

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des Sciences de l'Ingénierat
Département de Génie des Procédés
Spécialité : Génie pharmaceutique

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

L'EAU, VALIDATION ET QUALIFICATION D'UNE UNITE FORME LIQUIDE

Présenté par :

Selma Belbacha

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Laamami-Guechi EL.K MCA Université Badji Mokhtar Annaba

Devant le jury :

Président : BECHIRI Ouahiba, **MCA** Université Badji Mokhtar-Annaba

Membre : KERMICHE Messaoud **MCB** Université Badji Mokhtar-Annaba

HAMMOUCHE Karima **MAA** Université Badji Mokhtar-Annaba

Année
juin 2019

Résumé

Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, il doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de contrôles de la qualité portant sur toute la chaîne de production. Les risques médicamenteux constituent un problème majeur de santé publique tant sur le plan clinique que sur celui des coûts.

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un sirop fabriqué par l'entreprise pharmaceutique INPHA MEDIS EL TAREF.

Toutes les analyses physico-chimiques effectuées sur le produit fini (sirop A), ont été testées et ont donné des valeurs conformes.

Ainsi que l'identification et le dosage par HPLC du principe actif et de conservateur a donné des résultats conformes. L'analyse microbiologique a révélé l'absence d'E.Coli dans le produit fini. Alors, le sirop A qui est notre médicament testé est donc considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail spécialement à mes chers :
parents, frères, mon cher mari Bilel et à mon fils Wassim
Djamel Eddine.*

Aussi je dédie ce modeste travail à ma grande famille

Selma

Remerciements

ALLAH, merci nous avoir donné la santé, la volonté et le courage sans lesquels ce travail n'aurait pas été réalisé

On tient à exprimer notre reconnaissance a madame Guechi pour nous avoir aidé a préparé et finalisé notre projet de fin d'étude. On tient a la remercier tout particulièrement pour tous ses efforts tout au long de ce travail

Aussi, on tient vivement à remercier le responsable du laboratoire contrôle qualité du groupe INPHA médis Monsieur CHTIOUI. Rafik ainsi que tout le personnel du Laboratoire contrôle qualité qui nous ont formé et qui grâce à eux, on a pu mener à bien ce travail.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.

Enfin, on ne peut achever ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous les enseignants du département de génie des procédés pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Un grand merci à tous.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	11
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	13
PARTIE I	
I. INTRODUCTION	
I.1. MEDICAMENT	14
I.1.1. Définition	14
I.1.2. Catégories juridiques de médicament	15
I.2. LES MEDICAMENTS DE FORMES LIQUIDES POUR USAGE ORALES	17
I.2.1. Définition	17
I.2.2. Avantages et inconvénient	17
I.2.2.1. Avantage	17
I.2.2.2. INCONVENIENTS	18
I.2.3. Les différentes formes liquides	18
I.2.3.1. Sirop	18
I.2.3.2. les solutions buvables	18
I.2.3.3. Les suspensions	18
I.2.3.4. Les émulsions	19
I.2.3.5. Les émulsions sèches	19
I.2.3.6. Les tisanes	20
I.3. La qualité dans l'industrie pharmaceutique	20
I.3.1. Historique	20
I.3.2. les définitions de la qualité	21
I.3.3. Principe de la qualité	21
I.3.4. concept liées à la qualité dans l'industrie pharmaceutique	23
I.3.4.1. L'assurance qualité	23
I.3.4.1.1. Définition	23
I.3.4.1.2. Les règle de l'assurance qualité	23
I.3.4.1.3. L'évaluation du système assurance qualité des médicaments	23
I.3.4.2. Le contrôle qualité	25
I.3.4.3. La gestion du risque qualité	26

<i>1.3.4.3.1. Définition</i>	26
<i>1.3.4.3.2. Risques et qualités Le système qualité</i>	26
1.3.5.le système qualité pharmaceutique	27
1.3.5.1. Définition	27
1.3.5.2. Système qualité pharmaceutique	28
1.4. VALIDATION ET QUALIFICATION	30
1.4.1. Validation pharmaceutique	30
1.4.1.1. Définition	30
1.4.1.2. Validation des procédés	31
1.4.1.3. Types de validation	32
1.4.2. Qualification pharmaceutique	32
1.4.2.1. Définition	32
1.4.2.2. Les étapes de la qualification	33
1.5. FABRICATION D’UN SIROP	35
1.5.1.introduction	35
1.5.2.les étapes de fabrication pharmaceutique d’un sirop	35
1.5.2.1. Pesée	35
<i>1.5.2.1.1. Définition</i>	35
<i>1.5.2.1.2. Appareillage</i>	36
1.5.2.2. Mélange	36
<i>1.5.2.2.1.définition</i>	36
<i>1.5.2.2.2.intérêt</i>	36
<i>1.5.2.2.3.appareillage</i>	36
1.5.2.3. Filtration	37
<i>1.5.2.3.1. Définition</i>	37
<i>1.5.2.3.2 Intérêts de la filtration</i>	37
<i>1.5.2.3.3. Le principe de la filtration</i>	38
<i>1.5.2.3.4. Les caractéristiques d'un réseau filtrant</i>	38
<i>1.5.2.3.5. Appareillage</i>	38
1.5.2.4. conditionnement	40
<i>1.5.2.4.1. Définition</i>	40
<i>1.5.2.4.2.Type de conditionnement</i>	41
<i>1.5.2.4.3.Articles de conditionnement</i>	41

<i>1.5.2.4.4. Les étapes de conditionnement des liquides</i>	42
1.5.2.5. Contrôle qualité des médicaments	43
<i>1.5.2.5.1. Tests physico-chimiques</i>	43
<i>1.5.2.5.2. Tests microbiologiques</i>	43
1.6. GENERALITE SUR L'EAU	44
1.6.1. définition	44
1.6.2. les eau inscrites a la pharmacopée européenne	44
1.6.2.2. Eaux à usages pharmaceutique	45
<i>1.6.2.2.1. Eau purifiée (EP)</i>	45
<i>1.6.2.2.2. Eau purifiée en vrac (EPv)</i>	45
<i>1.6.2.2.3. Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc)</i>	46
<i>1.6.2.2.4. Eau hautement purifiée (EHP)</i>	46
<i>1.6.2.2.5. Eau pour préparations injectables (EPPI)</i>	47
1.6.3. Les méthodes de production de l'eau purifiée	47
1.6.3.1. Prétraitement	48
1.6.3.3. Traitement par rayonnement ultraviolet (UV)	53
Conclusion	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55

PARTIE. II

II. CONTROLE QUALITE DU SIROP A	59
II.1. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	59
II.2. PRESENTATION DES LABORATOIRES INPHA-MEDIS	59
II.3 MATERIELS ET METHODES	62
II.3.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)	62
II.3.1.1. Principe	62
II.3.1.2. Appareillage	62
II.3.2. densimètre	66
II.3.2.1. Principe de fonctionnement	66
II.3.3. pH-mètre	66
II.3.3.1. Principe de fonctionnement du pH	66
II.3.3.2. mesures de pH	67
<i>II.3.3.2.1. Etalonnage du pH-mètre</i>	67

<i>II.3.3.2.2.Mesure</i>	67
II.3.4. Autoclave	68
II.4.LES PARAMETRES DE CONTROLE QUALITE	69
II.4.1. Aspect	69
II.4.2. pH	70
II.4.3.Densité	70
II.4.4. Volume extractible	70
II.4.5.identification et qualification du principe actif et conservateur par HPLC dans le produit fini	70
II.4.6. Test microbiologique	73
II.5. RESULTAT ET DISCUSSION	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	81
CONCLUSION GENERALE	82

LISTE DES FIGURES

Figure. I.1 : schéma d'une émulsion	19
Figure. I.2 : principe de la qualité dans l'industrie pharmaceutique	22
Figure .I.3 : l'ensemble des activités de validation	32
Figure. I.4 : Mélangeur pour substance liquide	37
Figure. I.5 : Filtre sous pression	39
Figure. I.6 : Filtre par aspiration	39
Figure. II.1 : appareil HPLC du protocole expérimental	65
Figure. II.2 : densimètre	66
Figure. II.3 : Électrodes pour pH-mètre	68
Figure. II.4: autoclave	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : La différence entre assurance qualité et contrôle qualité	25
Tableau II.1. Les conditions opératoires	71
Tableau II.2.résultat du test organoleptique	75
Tableau II.3.résultat du test de densité	75
Tableau. II.4.résultat du test de pH	76
Tableau II.5. Calcul de la teneur en P.A en mg/100ml	77
Tableau II.6. Calcul de la teneur en conservateur en mg/100ml	78
Tableau II.7. Les valeurs de CV et de facteur de symétrie	79
Tableau II.8. Résultats du test microbiologique du sirop A	79

LISTE D'ABREVIATION

CSP : code de la santé publique
AMM : autorisation de mise sur le marché
ISO : international standard organisation
AFNOR : association française de normalisation
BPF : bonne pratique de fabrication
OMS : organisation mondial de la santé
SAQ : système assurance qualité
SQP : système qualité pharmaceutique
HAZOP: Hazard and operability analysis
CAPA: Actions correctives/actions preventives
SPQ : système qualité pharmaceutique
FDA : Food and drug administration
QC : Qualification de la conception
DQ : design qualification.
QI : Qualification de l'installation
QO: Qualification opérationnelle
QP: Qualification des performances
GMP: Good Manufacturing Practices
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
Min : minimum
Max : maximum
DDF : Date de Fabrication.
DDP : Date de péremption
HPLC: High Performance Liquid Chromatography.
 μm : Micromètre.
pH : Potentiel Hydrogène.
cm : centimètre
mm : millimètre
mg : milligramme
mL : millilitre
 $^{\circ}\text{C}$: degré celsius.
nm : nanomètre
min : minutes
SS: solution standard
SE : solution examiné
CV : coefficient de variation
TSA : Tryptic soy agar, milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja
TSB : Tryptic soy broth, milieu liquide aux peptones de caséine et de soja
Tr : temps de rétention
E. coli : Escherichia coli
UFC : Unité Formant Colonie
UV : Ultraviolet

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité, cette obligation éthique que possède l'industrie envers les utilisateurs l'oblige à mettre en place un système d'assurance de la qualité à tous les niveaux de l'entreprise : du développement à la libération du médicament [1].

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients, elle se définit par la maîtrise d'ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et amener le médicament à un niveau d'exigences satisfaisant. Afin d'atteindre cette qualité, il faut évaluer tous les risques susceptibles à la détérioration du médicament et qui affectent la santé du patient. Les médicaments risquent des altérations à différents niveaux de la chaîne de fabrication. Elles peuvent être d'ordre physico-chimique, ou microbiologique, d'où le producteur doit suivre tout le procès de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires [2].

Le spécialiste en contrôle qualité effectue des contrôles et des analyses sur des échantillons prélevés à partir de l'approvisionnement et tout au long de la chaîne de fabrication, afin de vérifier que les produits pharmaceutiques soient conformes aux normes et aux règlements imposés. Il a pour rôle de s'assurer que la documentation, les méthodes et les équipements utilisés sont conformes à la réglementation, sans oublier la mesure des caractéristiques physico-chimiques ou microbiologiques des matières premières, des composantes d'emballage, des produits en vrac, des produits finis et des produits mis en stabilité. Il peut aussi prélever et mesurer des échantillons provenant de l'environnement où les activités de fabrication et d'emballage sont réalisées. Il examine les données et effectue des rapports de suivi sur l'état de la qualité [2].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés par la validation et la qualification d'une unité forme liquide, ce mémoire est organisé en deux parties.

La première partie est une revue bibliographique sur les médicaments, le concept qualité dans l'industrie pharmaceutique et une vue détaillée sur la validation et la qualification.

La deuxième partie est une étude complète de la fabrication d'un médicament de forme liquide (sirop) suivie par toutes les étapes de contrôle qualité pharmaceutique.

Référence bibliographique

[1] C. Emaile, Qualification d'une ligne de conditionnement, Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Université de Nantes, France 2003.

[2] A. Soumia, Etude de stabilité et contrôle qualité sur « Augmentin PPSB 60ml », Mémoire de master, Université Abderrahmane Mira, Bejaia 2016.

