

Etape1 : préparation de la solution de sirop dans la cuve 6000 L :

- Une quantité de 800 litres d'eau purifiée a été introduite dans la cuve de 6000L.
- La cuve a été chauffée jusqu'à 70°C.
- La quantité pesée du Parahydroxybenzoate de méthyle (4.743 Kg) a été introduite.
- La quantité pesée du Saccharose (2400 Kg) a été ajoutée.
- La quantité pesée du sorbitol (140 Kg) a été ajoutée.
- Le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à parfaite dissolution (environ 1h).
- Une quantité d'eau purifiée a été rajoutée jusqu'à 3733Kg.
- Le mélange a été laissé sous agitation pendant 30min.
- Le mélange a été refroidi jusqu'à 30°C.

Etape2 : préparation de la solution du principe actif 600 L

- Un volume de 200 L d'eau purifiée a été introduit dans la cuve de 600L.
- La quantité pesée du Dexchlorpheniramineméléate (0.405 Kg) a été introduite.
- La quantité pesée de l'acide citrique monohydrate (2 Kg) a été introduite.
- Le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à parfaite dissolution.

Etape3 : phase de transfert

- La solution de mélange de la cuve 600 L a été transférée vers la cuve de préparation 6000L.
- La cuve a été rincée deux fois avec l'eau purifiée puis transférée vers la cuve de préparation 6000 L, puis laissée sous agitation pendant 30min.

Etape4 : mélange final et aromatisation

- La quantité pesée de l'arôme de cerise 8 Kg a été introduite, et laissée sous agitation pendant 5 min.
- L'agitation a été arrêtée, puis ajuster le poids du sirop avec de l'eau purifiée à 4880Kg.
- Laisser sous agitation pendant 30min.
- Lorsque la formulation est terminée, il a été mentionné l'heure de fin.

Etape5 : prélèvement des échantillons

L'heure et le volume de prélèvement ont été mentionnés.

Etape6 : déblocage du produit intermédiaire

L'heure de déblocage a été mentionnée.

Etape7 : filtration et transfert vers la cuve de stockage 6000 L

Le produit a été filtré à travers le filtre à cartouche 55 µm.

I.2.1. Contrôle en cours de production de l' HISTAGAN(produitintermédiaire):**Caractère:**

Une quantité de sirop HISTAGAN a été prélevée de la cuve de préparation et la placer dans un bécher puis son aspect a été vérifié avec l'œil nu sous la lumière directe.

Identification :

- A. Dosage de principe actif dexchlorphéniramine (%) maléate :** et de conservateur parahydroxybenzoate de méthyle (g/100ml) parHPLC.
- B. pH :** Après étalonnage du PH mètre à l'aide des solutions tampons commerciales de pH 4, pH 7 et de pH10, et avoir vérifié son fonctionnement, un volume de l'échantillon sirop suffisamment important a été prélevé; pour permettre l'immersion d'électrode dans le bécher pour mesurer lepH.
- C. Densité :** La densité a été opérée par un densimètre électronique ou par un pycnomètre. La mesure de densité par pycnomètre donne des résultats plus précis, la technique est comme suit:
 - Sur une balance de précision, il a été pesé:
 - ✓ Le pycnomètre vide et sec, tarer son poids(P_{vide}).
 - ✓ Le pycnomètre rempli d'eau, jusqu'au trait de jauge, puis son poids a été mentionné(P_{eau}).
 - ✓ Le pycnomètre rempli de sirop, jusqu'au trait de jauge, puis son poids a été mentionné (P_{sirop}).
 - Pendanttouteslesopérationsquivontsuivre,ilnefautpastenirlepycnomètreàpleine main. L'expression de la densité par « pycnomètre » du liquide est :

$$\star = p_{sirop} - p_{vide} / p_{eau} - p_{vide}$$

I.2.2.Filtration:

Lorsque les résultats du contrôle qualité sont conformes, le mélange final est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage en le filtrant sur une chambre filtrante de porosité déterminée. Dans le cas où un test est inférieur ou supérieur, une rectification est opérée et les tests sont évalués denouveau.

I.2.3. Conditionnement:

Le conditionnement primaire n'est effectué que lorsque les tests cités précédemment sont corrects.

a) Conditionnement primaire:

On utilise des flacons en verre, de couleur ombrée de capacité 125 ml, avec des bouchons en polyéthylène haute densité de couleur blanche.

Ce conditionnement est effectué de manière automatique, de la cuve de stockage vers une remplisseuse-boucheuse puis l'étiqueteuse.

b) Conditionnement secondaire:

Consiste à mettre chaque flacon dans un étui individuel accompagné d'une notice. Ces étuis sont conditionnés dans un carton portant le nom du produit, les mentions (N° de lot, date de fabrication et la date de péremption) ainsi que le nom de la société.

I.2.4. Contrôle en cours de production (In process control):

Les Bonnes Pratiques de Fabrication décrivent les contrôles en cours comme des:

« Contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ».

Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants:

- ✓ l'apparence générale du conditionnement.
- ✓ la présence de tous les éléments de conditionnement.
- ✓ Contrôler le volume
- ✓ l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects.
- ✓ l'exactitude des impressions.
- ✓ le fonctionnement correct des contrôles en ligne.

I.3. Contrôle de qualité d'HISTAGAN 0.01% produit fini Sidal:

Dans ce titre sont présentés les méthodes et matériel utilisés pour réaliser le contrôle qualité du produit fini d'HISTAGAN 0.01% Sidal. Le médicament suit un processus extrêmement réglementé où le contrôle qualité et le respect des bonnes pratiques de fabrication sont essentiels. Il doit répondre à des normes de qualité nationales et internationales très strictes, et garantir le respect de l'environnement et de sécurité.

➤ Contrôle du produit fini :

Il permet de décrire la méthode des différents paramètres physico-chimiques de l'HISTAGAN sirop à 0.01%.

I.3.1. Caractères organoleptiques:

Les propriétés organoleptiques d'un produit jouent un rôle primordial dans sa perception avant usage ou consommation et dans son appréciation lorsqu'il est consommé ou utilisé. Les propriétés organoleptiques peuvent être évaluées lors d'une analyse sensorielle pour contrôler l'aspect visuel (forme, couleur, la texture, le goût, l'odeur, les arômes,...etc). Il est nécessaire pour chaque lot de production.

Aspect : Liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre.

A. Mesure de PH:

Le pH du sirop était mesuré tel quel est ; par un pH mètre de laboratoire de types Hanna 211.

B. Densité:

A 20°C la densité a été opérée par le densimètre électronique.

C. Volume moyen:

Le volume moyen des flacons du produit fini HISTAGAN0.01% est déterminé sur 10 flacons prélevés au hasard du même lot, et calculé sur la moyenne des 10 flacons.

D. Dosage du principe actif Dexchlorphéniramine maléate et du conservateur Parahydroxybenzoate de méthyle par l'HPLC :**I.3.2. Préparation des solutions :**

- a) **Solution mère de dexchlorphéniramine maléate :** Une prise d'essai exactement pesée de 20 mg du dexchlorphéniraminemaléate (matière première titrée) est introduite dans une fiole de 100 ml ; dissoute avec 50 ml de phase mobile, bien agiter, puis compléter au volume avec le même solvant et bien agiter.
- b) **Solution mère nipagine:** Une prise d'essai exactement pesée de 60 mg de parahydroxybezoate de méthyle (nipagine) (matière première titrée) était introduite dans une fiole de 25 ml ; dissoute avec 15 ml de méthanol ; bien agiter, puis compléter au volume avec le même solvant ; et bien agiter.
- c) **Solution standard :** Un volume 5 ml de chaque solution mère a été introduit dans une fiole de 50 ml, puis complété au volume avec le solvant de dilution.

Formule de calcul de la teneur du principe actif dexchlorphéniraminemaléate :

$$\text{Teneur en dexchlorpheniramine maléate} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution} \times \frac{Dilution e}{Vsirop} \times Purte \times \frac{100}{0.01}$$

Avec :

S e : Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution à examiner.

S st : Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.

P st : Prise d'essai du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard, en g.

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

Dilution e : Dilution de la solution à examiner, en

ml. **V sirop** : Volume prélevé du produit fini en ml.

Pureté : Pureté du dexchlorphéniraminemaléate (matière première titrée), exprimé en%.

Formule de calcul de la teneur du conservateur parahydroxybenzoate de méthyle :

$$\text{Teneur en nipagine}(g/100ml)= \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_t}{\text{Dilution } t} \times \frac{\text{Dilution } e}{V_{\text{sirop}}} \times \text{Pureté}$$

Avec :

S e : Surface du nipagine dans la solution à examiner.

S st : Surface du nipagine dans la solution standard.

P st : Prise d'essai du nipagine dans la solution standard, en g.

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

Dilution e : Dilution de la solution à examiner, en

ml.

V sirop : Volume prélevé du produit fini en ml.

Pureté : Pureté du nipagine (matière première titrée), exprimée en%.

II. Etude de stabilité :

C'est la spécification de qualité pour la durée de validité proposée. Pour l'HISTAGAN sirop 0.01% flacon de 125 ml, de groupe Sidal Constantine 2, une durée de **36mois** a été proposé. La méthode d'évaluation effectuée dans la stabilité est la même effectuée au cours d'analyse du produit fini.

Dans la salle climatique (T°15 à 25°C ; H°65%) (Type : Binder de l'Allemagne), il y a trois enceintes climatiques installées selon les recommandations ICH : International Conférence on Harmonisation of TechnichalRequirements for Registration of Pharmaceuticals.

Les échantillons ont été conservés dans leurs conditionnements de commercialisation dans les conditions suivantes :

Conditions réelles : T°/HR% : (25°C±2°C ; HR 60% ± 5%) ; (30°C±2°C ; HR 65% ±5%).

