

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté par

GRINE Zineb
REMAL Nesrine

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

**Suivi du procédé de fabrication de sirop
MAXILASE de 125mL.**

Soutenu le 05/06/ 2016

Devant le jury composé de :

Mme R. GUEDOUARI
Mme E. SOLTANI
Mme A. CHETOUANI
Mme S.HARITI

Maitre Assistante A
Maitre Assistante B
Maitre Conférence B
Responsable de production

UAMO, Bouira
UAMO, Bouira
UAMO, Bouira
SANOFI- AVANTIS

Présidente
Examinatrice
Promotrice
Co-Promotrice

Remerciements

Louange à ALLAH, Seigneur de l'univers, le maître du monde.

Merci de nous avoir donné l'intelligence, le courage, l'énergie et la santé pour mener à terme nos études.

Arrivées au terme de la rédaction de ce mémoire, il nous est particulièrement agréable d'exprimer nos gratitude et nos remerciements à tous ceux qui, ont contribué à sa réalisation, par leur soutien, leurs conseils et leur aide.

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

*Nous remercions également, tous nos enseignants du département **Génie des procédés** spécialement du **Génie pharmaceutique** qui nous ont permis d'accumuler les connaissances nécessaires à l'accomplissement de ce travail, et en particulier notre promotrice ; **Docteur Chetouani Asma**, pour toutes les démarches assurées de sa part pour nous faciliter l'élaboration de ce travail.*

Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

Nous tenons compte à remercier tout particulièrement et à témoigner toute nos reconnaissances à :

*Madame ; **Hariti Sihame**, responsable de la production pour nous avoir accueillies et nous avoir permis d'accomplir notre stage au sein de l'entreprise **SANOFI**.*

*Monsieur ; **Yakhlaf Rabah** chef d'équipe de conditionnement, et Monsieur ; **Toji Sofiane**, et Monsieur **Kaci Siad Ali**, pour nous avoir accueillies et nous avoir permis d'accomplir notre stage au sein de leur entreprise.*

*Ainsi que l'ensemble du personnel du **SANOFI-AVANTIS ALGERIE** qui nous ont accordé toute leur confiance et qui sont toujours disponibles et bienveillants et qui nous ont orientées et suivies tout au long de notre stage.*

Dédicaces

C'est au nom de DIEU clément et miséricordieux que j'entame ce mémoire de fin d'étude en faisant une dédicace spécialement pour tous ce qui me sont chers.

A mon cher père, Papa Mohammed

A mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir

Je ne peux pas tout expliquer ici, ce sera trop long, que dieu te garde.

A ma chère mère, Maman Zohra

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, à celle qui a été là pour moi dans mes moments de moins, dans mes périodes de noirs, entre elle et moi, il y aura toujours plus que ce lien de sang. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit par toi maman, pour mon éducation et mon bien être, que DIEU te bénisse.

Mon cher grand père et ma grand mère.

Mes chères sœurs

Imen, Rokia, Chaima, Besma, khadidja, et surtout la fleur « Kholoud ».

Mes chers frères

Soufiane, Aissa, Fatah, Karim

A ma grande famille qui est intéressée à mon succès.

Aux personnes qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amies, collègues d'étude, et sœurs de cœur, à savoir, ma binôme

Nesrine, Sara, Nessima, Assia, Yasmina, Imane, Hanane, Sara.

Zineb



Dédicaces

C'est au nom de dieu, l'Omniscient et l' Omnipotent. Paix et Bénédiction de Dieu sur le Prophète Mohamed et ses adeptes. Mon Seigneur la grâce infinie est à Toi qui m'a permis d'arriver à ce stade. Ne m'oublie pas pour le reste afin que ma vie ait son sens car Tu nous as créé dans le seul but de t'adorer.

A Mon grand-mère Fatima Hammad

Durant mon second cycle chez toi, tu as accepté pas mal de reproches et tu n'as rien ménagé pour la bonne réussite de mes études. Sois assurée de ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements.

A mon Père Djillali R

Tu as bien compris qu'éduquer un enfant, c'est aussi lui apprendre à être utile à son Peuple, Pour les sacrifices consentis en vue de mon épanouissement moral et intellectuel, Toute mon affection et ma gratitude. Que Dieu te prête longue vie. Amen ! Par ma voix, mes frères et moi, nous te remercions.

A ma Mère Nouara Haddache

Cette créature qui ne sait pas lire mais, dont la seule pensée est que ce travail soit le fruit de sa chair suffit à mon bonheur.

Que Dieu te prête longue vie. Amen !

Chère mère, je profite de cette occasion pour te dire que je ne trouverai jamais ta Récompense.

