

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

Université du 20 août 1955 – SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : chimie organique

Présenté par :

Faghmous Wafa

Bouares Yousra

Contrôle de qualité et analyse physico-chimique du KALIGON[®] 15 %

Soutenu le : 06 - 07 - 2022

Devant le jury :

Dr. S. BOUDERMINE

MCA

Université de Skikda

Présidente

Dr. W. YAHIA

MCA

Université de Skikda

Examinatrice

Dr. W. BENABDERRAHMANE

MCB

Université de Skikda

Rapporteuse

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le Tout-Puissant pour nous avoir donné la bonne santé, la volonté et la patience pour faire ce modeste travail.

*Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance à notre encadreur **M^{me} Dr. Benabderrahmane Wassila** pour son aide efficace. Ainsi que sa confiance, sa patience, sa disponibilité et ses conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire.*

*Nous remercions également toute l'équipe du **Site de production SAIDAL Constantine 2**, surtout les personnes qui travaillent au laboratoire de contrôle qualité. Merci pour votre accueil et vos gentillesse qui nous ont rendu nos brefs séjours parmi vous, agréables et inoubliables. Merci pour le partage de vos expertises au quotidien. Nous remercions en particulier monsieur **Ramzi Mimoun** qui nous a beaucoup aidés et pour son dévouement à notre égard.*

Notre sincère considération et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

***Dr. Boudermine Siham** pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.*

***Dr. Yahia Wassila** d'avoir acceptée de consacrer leur temps pour examiner et juger ce travail.*

Nous remercions aussi le chef du département de chimie et tous les cadres du département, et nous tenons à remercier surtout nos enseignants de la faculté des sciences durant notre cycle d'étude.

*Nous n'oublions pas non plus de remercier la gentille étudiante **Férial Bekkouche** de nous avoir accueillis dans sa chambre en résidence universitaire pendant toute la durée de notre stage à Constantine.*

Nous adressons notre remerciement aussi à toutes les personnes qui nous ont aidé de loin ou de près, qui nous ont conseillé et accompagner dans la réalisation de ce projet de fin d'étude.

Merci 

Dédicace

Avant tout, je remercie **Dieu le Tout-Puissant** qui m'a illuminé et m'a ouvert les portes de savoir, qui m'a donné la bonne santé, la volonté et la patience pour atteindre à cette dernière étape d'étude.

Je dédie ce travail à tous ceux qui tiennent une place dans mon cœur :

À mes chers parents ; ma chère mère « **Samira** » et mon cher père « **Said** » ; deux personnes exceptionnelles qui par leur amour, leur dévouement, leur patience et leur soutien inconditionnel m'ont permis d'arriver là où je suis. Que Dieu les garde pour moi.

À mon cher Mari « **Mohamed Lamine** », qui m'a comblé de son soutien et de ses encouragements. Merci à Dieu de t'avoir dans ma vie.

À mes chers frères : « **Imed Eddine** » et « **Mohcine** ».

À mes chères sœurs : « **Ikram** », « **Hibat Arrahmen** » et « **Malak** ».

À ma chère belle-sœur : « **Meriem** » et sa petite fille « **Alaa Arrahmen** ».

À ma deuxième famille, la petite famille de mon mari « **Bouchema** ».

À ma chère amie et ma sœur : « **Nassima** » et ses petits poussins : « **Djouri** » et « **Mohamed Firas** ».

À toutes mes chères amies : « **Karima, Ines, Laila, Djamila, Ahlem et Amina** ».

À mon binôme « **Yousra** ».

À tous ceux qui m'ont aidé et encouragé pour réaliser ce mémoire.

WAFÀ

Dédicace

Tout d'abord, je remercie le bon Dieu qui m'a donné le courage d'atteindre à cette dernière étape d'étude.

C'est avec une très grande émotion et un immense plaisir que je dédie ce modeste travail :

À ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage afin que je puisse accomplir toute mes années d'étude. A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non et n'a épargné aucun pour me rendre heureuse :

À ma très chère mère : Nowara.

À mon adorable père : Rabah.

À mes très chères sœurs : Rokia et Malak.

À mes frères : Khaled et sa femme Meriem, Adel, Takieddine, Mohamed et Yasser, je leurs souhaite plus de succès.

À mes petits poussins : Ghofran, Sanad, Isra et Ishak, je leurs souhaite un avenir plein de réussite et d'excellence.

À ma grande- mère et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

À toutes mes chères amies et cousines : Selma, Ines, Rahma, Maissa et Ferial. Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

À mon fiancé et sa famille pour leurs soutien inconditionnel.

À mon binôme, Faghmous Wafa et à toute sa famille pour son soutien moral, sa patience, et sa compréhension tout au long de ce projet.

À notre professeur et notre encadreur Dr. Benabderrahmane.W pour ses efforts et ses judicieux conseils toute au long de notre travail.

A tous ceux qui m'ont aidé et encouragé pour réaliser ce mémoire.

YOUSRA

Liste d'abréviations

AC : Article de Conditionnement

ACDIMA : Arab Company for Drug Industries and Medical Appliances

AMM : Autorisation de la Mise sur Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C.I.P : Contrôle In Process

CND : Contrôle Non Destructif

CQ : Contrôle Qualité

DCI : Dénomination Commune Internationale

DRH : Direction des Ressources Humaines

EP : Eau Purifiée

EPE : Entreprise Publique Economique

GDC : Gué de Constantine

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

HR : Humidité Relative

JPM : Jordanian Pharmaceutical Manufacturing

MP : Matière Première

5M : Milieu, Main d'œuvre, Méthodes, Matériel, Matières.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

PF : Produit Fini

PPI : Préparation Pour Injectable

PSM : Pfizer SAIDAL Manufacturing

SNIC : Société National des Industries Chimiques

SNM : SAIDAL-North Africa-Holding Manufacturing-FNI

SPIMACO : Saudi Pharmaceutical Industries et Medical Appliances Corporation

TAPHCO : Tassili Pharmaceutical Company

WPS : Winthrop Pharma SAIDAL

Liste des figures

Figure I.1 : Logo du Groupe SAIDAL.....	04
Figure I.2 : Historique du Groupe SAIDAL (1969-2014).....	05
Figure I.3 : Centres de distribution et sites de production du groupe SAIDAL.....	09
Figure I.4 : Organisation du groupe SAIDAL.....	12
Figure I.5 : Site de production SAIDAL - Constantine 2.....	15
Figure I.6 : Laboratoire de contrôle qualité.....	17
Figure II.1 : Médicament sous forme sachet.....	24
Figure II.2 : Médicament sous forme gélules.....	24
Figure II.3 : Médicament sous forme comprimé.....	25
Figure II.4 : Médicament sous forme granulés.....	25
Figure II.5 : Médicament sous forme capsules molles.....	26
Figure II.6 : Médicament sous forme ampoules buvables.....	26
Figure II.7 : Médicament sous forme sirop	27
Figure II.8 : Etiquette en instance d'analyse.....	28
Figure II.9 : Etiquette conforme.....	28
Figure II.10 : Etiquette non conforme.....	29
Figure II.11 : Cuve de préparation et cuve mobile.....	30
Figure II.12 : Filtre.....	31
Figure II.13 : Ligne de remplissage et sertissage.....	32
Figure II.14 : Ticket flacon du KALIGON®.....	32
Figure II.15 : La mise en étui.....	33
Figure II.16 : Ticket carton du KALIGON®.....	33
Figure II.17 : Stockage de produit fini –SAIDAL.....	33
Figure II.18 : Etui du produit KALIGON® 15%.....	34
Figure II.19 : KALIGON®sirop15%.....	35
Figure II.20 : Structure chimique de saccharose.....	37
Figure II.21 : Structure chimique de méthyle parabène.....	38
Figure II.22 : Structure chimique de méthyle parabène.....	38
Figure II.23 : Structure chimique de l'acide citrique monohydrate.....	39
Figure II.24 : Structure chimique du glycérol.....	39

Figure III.1 : PH-mètre.....	50
Figure III.2 : Densimètre.....	51
Figure III.3 : Schéma du principe d'un spectrophotomètre IR.....	53
Figure III.4 : Photomètre à flamme.....	54
Figure III.5 : Schéma du principe d'une chaîne d'HPLC.....	56
Figure IV.1 : Spectre d'absorption IR du KALIGON®.....	61
Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage.....	62
Figure IV.3 : Chromatogramme HPLC des conservateurs (Standard).....	63
Figure IV.4 : Chromatogramme HPLC des conservateurs (KALIGON®).....	64

Liste des Tableaux

Tableau I.1 : Quelques exemples des Produits du groupe SAIDAL par classes thérapeutiques.....	13
Tableau II.1 : Propriétés chimiques du KALIGON®	36
Tableau II.2 : Rôle des composants du KALIGON®.....	36
Tableau III.1 : Volumes mesurés pour chaque flacon.....	52
Tableau III.2 : Gamme d'étalonnage.....	55
Tableau IV.1 : Résultats de l'aspect	60
Tableau IV.2 : Résultats du Ph.....	60
Tableau IV.3 : Résultats de la densité.....	60
Tableau IV.4 : Résultats de la lecture par photomètre à flamme.....	62
Tableau IV.5 : Détermination des T_R moyen, des surfaces moyennes et des concentrations pour l'essai et le standard dans le Nipagine sodée.....	64
Tableau IV.6 : Détermination des T_R moyen, des surfaces moyennes et des concentrations pour l'essai et le standard dans le Nipasol.....	65

Sommaire

Liste d'abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

Chapitre I : Présentation du groupe SAIDAL

I.1. Groupe SAIDAL.....	04
I.2. Historique du Groupe SAIDAL.....	05
I.3. Organisation du Groupe SAIDAL.....	06
I.3.1. Direction générale du Groupe.....	06
I.3.2. Sites de production.....	06
I.3.3. Centres de distribution.....	08
I.3.4. Filiales et participations.....	09
I.4. Produits du groupe SAIDAL par classes thérapeutiques.....	13
I.5. Présentation du site de production Constantine 2.....	15
I.5.1. Description du site.....	15
I.5.2. Organisation du site.....	15
I.5.3. Type de production.....	16
I.5.4. Formes Pharmaceutiques.....	16
I.5.5. Classes pharmaco-thérapeutiques.....	16
I.5.6. Capacité de production.....	16
I.5.7. Contrôle qualité.....	16
Références bibliographiques.....	18

Chapitre II : Généralités sur les médicaments

II.1. Définition du médicament.....	19
II.2. Composants d'un médicament.....	19
II.2.1. Principe actif	19
II.2.1.1. Origines du principe actif	19
II.2.1.2. Formes de principe actif	20
II.2.2. Excipients	20
II.3. Types des médicaments	20
II.3.1. Médicament princeps	20
II.3.2. Médicament générique	20

II.3.2.1. Types de génériques	21
II.3.2.2. Intérêts d'un médicament générique.....	21
II.3.2.3. Qualité d'un médicament générique	21
II.3.3. Différence entre le princeps et le générique.....	22
II.4. Classification des médicaments.....	22
II.4.1. Classification des médicaments selon les pathologies traitées	22
II.5. Dénomination des médicaments.....	22
II.5.1. Dénomination scientifique ou chimique.....	23
II.5.2. Dénomination commune internationale (DCI).....	23
II.5.3. Dénomination commerciale ou spéciale.....	23
II.6. Formes pharmaceutiques de médicament	23
II.6.1. Formes solides.....	23
II.6.1.1. Poudres orales.....	23
II.6.1.2. Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes.....	23
II.6.1.3. Formes obtenues par traitement des poudres.....	25
II.6.1.4. Capsules molles.....	25
II.6.2. Formes liquides.....	26
II.6.2.1. Forme ampoules buvables.....	26
II.6.2.2. Forme multi doses.....	27
II.6.2.2.1. Liquides pour admission orale.....	27
II.6.2.2.2. Sirops (Objectif de notre thème)	27
II.7. Présentation du KALIGON®.....	35
II.7.1. Définition.....	35
II.7.2. Identification et propriétés chimiques du KALIGON®.....	35
II.7.3. Composition du KALIGON SAIDAL.....	36
II.7.3.1. Présentation du principe actif (gluconate de potassium).....	37
II.7.3.2. Excipients	37
II.7.4. Posologie, mode et voie d'administration du KALIGON®.....	40
II.7.4.1. Posologie.....	40
II.7.4.2. Mode et voie d'administration.....	40
II.7.5. Précautions d'emploi et mises en garde spéciales.....	40
II.7.5.1. Mises en garde spéciales	40
II.7.5.2. Précautions d'emploi.....	41
II.8. Contrôle de qualité des médicaments.....	41

II.8.1. Qualité.....	41
II.8.1.1. Qualité pharmaceutique.....	41
II.8.2. Contrôle Qualité (CQ).....	41
II.8.3. Contrôle physico-chimique.....	41
II.8.4. Contrôle de stabilité.....	42
II.8.4.1. Objectifs des études de stabilité.....	42
II.8.4.2. Conditions pour les quelles des études de stabilité sont exigées.....	43
II.8.5. Assurance qualité.....	43
II.8.6. Références de la qualité d'un médicament.....	44
II.8.6.1. Pharmacopée européenne	44
II.8.6.2. Autorisation de la mise sur marché (AMM).....	44
II.8.6.3. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	45
II.8.7. Lot pharmaceutique	45
Références bibliographiques.....	46

Chapitre III : Matériels et méthodes

Introduction.....	49
III.1. Analyses physico-chimiques du produit fini « KALIGON® ».....	49
III.1.1. Matériels utilisés.....	49
III.1.2. Méthode.....	50
III.1.2.1. Aspect.....	50
III.1.2.2. Potentiel d'hydrogène « pH ».....	50
III.1.2.3. Densité.....	51
III.1.2.4. Volume moyen.....	52
III.1.2.5. Identification du principe actif par spectrophotométrie infrarouge (IR).....	52
III.1.2.6. Dosage.....	53
III.1.2.6.1. Dosage du principe actif par photomètre à flamme.....	53
III.1.2.6.2. Dosage des conservateurs par HPLC.....	56
Références bibliographiques.....	59

Chapitre IV : Résultats et discussion

Introduction	60
IV.1. Résultats d'analyses physico-chimiques du produit fini « KALIGON® ».....	60
IV.1.1. Aspect.....	60
IV.1.2. pH	60

IV.1.3. Densité.....	60
IV.1.4. Volume moyen.....	61
IV.1.5. Identification du principe actif par spectroscopie IR.....	61
IV.1.6. Dosage	62
IV.1.6.1. Dosage du principe actif par photomètre à flamme.....	62
IV.1.6.2. Dosage des conservateurs (Nipagine et Nipasol) par HPLC.....	63
Conclusion.....	66
Conclusion générale.....	67

Annexes

Résumé

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est un secteur où l'on conçoit, développe, fabrique, conditionne et commercialise les produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire. Le principal objectif de l'industrie pharmaceutique est la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication et de contrôle des nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments. Ils sont de plus en plus distribués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. Or, l'un des moyens proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est de contrôler leur qualité avant toute distribution. [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. [2]

Les médicaments risquent des altérations à différents niveaux de la chaîne de fabrication. Ils peuvent être d'ordre physico-chimique, ou microbiologique, d'où le producteur doit suivre tout le processus de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires. [2]

En Algérie, l'industrie pharmaceutique est une branche particulièrement sensible de l'économie. Elle connaît actuellement de profondes évolutions. On considère que le premier fabricant « SAIDAL » a conquis le marché algérien par ses médicaments de différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide). [3]

Durant notre stage dans le groupe pharmaceutique industriel « SAIDAL », « site de production Constantine 2 », nous nous sommes familiarisées avec l'unité de production, de conditionnement, et le laboratoire d'analyse physico-chimique et microbiologique pour fabriquer et contrôler un médicament sous forme de liquide.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de contrôler la qualité d'un médicament (produit fini) sous forme d'un sirop qui est KALIGON® 15 %, afin de déterminer sa conformité avec les normes de la pharmacopée européenne.