Pendant X mois (Temps T₀, T₃, T₆, T₉, T₁₂, T₁₈, T₂₄, T_X).

Conditions accélérées : T°/HR% : (40°C±2°C ; HR 70% ±5%).Pendant 6mois (Temps T₀, T₃, T₆).

III. Contrôle microbiologique:

L'objectif est de contrôler le niveau de contamination microbienne et fongique d'un produit non obligatoirement stérile HISTAGAN 0.01% sirop, par la méthode de dénombrement sur plaque gélosique.

III.1. Analyse microbiologique des matières premières:

III.1.1. Sorbitol :

Le niveau de la contamination bactérienne et fongique du Sorbitol poudrea été contrôlé, par la méthode de dénombrement sur plaques ou bien par la méthode de filtration sur membrane.

A. Préparation de l'échantillon:

Le poste de travail a été préparé et tout le matériel qui entre dans la zone de travail désinfecté Selon l'instruction« **PRÉPARATION DU POSTE DE TRAVAIL** »; voir l'annexe 06.

Les gants, bavettes et calot ont été préparés.

Deux boites gélosées TSA ont été mises (une du côté droit et l'autre boite du côté gauche) à l'intérieur de la hotte pour contrôler l'airpassif.

Les mains gantées ont été désinfectées (avant chaque manipulation ou après chaque sortie des mains de la hotte).

En évitant toute sorte de contamination, le flacon de prélèvement contenant **10 g** du sorbitol a été dévissé puis ajouter aseptiquement 90 ml de solution tampon au chlorure de sodium pH7 afin d'obtenir une solution mère d'un rapport de dilution de 1/10 (le contour du flacon a été flambé). Le flacon bien fermé et l'échantillon homogénéisé.

B. Méthode de dénombrement sur plaques:

i. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT):

Étalement en surface :

A partir de l'échantillon préparé (solution mère 1/10), un volume de 0.1 ml (100 µl) a été prélevé à l'aide d'une micropipette.

Ce volume a été déposé au centre d'une boite gélosée TSA et étalé avec une pipetterâteau (pour une meilleure

lecture des UFC, veiller à ne pas trop étaler l'inoculum sur la paroi de la boite Pétri).

Un témoin négatif a été effectué en ensemençant 100 µl du pH7 en surface d'une boite gélosée TSA.

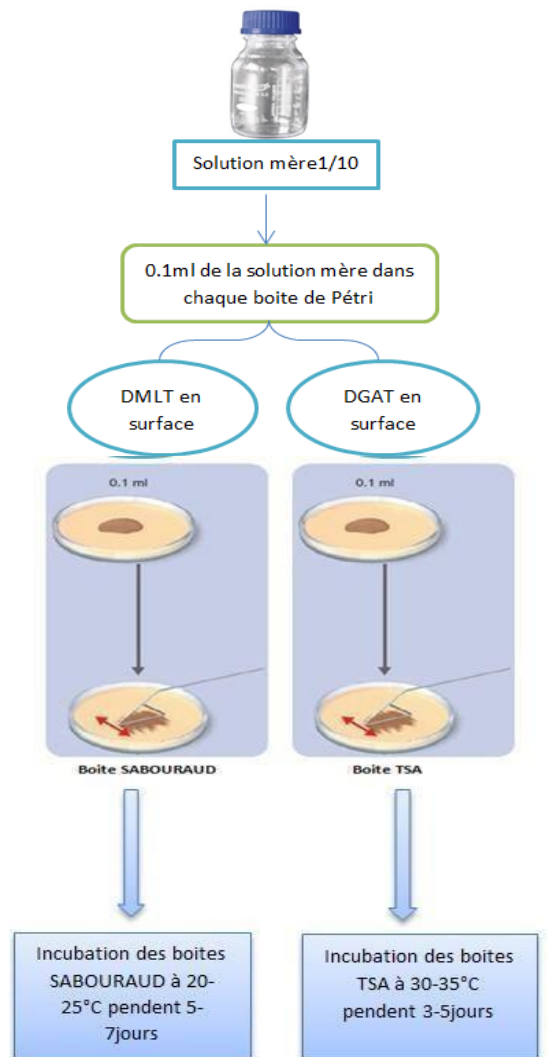


Figure 3 : Méthode de dénombrement sur plaques.

- Les boîtes gélosées ont été incubées du TSA à 30-35°C pendant 3 à 5 jours.

ii. Dénombrement des levures et moisissures totales(DMLT):

Étalement en surface:

A partir de l'échantillon préparé (solution mère 1/10), un volume de 0.1 ml (100 µl) a été prélevé à l'aide d'une pipette Pasteur.

Ce volume a été déposé au centre d'une boîte du milieu Sabouraud dextrosé gélosé et étalé avec une pipette râteau, effectuer un témoin négatif en ensemençant 100 µl du pH7 en surface d'une boîte Sabouraud dextrosé gélosé.

Les boîtes gélosées Sabouraud ont été incubées à 20-25°C pendant 5-7 jours.

Les étapes sont illustrées dans la figure 1.

iii. Recherche d'*Escherichia coli*:

Il a été prélevé aseptiquement 10 ml de l'échantillon préparé (solution mère), et ensemenché dans 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB), ensuite il a été homogénéisé.

Le flacon TSB a été incubé à 30-35°C pendant 18 à 24 h, puis agiter le flacon après cette incubation.

Un volume de 1ml a été transféré du contenu dans 100 ml de milieu liquide de MacConkey, puis incubé à 42-44°C pendant 24 à 48h.

Des subcultures 0.1 ml (100 µl) du milieu liquide de MacConkey ont été effectuées sur une boîte de milieu gélosé de MacConkey et étalées à l'aide d'une pipette râteau stérile.

Les boîtes gélosées MacConkey ont été incubées à 30-35°C pendant 18 à 72h. Les étapes sont illustrées dans la figure 2.

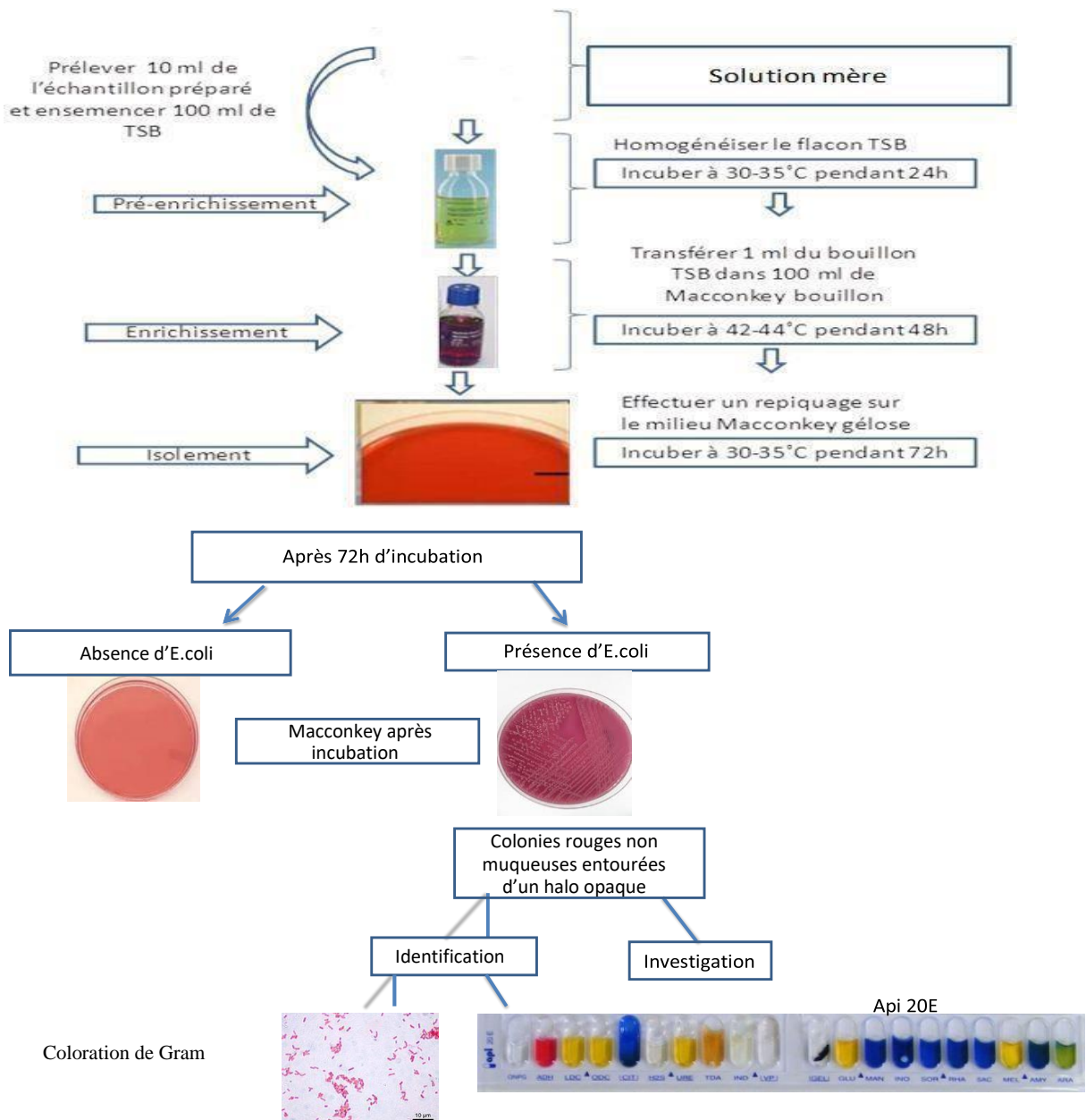


Figure 4 : Recherche des *Escherichia coli*.

iv. Recherche des Salmonelles:

Il a été transféré aseptiquement 10 g de la matière pure, et ensemencé dans 100 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).ensuite il a été homogénéisé et Incubé à 30-35°C pendant 18 à 24h. Après cette incubation le flacon a été agité.