A mon cher frère, fethi R

Mon cher frère présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.

Je te souhaite un avenir radieux plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mon fiancé : Zin el abidine R

Tendre affection pour ton esprit d'abnégation et de tolérance.
Ce travail est le tien. Qu' ALLAH raffermisse notre union.

A mes frères Sidahmede R, Abderrahmane R

Trouvez ici le modeste témoignage de ma profonde affection.
Que ce travail nous serve tous.

A ma cousine Imane R

Tu n'es pas là pour savourer ce moment mémorable, Sache que pour toi j'ai une pensée pieuse en ce jour.

A mes chères ami(e)s

Zineb Grine, Yasmina Haddache, Imane Guealia , Sara Boucheleghame, Nessima Drise, Assia Lamri, Samia Fine , Amari Mariame.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des soeurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toute ma famille, ma belle famille sans exception

Nesrine



SOMMAIRE

Sommaire.....	<i>i</i>
Liste des abréviations	<i>vii</i>
Liste des figures.....	<i>ix</i>
Liste des tableaux	<i>xi</i>
Introduction générale.....	01

Chapitre I : Présentation de groupe SANOFI

I. Introduction	03
I.1. Engagement	03
I.2. Stratégie.....	04
I.3. Sanofi, deux décennies au service de la santé en Algérie	04
I.4. Chiffres clés de SANOFI-Aventis Algérie.....	05
I.5. Missions de SANOFI-Aventis Algérie	06
I.6. Stratégie de SANOFI-Aventis Algérie.....	06
I.7. SANOFI-Aventis, une entreprise qui investit en Algérie	06
I.8. SANOFI-Aventis Aïn Benian	06
I.8.1. Organigramme de site.....	06
I.8.2. SANOFI-Aventis Aïn Benian en chiffre	07
I.8.3. Quelques exemple des médicaments qui sont fabriqués dans Sanofi.....	07

Chapitre II : Généralités sur les médicaments

II. Introduction.....	08
II.1. Définition du médicament.....	08
II.2. Historique de médicament	09
II.3. Les phases de développement d'un médicament	09
II.4. Constitution d'un médicament	10
II.4.1. Principe actif	10
II.4.1.1. Les propriétés physicochimiques.	10
II.4.1.2. Les formes de principe actif	11
II.4.2. Excipients	11
II.4.3. Les conservateurs et les stabilisateurs.....	11
II.4.4. Les colorants et les aromes	11
II.5. La biodisponibilité d'un médicament	11

II.5.1. Définition	11
II.5.2. Les principales étapes de la mise à disposition d'un principe actif	11
II.6. Les classes thérapeutiques	12
II.7. Dénomination des médicaments	13
II.7.1. Le nom chimique	13
II.7.2. Dénomination commune internationale (DCI)	13
II.7.3. Nom commercial ou nom protégé.....	13
II.8. Classification des médicaments	13
II.9. Type des médicaments.....	14
II. Conclusion	14

Chapitre III : Les différentes formes galéniques

III. Introduction	15
III.1. Définition de la forme galénique.....	15
III.2. Les différentes formes galéniques des médicaments.....	15
III.2.1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale	15
III.2.1.1. Les avantages et les inconvénients de la voie parentérale	16
III.2.2. Formes pharmaceutique destinées à la voie rectale	16
III.2.2.1. Les suppositoires.....	16
III.2.2.2. Suspensions et solutions à usages rectales	17
III.2.2.3. Capsules rectales	17
III.2.2.4. Préparations rectales semi-solides.....	18
III.2.2.5. Les avantages et les inconvénients de la voie rectale	18
III.2.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée	18
III.2.3.1. Pommades	18
III.2.3.2. Crèmes.....	19
III.2.3.3. Gels	19
III.2.3.4. Les avantages et les inconvénients de la voie cutanée.....	20
III.2.4. Formes pharmaceutiques destinée à la voie vaginale	20
III.2.4.1. Ovules	20
III.2.4.2. Capsules vaginales	20
III.2.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire	21

III.2.5.1. Collyres	21
III.2.5.2. Les solutions pour lavage ophtalmologique.....	21
III.2.5.3. Inserts ophtalmiques.....	22
III.2.5.4. Préparations ophtalmiques semi-solides	22
III.2.6. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire.....	23
III.2.6.1. Liquides pour nébulisation	23
III.2.6.2. Inhalateurs pressurisés à valve doseuse	23
III.2.6.3. Inhalateur à poudre sèche.....	23
III.2.7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale	23
III.2.7.1. Les formes solides.....	24
A. Les comprimés	24
B. Les capsules.....	26
C. Les poudres orales	26
D. Les gélules.....	26
III.2.7.2. Les formes liquides	27
A. Les suspensions	27
B. Les sirops.....	27
III.2.7.3. Les avantages et les inconvénients de la voie orale	28
III.3. Conclusion	28