I.INTRODUCTION

La qualité des médicaments est évidemment le plus important point de vue de la santé publique. La notion de qualité est présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Elle implique la participation de chaque niveau de l'entreprise. De nombreux référentiels existent et régissent cette qualité requise [1].

De cette notion essentielle de qualité découle la nécessité de validation et des qualifications qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique. Elle permet de réduire fortement le risque d'apparition de non-conformités et de maîtriser la non-qualité [1].

Cette partie présente une illustration bibliographique sur le concept qualité dans l'industrie pharmaceutique, une vue détaillée sur la validation et la qualification pharmaceutique et les étapes de fabrications d'un médicament de forme liquide.

I.1.MEDICAMENT

I.1.1. Définition

D'après l'article [L.5111-1](#) du code de la santé publique (CSP) définit le médicament « comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, (...) pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Les produits notamment considérés comme des médicaments sont les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments » [2].

I.1.2. Catégories juridiques de médicament

Il existe une grande diversité de produits existant dans le secteur pharmaceutique et obéissant à la définition générale du médicament.

On distingue donc plusieurs catégories de médicaments au regard de leur mode de préparation :

- Les préparations officinales : ces médicaments sont fabriqués par les industries pharmaceutiques et livrés aux pharmaciens qui assurent le conditionnement et la vente dans une officine.
- Les préparations magistrales : préparé à l'officine ou à l'hôpital conformément l'ordonnance du médecin, du chirurgien-dentiste ou d'une sage-femme et adapté et destiné à un seul malade.
- Les préparations hospitalières : tout médicament préparé selon les indications de la pharmacopée à usage intérieur d'un établissement de santé.

Les médicaments peuvent aussi être classés selon leur composition ou leur nature particulière :

- Les médicaments homéopathiques : tout médicaments obtenu à partir de substance appelées souches homéopathique
- Les médicaments à base de plantes : tout médicament dont les substances actives sont une ou plusieurs substances végétales.
- Les médicaments radio pharmaceutiques : tout médicament contient un ou plusieurs radioactifs.
- Les médicaments biologiques : tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique.
- ❖ Cas des dispositifs médicaux, produits cosmétiques et éléments issus du corps humain

- ❖ Les dispositifs médicaux

La définition est donnée à l'article L5211-1 du code de la santé publique (CSP).il s'agit de « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit à l'exception des produits d'origine humaine ou animale, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les logiciels et accessoires nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme a des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tel moyens »

- Les produits cosmétiques

D'après l'article de L5131-1 du CSP fournit la définition suivante : « toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les ongles, les lèvres et les oranges génitaux externes, les dents ou les muqueuses buccales, en vue exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

- ❖ Les éléments issus du corps humain

Les tissus, cellules et d'origine humaine peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques (transplantation, greffes...).ils font l'objet d'un traitement juridique particulier (loi de bioéthique) notamment.

- ❖ Cas particuliers des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriment ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés(...) » [2].

I.2. LES MEDICAMENTS DE FORMES LIQUIDES POUR USAGE ORALES

I.2.1. Définition

Les préparations des médicaments liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié.

Les liquides pour usage oral sont destinés à être avalés. Ils peuvent également être préparés avant l'emploi, à partir de préparations liquides concentrées, de poudres ou de granulés en utilisant un véhicule approprié.

Les liquides pour usage oral sont conditionnés en récipients multi doses ou uni doses. Ils sont administrés soit en volumes (par exemple une cuillère de 5 ml), soit en petits volumes (gouttes). Chaque dose d'une préparation multi dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite.

Les liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antis oxygènes et d'autres substances auxiliaires telles que, des substances épaississantes, des aromatisants, des édulcorants et des matières colorantes autorisées [3].

1.2.2. Avantages et inconvénient

1.2.2.1. Avantage

- ❖ Plus facile à avaler que les comprimés ou les gélules, ce sont des Préparation qui conviennent particulièrement aux enfants et aux adultes ayant du mal à avaler ;
- ❖ L'action thérapeutique des formes liquides est plus rapide que les Formes solides ;
- ❖ Leur couleur, odeur et gout rend les formes liquides plus acceptable par les malades (enfants) ;

1.2.2.2. Inconvénients

- ❖ Les préparations liquides sont des préparations nécessitant un conditionnement encombrant, souvent fragile et lourd ;
- Elle nécessite l'utilisation de conservateurs pour éviter la prolifération de microorganismes ;
- Certaine préparation ne peuvent être conservé que pour une courte durée ;

1.2.3. Les différentes formes liquides

1.2.3.1. Sirop

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose, à une concentration

voisine de 65 %. Ce n'est qu'à partir de la concentration de 45 % qu'une solution de saccharose est appelée sirop.

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

Pour la *conservation*, il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais [3].

1.2.3.2. les solutions buvables

Les solutions buvables sont des Préparations liquides homogènes, obtenue par dissolution d'une ou de plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié.

La plus parts des solutions destinée à l'administration par voie orale contiennent des aromatisant, des colorants et des stabilisant pour conserver la stabilité physique et chimiques des substances actives et éviter la croissance des micro-organismes [3].

1.2.3.3. Les suspensions

Ce sont des préparations liquides constituées par un ou plusieurs principes Actifs solides finement divisés dispersé dans un liquide approprié.

Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement.

Les suspensions se présentent soit, directement prête à l'emploi soit sous forme de poudres ou granulés à reconstituer au moment de l'emploi.

L'utilisation des poudres ou granulés a reconstitué permet de résoudre le problème d'instabilité en milieu aqueux notamment l'antibiotique, dans ce cas et après reconstitution la préparation ne possède qu'une durée stabilité limité et ne peut être conservé que pour une courte période [3].

1.2.3.4. Les émulsions

Elles sont constituées par un premier liquide dispersé sous forme de fines gouttelettes dans un second liquide non miscible au premier.

La stabilité des émulsions est généralement augmentée par la présence d'un ou plusieurs émulsionnants [3].

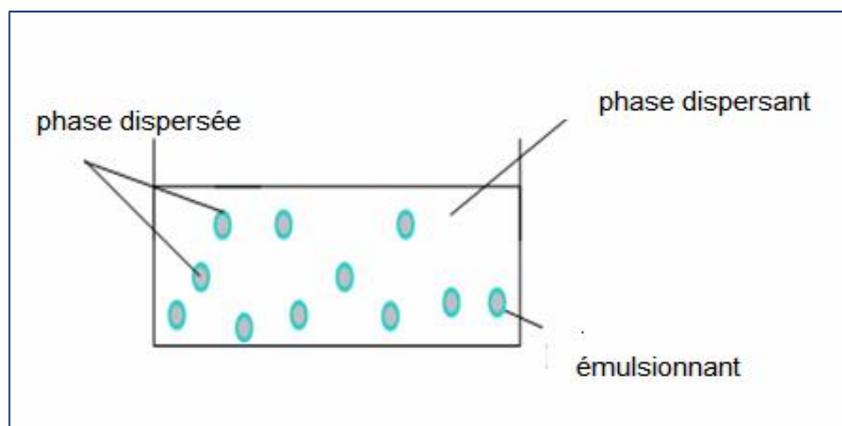


Figure I.1 : schéma d'une émulsion

I.2.3.5. Les émulsions sèches

Une émulsion sèche est une forme solide à base de lipides, à partir de laquelle une émulsion peut être facilement reconstituée au contact de l'eau ou lors de son administration in vivo par voie orale. Elle correspond donc à une émulsion dite « sans eau ».

Les émulsions sèches représentent un volume d'administration plus petit et permettent une mise en forme unitaire plus aisée (capsules, comprimés) [3].

I.2.3.6. Les tisanes

Ce sont des préparations aqueuses à base de plante médicinales destinées à des fins thérapeutiques, elles peuvent servir de boisson au malade ou bien de véhicule pour l'administration de diverses substances médicamenteuses [3].

I.3. LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I.3.1. Historique

La qualité est née avec la première révolution industrielle, l'individu a cessé de fabriquer ses propres outils, de construire lui-même sa maison et de cuire son pain. Pour confier ces tâches au forgeron, au maçon, au boulanger.

Déjà le 3 août 1664 signé par Colbert : « Si nos usines, par un travail soigné, assurent la qualité de nos produits, il sera de l'intérêt des étrangers de s'approvisionner chez nous et l'argent affluera dans le royaume. » [4].

En 1920 - 1980 : s'est véritablement forgée la doctrine qualité, ainsi que les outils qu'elle emploie. Trois facteurs, tout à fait hétéroclites, ont été décisifs:

- Des grandes entreprises confrontées aux problèmes techniques de qualité.
- La défaite japonaise de 1945.
- Les exigences de sécurité et de sûreté.

Dans cette période, il n'y a plus de novation majeure et quatre faits marquants la caractérisent.

- Normalisation internationale international standard organisation (ISO) 9000 en 1987.
- La qualité est enseignée dans les écoles, les universités et les instituts.
- La qualité est pratiquée quotidiennement dans les entreprises.
- La qualité devient l'affaire de tous.

1.3.2. les définitions de la qualité

Elle est définie comme telle par la norme ISO et par la norme Association Française de Normalisation (AFNOR)

- Définition ISO

La qualité représente l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites

- Définition AFNOR

La qualité est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût global de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation)

1.3.3. Principe de la qualité

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon

le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la/aux personne(s) qualifiée(s) [5].

Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments [5].

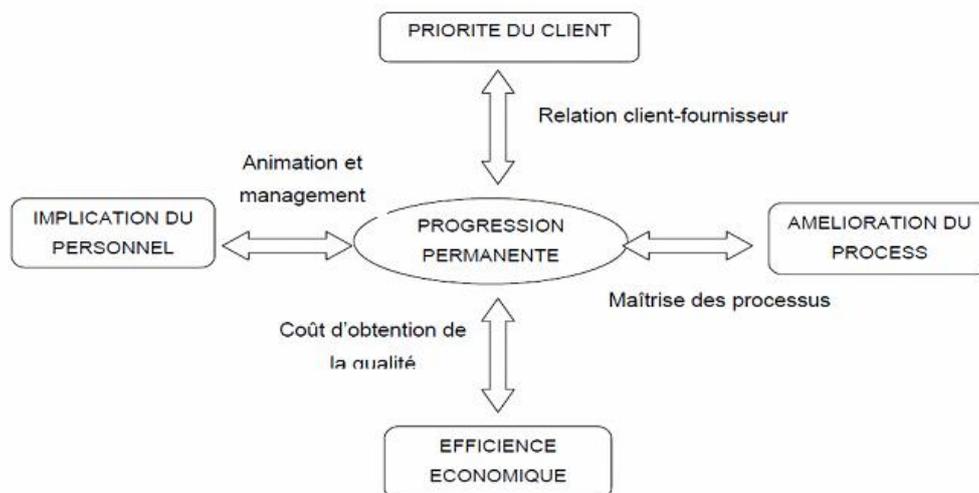


Figure I.2 : principe de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

I.3.4. concept liées à la qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.3.4.1. L'assurance qualité

I.3.4.1.1. Définition

Dans une entreprise pharmaceutique, l'assurance qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit.

C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [4].

I.3.4.1.2. Les règle de l'assurance qualité

Dans la pratique, l'assurance de la qualité obéit aux six règles suivantes [6].

- 1/Ecrire ce que l'on doit faire (procédures, plans qualité, manuel qualité) ;
- 2/Faire ce que l'on écrit ;
- 3/Ecrire ce que l'on a fait ;
- 4/Garder la trace (traçabilité, archivage) ;
- 5/Vérifier ce qui est fait (audit, contrôle qualité) ;
- 6/Progresser (corriger, maintenir, améliorer, prévoir et organiser).