Il a été transféré aseptiquement 0.1 ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja dans 10 ml du milieu liquide d'enrichissement pour les Salmonelles Raport-Vassiliadis. Ensuite incubé à 30-35°C pendant 18 à 24h.

Des subcultures ont été effectuées sur boîte de milieu gélosé Xylose-lysine-désoxycholate. Ensuite incubées à 30-35°C pendant 18 à 48H. Les étapes sont illustrées dans la figure 3.

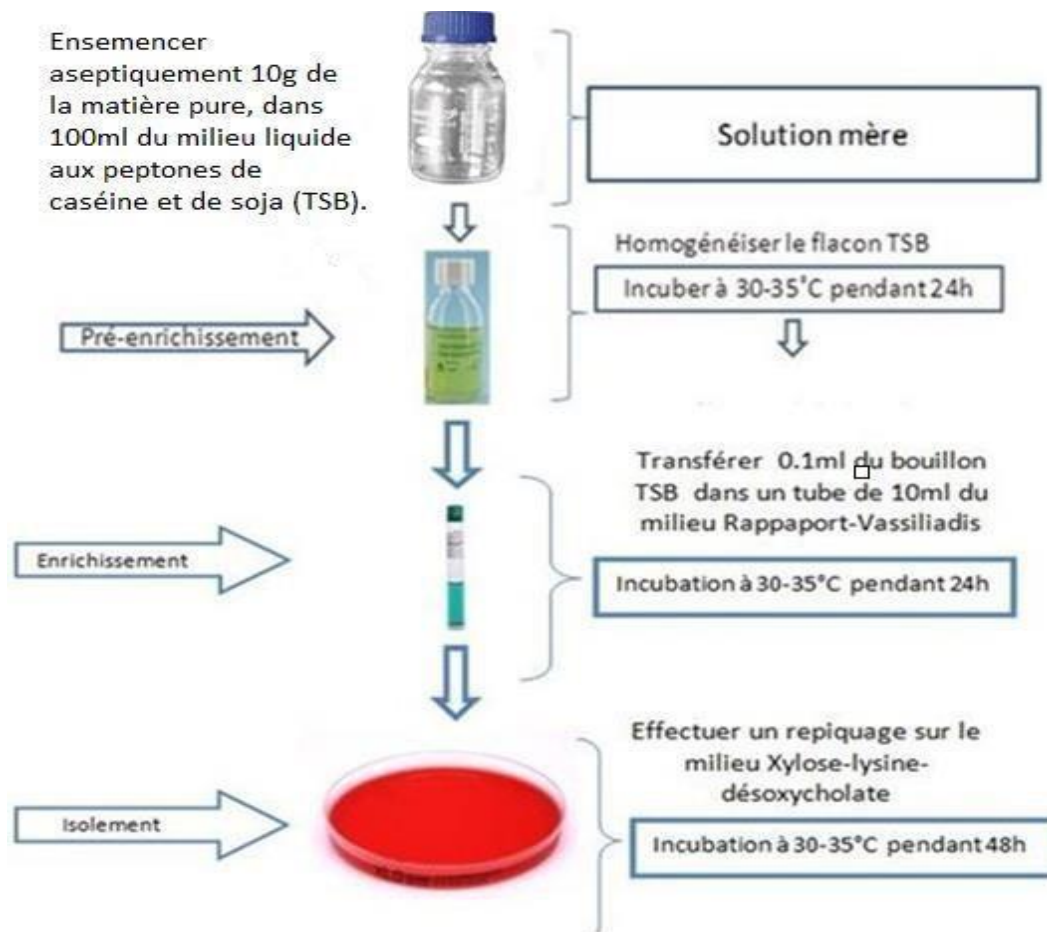


Figure 5 : Recherche des salmonelles.

III.1.2. Arôme de cerise:

➤ Préparation de l'échantillon:

Les gants, bavettes et calot ont été mis, après désinfecter, avec l'alcool isopropylique 70%, tout le matériel qui entre dans la zone de travail.

Une boîte de TSA a été mise sous la hotte à flux laminaire pour contrôler l'air passif.

Bien désinfecter les mains gantées (avant chaque manipulation ou après sortie des mains de la hotte). Ensuite, le contenu du flacon de prélèvement contenant l'arôme a été homogénéisé, puis dévisser le bouchon en évitant toute sorte de contamination (un flambage sur le contour du flacon a été fait).

A l'aide d'une seringue il a été prélevé aseptiquement un volume de 10 ml d'arôme, puis versé dans un flacon stérile de 100 ml. Le volume a été complété à 100 ml en ajoutant 90 ml de solution tampon au chlorure de sodium pH7 pour obtenir une solution mère d'un rapport de dilution de 1/10. Les étapes de la préparation de l'échantillon sont illustrées dans la figure4.

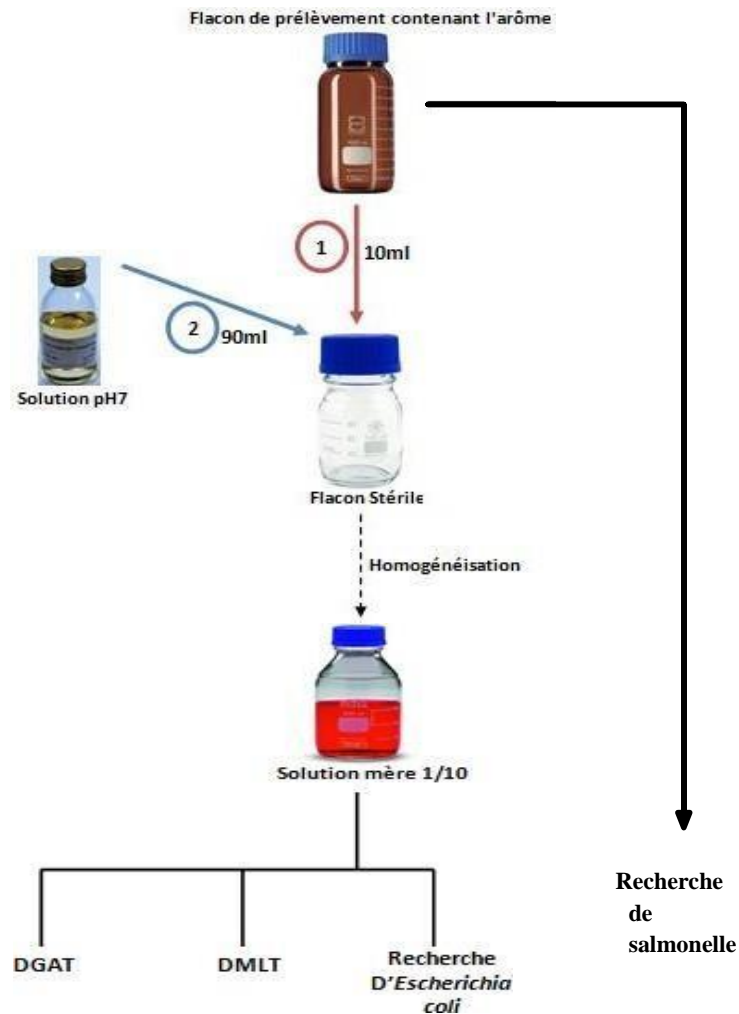


Figure 6 : Préparation de l'échantillon « solution mère ».

- i. **Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)** : même procédure suivie dans l'analyse de la matière première.
- ii. **Dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT)**: même procédure suivie dans l'analyse de la matière première.
- iii. **Recherche des *Escherichia coli*** : même procédure suivie dans l'analyse de la matière première.
- iv. **Recherche des salmonelles** : même procédure suivie dans l'analyse de la matière première.

III.2.2. Analyse produit fini:

➤ Préparation de l'échantillon:

Le poste de travail a été préparé, avec les gants, bavettes et calot.

Cinq flacons ont été sortis de leurs emballages puis désinfectés avec une compresse stérile imbibée d'alcool.

Les mains gantées ont été désinfectées (avant chaque manipulation ou sortie des mains de la hotte); Ensuite, le contenu de chaque flacon a été homogénéisé, puis dévisser le bouchon en évitant toute sorte de contamination.

Un volume moyen de chaque flacon a été mis dans un bécher stérile de 50 ml.

Il a été prélevé un volume de 10 ml du mélange des 05 flacons à l'aide d'une seringue stérile et versé dans un autre béccher stérile de 100 ml ; ensuite, compléter le volume à 100 ml en ajoutant 90 ml de solution tampon au chlorure de sodium pH7 additionné de Tween 80 à 3% pour obtenir une solution mère d'un rapport de dilution de 1/10. Bien homogénéiser la solution. Les étapes de la préparation de l'échantillon sont illustrées dans la figure6.

Méthode de dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) : même procédure suivie dans l'analyse de la matière première.

Dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT) :

Même procédure suivie dans l'analyse de la matière première.

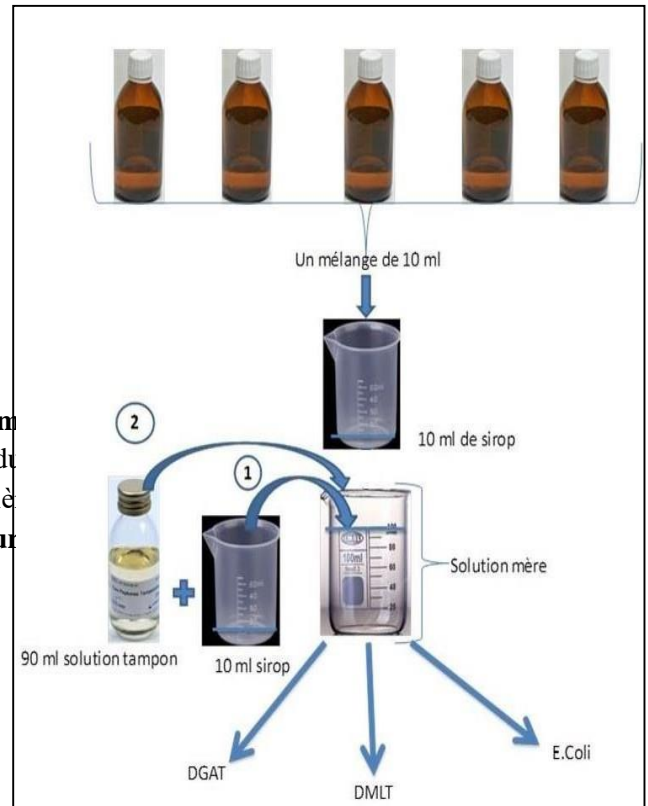


Figure 7 : Préparation de l'échantillon Solution HISTAGAN.