Notre travail s'organise autour de quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une présentation de l'industrie pharmaceutique « SAIDAL ».
- Le deuxième chapitre est basé sur : généralités sur les médicaments, présentation du KALIGON® 15 %.
- Le troisième chapitre comprend : Matériels et méthodes.
- Le quatrième chapitre reporte les résultats et discussion.

Et nous terminerons ce travail par une conclusion générale.

Références bibliographiques

- [1] Rafa, A., Taib, K., (2017). *Suivi de fabrication, contrôle physicochimique et microbiologique du médicament générique PRECORTYL® 5mg*, Mémoire de master en Génie Pharmaceutique, Université Akli Mohand Oulhadj. Bouira.
- [2] Abbou, S., (2016). *Etude de Stabilité et Contrôle Qualité sur « Augmentin PPSB 60 ml »*, Mémoire de master en Pharmacologie Moléculaire, Université Abderrahmane Mira. Béjaia.
- [3] Louaar, S., Hadjadj, H., (2021). *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop «SULPUREN® 0,5%» du groupe pharmaceutique SAIDAL – Constantine*, Mémoire de master en Chimie Pharmaceutique, Université de Larbi Ben M'hidi. Oum El Bouaghi.

Chapitre I

Présentation du Groupe

SAIDAL

I.1. Groupe SAIDAL

SAIDAL est le premier laboratoire pharmaceutique producteur de médicaments génériques en Algérie. Fondé en 1982 pour répondre au besoin d'assurer une industrie pharmaceutique locale à même de garantir la disponibilité des médicaments et améliorer l'accès des citoyens aux traitements, SAIDAL est aujourd'hui organisé en groupe industriel spécialisé dans le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain. [1]

SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens. Cotée en bourse depuis 1999, son capital est à 80 % détenu par l'Etat et les 20 % restants sont détenus par des investisseurs institutionnels et des personnes physiques. [1]



Figure I.1: Logo du Groupe SAIDAL

I.2. Historique du Groupe SAIDAL

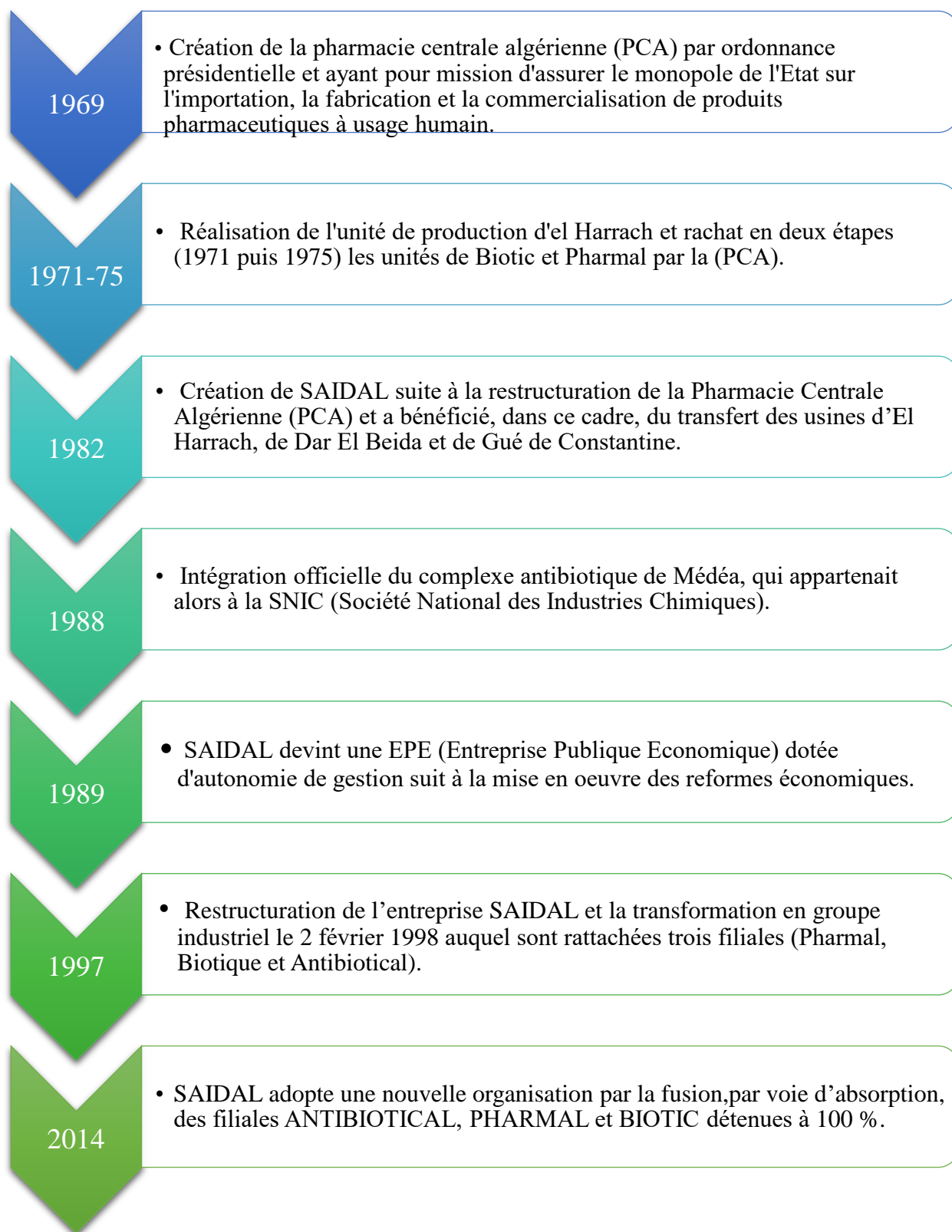


Figure I.2: Historique du Groupe SAIDAL (1969-2014). [2]

I.3. Organisation du Groupe SAIDAL

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation s'articulant autour de :

I.3.1. Direction générale du Groupe [2]

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

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

I.3.2. Sites de production [3]

Le groupe SAIDAL compte 09 sites de production :

✓ ***Site de production de Dar El Beida***

Cette unité produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques: comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommades, gel, crème) suspension buvable, sels, et solution dermique.

✓ ***Site de production de Médéa***

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Le complexe antibiotique de Médéa produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

✓ ***Site de production de Constantine***

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

✓ ***Site de production de Constantine Unité d'Insuline***

Cette unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

✓ ***Site de production Cherchell***

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

✓ ***Site de production Batna***

Il est consacré à la production des suppositoires.

✓ ***Site de production d'Annaba***

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

✓ ***Site de production El Harrach***

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

✓ *Site de production Gué de Constantine GDC*

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

Ce site dispose de quatre ateliers de production :

- ✚ Atelier des suppositoires.
- ✚ Atelier des solutés massifs flacons.
- ✚ Atelier des ampoules buvables.
- ✚ Atelier des gélules et comprimés. [3]

I.3.3. Centres de distribution [4]

Dotés de moyens logistiques forts appréciables et d'un potentiel humain jeune, dynamique et spécialisé, ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national. Ils sont au nombre de 03 :

✓ *Centre de Distribution Centre*

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

✓ *Centre de Distribution Est*

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

✓ *Centre de Distribution Ouest*

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

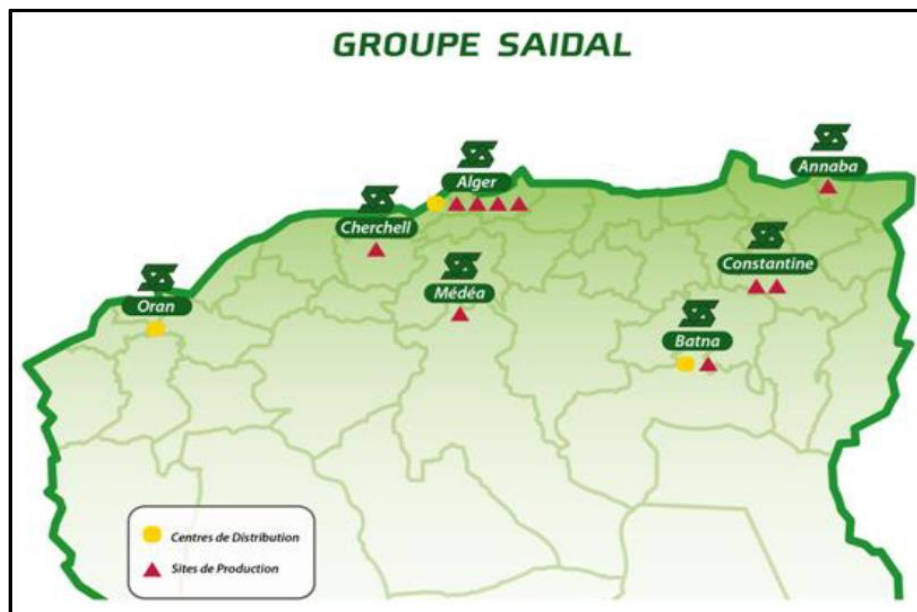


Figure I.3: Centres de distribution et sites de production du groupe SAIDAL

I.3.4. Filiales et participations [2]

✓ *Filiales*

▪ *SOMEDIAL*

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59 %), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45 %) et FINALEP (4,55 %).

L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements :

- ✚ Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
- ✚ Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
- ✚ Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

▪ *IBERAL*

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé :

- ✚ Groupe SAIDAL : 60 %.
- ✚ Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40 %.

IBERAL Spa a pour missions principales de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine.

Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

- ✚ Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),
- ✚ Conditionnement de médicaments (formes solides),

- ✚ Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

✓ **Participations**

- **Sociétés pharmaceutiques en activité**

- ✚ **WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS)**

Créée en 1999 entre le Groupe SAIDAL (30 %) et SANOFI (70 %) pour la fabrication, le façonnage et la commercialisation en Algérie, des spécialités pharmaceutiques à usage humain. L'unité de production W.P.S située dans la zone industrielle d'Oued Smar est entrée en production en décembre 2000. Elle emploie actuellement un effectif de 103 agents et a réalisé en 2012, une production de 24,6 millions d'unités pour un chiffre d'affaires de 1,8 milliards de dinars.

- ✚ **PFIZER SAIDAL MANUFACTURING (PSM)**

Société conjointe créée en 1998 entre le Groupe SAIDAL et PFIZER Pharm-Algérie pour la fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits pharmaceutiques et chimique. Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, l'unité de production P.S.M. est entrée en production en février 2003. Elle emploie actuellement un effectif de 63 agents et a réalisé en 2012, une production de 10 millions d'unités pour un chiffre d'affaires de 3,7 milliards de dinars.

- **Projets pharmaceutiques en réalisation**

- ✚ **SAIDAL-North Africa-Holding Manufacturing-FNI (SNM)**

S.N.M. est le résultat d'un partenariat conclu, en septembre 2012, entre le Groupe SAIDAL (49 %), la Société Koweïtienne North Africa Holdind Company (49 %) et le Fond National de l'investissement (02 %), pour la création d'un centre spécialisé dans le développement, l'industrialisation et la commercialisation de médicaments anticancéreux.

✚ ***TAPHCO (Tassili Pharmaceutical Company)***

Résultat d'un partenariat conclut, en 1999, entre le Groupe SAIDAL (44,51 %), ACDIMA, SPIMACO et JPM pour la fabrication, la commercialisation et l'importation des produits pharmaceutiques : injectables, liquides et collyres. L'unité de production de TAPHCO localisée dans la zone industrielle de Rouïba, devra entrer en production en 2015.