I.3.4.1.3. L'évaluation du système assurance qualité des médicaments

Les composantes de ce système sont constitués d'une chaine de précautions qui sont mises en place depuis la fabrication jusqu'à l'utilisation. Ce sont :

- Les règles de bonne pratique de fabrication (BPF) ;
- Les études de stabilité ;
- Le contrôle de qualité des médicaments au laboratoire ;
- Les règles de bonne pratique de stockage et de distribution ;
- Les règles de bonne pratique de dispensions et d'utilisation ;

- Le système d'organisation mondiale de la santé (OMS) de certification des produits pharmaceutiques ;

Chaque élément du système assurance qualité (SAQ) est indispensable à l'ensemble, son absence a pour conséquence la mise sur le marché d'un produit défectueux dont l'emploi pourrait avoir des conséquences plus ou moins graves voire fatales pour l'utilisateur.

Evaluer un système qualité, c'est apprécier son adéquation aux objectifs et son efficacité potentielle, d'après des critères reconnues de bonnes pratique et d'efficacité. L'efficacité passée et présente, connue par le rassemblement d'information sur la qualité des produits, est un gage de l'efficacité futur si le système présente des bases solides et s'insère dans une dynamique d'entreprise orientée vers l'amélioration plutôt que vers la stagnation.

Les moyens d'évaluation du SAQ peuvent être internes, tels que le suivi des anomalies, des validations, les auto-inspections et les audits de qualité.

L'auto inspection est une vérification sur le terrain visant à assurer que l'activité se déroule conformément aux textes. Elle est donc un constat d'écart. Elle peut prendre la forme d'une inspection formalisée ou de la présence de l'assurance qualité sur le terrain (audit permanent).

L'audit de qualité est par contre une opération programmé, à but plus prospectif. Il s'agit en effet d'une évaluation critique de tout ou partie d'un procédé. Cette opération s'applique soit à l'intérieur de l'entreprise, afin d'en évaluer les rouages soit à l'extérieur de l'entreprise. Dans ce cas, on parle d'audit fournisseur qui est très important car pouvant déboucher sur une simplification des contrôles de réception, en créant un lien de confiance entre fournisseur et client. Il est à la base des systèmes de partenariats ou coestimations. Les moyens d'évaluation peuvent aussi être basés sur des informations externes, obtenues par exemple grâce au suivi des réclamations, des retours, de la traçabilité.

Tous les moyens d'évaluation, qu'ils soient internes ou externes, permettent d'analyser le niveau atteint et de prendre les mesures nécessaires pour le maintenir et surtout l'améliorer.

L'audit de qualité peut porter sur un produit, un process ou une procédure. L'audit produit (est surtout un contrôle technologique des performances du produit dans le temps l'audit procès) permet par contre de s'assurer que les conditions de bon fonctionnement d'un procédé sont assurées [6].

1.3.4.2. Le contrôle qualité

Tableau I.1 : La différence entre assurance qualité et contrôle qualité [6].

Contrôle qualité	Assurance qualité
<p>-Activité dont la mission est essentiellement d'accepter ou de refuser pour l'usage prévu l'objet que l'on vient de produire, c'est-à-dire Contrôler que la production est conforme aux normes du produit.</p> <p>-Le contrôle se préoccupe du présent : un objet, un lot a été produit et on doit vérifier qu'il est conforme aux normes, que le dossier de fabrication et les contrôles sont complets et satisfaisants</p>	<p>-C'est un système complet qui englobe toutes les activités de l'entreprise en vue de prévoir, mettre en œuvre et d'améliorer les conditions de production et la qualité du produit</p> <p>-L'assurance est ce que l'on fait pour que dans le futur, l'objet, le lot soient de la qualité prévue .elle vise à rechercher les failles éventuelles du système et a améliorer la mise a jour de l'ensemble des pratiques et procédures</p>

Le contrôle qualité est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour

l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [4].

1.3.4.3. La gestion du risque qualité

1.3.4.3.1. Définition

La gestion du risque qualité est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie. Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel [4].

1.3.4.3.2. Risques et qualités

La gestion des risques est un processus à part entière s'incluant dans les systèmes de management des structures. Dans le cas des industries pharmaceutiques, elle s'inclut dans le système qualité pharmaceutique (SQP) avec les objectifs :

- Réaliser les produits ;
- Les maîtriser ;
- Appliquer une démarche d'amélioration continue pour les produits et les procédés.

Pour y parvenir, elle évalue, estime et se doit de maîtriser les risques avec l'aide d'outils. La palette d'outils est large, tous n'ont pas la même finalité et permettent l'analyse de diverses données. Avec ces méthodes nous pouvons par exemple : mettre en avant des dangers inhérents à un processus d'analyse de risque et de sécurité de fonctionnement (HAZOP) ... etc [7].

Cet ensemble d'outils permet aux entreprises de mettre en place la méthode la plus adaptée à leurs besoins, processus ... etc [7].

De plus, selon le guide ICH Q10-système qualité pharmaceutique, le SPQ met en avant quatre éléments qu'il est utile d'appliquer de façon cohérente et proportionnée au cycle de vie du médicament.

Ces éléments sont :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit pour démontrer sa maîtrise et identifier les points pouvant être sources d'amélioration.
- Un système d'actions préventives / actions correctives (CAPA) qui est déclenché par la multitude d'indicateurs qualité et la surveillance des tendances afin de déterminer les causes.
- Un système de gestion des changements.
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit. En effet, la surveillance et les processus supports sont des outils d'évaluation de la pertinence du système et de son efficacité.

I.3.5. Le système qualité pharmaceutique

I.3.5.1. Définition

Le système qualité pharmaceutique est un ensemble d'éléments à mettre en œuvre de manière coordonnée et adaptée à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise qui sont prises en considération lors du développement ou de la modification du système [4].

Un système qualité approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que:

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication.
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques adoptées.
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, par la sélection et le suivi des fournisseurs.
- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées.
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.

- Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences réglementaires en vigueur.
- Le stockage, la distribution et la manipulation des produits finis assurent la préservation de la qualité pendant toute leur période de validité.

Pour mettre en place un tel système, les ICH Q10 proposent l'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité comme facilitateurs. Ils favorisent la réalisation des objectifs en apportant les moyens nécessaires à la prise des décisions qui concernent la qualité des produits. En effet, la gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés et aux composants. Elle permet de ce fait d'utiliser les données provenant des études de validation, des expériences de fabrication et des activités de maîtrise des changements pour garantir la qualité et permettre l'amélioration continue. De même, la gestion des risques qualité fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique. Elle permet une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler les risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration de la performance des procédés et de la qualité des produits [4].

1.3.5.2. Système qualité pharmaceutique

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de BPF, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité et

implique une participation active des responsables et du personnel des divers services [4].

Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage [4].

❖ Personnel

Tout, repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. La répartition des responsabilités, la formation et la motivation sont des atouts de la bonne gestion.

La délégation des responsabilités à des personnes compétentes doit se faire par écrit. Ceci permettra de savoir à tout moment, qui dépend de qui, qui a autorité sur qui, et qui fait (ou qui a fait) quoi [4].

❖ Locaux et matériel

Selon les BPF, les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir aux mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre Pour :

- Minimiser les risques d'erreurs ;
- Permettre un nettoyage et un entretien faciles ;

Éliminer les sources de contamination de toutes sortes, contaminations croisées comprises.

❖ Documents

Les instructions écrites ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler, les recueils de données (relevés, compte-rendu, documents dits de suivi, enregistrement, etc.) dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle. L'ensemble des données concernant un lot de médicament constitue son dossier de lot [4].

❖ Production

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

Les matières premières en provenances des fournisseurs subissent à l'intérieur des transformations qui d'étapes en étapes, conduisent à des lots de produits finis.

Les deux étapes clés sont le passage des fournitures (principe actifs, excipients et articles de conditionnement) de la quarantaine aux magasins centraux ce qui correspond à la « prise en stock pharmaceutique » et passage des produits finis du magasin à l'expédition qui correspond à « libération des lots » [4].

I.4. VALIDATION ET QUALIFICATION

Le respect des BPF dans l'industrie pharmaceutique a nécessité la mise en place de protocoles de validation et de qualification des processus et des équipements. Elles permettent la maîtrise des procédés et des équipements et l'identification de leurs sources de variation [1].

I.4.1. Validation pharmaceutique

I.4.1.1. Définition

La validation est une méthode d'assurance qualité et une composante importante des BPF. Au niveau européen, elle est définie dans les guides des BPF de l'UE : « Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi « qualification ») » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [8].

La FDA (Food and Drug Administration) avait précédemment défini la validation comme suit : « La validation établit la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en terme de qualité et de spécifications. »

Le point de vue actuel de la FDA exige du fabricant une compréhension approfondie des procédés : « Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which

establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products. »

I.4.1.2. Validation des procédés

La collecte et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé à la production commerciale, qui établissent la preuve scientifique qu'un procédé est capable de fournir systématiquement des produits de qualité.

Les définitions visent à ce que le fabricant de produits pharmaceutiques maîtrise de façon compréhensible tous les procédés d'assurance qualité, qu'il connaisse les risques inhérents et qu'il s'efforce de maintenir cet état validé. Bien que la validation soit exigée par les BPF, il n'est pas expliqué en détail comment elle doit se dérouler et sur quoi elle doit porter [8].

L'annexe 15 : qualification et validation fournit une aide en la matière avec des explications et des définitions essentielles sur le déroulement de la validation et ses types. Une analyse des risques est par ailleurs exigée afin de déterminer l'étendue et le degré d'approfondissement de la validation.

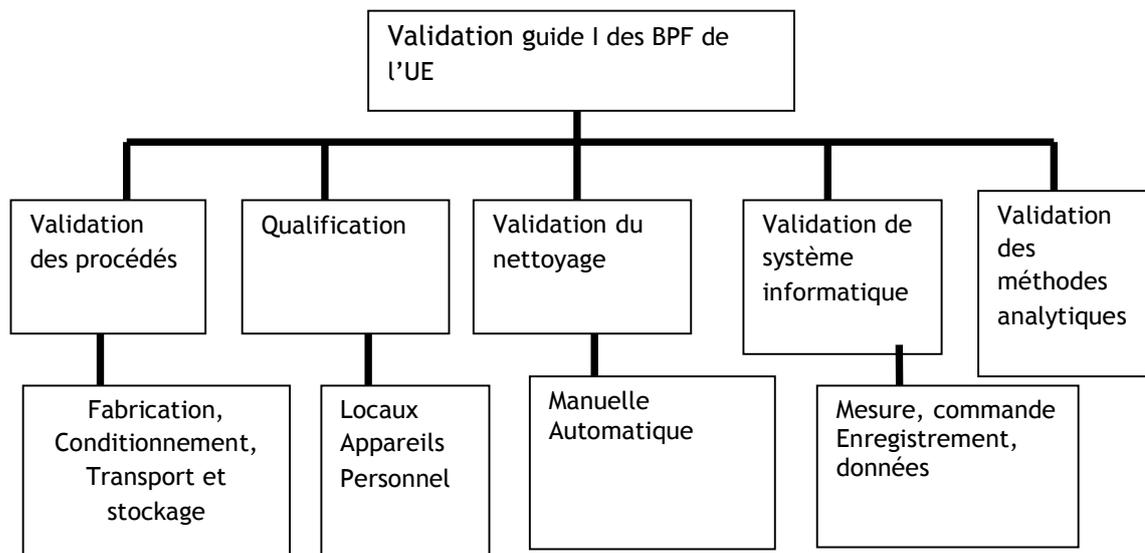


Figure I.3 : l'ensemble des activités de validation.

I.4.1.3. Types de validation

La validation doit toujours, si possible, intervenir de façon prospective, c'est-à-dire avant le démarrage de la production proprement dite.

La validation rétrospective se rapporte à des systèmes et procédés existants, les données de procédé physiques et analytiques des lots déjà fabriqués sont alors considérées.

On parle de validation concomitante lorsque celle-ci ne peut pas commencer avant le démarrage de la production [8].

1.4.2. Qualification pharmaceutique

1.4.2.1. Définition

La définition de la qualification est similaire à celle de la validation : « Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Ou encore : « Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé. » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

L'annexe 15 spécifie ce qui doit être qualifié et le lien entre qualification et validation. « Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée. » Annexe 15 au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication

1.4.2.2. Les étapes de la qualification

- ❖ Qualification de la conception (QC) ; aussi nommée design qualification- (DQ). Pré-requis : cahier des charges rédigé en termes de spécification fonctionnelles.