Chapitre IV : Généralités sur les sirops

IV. Introduction	29
IV.1. Définition des sirops.....	29
IV.2. Les types de sirop	30
IV.2.1. Les sirops naturels	30
IV.2.2. Les sirops pharmaceutiques.....	30
IV.3. Composition de sirop	31
IV.4. Préparation	32
IV.4.1. Matériel.....	33
IV.4.2. La cuite	34
IV.4.3. Clarification	34
IV.5. Extraits concentrés pour les sirops	34

IV.6. Altération.....	35
IV.7. Conservation.....	35
IV.8. Les avantages et les inconvénients des sirops.....	35
IV.9. Emploi.....	36
IV.10. La posologie.....	36
IV. Conclusion.....	37

Chapitre V : Présentation et procédé de production d'un sirop Maxilase

V. Introduction.....	38
V.1. Présentation de Maxilase.....	38
V.1.1. Définition de Maxilase.....	39
V.1.2. Composition de Maxilase (principe actif + excipients).....	39
V.1.3. Mode d'emploi et posologie du médicament Maxilase.....	39
V.1.4. Fertilité, grossesse et allaitement.....	40
V.1.5. Effets indésirables possibles du médicament Maxilase.....	40
V.1.6. Conservation de Maxilase.....	40
V.1.7. Les caractères et l'identification de principe actif Alpha-Amylase.....	40
V.1.7.1. Quelques définitions.....	40
V.1.7.2. Condition de stockage.....	41
V.1.7.3. Protection individuelle.....	41
V.1.7.4. Identification des dangers.....	41
V.2. Procédé d'obtention de sirop «Maxilase».....	42
V.2.1. Le nettoyage.....	42
V.2.1.1. Nettoyage des locaux de production.....	42
V.2.1.2. Le nettoyage des équipements de production et de conditionnement.....	42
V.2.2. La pesée.....	44
V.2.2.1. Préparation du local et du matériel dans la salle de pesée.....	45
V.2.2.2. Les contrôles avant la pesée dans la zone de stockage.....	45
V.2.2.3. Quantités et rôles des matières premières de Maxilase.....	45
V.2.2.4. Les étapes de pesée.....	46
V.2.3. La fabrication de Maxilase.....	48
V.2.3.1. La liste des équipements dans la salle de fabrication.....	49

V.2.3.2. Mode opératoire	51
V.2.3.2.1. Préparation de sirop simple et le mélange A	51
V.2.3.2.2. Préparation de la solution d'Alpha-amylase (mélange B)	52
V.2.3.2.3. Ajustement de la quantité de sirop et du pH.....	52
V.2.3.2.4. Filtration et transfert.....	52
V.2.4. Le conditionnement	53
V.2.4.1. Les précautions de production	53
V.2.4.2. Vérification de la réception des articles et l'atelier de conditionnement.	54
V.2.4.3. La liste des équipements dans la salle de conditionnement	54
V.2.4.4. Les fonctionnements des machines de conditionnement	56
V. Conclusion	58

Chapitre VI: Contrôles et analyse de sirop Maxilase

VI. Introduction	59
VI.1. Le contrôle de la qualité et l'analyse pharmacotechnique physicochimique et microbiologique de sirop « Maxilase »125 ml	59
VI.1.1. Contrôle des matières premières	60
VI.1.1.1. Identification de POBP Na et POBM Na par HPLC.....	61
VI.1.2. Contrôle de produit semi-fini	64
VI.1.2.1. Contrôle au cours de fabrication	64
VI.1.3. Contrôle de produit fini.....	64
VI.1.3.1. Contrôle dans l'atelier de conditionnement	64
VI.1.3.2. Contrôle de produit fini dans laboratoire	65
VI.1.3.2.1. Contrôle pharmacotechnique.....	66
VI.1.3.2.2. Contrôle physicochimique.....	66
VI.1.3.2.3. Contrôle microbiologique.....	72
1- Préparation de l'échantillon	73
-Nombre d'échantillon.....	73
2- Les tests microbiologies.....	73
VI. Conclusion.....	75
Conclusion générale	76
Références bibliographiques.....	77