▪ ***Autres participations***

Le Groupe SAIDAL détient aussi des participations dans d'autres sociétés :

✚ ALGERIE CLEARING (Société financière) 6,67 %

✚ NOVER (entreprise de production de verre) 4,46 %

✚ ACDIMA (Arab Company for Drug Industries and Medical Appliances) 0,38 %. [2]

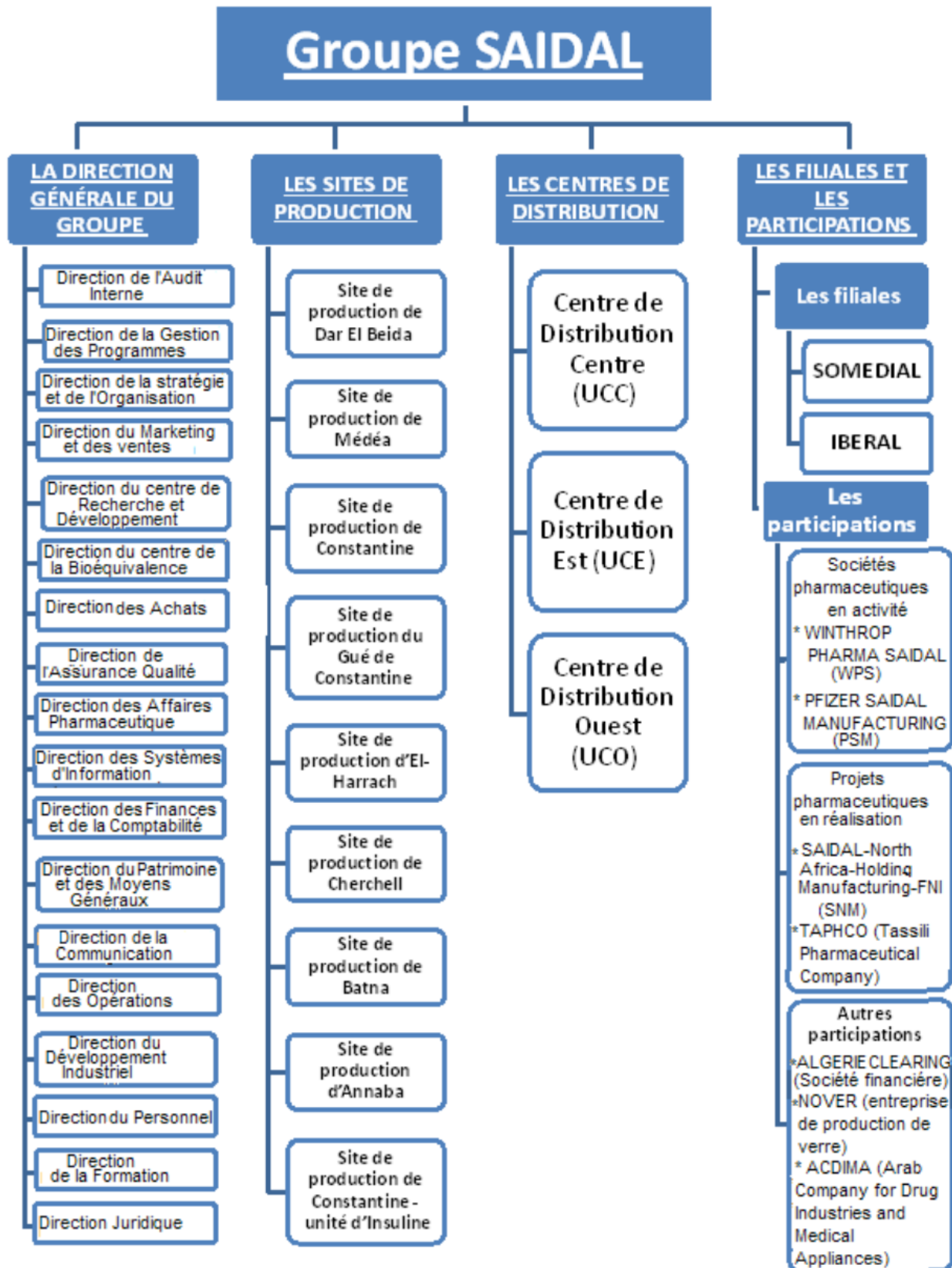


Figure I.4 : Organisation du groupe SAIDAL. [2]

I.4. Produits du groupe SAIDAL par classes thérapeutiques

Tableau I.1 : Quelques exemples des Produits du groupe SAIDAL par classes thérapeutiques. [5]

Classes thérapeutiques	Quelques exemples des produits du groupe SAIDAL		
 <p>Allergologie</p>	 <p>HEPTAGYL®</p>	 <p>HISTAGAN®</p>	 <p>SULAMINE®</p>
 <p>Anesthésiologie</p>	 <p>KIDOCAINE®</p>		
 <p>Antalgiques</p>	 <p>ACEPRAL-L®</p>	 <p>DOLTRAM®</p>	 <p>PARALGAN®</p>
 <p>Anti-inflammatoires</p>	 <p>CLOFENAL®</p>	 <p>DEXASONE®</p>	 <p>NIFLUMATE®ADULTES</p>
 <p>Cardiologie et angéiologie</p>	 <p>ACEPRAL®CARDIO</p>	 <p>INVERTER®</p>	 <p>SARTIX®</p>
 <p>Dermatologie</p>	 <p>MYCOCIDE®</p>	 <p>PHANAZOL®</p>	 <p>PRURAX®</p>
 <p>Gastro-entérologie</p>	 <p>CLOPRAMID®</p>	 <p>MESOPRAL®</p>	 <p>TIMONAL®</p>

	Hématologie et Hémostasie	 COBAMINE®	 FUMACUR®	 ZANITRA®
	Infectiologie	 AMOXYPEN®	 ORAPEN®	 ROVADAL®
	Métabolisme-Nutrition-Diabète	 DIAGUANID®	 KALIGON®	 LAVIDA®
	Neuro psychiatrie	 SULPUREN®	 SULPUREN®	 VALKINE®
	Ophthalmologie	 CLOMYCINE®		
	Pneumologie	 CAMPHOBIOTIC® ENFANTS	 EUPNEX®	 SALBUTAMOL SAIDAL®
	Rhinologie	 RHUMAFED®		
	Rhumatologie	 CLOGEL®	 LATENDRA®	 PRIXAM®
	Stomatologie	 NATRIBIFLUOR®		
	Urologie et Néphrologie	 VIACTAL®	 VIACTAL®	

Suite Tableau I.1 : Quelques exemples des Produits du groupe SAIDAL par classes thérapeutiques. [5]

I.5. Présentation du site de production Constantine 2

I.5.1. Description du site

L'usine pharmaceutique Constantine 2 fait partie des usines du GROUPE SAIDAL, elle est située au niveau de la zone industrielle « PALMA ». Le site s'étend sur une superficie totale de 7500 m².

Il a été créé à partir d'un ancien magasin de stockage ayant appartenu à l'ex entreprise «DIGROMED».

[6]



Figure I.5 : Site de production SAIDAL - Constantine 2.

I.5.2. Organisation du site [6]

- ✓ Directeur d'usine.
- ✓ Directeur du site de production.
- ✓ Direction Technique.
- ✓ Production.
- ✓ Contrôle qualité.
- ✓ Assurance qualité.
- ✓ Maintenance.
- ✓ Approvisionnement.
- ✓ DRH.

I.5.3. Type de production

L'usine pharmaceutique Constantine 2 est spécialisée dans la fabrication de la forme liquide et semi solide à administration par voie orale. [6]

I.5.4. Formes Pharmaceutiques [6]

- ✓ Les sirops.
- ✓ Les solutions buvables.
- ✓ Les gouttes buvables.
- ✓ Les suspensions.

I.5.5. Classes pharmaco-thérapeutiques [6]

- ✓ Allergologie (Antihistaminique).
- ✓ Antalgiques (Antispasmodique).
- ✓ Hématologie et hémostase (Antianémique).
- ✓ Pneumologie (Antitussif).
- ✓ Psychiatrie (Antipsychotique).
- ✓ Infectiologie (Anti infectieux).
- ✓ Métabolisme / nutrition / vitamines.

I.5.6. Capacité de production [6]

- ✓ Capacité installée : 50 millions d'unités vente.
- ✓ Capacité de production : 20 millions d'unités vente (conditionnement primaire et secondaire) en unité (produit fini) :
- ✓ 12000 flacons par heure pour les lignes 2,3 et 4 (nombre de flacon > 1.000.000).
- ✓ 6000 flacons par heure pour la ligne 1 (nombre de flacon < 1.000.000).

02 Lots / jour / suite de préparation / équipe.

02 (lots / jour / équipe) x 5000 litres (taille du lot) x 4 (Nombre de suite de préparation) = 40.000 litres / jour / équipe.

I.5.7. Contrôle qualité [7]

- ✓ *Contrôle physico-chimique*
 - ✚ Prélèvement MP (Matière Première) / AC (Article de Conditionnement) / EP (Eau Purifiée).
 - ✚ Etudes de stabilité.
 - ✚ Contrôle PF (Produit Fini).

- ✚ Gestion des réactifs.
- ✚ Gestion des colonnes.
- ✓ **Contrôle microbiologique**
 - ✚ Contrôle AC.
 - ✚ Contrôle des eaux.
 - ✚ Etudes de stabilité.
 - ✚ Contrôle produit fini.
 - ✚ Gestion des milieux de culture.
- ✓ **Contrôle in process**
 - ✚ Contrôle à la réception MP / AC.
 - ✚ Suivi des conditions T° / HR.
 - ✚ Contrôle en cours de pesée.
 - ✚ Contrôle en cours de fabrication.
 - ✚ Contrôle en cours de CND.
 - ✚ Contrôle de l'impression des étiquettes / vignettes.

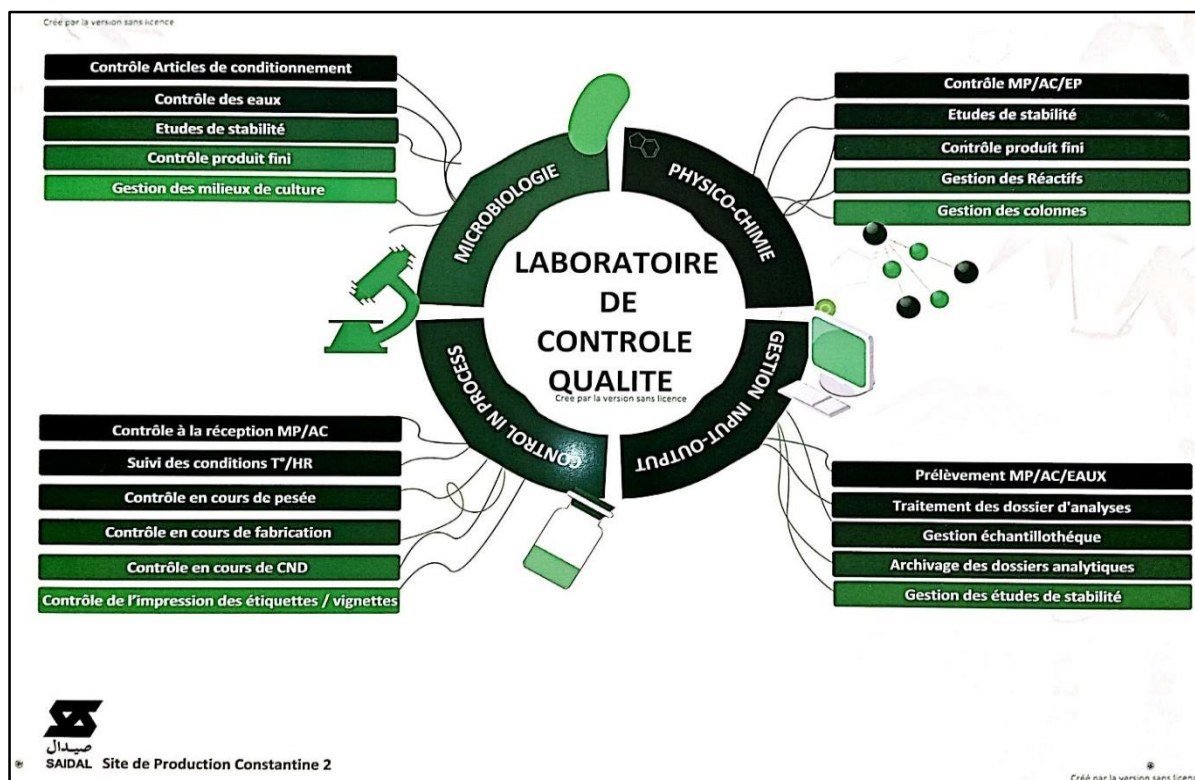


Figure I.6 : Laboratoire de contrôle qualité. [7]

Références bibliographiques

- [1] <https://www.saidalgroup.dz/saidal/>
- [2] Ounissi, A., (2014). *Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments d'entreprise SAIDAL*, Mémoire de Master en Pharmacie Industrielle, Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.
- [3] Merabti, B., (2018). *Fabrication et contrôle de qualité d'un médicament: « Histagan® 2mg »*, Rapport de Soutenance en vue de l'obtention du diplôme de Licence professionnalisant en Génie de la Formulation, Université Akli Mohand Oulhadj. Bouira.
- [4] Alioua, A., Kettouche, A., (2020). *Contrôle de qualité d'un médicament COPARALGAN® (400mg /20mg)*, Mémoire de Master en chimie organique, Université du 20 août 1955. Skikda.
- [5] <https://www.saidalgroup.dz/nos-produits/>
- [6] Direction technique de site de production SAIDAL Constantine 2, (22 Mai 2022). Algérie.
- [7] Laboratoire de contrôle qualité de site de production SAIDAL Constantine 2, (18 Mai 2022). Algérie.

Chapitre II

Généralités sur les médicaments

Introduction

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, il est nécessaire à la santé des personnes, quand celle-ci est altérée. Mais pour que le médicament puisse jouer pleinement son rôle, il faut qu'il parvienne au malade, il doit donc être disponible, conforme aux normes et accessible. [1]

II.1. Définition du médicament

Un médicament est un produit destiné à traiter une affection médicale grâce aux principes actifs qu'il contient. Un médicament peut être administré par voie orale, par injection, par voie rectale, par voie cutanée. Il peut se présenter sous forme de sachet, d'ampoule, de suppositoire, de pommade ou de sirop, entre autres. Le médicament peut être utilisé pour détruire des bactéries, soulager une douleur, diminuer un symptôme ou pour pallier une carence. Certains médicaments nécessitent une prescription médicale pour être délivrés, notamment en raison de leurs effets secondaires, de leur toxicité ou de leurs propriétés addictives. [1]

II.2. Composants d'un médicament

Le médicament est composé de deux substances :

II.2.1. Principe actif

Substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curative ou préventive précis dans l'organisme.

II.2.1.1. Origines du principe actif [1]

✓ *Origines naturelles*

✚ Origine végétale

✚ Origine animale

✚ Origine microbiologique

✚ Origine minérale

✓ *Origine synthétique*

✚ Hémisynthèse

✚ Synthèse totale

✓ *Origine biotechnologique*

II.2.1.2. Formes de principe actif

Principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates...etc. Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité et de biodisponibilité. [2]

II.2.2. Excipients

Sont des produits inertes, sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. Sa fonction est améliorée l'aspect ou le goût d'assure la conservation. [3]

II.2.2.1. Classification des excipients [4]

✓ *Excipients d'origine minérale*

- + Excipients minéraux liquides et semi solides : (Paraffine liquide, vaseline...).
- + Excipients minéraux solides : (Chlorure de sodium purifié « NaCl », sels de calcium...).

✓ *Excipients d'origine organique*

- + Excipients dérivés des alcools : (Ethanol, le glycérol...).
- + Excipients dérivés des esters : (Glycérides, cires...).
- + Excipients dérivés des glucides et macromolécules hydrophiles : (Saccharose, lactose...).

II.3. Types des médicaments

Il existe deux types de médicaments : princeps et génériques.

II.3.1. Médicament princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps » fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique ». [5]

II.3.2. Médicament générique

Selon le Code de la Santé Publique (art. L. 5121.1-5) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a la même composition qualitative en principe actif

(PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique. [6]

II.3.2.1. Types de génériques

✓ Copie-copie

Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique. [6]

✓ Médicaments essentiellement similaires

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [6]

✓ Médicaments assimilables

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [7]

II.3.2.2. Intérêts d'un médicament générique

Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser des substantielles économies à l'assurance maladie.

- ✓ Accessibilité financière pour la population.
- ✓ Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.
- ✓ Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.
- ✓ Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.
- ✓ Création de postes de travail. [6]

II.3.2.3. Qualité d'un médicament générique

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères :

- ✓ La qualité de la matière première.