C'est une vérification documentée que la conception proposée des installations, système et équipements convient aux usagers auxquels ils sont destinés [9].

❖ Qualification de l'installation (QI) pré-requis: Système à qualifier installé:

Traduire les spécifications fonctionnelles en spécifications technique. C'est une vérification documentée que les installations, système et équipements tel qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations des fabricants [9].

❖ Qualification opérationnelle (QO) pré-requis : qualification d'installation conforme:

C'est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tel qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation [9].

La réalisation de la qualification de performance s'effectue par déroulement du protocole de qualification de performance qui décompose selon le format suivant :

A- Documents et plans.

B- Tests opérationnels en fonctionnement normal.

C- Tests opérationnels en fonctionnement dégradé si nécessaire.

D- Annexes.

E- Conclusion : elle va permettre de conclure la qualification de l'équipement ou des locaux.

❖ Qualification des performances (QP) pré-requis: qualification opérationnelle conforme:

C'est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit [9].

La QI, QO et QP sont les parties essentielles de la qualification des équipements. Chacune de ces étapes doit être complétée avant que la suivante ne commence.

Une fois que les protocoles de chaque étape sont rédigés et approuvés, les études et tests exigés peuvent débuter. Quand ces derniers sont évalués et approuvés, les rapports correspondant à chaque étape sont mis à la disposition des personnes impliquées dans l'étape suivante [1].

I.5. FABRICATION D'UN SIROP

I.5.1. Introduction

Une fois mise au point le médicament, c'est-à-dire retenue la dose efficace, choisie la forme la plus appropriée pour la conservation et la libération du principe actif, l'industrie pharmaceutique est chargée de reproduire le prototype un très grand nombre de fois pour sa distribution nationale et internationale [10].

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes unités:

- ✓ Les ateliers de productions.
- ✓ Les laboratoires de contrôle.

Pour assurer la qualité nécessaire aux médicaments fabriqués, les actes de la production se font selon ce qu'on appelle les BPF c'est-à-dire : la maîtrise de 5 éléments essentiels :

- Matériels (locaux adaptée, équipements validés)
- Milieu (environnement intérieur et extérieur)
- Méthodes (procédés et procédures : écrits, traçabilité)
- Matières (matières première, articles de conditionnement)
- Main d'œuvre (ensemble du personnel formé, qualifié)

I.5.2. les étapes de fabrication pharmaceutique d'un sirop

I.5.2.1. la Pesée

I.5.2.1.1. Définition

Le pesage industriel intègre des équipements et des logiciels de pesage spécifiques, adaptés à différentes branches d'activités du secteur de l'industrie, pharmaceutique, Une solution spécifique est disponible pour chacune de vos opérations de vérification de stock, d'emballage de pièces, de confirmation de quantités de production, de dosage, de comptage et de transmission de données...

De la plus petite balance au crochet peseur, vous avez le choix entre une large variété de balances industrielles, de logiciels, de services et de différents équipements de pesage industriel [11].

1.5.2.1.2. Appareillage

La centrale des pesées est une enceinte traitée équipée de deux hottes, chaque hotte est munie de deux balances.

Dans les hottes destinées à l'industrie pharmaceutique, un traitement d'air doit être effectué permettant de régler simultanément les caractéristiques de l'atmosphère : température, hygrométrie, pression, propreté particulaire, lumière, vitesse de l'air [12].

1.5.2.2. Mélange

1.5.2.2.1. définition

Le mélange consiste en une association (la plus homogène possible) de plusieurs substances solides liquides ou gazeuses. Le résultat doit être homogène. Chaque fraction ou dose prélevé au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

Selon, l'état physique des constituants, les opérations mises en œuvre (chauffage, agitation, refroidissement), le produit obtenu peut présenter des aspects très variables : solution vraie, mélange colloïdal, émulsion, suspension, mélange semi solide simple (exemple ; pommade) ou mélange solide simple (poudre, granulé) [13].

1.5.2.2.2. Intérêt

Pour la préparation de la plupart des formes pharmaceutiques, il est nécessaire d'effectuer un mélange, soit parce qu'il y a plusieurs principes actifs, soit surtout, parce qu'il faut ajouter des excipients pour la réalisation de ces formes [13].

1.5.2.2.3. Appareillage

Certaines potions sont obtenues par mélange, de même que les émulsions. Pour de petites quantités, le mortier classique ou de forme haute est approprié. Pour des préparations de quantités plus importantes, voire de taille industrielle, des appareils comme les agitateurs à palettes, à hélices ou à turbine, sont utilisés

Les systèmes d'agitation (palette, hélices...) sont de formes et de tailles variables. Ils plongent au sein de la cuve qui contient les substances à mélanger.

Ces agitateurs sont utilisés pour la préparation de solutions, d'émulsions et de suspension peu visqueuses. Il existe d'autres appareils plus sophistiqués tels les agitateurs électromagnétiques et les agitateurs à ultrasons pour des préparations fluides [13].

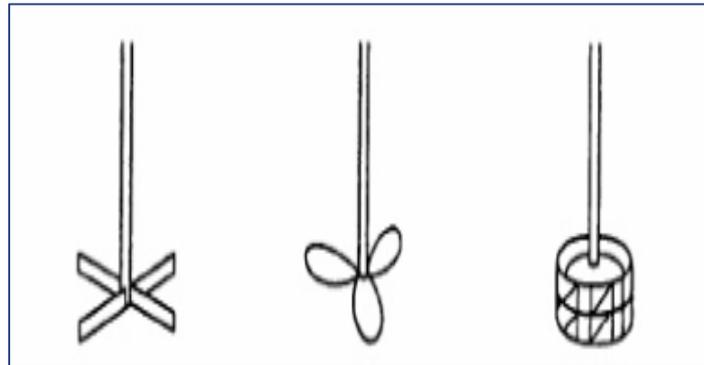


Figure I.4. Mélangeur pour substance liquide.

1.5.2.3. Filtration

1.5.2.3.1. Définition

La filtration consiste à séparer des particules solides en suspension dans un liquide ou un gaz à l'aide d'un réseau poreux, d'une surface filtrante ou d'un filtre. Le liquide obtenu est un filtrat [14].

1.5.2.3.2. Intérêts de la filtration

Elle permet de purifier les solutions en éliminant toutes les particules solides. Elle permet également de vérifier la bonne dissolution d'un principe actif on constatant l'absence de particule sur le filtre. On peut aussi utiliser la filtration dans un but inverse c'est-à-dire pour récupérer ce qui reste sur le filtre quand ces substances sont intéressantes ou qu'elles forment un précipité [14].

1.5.2.3.3. Le principe de la filtration

La rétention peut se faire par deux mécanismes :

- **Le criblage** : On bloque toutes les particules dont le diamètre est supérieur à celui des pores.

- **L'adsorption** : On bloque à l'intérieur des canaux du réseau poreux des particules de taille inférieure au diamètre des pores par des forces électrostatiques.

1.5.2.3.4. Les caractéristiques d'un réseau filtrant

- **La porosité**

C'est la seule caractéristique sûre et elle est définie par le diamètre moyen des pores. Pour cela on va déterminer le point bulle qui permet de mesurer le diamètre des pores. Le filtre à étudier est placé sur une enceinte hermétiquement close dans laquelle on peut faire varier la pression par arrivée progressive d'air comprimé. On imprègne le filtre et on cherche la pression nécessaire pour qu'un gaz puisse vaincre les forces de capillarités qui retiennent le liquide dans les pores.

La pression est augmentée progressivement et l'apparition des premières bulles correspond aux pores ayant le plus grand diamètre. Le point bulle va donc permettre de déterminer la taille des particules les plus grosses pouvant passer à travers le réseau filtrant ce qui donnera une indication sur le débit [14].

- **Le débit**

On mesure le temps que met un volume donné de liquide à traverser un filtre en ml/min. Au cours d'une filtration le débit n'est pas constant car il peut se produire un phénomène de colmatage ou les particules retenues s'accumulent à la surface du filtre et forme un gâteau qui augmente l'épaisseur du filtre [14].

1.5.2.3.5. Appareillage

a) Sous pression

Ce sont des filtres pressés pour le traitement des grands volumes de liquides. Ils sont constitués par la juxtaposition de plateaux et de cadres.

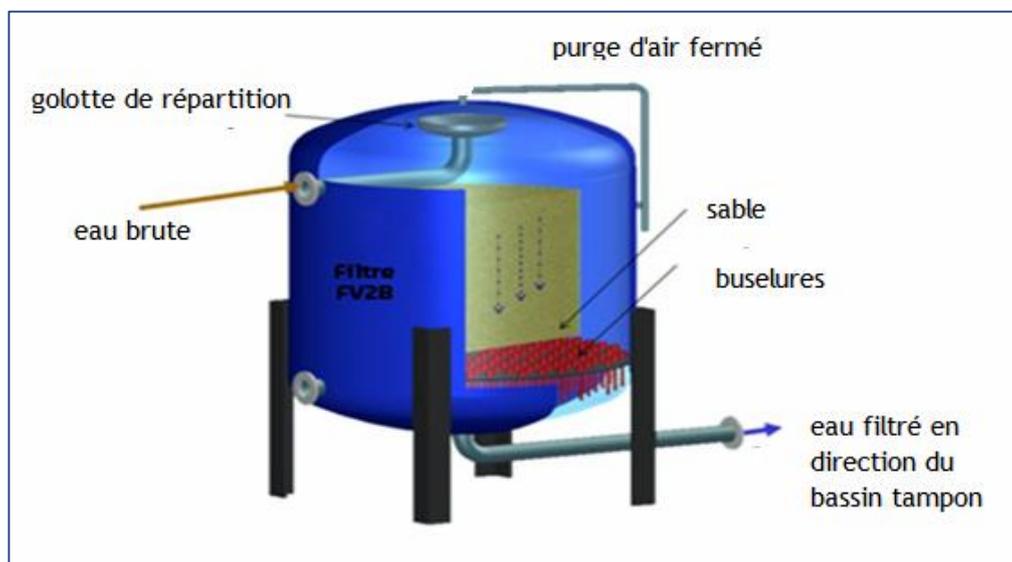


Figure I.5. Filtre sous pression.

b) Par aspiration

Ce sont des filtres rotatifs qui sont constitués d'un cylindre dont la paroi poreuse est un réseau filtrant et où les liquides sont aspirés par le vide qui est fait à l'intérieur du cylindre [14].



Figure I.6. Filtre par aspiration

I.5.2.4. conditionnement

Aujourd'hui, les médicaments sont systématiquement contenus dans des emballages spécifiques, adaptés et accompagnés d'une notice, voire d'accessoires. Cet ensemble appelé conditionnement du médicament va accompagner le médicament tout au long de sa chaîne de distribution jusqu'aux mains du patient. Chacun d'entre nous s'est déjà retrouvé avec une boîte de médicament entre les mains, mais peu d'entre nous ont pris le temps de bien lire et comprendre l'ensemble des éléments et informations présents sur la boîte, la notice ou encore l'étiquetage de ce médicament. Pourtant, le conditionnement qui constitue en premier lieu une protection physique du médicament, représente la dernière source d'informations à laquelle l'utilisateur a accès avant l'administration du médicament. Aussi, le conditionnement des médicaments a beaucoup changé au

cours du temps et est désormais un outil complexe auquel a été attribué de nombreux rôles.

En effet, aujourd'hui le conditionnement des médicaments participe activement à leur bon usage mais également à la sécurisation de l'ensemble de la chaîne pharmaceutique jusqu'à la prise du médicament [15].

Ce médicament, avant d'arriver entre les mains du patient, va prendre la forme d'une spécialité et faire apparaître la notion de conditionnement. En effet, la réglementation précise, à l'article L 5111-2 du CSP qu'« On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

Le conditionnement est donc un élément essentiel au médicament et fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique.

1.5.2.4.1. Définition

De manière globale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit en général. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

- 1) Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement [16].
- 2) Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [17].
- 3) Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [18].

1.5.2.4.2. Type de conditionnement

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

- Conditionnement primaire : Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : flacon,) [19].