Annexes 80

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

- ✓ **ADME** : Absorption- Distribution- Métabolisme- Excrétion.
- ✓ **AINS** : Anti-inflammatoire Non Stéroïdienne.
- ✓ **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ✓ **°C** : Degré Celsius.
- ✓ **DCI** : Dénomination Commune Internationale.
- ✓ **DGAT**: Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux.
- ✓ **DMLT**: Dénombrement des Moisissures/Levures Totale.
- ✓ **DNS** : L'acide 3,5-dinitrosalicylique.
- ✓ **Fl** : Flacon.
- ✓ **HPLC** : High- Performance Liquid Chromatography « Chromatographie liquide à haute performance ».
- ✓ **HSE** : Hygiène Sécurité Environnement.
- ✓ **IM** : Intra Musculaire.
- ✓ **IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry « l'Union International de Chimie Pure et Appliquée ».
- ✓ **LCQ** : Laboratoire Contrôle Qualité.
- ✓ **LNCPP** : Laboratoire Nationale de Contrôle de Produit Pharmaceutique.
- ✓ **m/v** : masse / volume.
- ✓ **m (a)** : Prise d'essais en milligramme de la substance à analyser.
- ✓ **m (s)** : Prise d'essais en milligramme de maltose monohydraté standard dans la solution.
- ✓ **NA** : Non Applicable.
- ✓ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- ✓ **PA** : Principe actif.
- ✓ **PCS** : Peptones de Caséine et de Soja.
- ✓ **Ph.Eur** : Pharmacopée Européenne.
- ✓ **POBP** : Parahydroxybenzoate de Propyl de Sodium.
- ✓ **POBM** : parahydroxybenzoate de Méthyle Sodium.
- ✓ **R** : Pure.
- ✓ **R²** : Coefficient de corrélation.
- ✓ **SDG** : Sabouraud Dextrosé- Gélosé.
- ✓ **TCS** : Trypicase de Caséine et de Soja.

- ✓ **TSA** : Tryptone Soya Agar.
- ✓ **Tr** : Temps de rétention.
- ✓ **UCEIP** : Centre d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance.
- ✓ **UFC** : Unité Formule Colonie.
- ✓ **V** : Densité optique

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure I.1	Présentation d'entrée de la société	03
Figure I.2	Présentation de l'atelier de conditionnement	03
Figure I.3	Organigramme du site SANOFI-Aventis Aïn Benian	06
Figure II.1	Les différents types de médicaments	08
Figure II.2	Les grandes étapes de l'histoire des médicaments	09
Figure II.3	Les quatre étapes de la phase clinique	10
Figure II.4	Les principales étapes de la mise à disposition d'un PA	12
Figure II.5	Présentation du nom commercial et DCI d'un médicament	13
Figure III.1	Exemple d'une préparation injectable	16
Figure III.2	Exemple de suppositoires	17
Figure III.3	Exemple de solution rectale	17
Figure III.4	Exemple de pommade	18
Figure III.5	Exemple d'une crème	19
Figure III.6	Exemple d'un gel	19
Figure III.7	Exemple d'un ovule	20
Figure III.8	Exemple de capsule vaginale	21
Figure III.9	Exemple de Collyre	21
Figure III.10	Exemple de solution ophtalmologique	22
Figure III.11	Exemple d'un insert ophtalmique	22
Figure III.12	Exemple d'une pommade ophtalmique	22
Figure III.13	Exemple d'une voie respiratoire	23
Figure III.14	Les différentes variétés des comprimés	24
Figure III.15	Exemple de comprimé non enrobé	25
Figure III.16	Comprimés orodispersibles	25
Figure III.17	Exemple de comprimé à libération accélérée	25
Figure III.18	Exemple de comprimé à libération prolongée	26
Figure III.19	Exemple de capsule	26
Figure III.20	Exemple de gélule	27
Figure III.21	Exemple des suspensions	27
Figure III.22	Exemple de sirop	27
Figure IV.1	Exemple des sirops naturels	30

Figure IV.2	Exemple de sirop pharmaceutique	31
Figure IV.3	Représentation de la structure chimique de saccharose	32
Figure IV.4	Posologie de sirop	36
Figure V.1	Représentation de Maxilase	38
Figure V.2	Composition de Maxilase	39
Figure V.3	Présentation de la mono brosse (a), le détergeant (b) et l'aspirateur (c)	42
Figure V.4	Procédé d'obtention de sirop Maxilase	43
Figure V.5	Représentation de la cabine de pesée	44
Figure V.6	Représentations de la balance IS 16Kg (A), et la balance de FBG 64 Kg (B)	44
Figure V.7	Représentation des excipients	47
Figure V.8	Représentation du saccharose	47
Figure V.9	Représentation du biais	48
Figure V.10	Représentation des pointages	49
Figure V.11	Représentations de la cuve de l'arome (a), le mélangeur (b), la cuve de fabrication (c) et la cuve de stockage (d)	50
Figure V.12	La représentation des cloches filtre (a) et filtre fibre (b)	50
Figure V.13	La liste des équipements de conditionnement	55
Figure VI.1	Schéma des contrôles effectués sur le médicament	61
Figure VI.2	Représentation du contrôle de volume	65
Figure VI.3	Représentation de contrôle de volume	66
Figure VI.4	Représentations de pH-mètre (de marque Sartouris) (a), et de densimètre (b)	67
Figure VI.5	Exemple d'une réaction entre une molécule réductrice et le DNS	68
Figure VI.6	Représentation de la pesée du sirop	69
Figure VI.7	Représentation des tubes à essais dans un bain marie	69
Figure VI.8	Représentation le dosage des solutions	70
Figure VI.9	Représentations des tubes dans l'eau glacée (a), les tubes après enlever à l'eau glacée (b)	70
Figure VI.10	La droite d'étalonnage des solutions témoins	71