- ✓ La stabilité du produit.
- ✓ La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre en évidence.

La bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités. [6]

II.3.3. Différence entre le princeps et le générique

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait des économies aux patients et aux organismes de santé publique. [5]

II.4. Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières :

- ✓ Selon leurs origines et leurs compositions ;
- ✓ Selon la forme galénique ;
- ✓ Selon la voie d'administration ;
- ✓ Classes thérapeutiques selon les pathologies traitées. [8]

II.4.1. Classification des médicaments selon les pathologies traitées

- ✓ *Analgsiques (antalgiques)* : Agissant contre la douleur.
- ✓ *Antibiotiques, antimicrobiens* : Ayant une activité bactériostatique.
- ✓ *Anti-inflammatoires* : Agissant contre l'inflammation.
- ✓ *psychotropes* : Pour le traitement des maladies psychiatriques comme la psychose et la dépression. [8]

II.5. Dénomination des médicaments

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination, on peut distinguer :

II.5.1. Dénomination scientifique ou chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament. Mais Souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne. [8]

II.5.2. Dénomination commune internationale (DCI)

C'est le vrai nom du médicament, créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle est commune aux pays du monde entier. Elle permet aux professionnels de santé et aux patients d'identifier un médicament avec clarté et précision, et éviter des effets parfois graves. [8]

II.5.3. Dénomination commerciale ou spéciale

C'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules. [8]

Le nom commercial s'écrit avec un ® (exp : **KALIGON®**).

Exemple : Cas d'Aspirine.

- ✓ **Nom chimique** : Acide acétyle salicylique ;
- ✓ **DCI** : Aspirine ;
- ✓ **Nom commercial** : CATALGINE®, ASPRO®, etc.

II.6. Formes pharmaceutiques de médicament

II.6.1. Formes solides

Principaux avantages : la conservation du principe actif est le meilleur possible dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments. [9]

II.6.1.1. Poudres orales

Ce sont des préparations constituées de particule solides, libres, sèches et +/- fines. Elles peuvent être effervescentes. Elles sont absorbées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau. Boite multi dose où l'on prélève avec une cuillère à café.

Inconvénients : quantité de poudre prélevé varie selon que la cuillère est +/- araser. [9].

II.6.1.2. Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes

Bonne sécurité d'emploi puis que l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise. [9]

a) Sachets

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

[9]



Figure II.1 : Médicament sous forme sachet.

b) Gélules ou capsules dures

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30° C). Formes industrielles très utilisées.

Avantages : fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments. Il est possible de fabriquer des gélules gastro résistantes ou à libération modifiée, elles ne doivent pas être ouvertes.

[9]



Figure II.2 : Médicament sous forme gélules.

II.6.1.3. Formes obtenues par traitement des poudres

a) Comprimés

Formes pharmaceutiques la plus répandue, uniquement industrielle. Ce sont des préparations de consistance solide obtenu en agglomérant par Compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalés, croqué ou dissout dans l'eau.

Avantages : solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés. [9]



Figure II.3 : Médicament sous forme comprimé.

b) Granulés

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation des particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multi dose où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. [9]



Figure II.4 : Médicament sous forme granulés.

II.6.1.4. Capsules molles

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe = gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur. [9]



Figure II.5 : Médicament sous forme capsules molles.

II.6.2. Formes liquides

Les formes pharmaceutiques liquides pour usage orale sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié.

Les liquides pour usage orale sont le plus souvent édulcorés et destinés à être avalés. On distingue d'une part celles qui sont préparés à l'avance, et celles qui sont préparés au moment de l'emploi, d'autre part celles qui sont délivrées en dose unitaires (formes divisées), et celles qui le sont en récipients multi doses (formes à diviser, en gouttes ou cuillères). Elles sont conditionnées en récipients multi doses ou uni doses, et peuvent contenir des conservateurs anti microbiens appropriés, des anti-oxygènes et d'autre substances auxiliaires telles que, des substances épaississantes, des aromatisants, des édulcorants, et des matières colorantes autorisées. [9]

II.6.2.1. Forme ampoules buvables

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune; ampoule injectable : verre incolore). [9]



Figure II.6 : Médicament sous forme ampoules buvables.

II.6.2.2. *Forme multi doses*

II.6.2.2.1. *Liquides pour admission orale*

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. [9]

II.6.2.2.2. *Sirops (Objectif de notre thème)*

Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g/L de sucre. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne.

Se conserve dans une bouteille bien close. (Cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert : 10 ml, cuillère à soupe : 15ml). [9]



Figure II.7 : Médicament sous forme sirop.

✓ *Avantages et inconvénients des sirops*

➤ *Avantages*

- ✚ Formes multi doses homogènes ;
- ✚ Concentration déterminée ;
- ✚ Principes actifs mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés et actifs plus rapidement ;
- ✚ Saveur agréable et bonne acceptabilité, en particulier par les enfants. [10]

➤ *Inconvénients*

- ✚ Altération rapide, car ils sont en solution ;
- ✚ Conditionnement particulier qui peut être encombrant, lourd et fragile ;
- ✚ Précision et exactitude de la dose administrée dépendent du patient ;
- ✚ Déconseillé pour les patients diabétiques. [10]

✓ *Étapes de fabrication d'un sirop*➤ *Réception de la MP et AC*

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des MP (principes actifs, excipients) et des AC (flacons, étuis, étiquettes, notices, cartons, verres, plastiques, bouchons...) expédiés par des différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise (SAIDAL) basée sur un programme annuel établi et transmis par la direction générale, ces derniers (MP et AC) seront pré-stockés dans un zoning respectif et spécifique (instance d'analyse), afin de leur faire subir un contrôle de conformité à savoir contrôles physico-chimiques et microbiologiques, selon des procédures et des exigences adéquates mises en place. Pour se faire des étapes de contrôle devront être respectées et suivies, des échantillons (MP et AC) vont être prélevés et soumis à des analyses afin de décider leurs conformités : [11]

✚ Etiquette jaune (instance d'analyse).

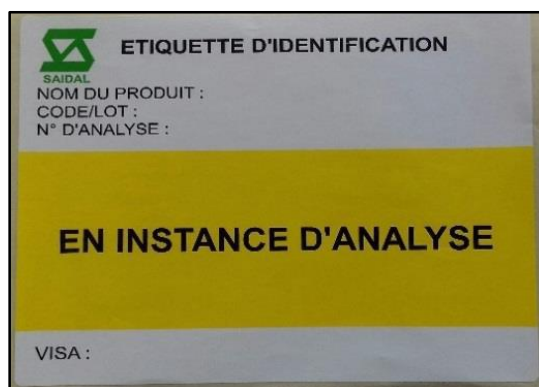


Figure II.8 : Etiquette en instance d'analyse.

✚ Etiquette verte (conforme).



Figure II.9 : Etiquette conforme.

- ✚ Etiquette orange (non conforme).



Figure II.10 : Etiquette non conforme.

➤ *Echantillonnage et contrôle des MP*

- ✚ Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point.
- ✚ Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer.
- ✚ Les matières dangereuses ou hautement toxiques, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies.
- ✚ Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. [11]

➤ *Ordonnancement*

L'ordonnancement est une structure qui coordonne entre l'ensemble des interfaces pour la production d'un sirop. (Les appros, le magasin de stockage, le laboratoire, l'assurance qualité, la maintenance, la production...).

Une fois toutes les conditions réunis, l'ordre de production est délivré (feuille de route) par conséquent la production peut démarrer. [11]

➤ *Production*

✚ *Pesée*

La salle de pesée est la porte d'entrée de la fabrication et un important point de transition pour les matériaux arrivant d'un entrepôt et entrant dans la zone de transformation. La manipulation à ce stade de la procédure est le point crucial pour assurer la fabrication en continu. [12]

La pesée est réalisée dans un local spécifique répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification, ...), et par un professionnel, qui doit porter tout habillement

nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur chaussures...), pour éviter toutes contaminations des matières premières. Lorsque les quantités des MP sont précises :

- Un certificat est rempli par les informations suivantes : « ordre de pesée, salle de pesée, équipement, quantité du produit, N° d'analyse, N° de lot, nom et signature de la personne, date de pesée » ;
- Réception de la MP par le chef d'équipe de production ;
- Entreposer la MP à peser dans des sacs en doubles pour éviter toute contamination avec le milieu extérieure éventuellement la contamination croisée ;
- Peser la MP par un personnel qualifié (BPF) ;
- Etiqueter les sacs ;
- Intervention du C.I.P pour conformité. [12]

Formulation (préparation du mélange)

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

- Mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple).
- Préparation de la solution active (excipient + principe actif) dans la deuxième cuve moins volumineuse (cuve mobile).
- Mélanger les deux solutions dans la première cuve.
- Intervention du C.I.P pour conformité. [11]



Figure II.11 : Cuve de préparation et cuve mobile.

Filtration

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

C'est une opération pharmaceutique permet de purifier les solutions en éliminant toutes les particules solides du mélange, Elle permet également de vérifier la bonne dissolution d'un principe actif en constatant l'absence de particule sur le filtre. En peut aussi utiliser la filtration dans un but inverse c'est-à-dire pour récupérer ce qui reste sur le filtre quand ces substances sont intéressantes ou qu'elles forment un précipité. [12]



Figure II.12 : Filtre.

Conditionnement

• Définition

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. [12]
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. [12]

• Types de conditionnement

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

1. Conditionnement primaire (Remplissage)

Consiste à remplir la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par un robinet qui s'ouvre et se ferme d'une manière automatique selon la dose demandée, une fois les équipements sont réglés et calibrés par les services spécialisés (la maintenance). Pour cela il ne faut pas négliger une étape très importante appelée, soufflage des flacons (par une souffleuse adéquate) en utilisant l'air traité, dont le but est d'éliminer tous résidus de verre, de poussière et tous produits indésirables, capable de contaminer notre médicament. [12]

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



Figure II.13 : Ligne de remplissage et de sertissage.



Figure II.14 : Ticket flacon du KALIGON®.

2. Conditionnement secondaire

Consiste à mettre chaque flacon dans un étui individuel accompagné d'une notice. Les étuis sont conditionnés dans un carton portant le nom du produit, les mentions (N° de lot, date de fabrication et la date de péremption) ainsi que le nom de la société. [11]



Figure II.15 : La mise en étui.



Figure II.16 : Ticket carton du KALIGON®.



Figure II.17 : Stockage de produit fini - SAIDAL.

- **Articles de conditionnement**

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. On distingue ;

1. *Etuis*

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. [11]

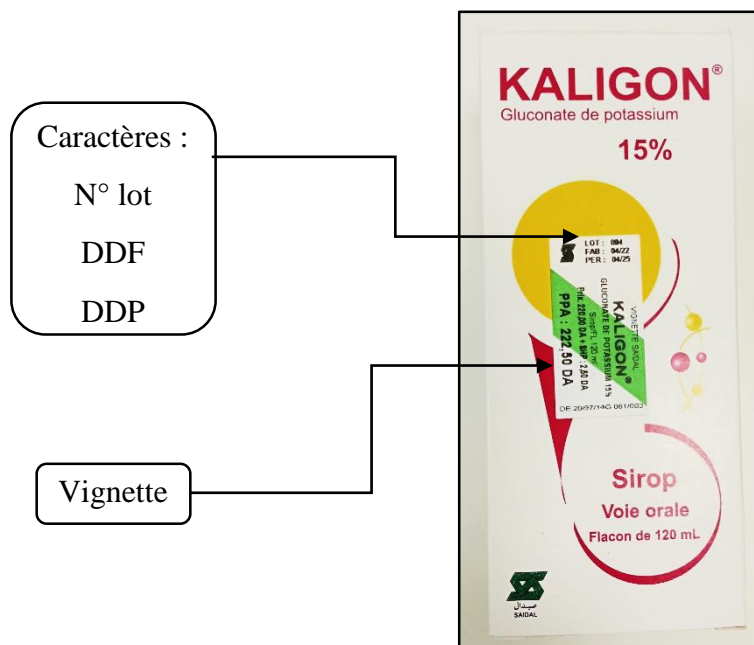


Figure II.18 : Etui du produit KALIGON® 15 %.

2. *Notices*

Document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament. [11]

3. *Dispositifs d'administration*

Dispositifs 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 (exp : seringue pré remplie). [11]

• **Etapas de conditionnement**

Le conditionnement des sirops concerne les étapes suivantes :

- Soufflage des flacons.
- Remplissage.
- Bouchage.
- Sertissage.
- Etiquetage.
- Mise en étui (flacon et notice).

- Vignettage.
- Mise en carton.
- Emballage
- Contrôle de conformité du produit fini.
- Stockage. [11]

II.7. Présentation du KALIGON®

II.7.1. Définition

KALIGON® est un médicament constitué d'un principe actif, qui présente une activité thérapeutique et des excipients inactif du point de vue thérapeutique. [13]

Ce médicament contient du potassium qui est un minéral essentiel pour les cellules du corps, il est naturellement présent dans les aliments et essentiel au fonctionnement normal de votre cœur, de vos muscles et de vos nerfs. [13]

La préparation aqueuse (sirop) de KALIGON® pour administration orale contient 2,5 g de Potassium sous forme de gluconate de potassium dans chaque cuillère à café (5 ml). [14]

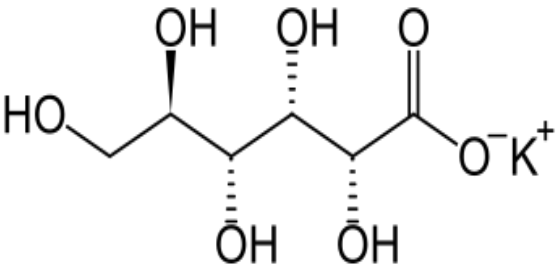


Figure II.19 : KALIGON® sirop à 15 %.

II.7.2. Identification et propriétés chimiques du KALIGON®

Les principales propriétés chimiques du KALIGON® sont classées dans le tableau suivant :

Tableau II.1 : Propriétés chimiques du KALIGON®

 <p style="text-align: center;">Gluconate de potassium</p>	
Identification	
Nom UIPAC	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanoate de potassium
Synonyme	Gluconate potassique
Apparence	Cristaux jaunâtres
Propriétés chimiques	
Formule	C ₆ H ₁₁ KO ₇
Masse molaire	234,2456 ± 0,0078 g / mol C 30,76 %, H 4,73 %, K 16,69 %, O 47,81%

II.7.3. Composition du KALIGON® SAIDAL

Un médicament se compose essentiellement d'un ou plusieurs principes actifs en synergie et d'excipients, l'ensemble étant contenu dans un flacon. [15]

Tableau II.2 : Rôle des composants du KALIGON®.