- Conditionnement secondaire : Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) [19].

- Conditionnement unitaire : Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient [20].

1.5.2.4.3. Articles de conditionnement

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. Tout comme pour ce dernier, les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon si ils sont en contact direct ou pas avec le médicament [21].

- Étui : Il correspond à la boîte, le plus souvent en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament. L'étui constitue très souvent le conditionnement secondaire.

- Notice : Document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament [19].

- Dispositif d'administration : Dispositif permettant de préparer le produit en lui-même (ex : poudre à diluer) ou la quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multi-dose ou permettant tout simplement l'administration du médicament (ex : seringue pré-remplie) [19].

1.5.2.4.4. Les étapes de conditionnement des liquides

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit en vrac en vue d'obtenir un produit fini. La machine du type « IMA » utilisée dans le conditionnement comporte trois disques :

.1er Disque

-Les flacons vides en verre sont mis en position ;

-Le remplissage : une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons ;

-La sertisseuse : comporte huit têtes, comme son nom l'indique, son rôle est de serrer les bouchons des flacons. Avant de passer au deuxième disque, 12 flacons sont pris pour calculer leurs volumes (V max et V min)

.2ème Disque

-Étiqueteuse : elle colle l'étiquette sur le flacon.

.3ème Disque

-Vérification du numéro de lot, DDF et DDP.

-Encartonneuse : Notice, Étayeuse, caractère (DDF et DDP en noir) et la vignette.

1.5.2.5. Contrôle qualité des médicaments

Le contrôle de la qualité consiste à vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies. Il se fait :

- En amont, sur les intrants (les matières premières).

- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (le sirop avant l'étape de stockage).

- En fin de fabrication, sur le produit fini. L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs [22].

1.5.2.5.1 Tests physico-chimiques

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (acidité/alcalinité, densité, taille des particules...). Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles) [22].

1.5.2.5.2 Tests microbiologiques

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué (stérilité, contamination biologique, recherche des endotoxines...). De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement. La

présence de certains micro-organismes dans des préparations non-stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (biocharge) dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les BPF au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques [22].

I.6.GENERALITE SUR L'EAU

I.6.1.définition

L'eau est un liquide très stable qui est parfois considéré comme ubiquitaire sur Terre, composé de molécules faites d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène (H₂O). L'eau liquide est souvent perçue comme une substance assez ordinaire car elle est transparente, inodore, insipide et se présente sur terre en grande quantité.

Une propriété très importante de l'eau qui est sa nature polaire. La molécule d'eau forme un angle de 104,45° au niveau de l'atome d'oxygène entre les deux liaisons avec les atomes d'hydrogène. Puisque l'oxygène a une électronégativité plus forte que l'hydrogène, l'atome d'oxygène a une charge partielle négative (δ^-), alors que les atomes d'hydrogène ont une charge partielle positive (δ^+). Une molécule avec une telle différence de charge est appelée un dipôle (molécule polaire). Ainsi, l'eau a un moment dipolaire de 1,83 debye. Cette polarité fait que les molécules d'eau s'attirent les unes les autres, le côté positif de l'une attirant le côté négatif d'une autre.

Un tel lien électrique entre deux molécules s'appelle une liaison hydrogène.

La molécule d'eau est donc angulaire sous une forme coudée [23].

I.6.2.les eaux inscrites a la pharmacopée européenne

I.6.2.1. Pharmacopée européenne

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001 du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification. - Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la

pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire [24].

1.6.2.2. Eaux à usages pharmaceutique

Les normes qualitatives et opposables des eaux à usage pharmaceutique sont bien définies selon la pharmacopée Européenne. Ainsi que, les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont également décrits aux détails.

La Pharmacopée Européenne définit les types d'eau comme suivant :

- L'eau purifiée.
- L'eau hautement purifiée.
- L'eau pour préparations injectables.

1.6.2.2.1. Eau purifiée (EP)

L'eau purifiée est l'unité la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique, elle est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. La qualité d'une eau purifiée est fonction de sa conductivité électrique. Ainsi, en fonction de la pharmacopée en vigueur dans le pays où l'on se trouve, on pourrait qualifier une eau de « purifiée ». Par exemple, selon la pharmacopée américaine, la conductivité d'une eau purifiée vaut au plus 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C. Mais selon la pharmacopée Européenne (en Algérie) elle peut arriver jusqu'à 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C [25].

L'eau purifiée peut être également en vrac ou conditionnée en récipients.

1.6.2.2.2. Eau purifiée en vrac (EPv)

Est le seul type d'eau traitée par LDM, elle est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente. L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination [25].

Prendre des mesures appropriées pour garantir que le nombre de GTA (germes aérobies viables totaux) est convenablement contrôlé et maîtrisé. (< 100 UFC / ml, pas de germes fécaux).

-Des seuils d'alerte et d'intervention (action), sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Si l'EPv est destinée aux préparations pour dialyse,

d'autres analyses sont nécessaires tel que la présence de NH₄⁺, SO₄²⁻, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺, résidus secs (Le résidu sec de l'eau est ce qui reste quand vous laissez toute l'eau s'évaporer. En principe, le résidu sec de l'eau est égal à la teneur en minéraux dans l'eau.), pH, endotoxines [25].

1.6.2.2.3. Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc)

Est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif [26]. Elle satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux d'autres essais complémentaires tels que l'acidité ou l'alcalinité, substances oxydables, NH₄⁺, SO₄²⁻, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺, résidus à l'évaporation : ≤ 0,001 % (sur 100 ml), contamination microbienne (DGAT ≤ 100 UFC/ml) [25].

1.6.2.2.4. Eau hautement purifiée (EHP)

L'eau hautement purifiée (aqua valde purificata) est destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau de qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans le cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis.

Obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de production de cette eau comportent, un système d'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation [27].

1.6.2.2.5. Eau pour préparations injectables (EPPI)

Est une eau qui répond à deux qualificatifs, l'eau pour préparations injectables en vrac et l'eau stérilisée pour préparations injectables destinée à être répartie dans des récipients appropriés. La pharmacopée européenne impose que l'eau pour préparations injectables doit être produite par un procédé de distillation. Cependant, la monographie de « l'eau hautement purifiée » et les exigences de qualité de l'eau hautement purifiée sont identiques à l'EPPI. L'EPPI est destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances (eau stérilisée pour

préparations injectables) [28]. Elle est produite à partir d'eau potable ou d'eau purifiée. La méthode prescrite par la pharmacopée européenne est la distillation ; dont, elle doit être conforme aux valeurs limites pour les taux de particules visibles et non visibles. L'eau PPI ne doit pas contenir d'additif [29]. L'eau qui alimente le système est retraitée par adoucissement, par désionisation ou par filtration. Sa charge ionique et les teneurs de matières en suspension, organiques ou de colloïdes doivent être les plus faibles possibles. La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée [30].

1.6.3. Les méthodes de production de l'eau purifiée

La pureté de l'eau est d'une importance cruciale pour les industries pharmaceutiques et biochimiques. Les particules suspendues ou dissoutes, les composants organiques, les impuretés et autres contaminants interdisent l'utilisation de l'eau du robinet dans les applications de laboratoire et de recherche scientifique. Les paramètres tels que résistivité, la conductivité, le sujet de la taille des particules et la concentration des micro-organismes sont utilisés pour classer la qualité de l'eau et par la même, spécifier les utilisations prévues pour cette eau. L'eau purifiée provient du réseau d'eau potable. La qualité de l'eau potable n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de procès ou de nettoyage. Les critères de potabilité n'atteignent pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur, oriente principalement les choix technologiques. Les coûts de maintenances (préventive et curative), de contrôles et le dimensionnement des installations sont également considérés [31]. La production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit le schéma suivant :

- Un prétraitement, par ultrafiltration et adoucissement pour protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).
- Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de désionisation.

- Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par désionisation ionique ou par distillation. Le stockage et la distribution de l'eau purifiée obéissent à des exigences de qualité rigoureuses. Les moyens mis en œuvre doivent maintenir la qualité de l'eau produite au cours du temps et jusqu'aux points de distributions. Ces systèmes sont conçus autour de réseaux « bouclés » associés à des pompes pour faire circuler l'eau rapidement entre la cuve de stockage et le réseau de distribution. La qualité et la rugosité des matériaux doivent être homogènes sur l'ensemble du réseau ou de la boucle. Ces systèmes sont conçus pour produire, stocker et distribuer des eaux pharmaceutiques en accord avec les exigences physico-chimiques et bactériologiques définies par la pharmacopée [24].

1.6.3.1. Prétraitement

- **La filtration**

L'eau potable qui alimente le système peut subir un premier traitement par filtration sur sable afin de réduire le nombre de matières en suspension ou sur charbon actif lors d'une étape de déchloration. En application industrielle, les filtres sont lavés à contrecourant à des valeurs de faible pression. La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui idéalement retient les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat). On distingue principalement la filtration en profondeur (filtration sur lit granulaire) et la filtration avec formation de gâteau ou rétentat (filtration sur support).

- **Adoucissement**

Traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau. L'eau est traitée par un adoucisseur qui comporte une résine échangeuse de cations divalents (CaCO_3 , MgCO_3). Constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale (EPPI), ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...) [32]. La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la

conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement. Le principe d'un adoucisseur est de faire passer l'eau dure sur un lit de résine cationique, chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium (Ca⁺⁺) et magnésium (Mg⁺⁺), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium (Na⁺) :

$$2R-Na + Ca^{++} \rightleftharpoons R_2-Ca + 2 Na^+$$

La saturation de la résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours :

$$R_2-Ca + 2 Na^+ \rightleftharpoons 2 R-Na + Ca^{++}$$

[29]. Elle s'effectue avec des pastilles de NaCl. Les ions Na⁺ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ sont évacués à l'égout sous forme de CaCl₂ et de MgCl₂. Les adoucisseurs nécessitent un entretien soigneux et régulier par régénération chimique, désinfection ou par détassage (desserrage) et changement de résines [32].

- **Déminéralisation par permutation (Electrodésionisation)**

Il est important de souligner que les procédés d'échange ionique ne doivent être mis en œuvre qu'après un prétraitement adapté à chaque qualité d'eau brute et comportant, en particulier, l'élimination des matières en suspension, des matières organiques, du chlore résiduel, des chloramines... La déminéralisation par permutation est une étape du traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale et d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves) [32]. Des résines échangeuses d'ions sont utilisées pour éliminer les composés inorganiques dissous c'est-à-dire déminéraliser l'eau. Plusieurs types de résines existent [33].

La meilleure installation est celle du lit mélangé (LM), elle se diffère des solutions à lits séparés du fait que deux résines fortes cationiques et anioniques, sont réunies dans un seul appareil. Les grains de résine ainsi disposés côte à côte se comportent donc comme une infinité d'échangeur de cations et d'anions en série. Les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H⁺ et OH⁻. Ceux-ci vont se recombinaison pour former de nouvelles molécules d'eau. Le passage sur ces deux résines constitue la bi permutation. Elle donne une eau parfaitement déminéralisée ($\approx 0,01$ mg/ml de sels ionisés) [32].

- **Échangeurs de cations** : la réaction d'échange de cations se déroule comme suit :

$$2 R'H + Ca^{++} \rightleftharpoons R_2Ca + 2 H^+ \quad R'H + Na^+ \rightleftharpoons R'Na + H^+$$

Exemple :

$2 R'H + Ca(HCO_3)_2 \rightarrow R'_2Ca + 2H_2CO_3 \rightarrow 2CO_2 + 2H_2O$ Avec le : $CaSO_4 \rightarrow H_2SO_4$ (solution acide) nécessite le passage sur résines échangeuses d'anions. La régénération chimique de la résine se fait avec de l'eau acidulée (H_2SO_4 ou HCl à 1%).