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau II.1.	Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation	10
Tableau II.2.	Les classes médicamenteuses	12
Tableau IV.1.	Exemple des extraits pour les sirops	34
Tableau V.1.	Quantités et rôles des matières premières	46
Tableau VI.1.	Représentation les Caractères des matières premières	60
Tableau VI.2.	Surface des pics caractéristiques du POBM Na (solution témoin)	63
Tableau VI.3.	Surface des pics caractéristiques de la solution à examiner (POBM Na)	63
Tableau VI.4.	Surface des pics caractéristiques du POBP Na (solution témoin)	63
Tableau VI.5.	Surface des pics caractéristiques de la solution à examiner (POBP Na)	63
Tableau VI.6.	Les résultats de contrôle	64
Tableau VI.7.	Les résultats après réajustement	64
Tableau VI.8.	Résultat de contrôle de volume	64
Tableau VI.9.	Résultat de contrôle de volume	65
Tableau VI.10.	Prélèvement d'échantillonnage	66
Tableau VI.11.	Représente le contrôle de volume	66
Tableau VI.12.	Représentation des caractères de sirop	66
Tableau VI.13.	Représentation les prélèvements	69
Tableau VI.14.	Résumant les valeurs de l'absorbance et le coefficient de corrélation des solutions témoins	71
Tableau VI.15.	Dosage d'alpha amylase au début du lot	72
Tableau VI.16.	Dosage d'alpha amylase à la fin du lot	72
Tableau VI.17.	Dosage moyen d'alpha amylase (au débute et la fin du lot)	72
Tableau VI.18.	Représente les normes pour quelle que produits	72

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale.

Les pouvoirs publics et l'industrie attachent une grande importance à la qualité des études de sécurité ayant trait à la santé et à l'environnement sur lesquelles s'appuient les évaluations des dangers, puisque la santé est notre héritage, notre droit, c'est l'union totale et profonde entre l'âme, l'esprit et le corps et on doit la protéger.

Pour cela, la qualité des médicaments a toujours été assujettie à de nombreuses recherches et fait l'objet de nombreux contrôles tout au long de sa production puis de son cycle de vie. Dès l'arrivée des matières premières dans l'usine, avant la formulation au contrôle post-commercial de stabilité, de nombreux protocoles et méthodes analytiques sont mis en œuvre pour garantir la conformité réglementaire des produits et en avoir une connaissance plus intime, en traquant les moindres variations et ce afin d'améliorer les conditions de la santé et du bien-être des humains.

Les formes où la Pharmacie galénique est à la fois la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments, leur but est de trouver pour chaque substance active la présentation la mieux adaptée au traitement d'une maladie et en favoriser l'acceptation par le patient. On distingue plusieurs formes galéniques des médicaments parmi ces dernières on cite la voie orale (les formes solides : comprimé, capsule et la gélule ; les formes liquides : le sirop, et suspension), voie cutanée (pommade et la crème : crème hydrophobe et hydrophile), voie rectale (les formes suppositoires et les capsules rectales)...etc.

En-conséquence un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en qualité et en quantité les différents éléments qui entrent dans sa constitution. La formule galénique la mieux adaptée sera le compromis entre : la meilleure efficacité thérapeutique, la meilleure tolérance clinique, la meilleure observance et le plus faible coût de traitement.

Notre stage de fin d'étude de Master a été envisagé au sein de l'industrie pharmaceutique Sanofi-Aventis (Aïn-Banian Alger) sous le thème **suivi du procédé de fabrication de sirop Maxilase 125 ml.**

L'objectif est de réaliser toutes les stations de pesée, de fabrication jusqu'à conditionnement de sirop Maxilase. La finalité est de déclarer la conformité de cette forme aux normes exigées. C'est-à-dire s'assurer que toutes les étapes et les mesures prises, visant à

garantir que les produits pharmaceutiques sont adéquats aux spécifications fixées pour l'identité, le dosage, et autres caractéristiques.