Composant	Rôle	Forme
Gluconate de Potassium	Principe actif	Poudre blanche
Acide citrique monohydrate	Régulateur de pH	Liquide
Glycérol 99,5 %	Agent de texture	Liquide visqueux
Para-hydroxybenzoate de méthyl sodique	Réglé la densité	Poudre blanche
Para-hydroxybenzoate de propyle	Conservateur	Poudre blanche
Saccharose	Conservateur	Poudre blanche
Arome mirabelle	Aromatisant	Liquide
Arome de framboise	Aromatisant	Liquide

II.7.3.1. Présentation du principe actif (gluconate de potassium)

➤ Caractères

✚ Aspect

Poudre cristalline ou granuleuse blanche ou jaune blanc jaunâtre inodore, stable à l'air et légèrement amer et ses solutions sont légèrement alcalines au papier tournesol. [16]

✚ Solubilité

Il est facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool déshydraté, l'éther, le benzène et le chloroforme. [16]

II.7.3.2. Excipients

Dans un médicament les excipients sont des espèces chimiques qui n'ont pas d'effets thérapeutiques propres, ils sont donc inertes. Par conséquent, en dehors du ou des principes actifs, toutes les espèces chimiques d'un médicament sont des excipients. [17]

Le KALIGON® sirop est composé de plusieurs excipients :

a) Saccharose (Sucre fine)

Le saccharose est un glucide composé d'une molécule de glucose associé à une autre molécule de fructose (Figure II.12), cette molécule est très utilisée comme excipient pour les médicaments et notamment de forme sirop. [18]

Il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 % et pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

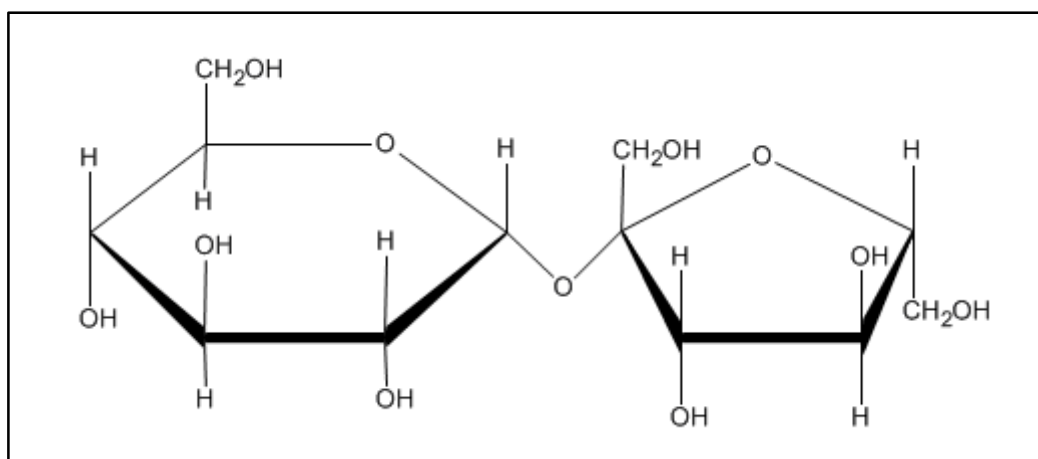


Figure II.20 : Structure chimique de saccharose.

b) Méthyle parabène

Le parahydroxybenzoate de méthyle sodique ou nipagine sodée (E 218) est un conservateur de la famille des parabènes. Il est utilisé dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments, pour ses propriétés antibactériennes et antifongiques. [19]

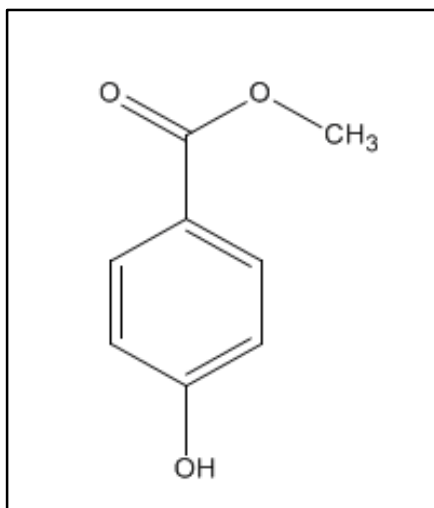


Figure II.21 : Structure chimique de méthyle parabène.

c) Éthyle parabène

L'éthyle de parabène appelé aussi parahydroxybenzoate d'éthyle appartient à la même famille de méthyle de parabène et aux mêmes usages dans l'industrie. [20]

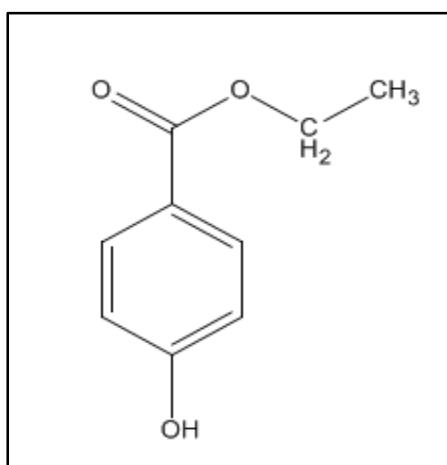


Figure II.22 : Structure chimique de éthyle parabène.

d) Acide citrique monohydrate

L'acide citrique (ou citrate) est une molécule biologique dont le nom provient du citron, dans lequel il est très abondant (95 % de l'acidité du fruit). Il est très utilisé dans l'industrie agroalimentaire comme additif alimentaire. [21]

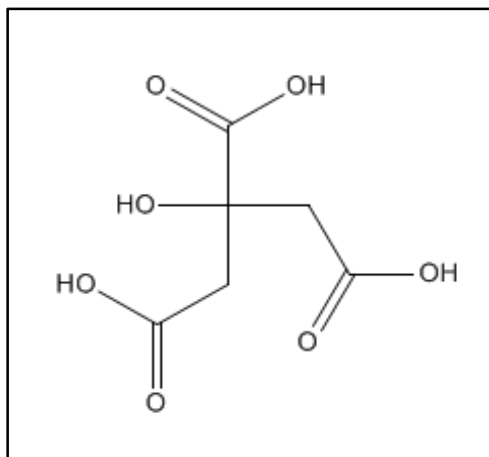


Figure II.23 : Structure chimique de l'acide citrique monohydrate.

e) Glycérol

Le glycérol, ou glycérine, est un composé chimique de formule $\text{HOH}_2\text{C}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$. C'est un liquide incolore, visqueux et inodore au goût sucré, utilisé dans de nombreuses compositions pharmaceutiques. Sa molécule possède trois groupes hydroxyle correspondant à trois fonctions alcool responsables de sa solubilité dans l'eau et de sa nature hygroscopique. Un résidu glycérol constitue l'articulation centrale de tous les lipides de la classe des triglycérides. [22]

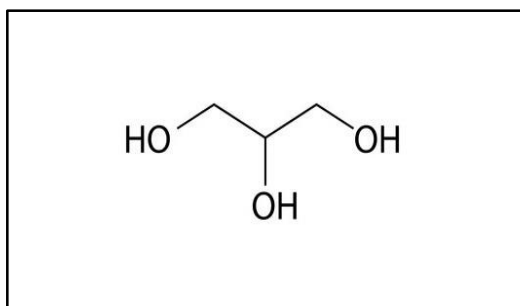


Figure II.24 : Structure chimique du glycérol.

f) Eau purifiée

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 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. [23]

II.7.4. Posologie, mode et voie d'administration du KALIGON®

II.7.4.1 Posologie

La posologie usuelle est variable selon les cas (en fonction du taux de potassium dans le sang avant et pendant le traitement).

Adultes: 2 à 4 cuillères à soupe par jour.

Enfants: selon l'âge 1 à 8 cuillères à café par jour.

En cas de baisse franche du taux de potassium dans le sang, commencer par 5 cuillères à soupe et demie par jour.

II.7.4.2. Mode et voie d'administration

Voie orale

A prendre de préférence à la fin du repas pur ou étendu d'eau.

II.7.5. Précautions d'emploi et mises en garde spéciales

Faites attention avec KALIGON, sirop à 15 % :

II.7.5.1. Mises en garde spéciales

- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient 0,29 ml de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 11,7 mg par dose de 5 ml et 35,1 mg par dose de 15 ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du saccharose .Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase / isomaltase.
- Ce médicament contient 3 ,20 g de saccharose par cuillère à café et 9,6 g de saccharose par cuillère à soupe dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en

sucre ou de diabète.

II.7.5.2. Précautions d'emploi

- ✓ Contrôle du taux de potassium dans le sang avant et pendant le traitement.
- ✓ Utiliser avec prudence chez le sujet âgé en cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

II.8. Contrôle de qualité des médicaments

II.8.1. Qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ». [24]

II.8.1.1. Qualité pharmaceutique

La qualité pharmaceutique est équivalente à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. [25]

II.8.2. Contrôle Qualité (CQ)

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies. [26]

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

Ce contrôle qualité concerne le contrôle physico-chimique et le contrôle microbiologique. [25]

II.8.3. Contrôle physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques.

Physico-chimie consiste à :

- déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...);
- Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification ;
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules...). [27]

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc. [28]

II.8.4. Contrôle de stabilité

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est définie comme suit :

« C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement ». [27]

Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou changent dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Pour cela la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème (par exemple tout changement du taux des impuretés du profil de dissolution) relative à la formulation du produit dans son conditionnement final. [27]

II.8.4.1. Objectifs des études de stabilité

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits. [27]

II.8.4.2. Conditions pour les quelles des études de stabilité sont exigées

- Cas du principe actif
 - principes actifs nouveaux ;
 - principe actif connu, obtenu par un procédé de synthèse nouveau ;
 - modifications des spécifications du conditionnement primaire ;
 - commercialisation sur une nouvelle zone climatique.
- Cas du produit fini
 - Médicament nouveau ;
 - Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition ;
 - Modification du conditionnement primaire ;
 - Changement du site de fabrication ;
 - Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées ;
 - Prolongation de la durée de validité du produit. [27]

II.8.5. Assurance qualité

L'Assurance de la qualité est considérée comme un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont destinés. [28]

Pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, il faut que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé. [28]

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament : [28]

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

- **Matières** : Elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes. [25]

II.8.6. Références de la qualité d'un médicament

II.8.6.1. Pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne (Ph. Eur) est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. [28]

Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité. [28]

On peut définir La pharmacopée comme un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.
- Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.
- Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions : Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. [28]

II.8.6.2. Autorisation de la mise sur marché (AMM)

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux

professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. [28]

II.8.6.3. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [29]

Les BPF représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné. Il existe un texte européen des BPF qui constitue une référence dans les pays de l'Union Européen. [29]

II.8.7. Lot pharmaceutique

Un lot pharmaceutique est défini comme étant une quantité de médicament fabriquée avec les mêmes matières premières, le même mode opératoire, ainsi que les mêmes ressources humaines et techniques. [30]

Afin de distinguer un lot de médicament d'un autre, un numéro de lot lui est attribué. Il en est de même pour toutes les matières premières utilisées. [30]

La notion de lot est indispensable : elle permet d'assurer une traçabilité précise de tous les éléments mis en œuvre pour la fabrication du lot : matières premières, personnels, locaux, équipements. C'est grâce au dossier de lot que cette traçabilité est assurée. [30]

Références bibliographiques

- [1] Louaar, S., Hadjadj, H., (2021). *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop «SULPUREN® 0,5%» du groupe pharmaceutique SAIDAL – Constantine*, Mémoire de master en Chimie Pharmaceutique, Université de Larbi Ben M'hidi. Oum El Bouaghi.
- [2] Raged, H., Guerch, A., (2018). « *Contrôle de qualité physicochimique des formes intermédiaire des comprimés Valsartan / Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication* », Thèse de docteur en pharmacie, Université Saad Dahleb. Blida.
- [3] Mouamine, M., (2018). « *Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique : Le PARALGAN* », Mémoire de master en Génie Pharmaceutique, Université Badji Mokhtar. Annaba.
- [4] Dennis, W D., (2012). Cours de pharmacie « *Etapes d'élaboration d'un médicament : du P.A. au produit fini Place de la pharmacie galénique origines & classification des excipients* » Université Joseph Fourier- Grenoble.
- [5] La Rédaction Médisite, [https:// www.medisite.fr/ d-médicaments-génériques](https://www.medisite.fr/d-médicaments-génériques). 17/02/2015.
- [6] Code de la santé publique - Article L5121 - 1. Code de la santé publique.
- [7] Ouazouaz, M., (2013). *Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain*, Thèse en vue de l'obtention d'un diplôme de doctorat, Université Badji Mokhtar. Annaba.
- [8] Dangoumé, J., cours « *Pharmacologie générale* », Edition 2006, Université Victor Segalen- Bordeaux 2, France.
- [9] Module de pharmacologie « *forme pharmaceutique* », 2006.
- [10] Ouahab, A., cours « *Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale* », Pharmacie galénique, Université de Batna 2.
- [11] Karai, B., Hamoudi, N., (2018). « *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop "ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg "* du groupe pharmaceutique SAIDAL », Mémoire de Master, Université L'arbi Ben M'hidi. Oum El Bouaghi.
- [12] <https://www.tawi.com/fr/industrie/pharmaceutique/le-pesage-en-milieu-pharmaceutique>.
- [13] <http://www.pharmanet-dz.com/m-3366-Kaligon-0-15-sirop-fl-120ml>.
- [14] Notice de médicament du KALIGON 15 %, (2022). Algérie.

- [15] Labayle, D., Talbert, M., Willoquet, G., (2001). Guide Pharmaco. France: Edition Lamare.
- [16] Laboratoire de contrôle qualité de site de production SAIDAL Constantine 2, (18 Mai2022). Algérie.
- [17] Brossard, D., Chaumeil, J. C., Le Hir, A., (2011). Pharmacie galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments. Paris (France): Elsevier Masson.
- [18] Carlin, A., Debrauwer, L., Desprairies, M., Gros, V., Josèphe, M., Patrick, E., Pierre, F., (2010). La chimie et l'alimentation. Paris: EDP Sciences et L'Actualité Chimique.
- [19] André, M. L., (2015). Les additifs alimentaires. Jouvence Maxi-pratiques.
- [20] Denil, M., Lannoye, P., (2001). Dans F. Roche, Guide des additifs alimentaires. Paris: AGEF.
- [21] Multon, J. L., Reynal, B., (2009). Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. Paris: Lavoisier.
- [22] <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Glyc%C3%A9rol>.
- [23] Pharmacopée Européenne, Monographie "Eau purifiée" (01/2009 :0008).
- [24] Rafa, A., Taib, K., (2017). *Suivi de fabrication, contrôle physicochimique et microbiologique du médicament générique PRECORTYL® 5mg*, Mémoire de master en Génie Pharmaceutique, Université Akli Mohand Oulhadj. Bouira.
- [25] Louaar, S., Hadjadj, H., (2021). *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop «SULPUREN® 0,5%» du groupe pharmaceutique SAIDAL – Constantine*, Mémoire de master en Chimie Pharmaceutique, Université de Larbi Ben M'hidi. Oum El Bouaghi.
- [26] Daikh, T., Dafri, F., (2017). *Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la FLUVASTATINE LDM 80 mg*, Mémoire de master professionnalisant en Bioindustrie Analyse et Contrôle, Université Frère Mentouri Constantine 1. Constantine.
- [27] Abbou, S., (2016). *Etude de Stabilité et Contrôle Qualité sur «Augmentin PPSB 60 ml»*, Mémoire de master en Pharmacologie Moléculaire, Université Abderrahmane Mira. Béjaia.
- [28] Karai, B., Hamoudi, NH., (2019). *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop «ENCOFLUIDE Adulte ®180mg» du groupe Pharmaceutique SAIDAL*, Mémoire de master en Chimie pharmaceutique, Université de Larbi Ben M'hidi. Oum El Bouaghi.