- **Echangeurs d'anions** : la réaction d'échange d'anions se déroule comme suit :
 $R''OH + Cl^- \rightarrow R''Cl + OH^-$
 $2 R''OH + SO_4^{2-} \rightarrow R''_2SO_4 + 2 OH^-$
 $2 R''OH + H_2SO_4 \rightarrow R''_2SO_4 + 2 H_2O$

1.6.3.2. Traitement de l'eau

- **La distillation**

Est la méthode de purification la plus ancienne et économique. Le procédé utilise la différence de volatilité (capacité à s'évaporer selon la température) entre les constituants afin de les séparer : le composé le plus volatil s'évaporerait plus facilement et composerait la majeure partie des vapeurs. Il est ainsi possible de créer une phase gazeuse ayant une composition différente du mélange initial. Par condensation de ces vapeurs, un liquide appelé distillat peut être récupéré avec une concentration élevée du composé le plus volatil. Cependant, la distillation industrielle est un peu différente que les autres types de distillation, son fonctionnement est continu avec un débit suffisant et le distillateur gagne de l'énergie à partir du recyclage de l'eau de refroidissement. Différents sont les types de distillateurs que l'on peut trouver au niveau industriel

- **Distillateur à simple effet** (évaporateur) : L'eau est portée à ébullition jusqu'à évaporation à une basse pression (la température d'ébullition de l'eau diminue avec la pression). Puis on récupère la vapeur d'eau qui se condense en se refroidissant. Les gouttelettes d'eau douce sont alors recueillies. Hormis, la technique est peu utilisée aujourd'hui en raison de son faible rendement énergétique, contrairement à la distillation à multiples effets [31].

- **Distillateur à multiples effets** : Il est constitué de plusieurs évaporateurs en série que l'on appelle effets. La vapeur sortante du premier effet se condense au niveau du deuxième et l'énergie libérée par la condensation sert à évaporer l'eau qui s'y trouve. Le troisième évaporateur est un condenseur pour les vapeurs résultantes du second effet et ainsi de suite. La vapeur du dernier effet sert à réchauffer l'eau d'alimentation du premier effet. En l'absence de pertes calorifiques, on peut donc

réutiliser la chaleur latente à l'infini. En effet, il y a toujours des pertes et le nombre d'effets est limité par des contraintes techniques et économiques. Ce type de distillation est le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI [30].

- **La thermocompression**

La technique de distillation par thermocompression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets. L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite, puis injectée dans la colonne de distillation [34]. Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. Un compresseur condense la vapeur produite en sortie de colonne. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide, l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation [35].

- **L'osmose inverse (RO)**

L'osmose directe est un phénomène naturel de diffusion entre deux solutions de concentrations différentes à travers une membrane semi-perméable faisant office de cloison de séparation.

Le phénomène de l'osmose inverse consiste à appliquer une pression supérieure à la pression osmotique sur la solution à filtrer (riche en molécules dissoutes) pour obtenir de l'eau pure. Cette technique permet de filtrer les molécules dissoutes de petite taille, les sels dissous ou les ions métalliques [36]. En appliquant une pression "P" sur la partie "B" contenant les matières dissoutes, les molécules d'eau diffusent vers l'eau purifiée de la partie "A", donc la concentration de matières dissoutes dans l'eau de l'autre côté de la membrane (partie "B") s'accroît [37].

Plusieurs applications sont possibles dans l'utilisation des osmoseurs : - Les osmoseurs utilisés en tête sont destinés à la déminéralisation de l'eau potable qui est traitée en parallèle par un passage sur des lits mélangés de résines échangeuses d'ions.

- Les osmoseurs utilisés en tant que filtres terminaux (chez LDM) du fait de leur seuil de coupure extrêmement bas. Les membranes formées d'acétate de cellulose ou de polyacrylamide retiennent les éléments non-éliminés par les traitements précédents : matières en suspension, colloïde, bactéries, molécules organiques avec des masses moléculaires supérieures à 300. Le perméat présente des niveaux de COT très bas de l'ordre de 5 à 15 ppb [36].

1.6.3.3. Traitement par rayonnement ultraviolet (UV)

- **Domaine Spectral**

Les rayons ultra-violetts sont une onde électromagnétique et regroupent des fréquences oscillantes entre 10 et 400 nm (10 nm étant la limite des rayons X et 400 nm la limite des radiations visibles). Ces radiations UV ont une action photochimique sur les corps, action qui se manifeste par des réactions très diverses telles que : - Pigmentation de la peau (pour des longueurs d'onde UV-A comprises entre 315 et 400 nm).

- Vitamination des produits alimentaires (pour des longueurs d'onde UV-B comprises entre 285 et 315 nm). - Destruction des micro-organismes (pour des longueurs d'onde UV-C comprises entre 200 et 280 nm). - Formation d'ozone (pour des longueurs d'onde de l'ordre de 185 nm).

- **L'action stérilisante**

Si l'eau traitée doit être distribuée en réseau ou stockée, il convient de vérifier qu'il n'existe pas de phénomène de reviviscence des micro-organismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions [32]. L'action stérilisante, est due à la perturbation apportée par les radiations ultraviolettes dans la structure chimique des constituants de la cellule vivante, et par suite, de leur fonctionnement. La courbe d'adsorption de l'ADN (acide désoxyribonucléique), véritable support de l'information génétique dans le noyau des cellules, pour des longueurs d'onde comprises entre 200 et 285 nm met en évidence un pic à la longueur d'onde de 257 nm, c'est à dire un profond effet germicide à cette longueur d'onde. Suivant la quantité d'énergie UV reçue, la cellule vivante sera soit stérilisée (effet bactériostatique) soit détruite (effet bactéricide) :

-

- **L'effet bactériostatique**

Dans le cas d'une absorption modérée d'énergie UV, permet à la cellule de continuer à vivre, mais sans avoir la possibilité de se reproduire. Cette cellule est donc condamnée à disparaître.

- **L'effet bactéricide**

Dans le cas d'une absorption d'énergie supérieure à une certaine dose, permet la destruction de la cellule. La dose minimale légale selon la circulaire du 19/01/87 de la Direction Générale de la Santé est de 25 000 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. L'action abiotique des radiations UV sera d'autant plus efficace que la structure de l'être vivant se rapprochera de la structure mono-cellulaire. Les microbes, virus, bactéries, seront donc particulièrement sensibles aux rayons UV puis pour des doses plus fortes les végétaux inférieurs tels que les algues, les moisissures et leurs spores [32]. Les durées de vie de ces lampes sont d'environ 3000 heures pour les lampes de type Haute Pression et de 8000 heures pour les lampes de type Basse Pression. La capacité de traitement des appareils est très vaste, depuis quelques litres par heures pour un diapositive mono-lampe, jusqu'à 1 000 mètres cubes pour les plus grosses installations industrielles.

Conclusion

Les entreprises pharmaceutiques, de nos jours, sont jugées sur leur capacité à maîtriser leur fonctionnement et à conduire leurs procédés ; elles doivent en analyser les aspects critiques pour maintenir leurs productions dans les tolérances acceptables et en maîtriser les dérives. Tout cela s'inscrit dans une démarche d'assurance qualité dont la validation est l'un des piliers.

La production doit être effectuée dans le respect des BPF et être conforme aux instructions et procédures préétablies. Afin d'éviter notamment les contaminations croisées, des mesures de caractères techniques ou organisationnel doivent être prises. Une unité de production est constituée par un ensemble de locaux délimités traversés par un flux de matière dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée [38].

II. CONTROLE QUALITE DU SIROP A

INTRODUCTION

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [1].

II.1. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) des médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits. Les spécialistes de la biologie moléculaire et de la chimie médicale et les pharmaciens améliorent les effets des préparations médicamenteuses en augmentant leur puissance et leur spécificité. Ces progrès suscitent néanmoins de nouvelles préoccupations pour la sécurité et la santé des travailleurs de l'industrie considérée [2].

II.2. PRESENTATION DES LABORATOIRES INPHA-MEDIS

Les laboratoires INPHA-MédiS sont une société par actions, au capital de 660.000.000 dinars Algériens. Elle s'étend sur une superficie de 10 000 m². Elle est située à Sidi Kaçi-Ben M'Hidi EL tarf dont le siège social est à Annaba est spécialisée dans l'industrie pharmaceutique [3].

Les laboratoires INPHA-MédiS, disposent d'installations et d'équipements de production répartir suivant trois départements :

- Un département de fabrication des formes liquides (sirops et solutions buvables)
- Un département de fabrication dédié aux formes sèches (gélules et comprimés)
- Un département spécifique dédié aux conditionnements de produits stérile injectable

Les laboratoires INPHA-MédiS s'est lancé de façon active dans le partenariat avec les laboratoires médis (laboratoire tunisien) visant les objectifs suivants :

- Augmentation de sa part du marché local ;
- Intégration du laboratoire dans le marché régional et international ;
- Transfert technologique et acquisition de savoir-faire ;
- L'élargissement de sa gamme de production et l'amélioration de leur qualité à des prix compétitifs.

Le rôle primordial du laboratoire INPHA-MédiS est la fabrication d'une gamme de médicaments génériques répondant aux exigences normatives et réglementaires pour la prévention et le traitement de certaines maladies. Nous voulons à travers nos efforts conjugués répondre autant que possible aux problèmes de santé et améliorer la qualité de vie de la population. Les différentes installations de notre usine répondent aux exigences des bonnes pratiques de fabrication [3].

Les lignes de fabrication sont approvisionnées en fluides, air traité et eau de process, par le biais d'une galerie technique indépendante, complètement équipée et contrôlée par un système d'automates programmables pour garantir la traçabilité nécessaire.

Les lignes maîtrisées sont :

Formes sèches : comprimés et gélules.

Formes liquides : sirops et solutions buvables Conditionnement secondaire forme injectable

La zone de production est subdivisée en trois lignes :

- Ligne des formes sèches
- Ligne des formes liquides
- Ligne de conditionnement

Le département de contrôle de la qualité est le département qui s'occupe du contrôle de la qualité au sein de Inpha-MédiS, il s'occupe essentiellement de prélever et d'analyser :

- Les matières premières,
- Les articles de conditionnement et d'emballages
- Les produits Inpha-MédiS en cours de fabrication et en fini,
- L'environnement,
- Fluides,

Aussi, il est en charge des :

- Validations analytiques,
- Evaluations de nouvelles matières et articles,
- Evaluations des nouveaux produits,
- Analyse des études de stabilité,
- Toutes les analyses se rapportant à une expertise, évaluation, enquête et autres.
- Rédaction et participation dans la rédaction des spécifications et d'autres documents

Le département de contrôle de la qualité est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles :

- Logistique de contrôle de la qualité ;
- Laboratoire de contrôle qualité physico- chimique ;
- Laboratoire de contrôle qualité microbiologique ;

II.3. MATERIELS ET METHODES

II.3.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

II.3.1.1. Principe

L'HPLC fait intervenir deux variables dans la séparation d'un mélange, la phase stationnaire c'est-à-dire la colonne, et la phase mobile c'est-à-dire le ou les solvants. Les interactions entre notre mélange, les particules de la colonne et les solvants employés vont permettre une séparation qui pourra être optimisée en faisant varier surtout la composition de notre phase mobile. Cette dernière est poussée avec pression (pompe) sur la colonne, entraînant le mélange à séparer, et

c'est cette pression qui permet de faire passer le solvant à travers de très petites particules à une vitesse raisonnable, ce qui permet d'obtenir une haute résolution [4].

II.3.1.2. Appareillage

Un chromatographe liquide haute pression comporte une ou plusieurs pompes qui propulsent l'éluant dans une colonne analytique. L'injection de l'échantillon à analyser est pratiquée en introduisant un faible volume de produit (quelques μl) dans l'éluant sous pression. Après leur séparation, les différents constituants de l'échantillon sont détectés en sortie de colonne. Un logiciel assure l'acquisition et le traitement des données [5].

❖ Un réservoir de solvant (éluant)

Il contient la phase mobile en quantité suffisante. La phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants qui doit être de pureté analytique et filtré pour éliminer les particules solides qui risqueraient d'endommager la pompe ou de bloquer la colonne. Le filtre, en acier inoxydable d'une porosité de $2\ \mu\text{m}$, est placé à l'extrémité dans le réservoir à solvant [6]. Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'élution (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse [7].