Chapitre III :
RESULTATS ET
DISCUSSION

I. Contrôle physico-chimique:

Les résultats obtenus ont pour objectif de déterminer la conformité de toutes les matières premières jusqu’au produit fini, par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} et 10^{ème} édition.

I.1. Matières premières :

I.1.1. Arôme de cerise:

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de l’arôme de cerise sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3: Résultats du contrôle physico-chimique de l'arôme de cerise

Test	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise.	Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise.	Conforme
Densité relative	0.8960 - 0.9360	0.9147	Conforme
Indice de réfraction	1.3460 -1.3760	1.3610	Conforme

Les résultats de l’analyse de l’arôme de cerise s’accordent aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

La mesure de la densité par un densitomètre et l’indice de réfraction par un réfractomètre assure la qualité, l’identité et la pureté de la substance.

I.1.2 Principe actif Dexchlorphéniramine maléate:

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

Tableau 4: Analyse physico-chimique du principe actif Dexchlorphéniraminemaléate

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect :	Poudre cristalline blanche.	Poudre cristalline blanche.	Conforme
Solubilité :	Soluble.	Soluble.	conforme
Identification : Pouvoir rotatoire spécifique	+22 à +23	+22.1	Conforme
Spectrophotométrie dans l’IR	Identique au spectre de référence du PA.	Identique au spectre de référence du PA.	Conforme
Réaction (a) des chlorures	Le précipité se dissout facilement à l’exception	Le précipité se dissout facilement à l’exception	Conforme

	d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.	d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.	
Essais :			
Aspect de la substance	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ .	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ .	Conforme
Ph	4.5 à 5.5	4.6	Conforme
Perte à la dessiccation	≤0.5	0.007	Conforme
Cendre sulfurique	≤0.1	0.0	Conforme
Dosage par potentiomètre	98 à 100.5	99.43	Conforme

D'après les résultats du Tableau 1 :

Les résultats de l'analyse du principe actif dexchlorphéniraminemaléate s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

L'analyse de la solubilité nous permet la déduction de la pureté de PA testé.

La valeur du pH de principe actif mesuré, pH= 4.6, indique la disponibilité des ions H⁺ en solution, et donc la possibilité de fournir des ions H⁺ à une base.

L'intérêt de mesurer la perte à la dessiccation, trouvée conforme (0.007%), est de connaître les conditions de l'élimination de la totalité d'eau libre existante dans la matière sans toucher à sa composition et d'un côté microbiologique sert à limiter la prolifération microbienne.

La mesure du pouvoir rotatoire donne +22.1, ce qui confirme l'état de pureté de notre échantillon sur le plan chimique, et la pureté isométrique (isomère actif) qui est la base de l'activité pharmacochimique de la molécule.

Le test de dosage du PA permet de s'assurer de la quantité et la qualité du PA, exigées par les pharmacopées européennes, pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

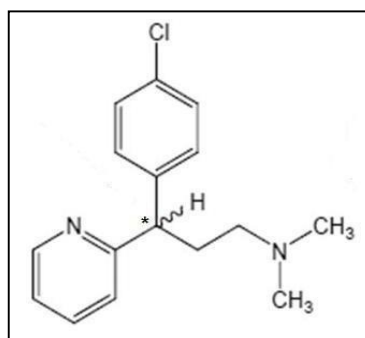


Figure 8 : Carbone asymétrique (C) du principe actif Dexchlorphéniraminemaléate.

I.1.3. Conservateur nipagine (Parahydroxybenzoate de méthyle):

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de la nipagine sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5: Analyse physico-chimique du conservateur parahydroxy benzoate de méthyle.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline, blanche.	Poudre cristalline blanche.	
Solubilité	Très peu soluble dans l'eau facilement soluble dans l'éthanol à 96° et le méthanol.	Très peu soluble dans l'eau facilement soluble dans l'éthanol à 96° et le méthanol.	Conforme Conforme
Point de fusion	125 à 128	126.3	Conforme
Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR	Le spectre de l'échantillon correspond à celui de la référence.	Le spectre de l'échantillon correspond à celui de la référence.	Conforme
Aspect de la solution S	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ .	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB ₆ .	Conforme
Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1ml d'hydroxyde de sodium 0.1M.	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1ml d'hydroxyde de sodium 0.1M.	Conforme
Substance apparentées par HPLC (%):			
▪ Impureté A	≤0.5	0.04	Conforme
▪ Impuretés non spécifique	≤0.5	0.00	Conforme
▪ Total	≤1.0	0.02	Conforme
Dosage par HPLC	98 à 102	101.4	Conforme

D'après la pharmacopée européenne 2017, les résultats obtenus dans l'analyse de conservateur respectent les règles de la conformité.

L'analyse de la solubilité nous permet la diduction de la pureté de PA testé.

La mesure de point de fusion donne 126.3°C, ce qui indique la température de passage du conservateur de l'état solide à l'état liquide. Le résultat est conforme à la norme.

Le spectre d'absorption de la lumière par l'échantillon correspond à celui de la référence. Donc, le résultat est conforme.

- La recherche des impuretés est trouvée conforme et répond aux exigences de la pharmacopée européenne.

- L'objectif de dosage du conservateur est de s'assurer de sa qualité et quantité, et qu'il répond aux exigences de la pharmacopée européenne.

I.1.4. Sorbitol :

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de sorbitol sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 6: Analyse physico-chimique de sorbitol.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline, blanche.	Poudre cristalline blanche.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol 96%.	Très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol 96%.	Conforme
Aspect de la solution	La solution est limpide et incolore.	La solution est limpide et incolore.	Conforme
Conductivité à 20°C ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$).	≤ 20	1.9	Conforme
Teneur en eau (%)	≤ 1.5	0.28	Conforme
Dosage (teneur de D-glucitol) (%)	98 à 101	98.66	Conforme

D'après la pharmacopée européenne 2017, les résultats obtenus dans l'analyse de conservateur respect les règles de la conformité.

La mesure de conductivité à 20°C doit être ≤ 20 , le résultat est donné $1.9 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$; donc il répond parfaitement aux exigences.

Le dosage de la teneur en eau de sorbitol par la méthode de Karl Fischer permettant d'évaluer la qualité du sorbitol.

Le dosage de la teneur en D-glucitol donne le résultat 98.66% situé dans l'intervalle exigé *98 à 101%+ par titrage permettant d'identifier la quantité et la qualité de sorbitol.

I.1.5. Saccharose:

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de saccharose sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 7: Analyse physico-chimique de saccharose.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline blanche.	Poudre cristalline blanche.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96%, insoluble dans l'éthanol anhydre.	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96%, insoluble dans l'éthanol anhydre.	Conforme

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR.	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR.	Conforme
Aspect de la solution	La solution S est limpide.	La solution S est limpide.	Conforme
Conductivité à 20°C (μS.Cm ⁻¹).	≤35	15.92	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	+66.3 à +67	+66.36	Conforme
Indice de couleur	≤45	35.54	Conforme
Sucres réducteurs	La couleur bleue n'a pas disparu complètement.	La couleur bleue n'a pas disparu complètement.	Conforme
Perte à la dessiccation	≤0.1	0.01	Conforme

Les résultats d'analyse de saccharose s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

La spectrophotométrie de saccharose répond aux normes exigées par la méthode interne de SAIDAL. Le spectre d'absorption de la lumière dans la région IR est identique au spectre de référence du saccharose SCR.

La conductivité est calculée par la méthode suivante :

$$C_1 - 0.35C_2$$

$$16.2 - (0.35 \times 0.8) = 15.92 \text{ } \mu\text{s/cm}$$

Avec :

C1 : conductivité de la solution= 16.2 μs/cm.

C2 : conductivité de l'eau utilisée pour la préparation de la solution=0.8 μs/cm.

La conductivité mesurée donne 15.92 μs/cm, et est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

Le pouvoir rotatoire spécifique est calculé par l'expression suivante :

$$\frac{Pr}{Pe} \times 100 = \frac{17.262 \times 100}{26.0117} = 66.36$$

Le pouvoir rotatoire spécifique donne 66.36, et est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

Indice de couleur est calculé par la méthode :

$$I = \frac{A \times 1000}{b \times c}$$

$$I = \frac{0.022 \times 1000}{1 \times 0.619} = 35.54$$

Avec :

A : absorbance mesuré à 420 nm.

b : longueur du parcours en cm.

c : concentration de la solution (g/ml) calculée à partir de l'indice de réfraction de la solution.