- [29] Harrache, Z., Atmane, G., (2017). *Suivi de fabrication et étude comparative en contrôle qualité des comprimés d'un générique et d'un princeps de Sulfaméthoxazole / Triméthopriime 400mg/80mg*, Mémoire de master en Sciences et Génie Pharmaceutique, Université Akli Mohand Oulhadj. Bouira.
- [30] Boussakta, D., Bourourou, S., (2021). *Contrôle de qualité d'un médicament ZANIDIP® 10 mg*, Mémoire de Master en chimie organique, Université du 20 août 1955. Skikda.

Chapitre III

Matériels et Méthodes

Introduction

Le médicament suit un processus extrêmement réglementé où le contrôle qualité et le respect des bonnes pratiques de fabrication sont essentiels. Il doit répondre à des normes de qualité nationales et internationales très strictes, et garantir le respect de l'environnement et de sécurité. [1]

Dans ce qui suit dans ce chapitre nous nous intéressons aux différents matériels et méthodes utilisés afin d'assurer le contrôle de qualité du produit fini « KALIGON® 15 % », en menant plusieurs tests nécessaires par la pharmacopée européenne ; à savoir : les tests correspondants aux analyses physico-chimiques (Aspect, pH, densité, dosage... etc.).

III.1. Analyses physico-chimiques du « KALIGON® » 15 %

Dans cette partie nous avons analysé le principe actif et les agents conservateurs dans le KALIGON® sirop.

III.1.1. Matériels utilisés

➤ Appareillages

Les appareils utilisés dans les analyses physico-chimiques du KALIGON® sont :

- ✓ pH-mètre.
- ✓ Densimètre.
- ✓ Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).
- ✓ Photomètre à flamme.
- ✓ Spectrophotomètre Infrarouge (IR).
- ✓ Balance analytique.
- ✓ Agitateur magnétique.
- ✓ Etuve de séchage.

➤ Verreries

- ✓ 04 Bêchers de 150 ml.
- ✓ 02 Bêchers de 100 ml.
- ✓ 02 Pipettes graduées de 10 ml.
- ✓ 04 Pipettes graduées de 5 ml.
- ✓ 02 Pipettes graduées de 2 ml.
- ✓ 10 Fioles jaugées de 100 ml.
- ✓ 10 Eprouvettes graduées de 150 ml.

➤ **Réactifs**

- ✓ Acétonitrile.
- ✓ Chlorure de potassium.

III.1.2. Méthode

III.1.2.1. Aspect

a) *Principe*

C'est un contrôle visuel, c'est-à-dire un test réalisé à l'œil nu, pour juger la qualité aperçue d'un produit. [2]

Cette analyse a été faite à l'aide d'un contrôle organoleptique qui est essentiel dans le protocole de la caractérisation d'une substance du produit fini.

En effet, si la substance présente des spécifications d'aspect, de goût ou d'odeur non conformes conduirai à la conclusion que le produit présente des impuretés ou peut être le produit ne constitue pas la substance recherchée. [2]

b) *Mode opératoire*

Une quantité de sirop KALIGON® a été prélevée et placée dans un bécher puis on a vérifié son aspect avec l'œil nu sous la lumière directe.

III.1.2.2. Potentiel d'hydrogène « pH »

a) *Principe*

La mesure de pH du produit fini a été effectuée à l'aide d'un pH-mètre.



Figure III.1 : pH-mètre.

b) Mode opératoire

L'électrode du pH-mètre a été rincée à l'aide de l'eau purifiée, après, il a été plongé dans un bécher contenant un échantillon de sirop KALIGON® afin de lire la valeur de pH sur l'écran afficheur du pH-mètre.

c) Norme

D'après la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le pH du KALIGON® à analyser doit être compris entre [5,0 - 6,0].

III.1.2.3. Densité**a) Principe**

La mesure de densité du KALIGON® a été effectuée à l'aide d'un pycnomètre ou un densitomètre électronique, à 25°C.



Figure III.2 : Densimètre.

b) Mode opératoire

A l'aide de l'eau purifiée, l'électrode du densimètre a été rincé, puis ce dernier a été introduit dans un bêcheur contenant un échantillon du sirop afin de permettre la lecture de la valeur de densité sur l'écran afficheur du densimètre.

c) Norme

D'après la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, la densité du produit fini KALIGON® à analyser doit être comprise entre [1,28 g/cm³ - 1,32 g/cm³], à 25° C.

III.1.2.4. Volume moyen*a) Principe*

Dix flacons du KALIGON® 15 % ont été prélevés par hasard du même lot comme échantillons pour déterminer le volume moyen du produit fini.

Le volume de sirop de chaque flacon a été mesuré à l'aide d'une éprouvette graduée bien stérile (tableau III.1), puis nous avons calculé le volume moyen des 10 flacons en utilisant la méthode de calcul ci-dessous.

Tableau III.1 : Volumes mesurés pour chaque flacon.

Flacons	Flacon 1	Flacon 2	Flacon 3	Flacon 4	Flacon 5	Flacon 6	Flacon 7	Flacon 8	Flacon 9	Flacon 10
Volume (ml)	120,1	122,0	121,0	119,5	123,2	120,2	120,5	121,7	120,9	119,4

b) Méthode de calcul

$$V_{\text{moyen}} = \frac{\sum V_n}{n} \text{ (ml)}$$

$$V_{\text{moyen}} = \frac{V_1+V_2+V_3+V_4+V_5+V_6+V_7+V_8+V_9+V_{10}}{10} \text{ (ml)}$$

c) Norme

D'après la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le volume moyen des flacons du produit fini KALIGON® à analyser doit être compris entre [114 ml - 126 ml], (120 ml ± 6 ml).

III.1.2.5. Identification du principe actif par spectroscopie infrarouge (IR)*a) Principe*

Le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge du spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule. Avec un spectromètre, cette absorption du rayonnement infrarouge par le matériau de l'échantillon est mesurée en fonction de la longueur d'onde (sous la forme de nombres d'onde, typiquement de 4000 à 600 cm⁻¹). [3]

Le résultat est un spectre qui donne une "empreinte chimique" distinctive qui peut être utilisée pour visualiser et identifier des échantillons organiques et inorganiques. [3]

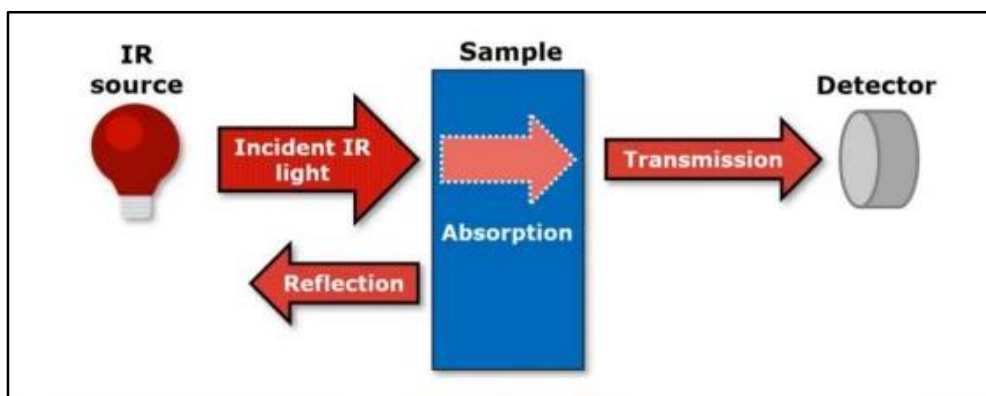


Figure III.3 : Schéma du principe d'un spectrophotomètre IR.

b) Mode opératoire

5 ml de sirop KALIGON® ont été évaporés dans un bain de vapeur jusqu'à dessèchement.

Le résidu a été placé dans le spectrophotomètre infrarouge afin d'obtenir le spectre d'absorption IR du KALIGON®.

c) Norme

Une dispersion d'huile minérale du résidu présente un maximum d'absorption IR dans la région de :
Longueur d'onde : [6,2 μm - 6,25 μm].

Nombre d'onde : [1600 cm^{-1} - 1613 cm^{-1}]

III.1.2.6. Dosage

III.1.2.6.1. Dosage du principe actif par photomètre à flamme

a) Principe

Le dosage du principe actif gluconate de potassium dans le produit fini KALIGON® a été faite par le photomètre à flamme. (Figure III.4).



Figure III.4 : Photomètre à flamme.

La photométrie d'émission atomique mesure l'émission d'un rayonnement électromagnétique UV ou visible due à la désexcitation d'atomes qui ont été excités par l'énergie apportée par une flamme. Les flammes utilisées en pratique permettent l'émission par les atomes des séries des alcalins, de quelques alcalino-terreux et de quelques autres métaux (Na, K, Li, Ba ...). La mesure quantitative de l'émission permet de faire des dosages. [4]

Par la flamme, dont la température est élevée, l'objectif est de réaliser la combustion des molécules, organiques et la vaporisation de la matrice de l'échantillon à analyser ainsi que la dissociation des composés dans lequel l'élément à doser est engagé. L'élément à doser passe sous forme de vapeur atomique. Sous l'effet des températures élevées, certains atomes sont excités et voient leurs électrons passera des niveaux d'énergie supérieurs. Les niveaux excités sont instables et le retour au niveau fondamental d'énergie minimale conduit à une libération d'énergie sous forme d'un rayonnement électromagnétique de longueur d'onde caractéristique de l'atome qui se désexcite. C'est la mesure de l'émission à une longueur d'onde caractéristique de l'atome à mesurer qui fonde la photométrie d'émission atomique de flamme (FEP). [4]

b) Mode opératoire

➤ Solution mère

- Une prise d'essai de 1,9 g pesée de chlorure de potassium a été introduite dans une fiole de 100 ml, préalablement desséchée à 100° C.
- Cette dernière a été dissous dans de l'eau distillée jusqu'à atteindre le volume requis (100 ml).

Tableau III.2 : Gamme d'étalonnage

N°	Volume prélevé de la solution mère (ml)	Eau distillée (ml)	Teneur en potassium obtenu (g/100 ml)
1	4	96	0,40
2	4,5	95,5	0,45
3	5	95	0,50
4	5,5	94,5	0,55
5	6	94	0,60

➤ **Solution examinée**

- 2 ml du KALIGON® sirop à 15 % ont été introduit dans une fiole de 100 ml, après on a complété avec de l'eau distillée jusqu'à 100 ml.
- Cette solution a été analysée par le photomètre à flamme afin de déterminer la teneur en potassium et mesurer la gamme d'étalonnage.

c) *Méthode de calcul*

✓ **Dosage de l'ion potassium**

$$D_p = n \times 5$$

D_p : Dosage du potassium, exprimé en « g/100 ml ».

n : Concentration de l'ion potassium dans le sirop (déterminée à partir de la courbe d'étalonnage), exprimée en « mg/ml ».

✓ **Dosage du gluconate de potassium**

$$D_g = D_p \times 6$$

D_g : Dosage du gluconate de potassium, exprimé en « g/100 ml ».

d) *Norme*

D'après la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, le dosage du principe actif du KALIGON® à analyser doit être compris entre :

$$2,375 \text{ g/100 ml} \leq D_p \leq 2,625 \text{ g/100 ml.}$$

$$14,25 \text{ g/100 ml} \leq D_g \leq 15,75 \text{ g/100 ml.}$$

III.1.2.6.2. Dosage des conservateurs (Nipagine et Nipasol) par HPLC

La méthode utilisée pour le dosage des conservateurs « parahydroxybenzoate de méthyle sodique (Nipagine) et parahydroxybenzoate de propyle (Nipasol) » est la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

a) Principe

Les composés à séparer (soluté) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers du système chromatographique.

Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie la colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. [5]

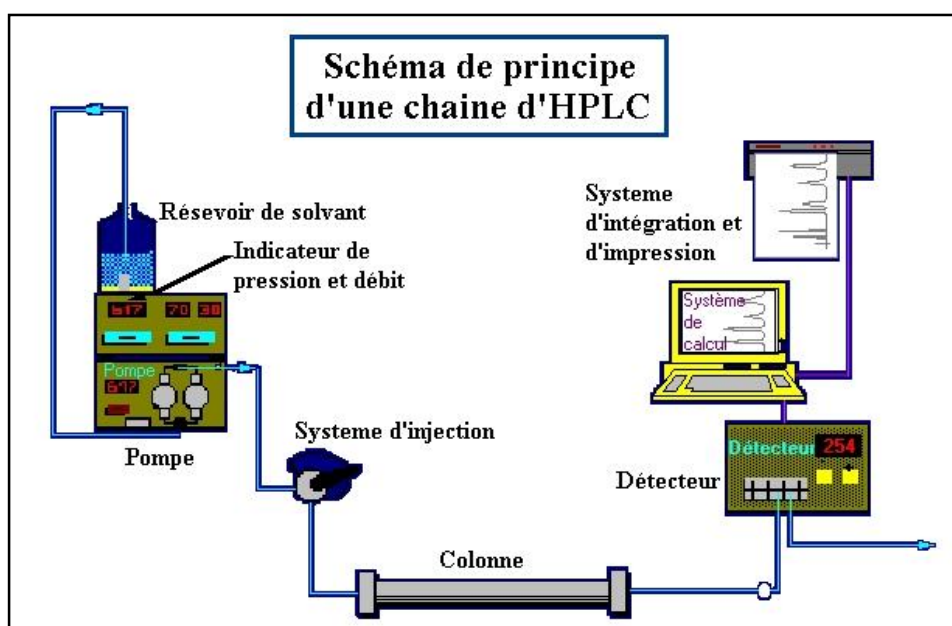


Figure III.5 : Schéma du principe d'une chaîne d'HPLC.

b) Mode opératoire

➤ Conditions chromatographiques

- ✓ Régime isocratique.
- ✓ Phase mobile : [Acétonitrile / Eau] : (40/60).