Ce mémoire comporte donc :

Une partie théorique:

C'est une introduction définissant le médicament, sa pharmacologie et les différentes formes galéniques, précisément les formes liquides et plus particulièrement les sirops. Cette partie est composée de 4 chapitres :

- ✓ Chapitre I : la présentation de l'industrie pharmaceutique Sanofi-aventis ;
- ✓ Chapitre II : Généralités sur les médicaments ;
- ✓ Chapitre III : Les différentes formes galéniques ;
- ✓ Chapitre IV : Généralités sur les sirops.

Une partie pratique qui contient 2 chapitres:

- ✓ Chapitre V : Présentation et procédé de fabrication de maxilase.
- Dans ce chapitre on parle sur la présentation pharmaceutique et les différentes étapes de la chaîne de préparation de sirop Maxilase 125 ml de pesée à conditionnement.
 - ✓ Chapitre VI : Contrôle et Analyse de sirop Maxilase.
- Ce chapitre sera consacré aux travaux réalisés aux laboratoires du groupe Sanofi-Aventis.

Enfin nous terminons ce mémoire par la conclusion générale détaillant les résultats obtenus lors de notre étude expérimentale.

Partie théorique

Chapitre I :

Présentation de Sanofi

Chapitre II :

Généralités sur les médicaments

Chapitre III :

Les différentes formes galéniques

Chapitre IV :

Généralité sur Les sirops

CHAPITRE I
PRÉSENTATION DE SANOFI

I. Introduction



Le groupe SANOFI est un leader mondial de la santé centré sur les besoins des patients, engagé dans la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits de santé, avec une offre diversifiée de médicaments, de vaccins et de solutions thérapeutiques innovantes [1].



Figure I.1. Présentation d'entrée de la société [1]



Figure I.2. Présentation de l'atelier de conditionnement [1]

I.1. Engagement

SANOFI œuvre avec ses partenaires pour protéger la santé, améliorer la qualité de vie et répondre aux espoirs et aux besoins potentiels des 7 milliards de personnes vivant dans le monde [1].

Il travaille à de nouvelles approches dans ses activités et ses métiers. Il est mobilisé pour mettre à disposition, en priorité, des médicaments et des vaccins [1].

I.2. Stratégie

L'être humain est au cœur de chacune de ses actions. Grâce à ses vaccins, médicaments et solutions, il contribue à la prévention des maladies et soigne ceux qui en ont besoin. L'économie et la société se transforment et il a besoin de populations en bonne santé pour relever les défis auxquels il sera, demain, confronté. Les besoins de santé évoluent et continueront de le faire, aussi est-il essentiel qu'il s'adapte pour pouvoir y répondre [1].

Pour avoir un impact tangible, SANOFI devra bâtir une entreprise pérenne pour pouvoir continuer d'investir dans des solutions innovantes. Il devra aussi améliorer l'accès au médicament et à des soins de qualité. Pour matérialiser cette ambition, il devra continuer de se mobiliser autour de ses grandes priorités stratégiques :

- Être un leader mondial de la santé avec des plateformes synergiques
- Mettre des produits innovants sur le marché
- Saisir les opportunités de croissance à valeur ajoutée
- Adapter les structures du Groupe aux enjeux et opportunités à venir [1].

Avec 112 sites dans près de 41 pays et environ 45 000 collaborateurs, le réseau industriel est un pilier essentiel du développement de Sanofi. Il accompagne sa stratégie de croissance mondiale et ses choix sont en adéquation avec la mission du Groupe "être centré sur les besoins des patients". Ainsi, la maîtrise de la chaîne de fabrication et de distribution permet de garantir aux patients la qualité et la sécurité des médicaments [1].

I.3. Sanofi, deux décennies au service de la santé en Algérie

La présence de SANOFI en Algérie remonte au début des années 90. Elle est aujourd'hui présente à travers trois entités juridiques locales à savoir:

- ✓ SANOFI-Aventis Algérie SPA
- ✓ Winthrop Pharma SAÏDAL
- ✓ Bureau de liaison SANOFI Winthrop Industrie [1]

SANOFI est le premier laboratoire dans le classement des ventes de médicaments en Algérie. Les prévisions de production locale pour l'exercice 2012 sont de 40 millions d'unités [1].

SANOFI a investi dans la construction de deux unités de fabrication en Algérie et un complexe industriel est à l'étude. Une usine à Aïn Benian produisant les formes liquide et une autre usine à Oued Smar réalisée en partenariat avec SAÏDAL dans le cadre de la joint-venture Winthrop Pharma Saïdal produisant les formes sèches. Les capacités de production seront portées à 80 millions d'unités ventes lorsque la nouvelle usine de Sidi Abdellah entrera en production [1].