Indice de réfraction = 1.42057. Pour déterminer la concentration, la valeur correspondante a été cherchée dans le **tableau 0204-1** (Annexe). La valeur de l'indice de réfraction a été trouvée comprise entre [1.4200 et 1.4221], qui correspond à l'intervalle [0.615 g/ml et 0.630 g/ml] donc :

$$1.4200 \rightarrow 0.615$$

$$1.42057 \rightarrow C$$

$$1.4221 \rightarrow 0.630$$

$$\frac{1.4221 - 1.42057}{1.4221 - 1.4200} = \frac{0.630 - C}{0.630 - 0.615} \rightarrow \frac{0.00153}{0.0021} = \frac{0.630 - C}{0.015} \rightarrow C = 0.619 \text{ g/ml}$$

Les résultats trouvés pour l'indice de couleur sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

Perte à la dessiccation : La perte à la dessiccation est calculée par la méthode suivante :

$$\frac{Pe - (Pf - Pi)}{Pe} \times 100$$

$$\frac{2.00547 - (118.59725 - 116.59202)}{2.00547} \times 100 = 0.01\%$$

Avec :

Pe : prise d'essai

(g).Pf: poids final.

Pi: poids initial.

Le résultat trouvé pour la perte à la dessiccation 0.01% correspondent aux exigences de la pharmacopée européenne 2017.

I.1.6. Eau purifiée:

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau 8: Analyse physico-chimique de l'eau purifiée.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Caractères organoleptiques	Limpide et incolore.	Limpide et incolore.	Conforme

Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{Cm}^{-1}$)	≤ 3.6 à 10°C ≤ 4.3 à 20°C ≤ 5.1 à 25°C	1.3 à 22.1°C	Conforme
		1.3 à 21.3°C	
		1.4 à 21.2°C	
		1.3 à 21.0°C	
		1.3 à 21.1°C	
Substances oxydables	Solution légèrement rosée.	Solution légèrement rosée.	Conforme
Nitrates (ppm)	≤ 0.2	≤ 0.2	Conforme

Les résultats obtenus dans l'analyse d'eau purifiée correspondent aux exigences de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

La mesure de la conductivité à l'aide de conductimètre à une température d'environ 20°C est conforme aux exigences.

La recherche des substances oxydable dans l'eau purifiée sert à estimer la quantité de la matière organique présente dans la solution trouvée légèrement rosée donc conforme aux exigences.

La mesure de nitrate d'ans l'eau trouvée ≤ 0.2 conforme. Ce qui détermine l'absence des polluants dans l'eaupurifiée.

I.1.7. Bouchon et flacon en verre 125 ml:

a) Bouchon :

Les résultats obtenus de contrôle physique des bouchons sont présentés dans le tableauxuivant :

Tableau 9: Analyse physique des bouchons.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Bouchon TE 28+, en PEHD, de couleur blanche.	Bouchon TE 28+, en PEHD, de couleur blanche.	Conforme
Dimensions :			
Diamètre extérieur(mm)	31.5 ± 0.3	31.2	Conforme
Hauteur (mm)	20.6 ± 0.2	20.6	Conforme
Poids (g)	3.1 ± 0.3	3.1	Conforme

La mesure dimensionnelle des bouchons est conforme aux exigences de la méthode interne de SAIDAL.

Des bouchons polyéthylène haut densité ont été utilisés, rigides et résistants aux devers chocs et au changement de la température de couleur blanche correspondant à la norme de conformité exigée par la méthode interne de SAIDAL.

La mesure des dimensions est faite comme suit :

$$\text{Diamètre extérieur(mm): } \frac{31.5+31.5+31+32.5+33.5+30.5+29.5+29.5+30.5+32}{10} = 31.2\text{mm}$$

$$\text{Hauteur(mm): } \frac{20.4+20.5+20.8+20.6+20.7+20.8+20.8+20.5+20.6+2.5}{10} = 20.6\text{mm}$$

$$\text{Poids (g)}: \frac{3.1+3.1+3.3+3.3+3.2+2.9+2.9+3.0+3.2+3.2}{10} = 3.1\text{g}$$

Les dimensions mesurées correspondent à normes exigées par la méthode interne de SAIDAL.

b) Flacon en verre 125 ml:

Les résultats obtenus de contrôle physico-chimique de flacon en verre 125 ml sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 10: Analyse physique de flacon en verre 125 ml.

Contrôles dimensionnels	Normes	Résultats	Conformité
Diamètre du corps (mm)	48.20 à 49.80	48.76	Conforme
Hauteur (mm)	113.50 à 115.30	113.86	Conforme
Diamètre interne du goulot (mm)	19.70 à 20.30	19.82	Conforme

Les résultats obtenus de contrôle chimique de flacon en verre 125 ml sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 11: Analyse chimique de flacon en verre 125 ml.

Tests	Normes	résultats	Conformité
Résistance hydrolytique sur verre en grain(ml)	Ne nécessite pas plus de 8.5 ml d'acide chlorhydrique.	4.2	Conforme
Transmittance de la lumière (%) dans l'intervalle (290-450nm)	≤10	≤10	Conforme
volume de remplissage (%)	Le volume de remplissage correspond à 90% de leur capacité à ras bord.	99.48	Conforme

Les résultats d'analyse physico-chimique de flacon en verre 125 ml répondent aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

La mesure de diamètre du corps est donnée par l'expression :

$$\frac{48.4 + 48.4 + 48.5 + 48.6 + 48.6 + 48.9 + 48.9 + 49.1 + 49.1+49.1}{10} = 48.76\text{mm}$$

- La mesure de la hauteur de flacon:

$$\frac{113.5 + 113.5 + 113.6 + 113.6 + 113.7 + 113.7 + 114.0 + 114.0 + 114.5+114.5}{10} = 113.86\text{mm}$$

- Diamètre interne du goulot:

$$\frac{19.67 + 19.71 + 19.62 + 19.65 + 19.75 + 19.87 + 19.32 + 19.80 + 20.50+19.74}{10} = 19.82\text{mm}$$

- La résistance hydrolytique sur verre nécessite 3.5 ml HCL 0.02 M donc le résultat est conforme par rapport aux normes.
- Transmittance de la lumière dans l'intervalle de 290 nm à 450 nm donne le résultat ≤ 10 donc le verre ne laisse pas passer la lumière du jour, donc il est conforme aux normes de lapharmacopée européenne 9^{ème} édition 2017.
- Volume de remplissage:

$$V = \frac{V_{moyen} \times 0.9 \times 100}{V_f}$$

$$V = \frac{130.83 \times 0.9 \times 100}{125} = 94.19\% \geq 90\%$$

$$V_{moyen} = \frac{V_1 + V_2 + V_3}{3} \rightarrow \frac{131 + 130.5 + 131}{3} = 130.83 \text{ ml}$$

Avec :

V_{moyen} : volume moyen des 3 flacons

V_f : volume de flacon testé.

I.2. Produit intermédiaire :

Les résultats obtenus d'analyse physico-chimique de produit intermédiaire (avant filtration) sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 12: Analyse produit intermédiaire.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect	Liquide limpide, sirupeux jaunâtre.	Liquide limpide, sirupeux jaunâtre.	Conforme
Identification du PA par HPLC	Le temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.	Le temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.	Conforme
pH	2.8 à 3.2	2.95	Conforme
Densité	1.22 à 1.26	1.23	Conforme
Dosage :			
▪ PA (%)	90 à 110	99.92	Conforme
▪ Conservateur (g/100 ml)	0.108 à 0.132	0.114	Conforme

- Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, les résultats d'analyses physicochimiques obtenus en cours de production sont conformes aux normes ; par conséquent, le procédé de filtration peut être relancé.

- Afin d'obtenir des résultats plus précis, la densité est mesurée par méthode de pycnomètre:

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

$$D = \frac{29.840 - 17.553}{27.470 - 17.553} \rightarrow \frac{12.287}{9.917} = 1.23$$

I.3. Contrôle de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop :

Les résultats obtenus d'analyse physico-chimique de produit fini sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau 13: Analyse de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop.

Tests	Normes	Résultats	Conformité
Aspect organoleptique	Liquide limpide, sirupeux légèrement jaunâtre.	Liquide limpide, sirupeux légèrement jaunâtre.	Conforme
Identification du PA par HPLC	Le temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.	Le temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.	Conforme
pH	2.8 à 3.2	2.95	Conforme
Densité	1.22 à 1.26	1.23	Conforme
Volume moyen (ml)	125±6	125.4	Conforme
Dosage : PA (%)	90 à 110	103.77	Conforme
Conservateur (g/100ml)	0.108 à 0.132	0.114	Conforme

L'évaluation sensorielle de l'HISTAGAN 0.01% représente un aspect organoleptique satisfaisant, répondant aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Le pH mesuré de la solution d'HISTAGAN 0.01% est égal à 2.95. On conclut que le pH mesuré répond aux normes.

La densité mesurée de la solution HISTAGAN 0.01% donne 1.23 ; donc, le résultat est concluant et répond aux normes de la Pharmacopée européenne.

Le volume moyen était calculé selon la loi suivante :

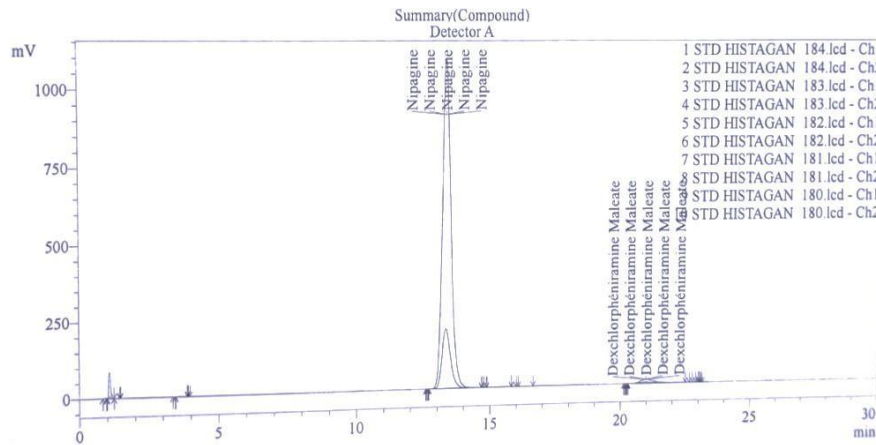
$$V_{moyen} = \frac{\sum V_m}{n}$$

$$V_{moyen} = \frac{125 + 125 + 125.5 + 126 + 125.5 + 125 + 125 + 126 + 125.5 + 126}{10}$$

$$V_{moyen} = 125.4 \text{ ml}$$

Ce résultat trouvé signifie que le volume moyen calculé répond aux spécifications.