- ✓ Colonne Octadecylsilylé (C18) pour chromatographie d'une longueur de (25 cm x 4,6 mm x 5 µm).
- ✓ Débit : 1,0 ml/min.
- ✓ Longueur d'onde : $\lambda = 256$ nm.
- ✓ Volume d'injection : 20 µl.
- ✓ Température de la colonne : ambiante.

➤ **Préparation de la solution standard**

- ✓ Dans une fiole de 100 ml, on a introduit une quantité exactement pesée de 100 mg du Nipagine sodé et 20 mg du Nipasol. Ce mélange a été dissout sous agitation dans 50 ml de la phase mobile, après nous avons complété jusqu'à 100 avec le même solvant.
- ✓ 2 ml de la solution obtenue a été transférée dans une fiole de 100 ml puis nous avons complété en utilisant le même solvant avec agitation jusqu'à atteindre le volume requis.

➤ **Préparation de la solution à examiner**

2 ml du KALIGON® sirop à 15 % ont été introduit et dissous dans une fiole de 100 ml avec 50 ml de la phase mobile avec agitation. Après on a compléter avec le même solvant jusqu'à 100 ml.

- Les solutions à essais peuvent être injectées jusqu'à un maximum de 25 min à compter du moment de préparation.

c) Méthode de calcul

$$T = \frac{S_{ex}}{S_{std}} \times \frac{P_{std}}{Dil_{std}} \times \frac{Dil_{ex}}{V_{ex}} \times t$$

T : Teneur du conservateur, en « g/100 ml ».

S_{ex} : Surface du pic du conservateur dans la solution à examiner.

S_{std} : Surface du pic du conservateur dans la solution standard.

P_{std} : Prise d'essai du conservateur en « g ».

Dil_{std} : Dilution de la solution standard en « ml ».

Dil_{ex} : Dilution de la solution à examiner en « ml ».

V_{ex} : Volume prélevé du sirop dans la solution à examiner en « ml ».

T : Titre du conservateur, exprimé en pourcentage.

d) Norme

- ✓ Nipagine sodé : 0,090 g/100 ml à 0,110 g/100 ml.
- ✓ Nipasol : 0,018 g/100 ml à 0,022 g/100 ml.

Références bibliographiques

- [1] Benzahi, M., Klaai, ZM., (2018). *Analyse physicochimique et microbiologique de Salbutamol*, Mémoire de master en Bio-industrie Analyse et Contrôle, Université Frères Mentouri Constantine 1. Constantine.
- [2] Boussakta, D., Bourourou, S., (2021). *Contrôle de qualité d'un médicament ZANIDIP® 10 mg*, Mémoire de Master en chimie organique, Université du 20 août 1955. Skikda.
- [3] <https://www.bruker.com/fr/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html>
- [4] http://fdanieau.free.fr/cours/bts/A1/biochimie/TP/PhotometrieEmissionAtomiqueFlamme_T P8.pdf
- [5] Alioua, A., Kettouche, A., (2020). *Contrôle de qualité d'un médicament COPARALGAN® (400mg /20mg)*, Mémoire de Master en chimie organique, Université du 20 août 1955. Skikda.

Chapitre IV

Résultats et discussion

Introduction

Dans ce chapitre nous avons présenté tous les résultats des différentes analyses physico-chimiques effectuées sur le sirop « KALIGON® » 15 %.

L'objectif de ces analyses est de comparer les résultats avec les normes et de s'assurer qu'elles sont conformes à celles-ci.

IV.1. Résultats d'analyses physico-chimiques du « KALIGON® »

IV.1.1. Aspect

Tableau IV.1 : Résultats de l'aspect.

Forme	Couleur	Odeur	Goût	Conformité
Liquide	Limpide (légèrement jaunâtre)	Framboise	Framboise	Conforme

➤ *Interprétation*

Après une analyse visuelle du KALIGON®, on constate que l'échantillon a les critères de couleur, d'odeur et forme identique. Cet aspect est conforme aux normes exigées.

IV.1.2. Potentiel d'hydrogène « pH »

Les résultats d'analyses de potentiel d'hydrogène obtenus par pH-mètre sont résumés dans le tableau IV.2

Tableau IV.2 : Résultats du pH du KALIGON® 15 %.

Mesure	Résultat	Norme	Conformité
pH	5,67	5,0 à 6,0	Conforme

➤ *Interprétation*

D'après les résultats obtenus, on conclut que le pH mesuré est identique avec les normes.

IV.1.3. Densité

Les résultats obtenus à l'aide d'un densitomètre électronique, à 25° C sont résumés dans le tableau IV.3

Tableau IV.3 : Résultats obtenus de la densité du KALIGON® 15 %.

Mesure	Résultat	Norme	Conformité
Densité (g/cm ³)	1,3097	1,28 à 1,32	Conforme

➤ *Interprétation*

D'après les résultats obtenus on constate que la densité du sirop KALIGON® 15 % est conforme aux normes exigées.

IV.1.4. Volume moyen

$$V_{\text{moyen}} = \frac{\sum V_n}{n}$$

$$V_{\text{moyen}} = \frac{120,1+122,0+121,0+119,5+123,2+120,2+120,5+121,7+120,9+119,4}{10}$$

$$V_{\text{moyen}} = 120,8 \text{ ml}$$

➤ *Interprétation*

Selon ces résultats obtenus, on conclut que le volume moyen calculé répond aux normes.

IV.1.5. Identification du principe actif par spectroscopie IR

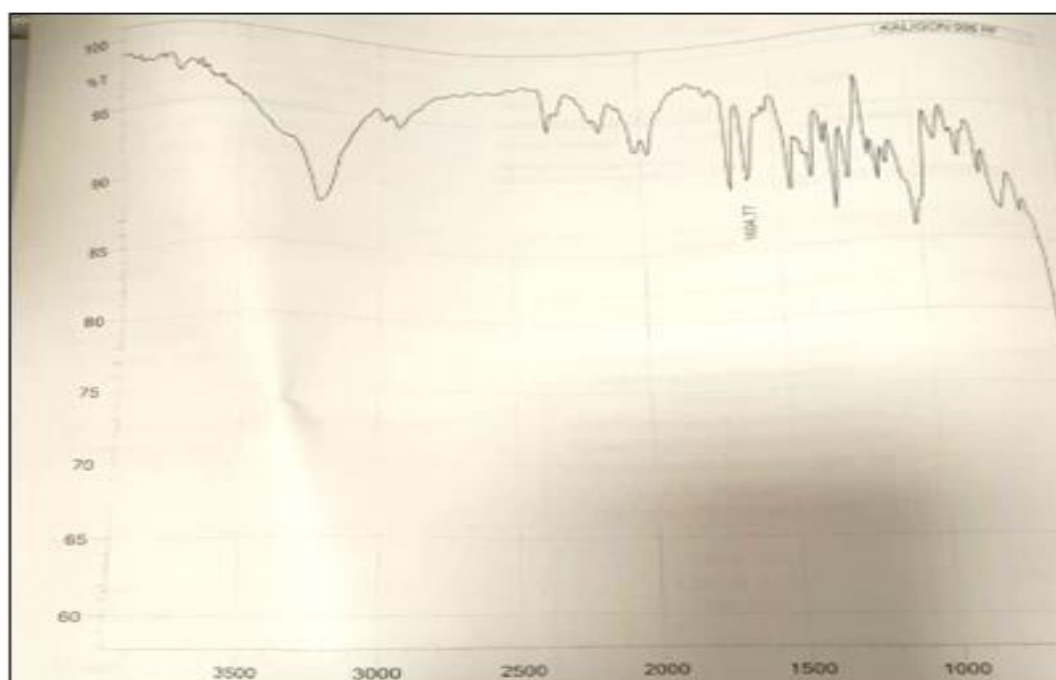


Figure IV.1 : Spectre d'absorption IR du KALIGON® 15 %.

➤ *Interprétation*

L'analyse du spectre IR du KALIGON® 15 % (Gluconate de potassium) donne des bandes de vibration correspond aux groupes suivants :

Le groupe (C=O) entre 1600 cm^{-1} et 1650 cm^{-1} . La fonction alcool (O-H) une bande faible vers 3400 cm^{-1} , ainsi que une bande de vibration absorbé entre 1470 cm^{-1} et 1500 cm^{-1} attribuable au groupement (C-C).

Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le principe actif ce qui prouve que le principe actif gluconate de potassium est pur et conforme aux normes.

IV.1.6. Dosage

IV.1.6.1. Dosage du principe actif par photomètre à flamme

Tableau IV.4 : Résultats obtenus par photomètre à flamme.

Teneur de l'ion potassium (g/100 ml)	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60
Lecture	107	155	191	231	265

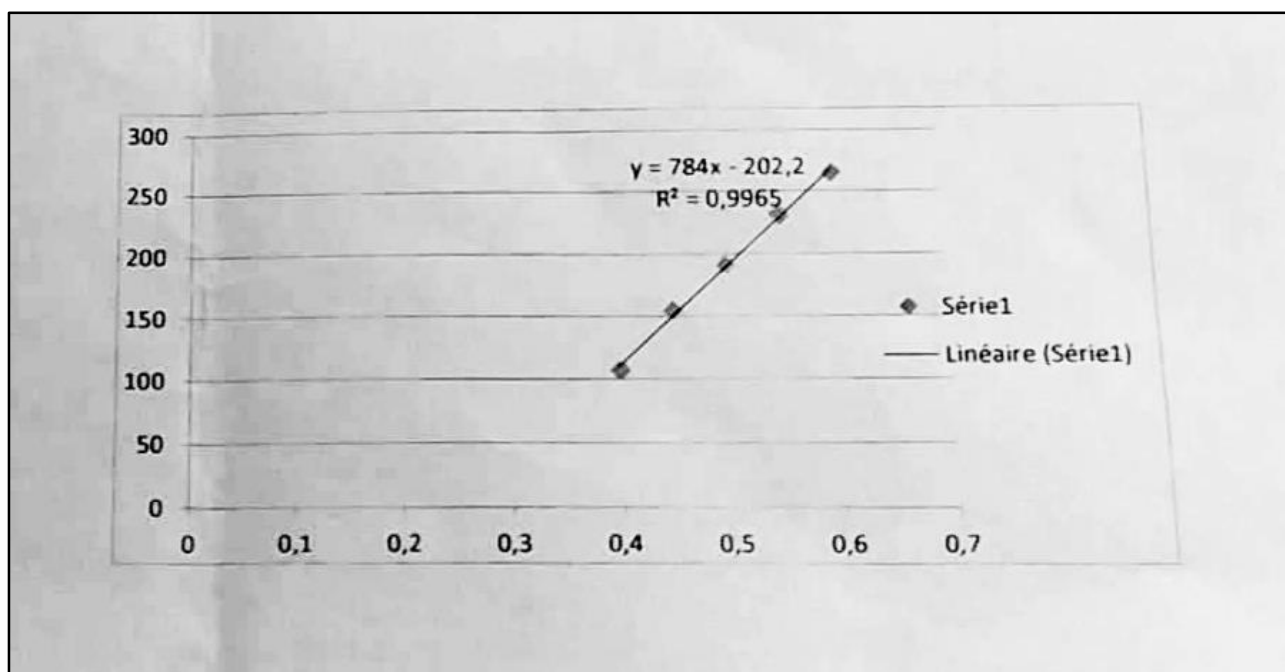


Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage.

La concentration de l'ion potassium a été déterminée à partir de la courbe d'étalonnage :

$$n = x = 0,482\text{ g/100 ml}$$

- Dosage de l'ion potassium

$$D_p = n \times 5 = 0,482 \times 5$$

$$D_p = 2,410 \text{ g/100 ml}$$

- Dosage du gluconate de potassium

$$D_g = D_p \times 6 = 2,410 \times 6$$

$$D_g = 14,460 \text{ g/100 ml}$$

➤ *Interprétation*

On constate que ce résultat est identique avec les normes.

IV.1.6.2. Dosage des conservateurs (Nipagine et Nipasol) par HPLC

Ce contrôle consiste à doser les conservateurs présentent dans chaque flacon de KALIGON® 15 %, les figures (Figure IV.3 et Figure IV.4) présentent les chromatogrammes obtenus après injection de la solution standard et KALIGON® 15 %.

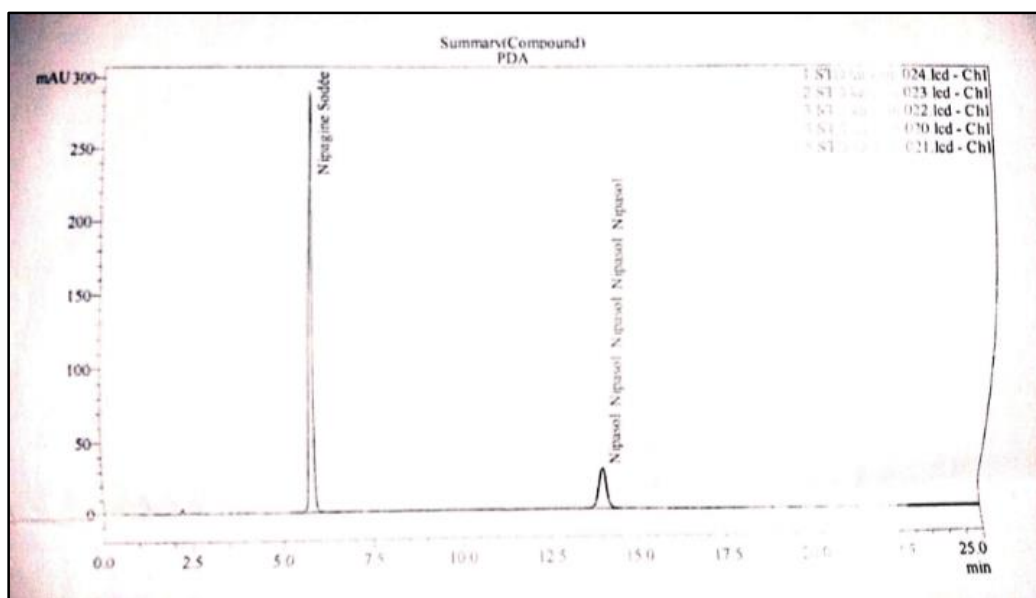


Figure IV.3 : Chromatogramme HPLC des conservateurs (Standard).