Sanofi Aventis Algérie emploie plus de 670 collaborateurs et son portefeuille en Algérie comporte 162 médicaments, dont 52 produits localement (43 princeps et 9 génériques) sur ses propres sites et 8 dans les sites de ses partenaires locaux [1].

Au-delà de la fabrication et de la mise à disposition de traitements, SANOFI n'a eu de cesse d'accompagner le développement de la professionnalisation du secteur pharmaceutique en Algérie à travers une implication active dans le développement de partenariats avec les sociétés savantes, les experts hospitalo-universitaires et les établissements de santé. Ces derniers visent à renforcer les programmes de sensibilisation et d'information médicale. Des modules pédagogiques destinés aux médecins et aux patients ont été développés en collaboration avec des experts hospitalo-universitaires [1].

En effet, l'activité « études cliniques » de SANOFI-Aventis Algérie constitue une référence dans le secteur et emploie une équipe multidisciplinaire de médecins et d'attachés de recherche clinique. Ces derniers participent activement à des études cliniques de développement sur les molécules pour identifier et valider de nouvelles formes qui ne sont pas encore disponibles sur le marché [1].

En parallèle à ces études sur les nouvelles molécules, SANOFI-Aventis Algérie participe également à des études nationales et internationales visant à répondre à des questions scientifiques et médicales. Plusieurs domaines thérapeutiques sont concernés par ces études et plus particulièrement le Diabète, l'Hypertension artérielle, la Cardio-thrombose et l'Oncologie [1].

I.4. Chiffres clés de SANOFI-Aventis Algérie

- 780 collaborateurs;
- 50% des médicaments destinés à l'Algérie proviennent de la fabrication locale;
- 2 usines opérationnelles de formes liquides et sèches et une troisième en voie de construction [2].

I.5. Missions de SANOFI-Aventis Algérie

- Contribuer au développement économique et social de l’Algérie à travers ses usines de production et sa joint-venture avec SAÏDAL.
- Découvrir et mettre à la disposition des patients des médicaments et des vaccins issus de la recherche novatrice de Sanofi [1].

I.6. Stratégie de SANOFI-Aventis Algérie

- Poursuivre sa politique de transfert des compétences en investissant davantage dans les ressources humaines ;
- Participer fortement à la substitution des produits importés par des produits fabriqués localement ;
- Enregistrer et mettre sur le marché les produits issus de la recherche novatrice de SANOFI ;
- Lancer et développer des gammes génériques de qualité [1].

I.7. SANOFI-Aventis, une entreprise qui investit en Algérie

La présence industrielle de SANOFI-Aventis se matérialise aujourd’hui par deux unités de production opérationnelles :

1. Une usine, détenue par SANOFI-Aventis, située à Aïn Benian et fait l’objet d’investissements réguliers depuis 2004 dont un laboratoire de contrôle moderne.
2. Une usine réalisée en partenariat avec l’entreprise publique SAÏDAL (Joint-venture Winthrop Pharma SAÏDAL) [1].

I.8. SANOFI-Aventis Aïn Benian

I.8.1. Organigramme de site

La **figure I.3** représente l’organigramme du site SANOFI-Aventis Aïn Benian [2].

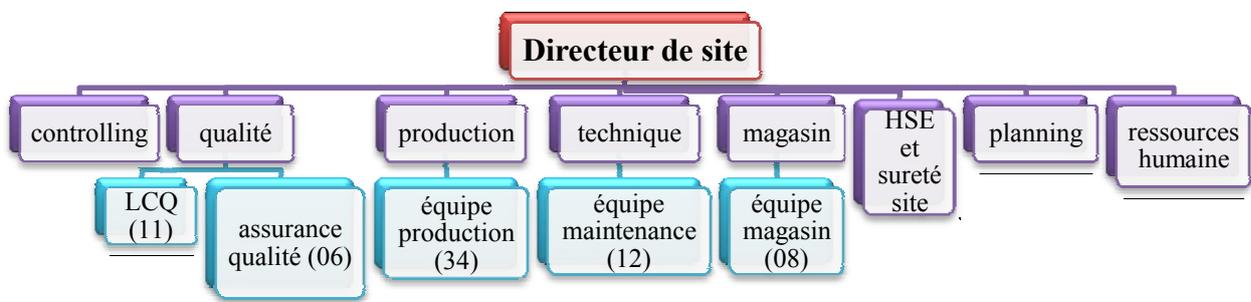


Figure I.3. Organigramme du site SANOFI-Aventis Aïn Benian [2]

I.8.2. SANOFI-Aventis Aïn Benian en chiffres

- Année de construction : Site construit en 1998 (IMA) ;
- Surface : 3000 m² construits ;
- Effectif : 102 personnes ;
- Dédié à la forme liquide ;
- 10 MU /an (capacité maximale : 15 MU) [2].