Le dosage du principe actif et conservateur de produit fini HISTAGAN 0.01% par HPLC est représenté par le chromatogramme sur la figure ci-après.



$\lambda_{PA} = 225 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{conservateur}} = 254 \text{ nm}$

Figure 9: Chromatogrammes de la solution standard PA et conservateur.

Le dosage et le pourcentage du PA et conservateur dans le sirop est déterminé par la surface du pic chromatographique, qui montre un même temps de rétention d'environ 20 min pour le PA, et d'environ 13 min pour le conservateur, pour la solution standard et la solution sirop. Le résultat confirme clairement le pourcentage qui se trouve dans le sirop, qui est de 0.01%.

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) de la solution standard du dosage de PA et conservateur par HPLC sont rassemblés dans le **Tableau 14** :

Tableau 14: Détermination de TR et surface moyenne des solutions standards.

Répétabilité	Volume d'injection	Hauteur	Temps de rétention	Surface	Teneur
STD : PA,injc1	30	13232	20.984	545495	99.53000
STD : PA,injc2	30	13162	20.983	545960	99.53000
STD : PA,injc3	30	13099	20.975	543868	99.53000
STD : PA,injc4	30	13056	20.983	547139	99.53000
STD : PA,injc5	30	12984	20.992	544115	99.53000
La moyenne	/	13107	20.983	545315	99.53000
STD : nipagine,injc1	30	1093113	13.327	24240748	0.12040
STD : nipagine,injc2	30	1090060	13.323	24245298	0.12040
STD : nipagine,injc3	30	1087678	13.317	24239918	0.12040
STD : nipagine,injc4	30	1085471	13.320	24249985	0.12040
STD : nipagine,injc5	30	1084849	13.319	24251488	0.12040
La moyenne		1088234	13.321	24245487	0.12040

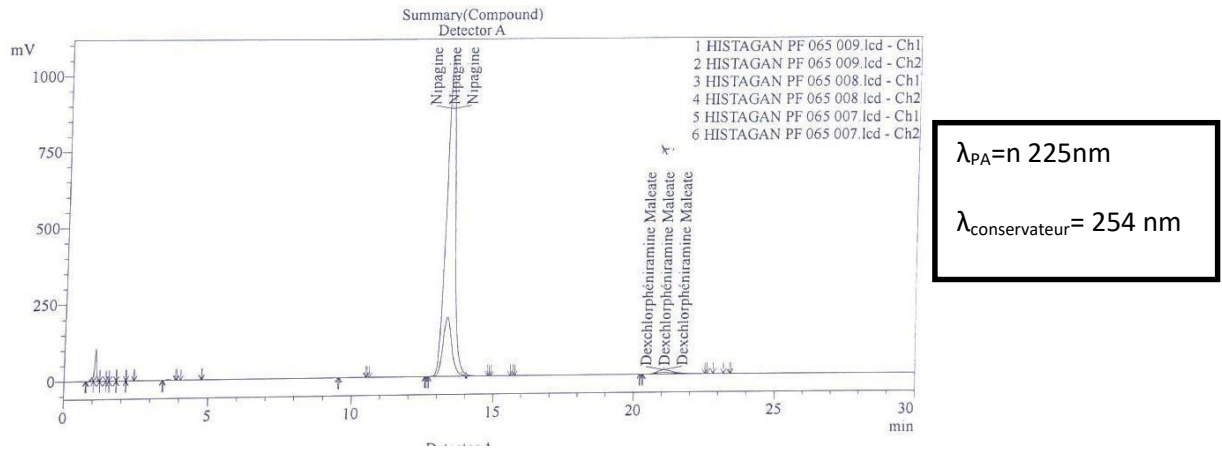


Figure 10: Chromatogramme de l'HISTAGAN.

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) lors du dosage de la solution HISTAGAN par HPLC sont rassemblés dans le **Tableau 15** :

Tableau 15: Détermination de TR moyen et surface moyenne de l'essai HISTAGAN.

Répétabilité	Volume d'injection	Hauteur	Temps de rétention	Surface	Teneur
HISTAGAN(PA)injc1	30	13719	21.078	566575	103.89356
HISTAGAN(PA)injc2	30	13743	21.068	566118	103.80865
HISTAGAN(PA)injc3	30	13758	21.055	565105	103.62297
La moyenne	/	13740	21.067	565933	103.77472
HISTAGAN(nipagine),injc1	30	1059792	13.319	23073934	0.11460
HISTAGAN(nipagine),injc2	30	1058669	13.324	23079449	0.11463
HISTAGAN(nipagine),injc3	30	1057453	13.326	23078822	0.11463
La moyenne	/	1058638	13.323	23077402	0.11462

D'après les résultats trouvés, on procède à l'application numérique pour le :

✓ Dosage du PA:

Teneur en dexchlorphéniramine maléate

$$= Se \times \frac{Pst}{Sst} \times \frac{Dilution e}{Dilution st} \times \frac{Purté}{Vsirop} \times \frac{100}{0.01}$$

$$TeneurPA(\%) = \frac{565933}{545315} \times \frac{0.02002}{100} \times \frac{5}{50} \times \frac{50}{10} \times 99.58 \times \frac{(100-0.15)}{100} \times \frac{100}{0.01} = 103.77\%$$

Avec :

S e : Surface du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner.

S st : surface du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.

P st : Prise d'essai du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.

Dilution st : Dilution de la solution standard.

Dilution e : Dilution de la solution à examiner. **V sirop** : Volume prélevé du produit fini.

Pureté : Pureté du dexchlorphéniraminemaléate (matière première titrée), exprimé en %.

Le résultat obtenu par l'équation montre que la quantité de principe actif mesurée dans le flacon est conforme aux normes de la monographie interne de la société SAIDAL.

✓ Dosage du conservateur:

$$\begin{aligned} \text{Teneur en nipagine}(g/100ml) &= \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution}_{st}} \times \frac{\text{Dilution}_e}{V_{sirop}} \times \text{Pureté} \\ \text{Teneur en nipagine}(g/100ml) &= \frac{23077402}{24245487} \times \frac{0.06044}{25} \times \frac{5}{50} \times \frac{50}{10} \times 99.40 \\ &= 0.1146 \text{ g/100ml} \end{aligned}$$

Avec :

S e : Surface du nipagine dans la solution à examiner.

S st : surface du nipagine dans la solution standard.

P st : Prise d'essai du nipagine dans la solution standard, en g.

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

Dilution e : Dilution de la solution à examiner, en

ml. **V sirop** : Volume prélevé du produit fini en ml.

Pureté : pureté du nipagine (matière première titrée), exprimé en%.

Le résultat obtenu par l'équation montre que la quantité de conservateur mesurée dans le flacon est conforme aux normes de la monographie interne de la société SAIDAL.

II. Etude de stabilité :

L'étude de stabilité a été réalisée sur l'HISTAGAN 0.01% produit fini en condition réelles et en condition accélérées, selon les directives de l'ICH :

- ☐ Conditions réelles : T°/HR% : (25°C±2°C ; HR 60% ± 5%) ; (30°C±2°C ; HR 65% ±5%).
- ☐ Conditions accélérées : T°/HR% : (40°C±2°C ; HR 70% ±5%).

Les résultats obtenus ont montré que la stabilité du produit HISTAGAN 0.01% sirops **T24** sont conformes par rapport aux spécifications conjoint certificat d'analyse. Sur ce, la durée de stabilité proposée est de **36 mois** pour le produit HISTAGAN 0.01%. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux suivants:

Tableau 16: Etude de stabilité à T6.

Temps		T6		
Condition d'étude		T=25°C 60% HR	; T= 30°C ;65% HR	T=40°C ;75% HR
Tests	Normes	Résultats		
Aspect	Liquide sirupeux et	Conforme		

	légèrement jaunâtre.			
Identification par HPLC	Le temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.	Conforme		
PH	2.8 à 3.2	2.96	3.00	2.96
Densité	1.22 à 1.26	1.23	1.23	1.23
Dosage PA	90 à 110	103.77	102.29	103.71
Dosage conservateur	0.108 à 0.132	0.114	0.114	0.113

Tableau 17: Etude de stabilité à T24.

Temps		T24	
Condition d'étude		T=25°C ; 60%HR	T= 30°C ; 65%HR
Tests	Normes	Résultats	
Aspect	Liquide sirupeux et légèrement jaunâtre.	Conforme	
Identification par HPLC	Le temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniraminemaléate dans la solution standard.	Conforme	
PH	2.8 à 3.2	2.97	2.99
Densité	1.22 à 1.26	1.23	1.24
Dosage PA	90 à 110	102.15	103.43
Dosage conservateur	0.108 à 0.132	0.110	0.114

III. Contrôle microbiologique:

Ces essais permettent de contrôler la qualité microbiologique de l'HISTAGAN, en vérifiant que les limites de contaminations microbiennes ne sont pas dépassées, et pour s'assurer de la sécurité de médicament.

III.1. Analyse des matières premières:

Les résultats obtenus du contrôle microbiologique des matières premières (arome de cerise, sorbitol, eau purifiée) sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 18: Analyse microbiologique de sorbitol et arome de cerise.

Matière première		Sorbitol	Arome de cerise
Tests	Normes	Résultats	
DGAT (UFC/ml)	$\leq 10^3$	00	00

DMLT (UFC/ml)	$\leq 10^2$	00	00
E. coli	Absence	Absence	Absence
salmonelles	Absence	Absence	Absence

Tableau 19: Analyse microbiologique des articles de conditionnement.