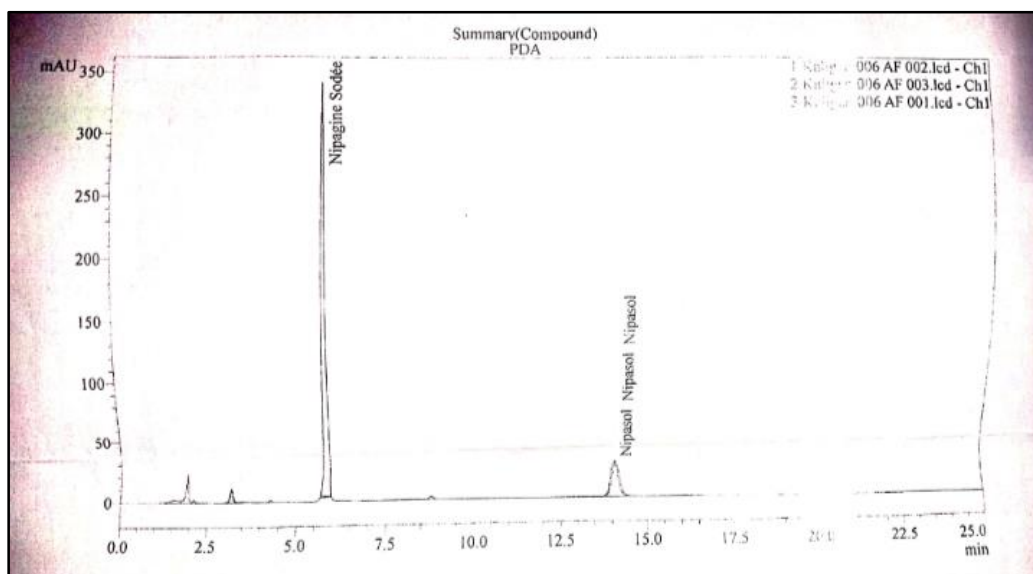


Figure IV.4 : Chromatogramme HPLC des conservateurs (KALIGON®) 15 %.

➤ **Interprétation**

L'analyse des chromatogrammes obtenus montre que la solution standard et la solution sirop ont le même temps de rétention, en outre, le chromatogramme de sirop ne montre aucun autre pic ce qui confirme que la pureté des conservateurs dans le produit fini le sirop (KALIGON® 15 %) est 100 %.

❖ **Analyse quantitative**

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) lors du dosage des conservateurs par HPLC sont rassemblés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau IV.5 : Détermination des T_R moyen, des surfaces moyennes et des concentrations pour l'essai et le standard dans le Nipagine sodée.

Répétabilité	Hauteur	Temps de rétention T_R (min)	Surface	Concentration (g/100 ml)
Standard : 01	287064	5,762	1874768	0,09660
Standard : 02	289124	5,757	1878468	0,09660
Standard : 03	288638	5,755	1880499	0,09660
Standard : 04	290175	5,747	1880211	0,09660
Standard : 05	290589	5,751	1883205	0,09660
Average	289118	5,754	1879430	0,09660
Kaligon PF 006 : 01	337528	5,781	2127767	0,10964
Kaligon PF 006 : 02	337008	5,789	2137915	0,11016
Kaligon PF 006 : 03	339579	5,776	2152258	0,11090
Average	338038	5,782	2139314	0,11023

Tableau IV.6 : Détermination des T_R moyen, des surfaces moyennes et des concentrations pour l'essai et le standard dans le Nipasol.

Répétabilité	Hauteur	Temps de rétention T_R (min)	Surface	Concentration (g /100 ml)
Standard : 01	28907	14,026	447989	0,02080
Standard : 02	29004	14,011	448628	0,02080
Standard : 03	29055	14,004	449277	0,02080
Standard : 04	29273	13,978	450260	0,02080
Standard : 05	29197	13,989	449624	0,02080
Average	29087	14,002	449156	0,02080
Kaligon PF 006 : 01	28411	14,101	443662	0,02060
Kaligon PF 006 : 02	28270	14,131	443190	0,02058
Kaligon PF 006 : 03	28598	14,071	443531	0,02059
Average	28426	14,101	443461	0,02059

Calculs :

La teneur en conservateurs du KALIGON® sirop exprimée en « g /100 ml » est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{S_{ex}}{S_{std}} \times \frac{P_{std}}{Dil_{std}} \times \frac{Dil_{ex}}{V_{ex}} \times t$$

✓ Cas de Nipagine

S_{ex} : 2139314

S_{std} : 1879430

P_{std} : 0,09918 g

Dil_{std} : 2ml du standard dans 100ml du solvant.

Dil_{ex} : 2 ml du KALIGON® dans 100ml du solvant.

V_{ex} : 2 ml.

t : 99,02 %.

$$T = \frac{2139314}{1879430} \times \frac{0,09918}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{100}{2} \times 99,02 \times \frac{(100-2,18)}{100}$$

$$T = 0,109 \text{ g /100 ml}$$

✓ **Cas de Nipasol****S_{ex}** : 443461**S_{std}** : 449156**P_{std}** : 0,02092 g**Dil_{std}** : 2 ml du standard dans 100 ml du solvant.**Dil_{ex}** : 2 ml du KALIGON® dans 100 ml du solvant.**V_{ex}** : 2 ml.**t** : 99,84 %.

$$T = \frac{443461}{449156} \times \frac{0,02092}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{100}{2} \times 99,84 \times \frac{(100-0,14)}{100}$$

$T = 0,020 \text{ g /100 ml}$

➤ **Interprétation**

Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition, la teneur des conservateurs obtenue de l'échantillon est bien conforme aux normes exigées.

Conclusion :

Tous les résultats obtenus de ces tests physico-chimiques sont dans les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème}, donc permettant de conclure que le médicament KALIGON® 15% est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Conclusion générale

La maîtrise des risques de la qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises quel que soit leur secteur d'activité. Lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique cela revêt une plus grande importance dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament ce qui est par conséquent toujours un élément essentiel dans le domaine de la santé publique.


Le stage de fin d'études que nous avons effectué au niveau de "site de production « SAIDAL » Constantine 2" nous a permis de découvrir et d'apprendre des bonnes connaissances dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Dans ce travail, nous avons effectué différentes analyses physico-chimiques réalisées au niveau du laboratoire de site de production SAIDAL Constantine 2 afin de contrôler la qualité du « KALIGON® 15 % ».

Tous les résultats des contrôles effectués sur le sirop « KALIGON® 15 % » ont montré une conformité aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

On conclut à partir de notre étude que le médicament « KALIGON® 15 % » est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Annexes

KALIGON®  **15%**

Gluconate de Potassium **Sirop**

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.
 • Lisez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
 • Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre pharmacien.
 • Si les symptômes s'aggravent ou persistent, consultez un médecin.
 • Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Forme et présentation : Sirop à 15% / Racons de 120 ml.

Composition

Potassium (KCl)	par 100 ml
(dose forme de gluconate de potassium)	2,5 g
5 ml, une cuillère à café de sirop correspond à 125 mg d'ion de potassium, soit environ 3,2 mmoles de potassium.	15,00g
15 ml (une cuillère à soupe de sirop correspond à 375 mg d'ion de potassium, soit environ 9,6 mmoles de potassium).	150,00g

Excipients :
 Acide citrique monohydraté, parahydroxybenzoates de méthyle sodé et de propyle, arôme mirabelle (paragénéral, aromatisants, substances aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, saveur alcool, arôme framboise (complexes aromatisants naturels, substances aromatisantes de synthèse, substances aromatisantes naturelles, sucre glycérol, eau, alcool éthylique, saccharose ultrafin, eau purifiée).

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoates de méthyle sodé et de propyle, alcool éthylique, saccharose.

1 - QU'EST-CE QUE KALIGON®, sirop à 15% ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE
 Supplémentation potassique.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES
 Ce médicament est un apaisé de potassium.
 Il est prescrit dans les déficits en potassium (hypokaliémie), en particulier lors de la prise de certains traitements :
 - Prise d'un traitement qui favorise la production d'urine (diurétiques hypokaliémiques).
 - De dérivés de la cortisone (généralistes).
 - De certains laxatifs (médicaments contre la constipation).

2 - QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE KALIGON®, sirop à 15% ?

CONTRE-INDICATIONS
 Ne prenez jamais KALIGON®, sirop à 15% dans les cas suivants :
 - Allergie connue à la substance active ou à l'un des composants de ce médicament.
 • Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez le avant de prendre ce médicament.
 - Excès de potassium dans le sang ou toute situation pouvant entraîner un excès de potassium dans le sang, en particulier :
 - Certaines maladies des reins.
 - Certaines maladies des glandes endocrines (syndrome d'Addison).
 - Diabète non contrôlé.
 - Traitement concomitant par certains diurétiques qui favorisent la production d'urine et qui augmentent le taux de potassium dans le sang.
En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

PRECAUTIONS D'EMPLOI - MISES EN GARDE SPECIALES
 Faites attention avec « KALIGON®, sirop à 15% » :

Mises en garde spéciales :
 • Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
 • Ce médicament contient 0,26 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 11,7 mg par dose de 5 ml et 25,1 mg par dose de 15 ml. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les alcooliques chroniques ou les épileptiques.
 • Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose / isomaltase.
 • Ce médicament contient 3,20 g de saccharose par cuillère à café et 9,6 g de saccharose par cuillère à soupe dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
 • Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

3 - COMMENT PRENDRE KALIGON®, sirop à 15% ?

POSOLOGIE, MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Posologie
 La posologie usuelle est variable selon les cas (en fonction du taux de potassium dans le sang avant et pendant le traitement).
 Adultes : 2 à 4 cuillères à soupe par jour.
 Enfants : selon l'âge 1 à 3 cuillères à café par jour.
 En cas de baisse franche du taux de potassium dans le sang, commencer par 5 cuillères à soupe et diminue par jour.

Mode et voie d'administration
 Voie orale.
 A prendre de préférence à la fin du repas pur ou étendu d'eau.

SURDOSAGE
 Si vous avez pris plus de KALIGON®, sirop à 15% que vous n'avez dû : Informez dès que possible votre médecin.

4 - QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
 Comme tous les médicaments KALIGON®, sirop à 15% est susceptible d'avoir des effets indésirables, ceux qui sont le moins fréquents sont les suivants :
 - Excès de potassium dans le sang (avec risque de mort subite) ; celle-ci est à prévenir par le contrôle du taux de potassium dans le sang.
 - Irritation gastro-intestinale ou digestive.
Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité ou gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5 - COMMENT CONSERVER KALIGON®, sirop à 15% ?
 Pour hors de la portée des enfants.

DATE DE PEREMPTION
 Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

CONDITIONS DE CONSERVATION
 Pas de précautions particulières de conservation.

6 - INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES
 Médicament non soumis à prescription médicale.
 Numéro de la déclaration d'enregistrement : 2019/714G 061/003.
 Date de rédaction de la notice : Février 2017.
 Détenteur de la déclaration d'enregistrement : EPF Groupe Industriel SAIDAL/SPA.
 Nom et adresse du fabricant et du conditionneur : Site de production de Constantine 2 - Zone industrielle 24 février 1956, Constantine, Wilaya de Constantine - Algérie.

Annexe 1 : Notice du KALIGON® 15 %.

VIGNETTE SAIDAL

KALIGON®

GLUCONATE DE POTASSIUM 15%

Sirop/FL : 120 ml

Prix : 220,00 DA + SHP : 2,50 DA

PPA : 222,50 DA

006 05/22 05/25

LOT FAB PER

DE:20/97/14G 061/003

Annexe 2 : Vignette du KALIGON® 15 %.



Annexe 3 : Spectrophotomètre IR.



Annexe 4 : Appareillage de l'HPLC.

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 ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de contrôles de la qualité portant sur toute la chaîne de production.

L'objectif de cette étude est le contrôle physico-chimique de médicament KALIGON® sirop à 15 % produit par le site de production SAIDAL Constantine 2, et ce dans le but d'établir la conformité de produit fini avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Différentes analyses de contrôle physico-chimiques ont été réalisées au niveau du laboratoire de contrôle qualité de site de production SAIDAL Constantine 2 : aspect, pH, densité, volume moyen, identification du principe actif par IR, dosage du principe actif par photomètre à flamme et dosage des conservateurs par HPLC.

Les résultats obtenus de ces analyses permettant de conclure que tous les paramètres analysés sont conformes aux normes.

Le médicament KALIGON® 15 % est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés : KALIGON® 15 %, SAIDAL, contrôle physico-chimique, principe actif, conservateurs.

ملخص

الدواء هو منتج يختلف عن غيره من المنتجات إذ يحتوي على خصائص علاجية ووقائية ضد الأمراض، ولا يمكن تداوله إلا بعد مراقبة جودته والتي تشمل سلسلة الإنتاج بأكملها.

الهدف من هذه الدراسة هو المراقبة الفيزيائية والكيميائية لدواء كاليغون® 15٪ المصنع من قبل موقع إنتاج صيدال قسنطينة 2، بهدف إثبات مطابقة المنتج النهائي لمعايير دستور الأدوية الأوروبي الطبعة التاسعة.

تم إجراء العديد من تحليلات المراقبة الفيزيائية والكيميائية على مستوى مخبر مراقبة الجودة في موقع إنتاج صيدال قسنطينة 2: المظهر، درجة الحموضة، الكثافة، متوسط الحجم، التعرف على المادة الفعالة بواسطة الأشعة تحت الحمراء، معايرة المادة الفعالة بواسطة مقياس فوتومتر اللهب الضوئي ومعايرة المواد الحافظة بواسطة جهاز كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء.

تسمح النتائج المتحصل عليها من خلال هذه التحاليل باستنتاج أن كل المعلمات التي تم تحليلها تتوافق مع المعايير.

يعتبر دواء كاليغون® 15٪ ذا جودة دوائية جيدة.

الكلمات المفتاحية: كاليغون® 15٪، صيدال، المراقبة الفيزيائية والكيميائية، مادة فعالة، مواد حافظة.

Abstract

A drug is a compound not like other, as its composition has curative and preventive properties with regard to diseases. It can only be put into circulation after quality controls covering the entire production chain.

The objective of this study is the physico-chemical control of KALIGON® 15% drug syrup produced by the SAIDAL Constantine 2 production site, in order to establish the conformity of final product with the standards of the European Pharmacopoeia. 9th edition.

Different physico-chemical control analyses were carried out at the level of the quality control laboratory of the SAIDAL Constantine 2 production site: appearance, pH, density, average volume, identification of active ingredient by IR, dosage of active ingredient by flame photometer and dosage of preservatives by HPLC.

The results obtained from these analyzes make it possible to conclude that all the parameters analyzed comply with the standards.

The KALIGON® 15% drug is considered to be of good pharmaceutical quality.

Key words: KALIGON® 15%, SAIDAL, physico-chemical control, active ingredient, preservatives.