❖ La pompe

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

- En mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse, on utilise une pompe simple, réglable en pression, ou en débit.
- En mode gradient (de polarité, de force ionique, ou de pH), c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant. Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques μL à plusieurs m/min [5].

❖ L'injecteur

L'injection de l'échantillon se fait de deux manières :

- Manuelle : l'injecteur comporte une vanne à plusieurs voies montée sur le parcours de la phase mobile, juste avant la colonne. L'échantillon à analyser est introduit avec une microseringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle ; l'échantillon est ainsi inséré avec un flux de phase mobile.
- Automatique : l'injection se fait automatiquement, l'injecteur utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe, cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne [8].

❖ La colonne

La colonne est la partie la plus importante du système, puisque c'est à cet endroit que se fait la séparation des composés. Les colonnes sont en acier inoxydable, de longueur variant de 5 à 25 cm avec un diamètre interne de 4 à 4,6 mm. Ces colonnes sont remplies de la phase stationnaire, dont le diamètre des particules varie de 3 à 10 μm . Des compagnies se spécialisent dans la vente de colonnes pour HPLC [6].

❖ Phase stationnaire

La phase stationnaire est maintenue entre deux disques frittés, on distingue deux types de phase stationnaire [8].

- La phase stationnaire normale

La phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête [9].

- La phase stationnaire inversée

La phase inverse est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C8 et C18). Cette phase est

apolaire et nécessite donc un éluant polaire tels que l'acétonitrile, le méthanol et l'eau. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier. Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante. L'augmentation du nombre de chaîne greffé par unité de surface fait diminuer le temps de rétention et augmenter la séparation des signaux ainsi que le facteur de la sélectivité. A des pH supérieur à 8, les greffons se trouvent instables. Pour les composés ionisés, il faut ajuster le pH pour que les composés gardent leur forme neutre nécessaire à leur rétention par la colonne [9].

❖ La phase mobile

L'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe :

- Si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale.

- Si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention k des composés [7].

❖ Le détecteur

C'est un élément essentiel d'un système HPLC, il permet de suivre en continu la séparation et de mesurer la concentration instantanée des solutés. Les principaux détecteurs utilisés en HPLC sont:

- Détecteur UV- visible : il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne.
- Détecteur à indice de réfraction : il mesure en continue la différence d'indice de réfraction entre la phase mobile et l'effluent de la colonne.



L'enregistreur

L'enregistreur reçoit un signal électrique proportionnel à la concentration de l'analyte qui traverse le détecteur. Ce signal est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme [10].



Figure II.1. Appareil HPLC du protocole expérimental

II.3.2. Densimètre

Un densimètre électronique est un appareil de laboratoire capable de faire des mesures de densité sur des liquides ou des gaz. Il permet de déterminer rapidement des concentrations quand les tables de conversion densité/concentration existent ou tout simplement connaître le rapport masse/volume d'une substance à une température de référence [11].

II.3.2.1. Principe de fonctionnement

Le densimètre électronique ou densimètre à tube en U oscillant a été inventé par le professeur Stabinger en 1967 et produit depuis cette date par la société Autrichienne Anton Paar. Son principe de fonctionnement est basé sur le maintien en oscillation d'un tube de verre borosilicate en U (volume environ 1 mL) dont la mesure de la fréquence résultante est directement proportionnelle à la masse volumique du liquide ou gaz injecté [11].



Figure II.2.densimètre

II.3.3. pH-mètre

II.3.3.1. Principe de fonctionnement du pH-mètre

Un pH-mètre indique le pH d'une solution en mesurant une différence de potentiel entre deux électrodes plongeant dans cette solution, une électrode de référence dont le potentiel est constant et une électrode, appelée électrode de verre, dont le potentiel varie en fonction du pH de la solution. Dans la pratique, on utilise en général une électrode dite combinée dans laquelle sont réunies l'électrode de verre et l'électrode de référence. Ces deux électrodes sont reliées au pH-mètre (voltmètre) par un câble coaxial [12].

Sachant que l'électrode de verre est constituée par une sphère en verre de faible épaisseur, environ $10\mu\text{m}$ (donc très fragile) remplie d'une solution de pH fixé. Lorsque l'électrode de verre plonge dans une solution de pH donné, il apparaît une différence de potentiel entre la face interne et la face externe de la membrane de l'électrode de verre. Cette différence de potentiel est fonction du pH de la solution [12].

II.3.3.2. mesures de pH

II.3.3.2.1. Etalonnage du pH-mètre

Afin d'étalonner le pH- mètre il faut deux solutions tampons du pH connu, le pH des solutions tampons choisies doit être adapté à la gamme de pH étudiée : on choisit en général 7 et 4 si le pH mètre doit servir à mesurer des pH plutôt acides, 7 et 10 si le pH-mètre doit servir à mesurer des pH plutôt basiques). Pour l'étalonnage en lui-même, se référer à la notice de l'appareil [12].

II.3.3.2.2. Mesure

Après rinçage, et essuyage précautionneux de l'électrode combinée, la plonger dans la solution dont on désire mesurer le pH. Agiter doucement la solution à l'aide d'un agitateur magnétique, et attendre la stabilisation du pH lu [12].

Attention : l'électrode combinée est parfois protégée par un manchon en plastique. Il ne faut pas oublier d'enlever ce manchon avant la mesure. A la fin des mesures, rincer l'électrode et la replacer dans sa solution de stockage.

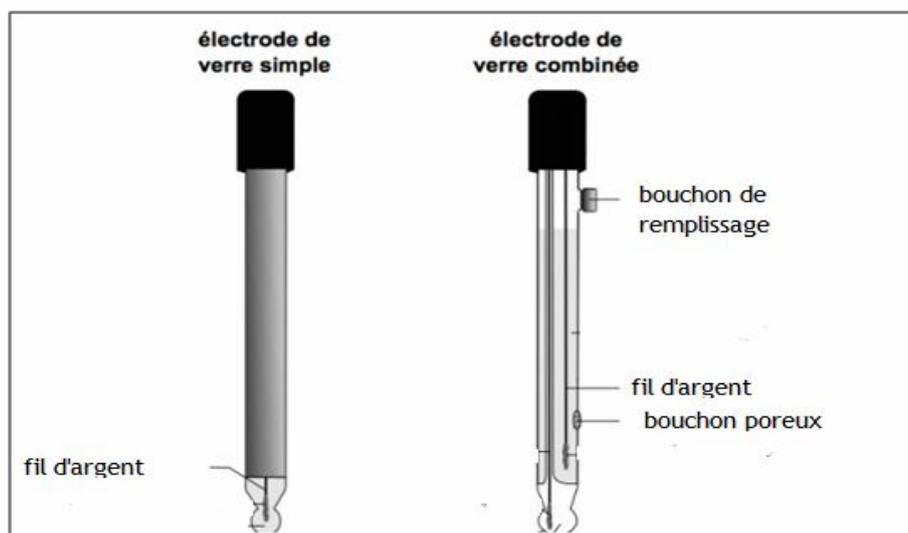


Figure II.3. Electrode pour pH mètre.

II.3.4. Autoclave

Cet appareil utilise la vapeur d'eau saturée sous pression ou l'eau est chauffée à une température pouvant être supérieure à 100°C. Avec cette ressource, il y a dénaturation protéique et l'activité microbienne est interrompue. Il est possible que l'activité ne soit que stoppée momentanément et reprenne dès que l'élément se retrouve à une température ambiante [13].

Pour une destruction des germes réussie, il faut une vapeur homogène et saturée, une température très haute qui permettra d'avoir une pression suivant la loi de Regnault ainsi qu'une eau déminéralisée, ne contenant aucune substance en suspension. Pour la stérilisation, le récipient commence par des injections successives de vapeur pour une montée en température et en pression. Cette étape

peut nécessiter plus de temps, car la chambre de stérilisation ne doit pas contenir d'air, les injections de vapeur peuvent être alternées par des mises sous vide.

L'étape qui suit consiste à la vraie stérilisation. Pour ceci, la chambre est maintenue à une température de palier durant un certain temps. Après quelques minutes, la chambre se refroidit et la pression diminue avec la température pour atteindre la pression atmosphérique. Un cycle de stérilisation peut varier d'un élément à un autre et dépend du barème appliqué [13].



Figure II.4.autoclave

II.4. LES PARAMETRES DU CONTROLE QUALITE POUR LE PRODUIT FINI

Dans cette partie expérimentale, nous allons représenter sous forme tabulaire les résultats analytiques obtenus pour la validation analytique de la méthode du dosage du principe actif d'un produit A dans un sirop à 30 mL. L'interprétation des résultats analytiques a été réalisée à l'aide des tests statistiques en utilisant un logiciel de calcul intégré dans l'appareil HPLC.

II.4.1. Aspect

L'aspect est testé visuellement et directement sur l'échantillon dans les meilleures conditions de luminosité et d'éclairage.

- Calculs, enregistrements des résultats, commentaires et conclusion

L'enregistrement, les commentaires et conclusions sont réalisés au niveau du dossier contrôle qualité correspondant et à l'emplacement dédié.

- Critères d'acceptation

Sirop homogène jaunâtre à jaune pâle d'odeur caractéristique de l'arôme de banane.

II.4.2. pH

Le pH est déterminé par lecture directe à l'aide d'un pH mètre. On met le médicament (sirop A) dans de l'eau purifiée, agiter et mettre la sonde à l'intérieur pendant 5 min. Les critères d'acceptation du pH de cette solution est doit être entre 5,5 et 6,7.

II.4.3. Densité

Elle est déterminée par la lecture directe de la solution précédente de paragraphe (II.4.2) à l'aide d'un densimètre digitale à 20°C. Les critères d'acceptation doit être 1,08 -1,17 g/cm³.

II.4.4. Volume extractible

L'essai du volume extractible est effectué sur 10 flacons du sirop A.

-Verser dans sa totalité le contenu du flacon dans une éprouvette gradué de 50mL.

-Indiquer le volume trouvé de chaque flacon en mL et les critères d'acceptation pour les 10 flacons sont entre 30 à 33 mL.

II.4.5. Identification et quantification du principe actif et conservateur par HPLC dans le produit fini

- Identification : par HPLC

Le pic principal de la chromatographie obtenue avec la solution essai est semblable quant à son temps de rétention, au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin et la même chose pour le conservateur M parabène sodique

- Quantification du principe actif et conservateur : par HPLC.

a/Matériel

- Appareil HPLC équipée.
- fioles de : 100ml, 200ml ,250ml.
- Pipettes graduées de 1ml.
- Eprouvette : 500ml ,1000ml
- Colonne kinetex C8, 4,6mm*150mm, 5µm, ou équivalent.

b/réactifs

- Acétonitrile grade HPLC.
- Diméthylformamide R(DMF)
- Eau purifiée.

C/Les conditions opératoires

Tableau II.1. Les conditions opératoires

Paramètres	Conditions
Débit	1.0 mL/min
Volume d'injection	20 µL
Température	40° C
Longueur d'onde	220 nm
Temps d'analyses	10 min
Diluent	N,N-diméthylformamide
Temps de rétention de sodium parahydroxybenzoate	4 ,9 min
Temps de rétention	7,8 min

❖ préparation des solutions

Phase mobile : en mode isocratique
(eau/acétonitrile)(60 :40V/V)

Dégazer.

1. Solution standard du principe actif (PA) et du conservateur (M parabène sodique)

➤ Protocole expérimental

-Peser exactement 50 mg de substance active, et 45 mg de sodium parahydroxybenzoate de méthyle (M. parabène sodique) et les mettre dans une fiole jaugée de 100 mL.

- Bien dissoudre avec 10 ml de diméthylformamide R.
- Compléter au volume avec le même solvant, pour donner la solution standard1(SS1).
- Prélever 1 mL de la solution SS1, et la mettre dans une fiole de 10 mL.
- Diluer et compléter au volume avec le diméthylformamide R, pour obtenir la solution standard2 (SS2).

2. Solution examiné (dosage du conservateur)

- Prélever 1 mL de médicament (sirop A) et le mettre dans une fiole de 20 mL.
- Diluer avec 5 mL du diméthylformamide R.
- Passer à l'ultrason pendant 5 min, et compléter au volume avec le même solvant.
- Bien agiter, afin d'avoir la solution examiné 1 (SE1).