Matière première		Bouchon	Flacon
Tests	Normes	Résultats	
DGAT (UFC/ml)	$\leq 10^2$	00	00
DMLT (UFC/ml)	$\leq 10^2$	04	00

Tableau 20: Analyse microbiologique d'eau purifiée.

Tests	Normes	Nombre d'échantillons	Résultats
DGAT (UFC/ml)	<100	Echantillon 1	01
		Echantillon 2	01
		Echantillon 3	00
		Echantillon 4	01
		Echantillon 5	01

Les résultats d'analyse microbiologique des matières premières sont conformes à l'exigence de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

III.2. Contrôle de qualité microbiologique de produit fini HISTAGAN 0.01%:

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

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini HISTAGAN 0.01% sont récapitulés dans le **Tableau 21 : (Annexe 04)**

Tableau 21: Analyse microbiologique de produit fini HISTAGAN 0.01%.

Tests	Normes	Résultats
DGAT (UFC/ml)	≤ 100	00
DMLT (UFC/ml)	≤ 10	00
E. coli	Absence	Absence

Selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le produit fini HISTAGAN 0.01% satisfait à l'essai, car il y a une absence totale de germes aérobies totaux, des levures et moisissures, ainsi que pour les germes spécifiques d'*Escherichia coli*, et ce qui indique qu'il est conforme.

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion :

Ce travail, effectué au site de production de solutions buvables et détergentes « SAIDAL », site de Constantine 2, est porté sur la procédure de fabrication de l'HISTAGAN 0.01% et les paramètres suivis pour obtenir un produit pharmaceutique de santé valable à effet thérapeutique.

Cette étude a pour objectif de suivre toutes les étapes de fabrication de l'HISTAGAN et les différentes analyses physicochimique et microbiologique en suivant les exigences des BPF et les normes exigées par la pharmacopée européenne.

Tous les résultats du contrôle physicochimique sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} et 10^{ème} édition, ainsi que sur le plan microbiologique, il y'a une absence totale des germes aérobie totaux, levures et moisissures, ainsi qu'une absence totale d'*Escherichia coli* et salmonelles.

Tous les résultats du contrôle effectué sur les matières premières, articles de conditionnement jusqu'au produit fini sont conformes. En plus, les tests de stabilité sur le produit fini donne une validée de 36 mois pour l'HISTAGAN 0.01% ; défini comme étant prêt à la commercialisation et la consommation par les patients.

REFERENCES
BIBLIGRAPHIQUES

Références bibliographiques

A

- **Agnès Dessaigne. (2004).** Pharmacocinétique. Paris.
- **Alain K, Jean-Pierre w. (2011).** Chimie analytique et expertise judiciaire : 17-26.

C

- **Carlin, A. Debrauwer. L et al. (2009).** La chimie et l'alimentation. Paris : EDP sciences et l'actualité chimique.

G

- **Gennaro, A. (1990).** Remington's pharmaceutical sciences, 18^e edition (Easton, pennsylvanie, Mack publishing company).

H

- **Hardman,J., Riter, L. (1995) :** organochlorine residues and risk of breast cancer, journal of american college of toxicology, (14) : 46-47.

M

- **Multon, J., Reynal. B. (2009).** Additifs et auxiliaires de fabrication dans l'industrie agroalimentaires. Paris : Lavoisier.
- **Michel H., Jacues L., et al. (2009).** Role of histamine receptors in the pathogenesis of malaria, (25) : 377-381.

P

- **Pharmacopée. (2009).**La pharmacopée Européenne 9^{ème} Edition.
- **Pharmacopée. (2011).**La pharmacopée Européenne 11^{ème} Edition.
- **Pharmacopée Européenne, 2017 :** Edition 9.
- **Pharmacopée Européenne, 2017 :** Edition 10.

S

- **Schweitzer.,Danzoom., Scherer (2000).** La régulation de l'industrie pharmaceutique : 241-265.
- **Scriban. (1999).** Recherche des puretés.
- **Stinder, A., Michel, W. (2005).** Separation science and technology, (6).
- **Swarbick, J., Boylan, J. (1996) :**Encyclopedia of pharmaceutical technology. New york.

T

- **Talbert et al. (2017).** Masse molaire. Paris.

V

- **Vidal France. (2013).** Edition Médicale. Paris.

W

- **Weinmann. (2003).** L'industrie pharmaceutique s'adapte à la hausse du cout de développement des médicaments : 64-93.

ANNEXES

Annexe1

Liste des réactifs :

R1 : Ethanol 96°

R2 :Eaudistillée.

R3 : Acide nitrique dilué.

R4: Pastille de bromure de potassium KBr.

R5 : Nitrate d'argent.

R6: Amoniaque.

R7: Vert de bromocrésol.

R8: Eau exempte de dioxyde de carbone.

R9 : Dioxyde de soufre.

R10 : Diode.

R11: Periodate de sodium.

R12: Acide sulfurique.

R13: Bicarbonate de sodium.

R14: Arsenite.

R15: Iodure de potassium.

R16: Hydroxyde de sodium.

R17: Bleu de méthylène.

R18: Chlorure de potassium.

R19: Diphénylamine.

R20: Acide sulfurique exempte d'azote.

R21: Eau exempte de nitrate.

R22: Solution nitrate à 2 ppm (NO₃).

R23 : Solution témoin JB6 (solution étalon JB 5 ml + acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl 95 ml).

Liste des standards :

Dexchlorphéniraminemaléate (matière première titré).

Nipagine (matière première titré).

Annexe 2 :

Liste de matériel :

Polarimètre.
Fusiomètre.
Infra-rouge.
PH mètre.
Etuve de séchage.
HPLC.
Four à moufle.
Plaque chauffante.
Potentiomètre.
Bain marie.
Balance analytique.
Filtre à membrane 0.45 µm.
Agitateur magnétique.
Pied à coulisse.
Densimètre.
Refractomètre.
Autoclave.
Bain à ultrasons.
Un jeu de 3 tamis constitués par une toile à mailles carrées d'acier inoxydable montée sur cadre de même métal. Il se compose de Tamis (a) ; (b) ; (c).
Marteau.
Mortier et pilon métallique.
Feuille d'aluminium.
Tubes à essais en verre de 20 ml.
Hotte à flux laminaire au bec bunsen.
Rampe de filtration avec pompe à vide.
Incubateurs à différentes températures (22°C, 43°C et 46°C).
Embouts stériles.
Pipettes pasteur stériles.
Boîtes pétries stériles.
Entonnoirs stériles pour la rampe de filtration.
Boîte de pétri préalablement gélosée.

Liste des colonnes HPLC :

Dimensions : l = 2.3 m ; Ø = 2 mm


Dimensions : l = 0.25 m ; Ø = 4.6 mm

Liste des verreries :

Eprouvettes graduées de 50 ml, 100 ml et de 250 ml.
Fioles jaugées de 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml et de 1000 ml.
Pipettes jaugées de 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml et de 25 ml.
Pipettes graduées de 1 ml, 2 ml et de 10 ml.
Béchers de 100 ml et de 250 ml.
Pycnomètre.

Annexe 3 :

Appareillages de fabrication

<u>Cuve mobile a roues</u>	<u>Cuve de préparation</u>	<u>Cuve de stockage</u>
<p>➢ Cuve conçu pour la dissolution du principe actif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume : 600 lts • Volume utile : 500lts • Température nominal : 100C° • Température exercé : 15/90C° • Pression nominal : atmosphérique • Pression exercé : atmosphérique • Double enveloppe : chauffage avec deux résistances • Température nominal de l'enveloppe : 148C° • Température exercé de l'enveloppe : 7/143C° <p>• Agitation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 disque de 220 mm de diamètre avec un arbre de 40 mm • mini mixing mélange : 91lts • vitesse max : 990 tr/min • vitesse min : 185tr/min • Détecteur de niveau : a 81 lts • Connexion Utilités : • Eau purifiée • Azote • Alcool (pour les suites ATEXE) 	<p>➢ Cuve conçu pour la préparation de la solution finale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume : 6000lts • Volume utile : 5000lts • Température nominal : 143C° • Température exercé : 15/90 C° • Pression nominal : +3,6vide • Pression exercé : atmosphérique • Double enveloppe : ondulee • Température nominal de l'enveloppe : 148C° • Température exercé de l'enveloppe : 7/143C° <p>• Agitation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mélangeur : 2 turbines 4 PBT/45°, 600 mm de diamètre avec un arbre de 50mm • viscosité : 400 cp max • min mixing mélange : 1233.8l • vitesse max : 117.55 tr/min • vitesse min : 26.82 tr/min <p>• Homogénéisateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • viscosité produit : 400 cp max • puissance moteur : 18.5 KW • vitesse max : 1400tr/min • Spray ball : 3 sprays ball fixées en haut de la cuve <p>Connexion Utilités :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eau purifiée • Vapeur industriel • Alcool (pour les suites ATEXE) • Azote • Air comprimé • Eau glacée 	<p>➢ Cuve conçu pour le stockage du produit après filtration :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Volume nominal : 6000lts ➢ Volume utile : 5000lts ➢ Température nominal : 90 C° ➢ Température exercé : 15/90 C° ➢ Pression nominal : atmosphérique ➢ Pression exercé : atmosphérique ➢ Absence de double jaquette <p>➢ Agitation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux disk de 1700 m de diamètre avec un arbre de 60 mm • puissance moteur : 2.2 KW • vitesse max : 31 tr/min • vitesse min : 5.8 tr/min • Viscosité : 400 cp max ➢ Spray ball 3 sprays ball fixées en haut de la cuve
		

Filtere a cartouche



Pompe a vide



Pompe a lobe 01



Pompe a lobe 02



Remplisseuse



Souffleuse



Etiqueteuse



Vigneteuse





Figure 1 : Différents appareils de production.

Annexe 4 :

Liste des tableaux :

Tableau 1: Table 024-1.

Indice de réfraction	Volume correspondant (g/ml)
1.4138	0.570
1.4159	0.558
1.4179	0.600
1.4200	0.615
1.4221	0.630
1.4243	0.645
1.4264	0.661

Annexe5:

1) Description de SAIDAL:

Le groupe Sidal (SPA) est un leader dans la production des médicaments génériques en Algérie et en Afrique dont le siège social est situé à Dar El Beida pour couvrir les besoins du pays en médicaments, dont le chiffre d'affaire est 2500000000 dinars Algériens, 80% du capital du groupe Sidal est détenu par l'état et le 20 % restants ont été cédés. Il était créé en 1982 à la suite de restructuration de la pharmacie centrale Algérienne (PCA), suite à la mise en œuvre en 1989, Sidal devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion, et en 1997 était traduit en groupe industriel regroupant trois filiales (pharml, antibiotical etBLEiotic).

Présentation du site Constantine 2 :

Le site de production est situé dans une zone industrielle palma dont le voisinage ne comporte pas d'industrie lourdes émettant des polluants, les locaux sont situés dans un environnement adéquat en tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, et en évitant au maximum le risque de contamination pour les produits, se compose par :

Les lignes de production dont la superficie est estimée à 3200 m².

Le magasin de stockage dont la superficie est estimé à 3070 m².

Le laboratoire de contrôle qualité et les bureaux pour le personnel technique dont la superficie est estimée à 630 m².

Les utilités occuperont environ 580 m² du rez-de chaussée et une surface de 1018 m².

L'industrie pharmaceutique Constantine 2 est en relation avec :

les usines de production du groupe Sidal.

Le centre de recherche et de développement (CRD) Alger.

Les unités commerciales ouest, l'est et centre.

La direction vente Marketing (Alger).

Ce groupe pharmaceutique a pour but de mettre à disposition des patients une gamme riche et diversifiée de médicaments de qualité et de contribuer ainsi à l'amélioration de l'accessibilité des patients aux traitements par l'adoption d'une politique tarifaire et d'accompagner la politique de santé publique dans le développement de l'industrie pharmaceutique par le choix d'investissements orientés vers la satisfaction des besoins clients. A partir du septembre 2021 le groupe Sidal a été choisis par le gouvernement pour produire le vaccin anti-covid (corona-vac) en partenariat avec la société chinoise sinovacBiotech.

Le groupe Sidal compte huit usines de production :

Médéa : Production des formes sèches orales, injectables pénicilliniques et non pénicilliniques, formes liquides buvables, pommades dermatiques, pommades ophtalmiques.

Gué de Constantine : Production de formes sèches orales, suppositoires, gel et pâtes dentifrices et des solutés massifs.

Cherchell : Production de formes sèches orales.

Dar El Beida : Production de formes sèches orales.

Zmirli : Production de formes sèches orales.

Annaba : Production de formes sèches orales non antibiotiques.

Constantine 1 : Production d'insuline, vaccin anti-covid

Constantine 2 : production de liquide non stérile à usage oral (sirop).

- 2) La pharmacopée européenne :** La pharmacopée européenne est un œuvre de références et de normes communes du conseil de l'Europe, juridiquement assujettissant par les législations pharmaceutiques nationales et la législation de l'union européenne. Consacré au contrôle de qualité de la composition qualitative, quantitative et les essais à effectuer sur le médicament, et les matières premières utilisées dans leur production. Pour but de contribuer à la préservation de la santé publique par l'aspect de la conception ou particularisation communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants.

Elle est rédigée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), puis assurée par la direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM). Asservissant dans 39 pays et utilisé dans plus de 100 pays, elle est composée de plus de 3000 monographies et textes, elle abrite tous les domaines thérapeutiques.

Les experts de santé se réunissent pour la mise en œuvre de la réforme de cet ouvrage, qui se fait chaque trois an.

Ces monographies de la pharmacopée européenne répondent au besoin des autorités réglementaires, des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs différents composants.

3) Conférence internationale d'Harmonisation:

Conseil international sur l'harmonisation (ICH) :

Est une organisation internationale fondée en 1990 pour harmoniser la réglementation technique pour les produits pharmaceutiques à usage humain et les représentants de l'industrie pharmaceutique. Ce conseil est dans le but de critiquer, assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

4) Récipients de verre de type III:

Les récipients de verre de type 3 conviennent pour les préparations non aqueuses destinées à l'administration parentérale, pour les poudres destinées à l'administration parentérale. Pour les préparations non destinées à l'administration parentérale, sont de verre calco-sodique, possédant une résistance hydrolytique moyenne.

5) Techniques de contrôle qualité microbiologique:

Test négatif : c'est un test qui est fait pour contrôler les conditions opératoires en faisant la même analyse avec la même méthode et les mêmes conditions mais en absence de produit.

Gélose trypticase soja (TSA) : est un milieu de croissance non sélectif qui favorise de nutriments pour permettre la croissance des bactéries non exigeantes aérobies et anaérobies de gram positives et gram négatives. Utilisé pour but de stocker des cultures, le comptage des cellules, le transport et l'isolement de cultures pures.

Il existe un autre milieu d'enrichissement qu'on peut trouver aussi sous forme de bouillon sansagar.

Le milieu TSA se compose de : gélose, glucose, chlorure de sodium, phosphate di-potassique, parfois complété par le sang pour faciliter la croissance de bactérie.

Annexe 6 :

Préparation du poste de travail :

Cette procédure a pour but de préparer le poste de travail soit sous flux laminaire ou sur paillasse avant de commencer tout travail afin d'assurer les conditions d'asepsie nécessaires pour la manipulation microbiologique.

Poste de sécurité microbiologique (PSM) ou hotte à flux laminaire :

1) Avant la manipulation:

Allumer le PSM.

Mettre les gants.

Vaporiser le plan de travail du PSM avec l'alcool isopropanol.

Essuyer soigneusement le plan avec une lingette ou une compresse stérile.

Faire la même chose pour tous les accessoires et équipement se trouvant à l'intérieur de la hotte

Refermer la vitre.

Allumer la lampe UV pendant quelques minutes (15/20minutes) pour aseptiser la surface de travail de la hotte.

Déposer ensuite tout le matériel et les éléments nécessaires ainsi les milieux de culture désinfectés au préalable sur le plan de travail afin de réduire le plus possible les mouvements de bras à l'intérieur et à l'extérieur de la hotte.

Des lampes UV peuvent être utilisées pour la désinfection.

Refermer la vitre du PSM

Mettre la ventilation en marche pendant au 15 mn avant le début de la manipulation.

Désinfecter les mains au préalable avec un désinfectant approprié ou l'alcool isopropanol.

La hotte est prête pour manipulation.

2) Pendant la manipulation:

Ne pas ressortir les mains du flux avant la fin de la manipulation ou se décontaminer les mains à nouveau avant chaque entrée.

Eviter le croisement des avant-bras et des mains.

Pas de bec bunsen sous hotte à flux laminaire comme alternative utilisé du matériel à usage unique.

Exposer une ou plusieurs boîtes de Pétri gélosées ouvertes pendant le travail.

3) Après la manipulation:

Nettoyer le plan de travail et les vitres latérales avec une lingette ou une compresse stérile imbibée d'alcool.

Nettoyer les accessoires et équipements se trouvant à l'intérieur de la hotte.

Laisser le PSM allumé pendant quelques minutes pour éliminer les aérosols suite au nettoyage.

REMARQUE :

A chaque utilisation de la hotte ou PSM ; contrôler l'environnement de ce dernier.

➤ PAILLASSE:

Préparer la paillasse avant toute manipulation.

Essuyer le plan de travail avec un détergent adéquat qui sera intercalé par un autre détergent en respectant la fréquence, à l'aide d'une lingette, ou compresse stérile.

Allumer le bec bunsen, le laisser allumer quelques minutes pour assurer une zone stérile de 20 cm de diamètre.

Ouvrir les tubes et les flacons à proximité de la flamme en les tenant le plus inclinés que possible.

Commencer la manipulation.

PRECAUTION A PRENDRE :

Les aérosols sont une cause importante de contamination de l'environnement et d'infection, il est nécessaire de réduire au maximum leur formation pendant la manipulation. Ils se créent par exemple lors de :

L'ouverture des boîtes de Pétri, tubes...

L'utilisation d'agitateurs, seringues...

Lors du vidage des pipettes.

La stérilisation d'anses humides.

L'ouverture d'ampoules de cultures lyophilisées.

Annexe 7:



Figure 2 : HISTAGAN0.01%.

Résumé

Les antihistaminiques sont des médicaments qui protègent les cellules d'autres effets allergiques dus à l'Histamine, ils se lient aux récepteurs et les empêchent aussi de fixer l'histamine. De ce fait, l'histamine ne peut plus causer de réaction chimique à l'intérieur des cellules. Les symptômes de l'allergie sont alors éliminés.

Le contrôle qualité est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car il garantit la qualité du médicament fabriqué, tout au long de la chaîne de production du médicament, dans le but de prouver la conformité du sirop non stérile l'HISTAGAN 0.01% pour assurer la sécurité des patients et amener le médicament au même niveau que les exigences de la pharmacopée européenne.

Mots clés : contrôle de qualité, dosage par HPLC, sirop, HISTAGAN 0.01%.

Abstract :

Anti-histamines are drugs that protect cells else effects allergic from histamine, they bind to receptors and prevent them also to bind histamine, thereby histamine can no longer cause a chemical reaction inside the cells, the symptoms of the allergy are then eliminated.

Quality control is today an important pharmaceutical act, because it guarantes the quality of the drug manufactured, throughout the drug production chain, in order to prove compliance of non sterile syrup Histagan 0.01%. To ensure patient security and bring the requirements of the european pharmacopoeia.

Keywords: quality control, HPLC assay, syrup, HISTAGAN 0.01%.