3. Solution examiné (dosage du PA)

- Prélever 1mL de la solution examiné (dosage du conservateur) et le mettre dans une fiole de 10mL.
- Diluer avec 5mL du diméthylformamide R.
- Passer à l'ultra son pendant 5 min, et compléter au volume avec le même solvant.
- Bien agiter, afin d'avoir la solution SE1.

❖ Conformité du système

Les facteurs de conformité du système sont :

- Le coefficient de variation (CV) pour les injections de la solution standard ne dépasse pas 2%.
- Facteur de symétrie (FS) doit être compris entre 0,8 et 1,6.
- les formules de calcul de pourcentage de substance active et du M parabène sodique

✚ Pour le principe actif

$$Teneur\ en\ principe\ actif = \frac{Ae \times Pst (mg) \times 0,02}{As} \times pureté \quad (Eq.1)$$

Avec

Ae : surface du pic correspondant à principe actif dans la solution à examiner ;

As : surface du pic correspondant au principe actif dans la solution standard ;

PST : prise d'essai de principe actif dans la solution standard ;

Pureté : pureté en % de principe actif (matière première titrée).

Les critères d'acceptation de teneur en principe actif doit être comprise entre [90-110] mg/100mL.

✚ Pour le conservateur

$$Teneur\ en\ conservateur = \frac{AC_e \times Pst(mg) \times 2,5 \times 10^{-5}}{AC_s} \times Pureté \quad (Eq.2)$$

Avec :

AC_e : Surface du pic correspondant au Parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution à examiner

PST : Prise d'essai de Parahydroxybenzoate de méthyle dans la solution standard

AC_s : Surface du pic correspondant au Parahydroxybenzoate de méthyle la solution standard

Pureté : Pureté en % du Parahydroxybenzoate de méthyle (matière première titrée).

Les critères d'acceptation de la teneur en conservateur doit être comprise entre 0,11 et 0,14 mg/100mL.

II.4.6. Test microbiologique

Pour compléter les analyses de qualité de ce produit on doit achever nos tests par un test microbiologiques qui sont les suivants :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux (au maximum 5×10^3 bactéries et 5×10^2 moisissures et levures).
- Absence d'Escherichia coli (1 g ou 1 mL).

- **Matériel**

- Béchers : 10 mL, 200 mL.
- pipette pasteur.
- boîtes de pétri.

- *Protocole expérimental*

Pour l'analyse microbiologique, il faut prendre 5 flacons de chaque lot.

- on prend de chaque flacon une quantité que l'on introduit dans un bécher et on obtient un volume moyen.

- Après on prend 1 mL de ce dernier et le mettre dans le milieu d'enrichissement Bouillon Tryptone Soja (TSB), puis l'incube à 30-35°C pendant 24 h.
- On prend un volume moyen de 10 mL puis on rajoute 90 ml de la solution tampon (pH=7).
- prélever quelques gouttes à l'aide d'une pipette pasteur et les ensemece dans les boites de pétri, en faisant des stries serrées dans le milieu gélose trypto-caséine soja (TSA) et des stries éloignées dans le milieu Sabouraud.
- incuber les boites pour le milieu de culture TSA à une température de 30-35°C et pour le milieu Sabouraud à une température de 20-25°C pendant 5 jours.
- Après l'incubation du milieu TSB, prendre 1 mL et le mettre dans le bouillon de Mac Conckey et l'incuber à une température de 40-45°C pendant 24-48 h.
- Après l'incubation, prendre quelques gouttes pour l'ensemencement dans le milieu Mac Conckey gélosé et l'incuber pendant 48- 72 h à une température de 30-35°C.

II.5. RESULTATS ET DISCUSSIONS

❖ Aspect

Tableau. II.2.résultat du test organoleptique

Test	Spécifications	Résultat
Caractère organoleptiques	Liquide sirupeux, de gout sucré, de couleur jaune pâle, odeur caractéristique de l'arôme de banane.	Conforme

❖ Volume moyen

La mesure de volume de chaque flacon, des dix flacons analysés, nous donne les valeurs suivantes:

$V_1=30\text{mL}$, $V_2=30\text{mL}$, $V_3=30,1\text{mL}$, $V_4=30\text{ mL}$, $V_5=30,1\text{mL}$, $V_6=30\text{mL}$, $V_7=30,2\text{mL}$, $V_8=30\text{mL}$, $V_9=30\text{mL}$, $V_{10}=30\text{mL}$.

Ces valeurs nous a permis de calculer une valeur moyenne du volume des 10 flacons analysés et qui vaut 30,04 mL.

Selon la monographie interne de la société, la valeur de ce volume moyen appartient à l'intervalle d'exigence qui est dans [30 - 33mL], donc le lot analysé de ce sirop A à analyser est conforme à la norme du test du volume moyen.

❖ Densité

Tableau II.3.résultat du test de densité

Tests	Spécification à 20 °C	Résultat
1	1,08 à 1,17	1,11
2		1,11
3		1,11
4		1,10
5		1,11

D'après le tableau II.3, on remarque que la valeur de la densité obtenue appartient à l'intervalle d'exigence figurant sur la monographie interne de la société. Donc le lot analysé du sirop A est conforme à la norme du test de densité.

❖ PH de produit fini

Tableau. II.4.résultat du test de pH

Tests	Spécification à 20 °C	Résultats
1	5,5 à 6,7	5,9
2		6,1
3		6,2
4		6,3
5		6,1

D'après le tableau au dessus on observe que le pH mesuré de notre échantillon testé est dans l'intervalle d'exigence selon la monographie interne de la société. Donc le lot analysé est conforme aux normes d'exigence du test de PH.

❖ Identification et quantification du PA et du conservateur par HPLC du produit fini

- Pour le PA

Ce test est déterminé par HPLC, la teneur en principes actifs et en conservateur dans le produit fini par comparaison à la substance de référence de titre connu, le chromatogramme de l'échantillon de notre sirop à tester, montre que les 3 pics des 3 essais ont un temps de rétention (Tr) presque identique : 7,714 min, 7,708 min et 7,707 min. Les mêmes observations sont obtenues pour le chromatogramme pour le temps de rétention de sirop A standard (7,697 min, 7,703 min et 7,702 min).

Pour le deuxième pic qui apparait dans le chromatogramme de l'échantillon et absent dans celui du standard, c'est celui du pic du conservateur puisque le prélèvement de l'échantillon a été pris à partir du produit fini (sirop A) qui contient toutes les matières premières certainement.

L'étude de la comparaison entre les deux chromatogrammes de l'échantillon et le standard montre que les pics ont un temps de rétention très proche (7,697 min) pour le standard et (7,708 min) pour l'échantillon et ils ont également la même taille. Cela signifie que les deux principes actifs sont identiques chimiquement.

Aussi, pour approfondir nos testes de qualité, on a calculé la teneur en principe actif en mg/100 mL selon la formule de (Eq.1). Les résultats affichés par l'appareil d'HPLC sont illustrés dans le tableau II.5.

Tableau II.5. Calcul de la teneur en PA en mg/100mL

Les produits	Numéro d'essai	Ae	As	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat mg/mL
Produit A échantillon	1	743438		99,685		7,714	100,51
	2	742014				7,708	
	3	745417				7,707	
	moy	743623					
Produit A standard	1		737101		50	7,697	
	2		737582			7,703	
	3		737680			7,702	
	moy		737454,33				

D'après ce tableau, on remarque que les résultats de la teneur en PA en mg /100mL sont dans les normes .Donc on constate que le produit analysé est conforme.

- pour le conservateur (parahydroxybenzoate)

Les 3 pics des 3 essais relatifs à l'échantillon du conservateur sont superposés, avec des temps de rétentions très proches (4,896 min, 4,898 min et 4,897min) ainsi que pour leurs tailles. Les pics du conservateur standard sont superposés également et leur temps de rétention est de : 4,884 min, 4,92 min et 4,893 min.

On remarque une superposition des deux pics, conservateur échantillon et conservateur standard. Cela signifie la conformité de cette matière première (conservateur), ce dernier est confirmé par la formule de (Eq.2)

Les résultats affichés par l'appareil d'HPLC est résumé dans le tableau II.6

Tableau II.6. Calcul de la teneur en conservateur en mg/100ml

Les produits	Numéro d'essai	ACe	ACs	Pureté (%)	Pst (mg)	Tr (min)	Résultat
Parahydroxybenzoate échantillon	1	6471623		99,3		4,896	0,11 g/100ml
	2	6464039				4,898	
	3	6479594				4,897	
	Moy	6471752					
Parahydroxybenzoate standard	1		6516707	45		4,884	
	2		6522008			4,892	
	3		6523836			4,893	
	Moy		6520850,33				

D'après ce tableau, on observe que les résultats de la teneur en conservateur en mg /100mL sont aussi dans les normes .cela révèle que le produit à analyser est conforme.

Le tableau II.7 regroupe les valeurs de coefficient de variation(CV) pour les injections de la solution standard et le facteur de symétrie(FS).

Tableau II.7. Résultat de CV et de facteur de symétrie

Paramètres	Critères d'acceptation	Résultat
Le coefficient de variation CV pour les injections de la solution standard	Ne dépasse pas 2%	0,29
Facteur de symétrie	0,8 - 1,5	0,93

D'après les valeurs de ce tableau on constate que le produit analysé est conforme.

❖ Contrôle qualité microbiologique

L'origine de la contamination bactérienne est multiple : elle peut provenir de la matière première, des étapes de fabrication, du conditionnement ou même du stockage. C'est pour cela que des tests microbiologiques sont effectués à différent stade du processus de production.

Contrôle microbiologique du produit fini

Tableau II.8 : Résultats du test microbiologique du sirop A

Milieu	TSA ufc/ml	Sab ufc/ml	Gélose MacConckey
Résultats	00	00	Absence d'E. coli
Normes	$\leq 5.10^3$	$\leq 5.10^2$	Absence d'E. coli

D'après les résultats présentés dans le tableau II.5, on peut dire que le produit fini (sirop A) est stérile et ne contient pas de contaminations microbiologiques. Cela signifie que ce produit est conforme et de bonne qualité hygiénique.

Conclusion

Les résultats des essais qui résument les essais physicochimiques et microbiologiques obtenus donnent des résultats cohérents. Aussi le dosage par HPLC a montré que ce médicament est de qualité satisfaisante et répond aux normes décrites dans les fiches de spécifications et répond aux exigences pharmaceutiques internationales.

Référence bibliographique

[1] D.Takoua. D. Fouzia, Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la Fluvastatine LDM 80mg, Mémoire de master, Université Frère Mentouri Constantine 1 2017.

[2] Keith D. Tait.l'industrie pharmaceutique.3^{eme} edition. France

[3] les laboratoires Inpha-medis

[4] Yost, R.W., Ettre, L.S., Conlon, R.D. 1980. Practical liquid chromatography. An introduction. Perkin-Elmer, U.S.A. 255 p.

[5] Audigié CL, Dupont G, Zonszain F. 1995. Principes des méthodes d'analyse biochimiques, Doin Editeurs Paris tome 1, p 44

[6]R. Salghi . 2004. Cours d'analyses physico-chimiques des denrées alimentaires II, GPEE, ENSA Agadir. Ecole Nationale des Sciences Appliquées d'Agadir p 7

[7] Cours de chimie organique, minérale et structurale www.ac-nancymetz.fr/enseign/Physique/CHIM/Jumber/Default.htm - 17k.

[8] Thierry B. 2001.Professeur agrégé - Département de Chimie, Université de La Réunion, p44-45.p46.

[9] A. Coursimault, STP pharma pratiques, (1998), 2^{ème} édition, P478-488

[10] B.LATIFA, Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC: application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma , Université Tunis El Manar, Faculté des Sciences de Tunis.2013

[11]www.lyrfac.com/soutiens/knbase/pdf/densimetre%20electronique.pdf

[12] pcsi3.lycee-berthelot.fr/IMG/pdf/Fiche_TP_-_pHme_trie.pdf

[13] <https://www.usinenouvelle.com/expo/guides-d-achat/l-autoclave-563>