I.8.3. Quelques exemples des médicaments qui sont fabriqués dans sanofi



Dépakine



Rhinathiol enfant



Maxilase



Maalox

CHAPITRE II :
GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS

II. Introduction

Le monde a connu des maladies épouvantables induisant la mort de plusieurs millions d'êtres humains, ce qui a motivé les chercheurs scientifiques, à œuvrer sans relâche pour la production de substances qui cherchent à soigner, soulager les différents maux des êtres humains. C'est ce qu'on appelle le plus souvent : médicament [3].

Dans ce chapitre nous allons donner des généralités sur les médicaments (définition et classement des médicaments...etc)

II.1. Définition du médicament

Le médicament est défini par l'article L511 du code de la santé publique de la façon suivante : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [4].

Un médicament est une molécule bien définie, dont le devenir dans l'organisme est connu. Ses effets sont apparus suffisamment importants par rapport aux effets indésirables pour qu'il obtienne l'autorisation de mise sur le marché. Cette molécule bien définie, en fonction de sa structure, interagit avec une cible de notre propre organisme ou celle d'un germe et provoque des effets liés à la modification du fonctionnement de cette cible. Ses effets bénéfiques, ses indications et souvent ses effets indésirables en découlant. Le médicament n'est pas un objet mystérieux ou magique [5].

On peut distinguer différents types de médicaments selon leurs utilisations, leurs composants, leur mode d'enregistrement réglementaire, etc [5].



Figure II.1. Les différents types de médicaments [5]

II.2. Historique de médicament

Dans un passé lointain, les médicaments étaient préparés à l'aide des substances végétales. Actuellement, c'est l'industrie pharmaceutique qui prend en charge la fabrication des médicaments modernes d'où une utilisation plus sécurisée. Le schéma ci-dessous représente les grandes étapes de l'histoire du médicament [3].

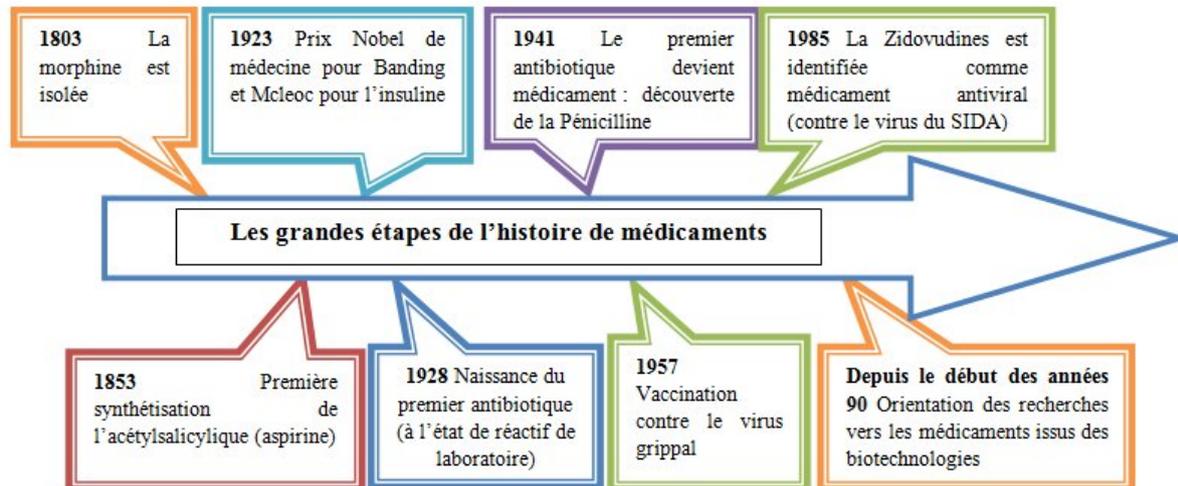


Figure II.2. Les grandes étapes de l'histoire des médicaments [3]

II.3. Les phases de développement d'un médicament

On distingue dans la vie du médicament quatre phases distinctes : la phase de recherche, la phase pré clinique, la phase clinique et la phase marketing [6].

- ✓ **La phase de recherche** : consiste à explorer de nouvelles cibles ainsi qu'à synthétiser les nouvelles molécules en utilisant le criblage ADME (**absorption, distribution, métabolisme, excrétion**).
- ✓ **La phase pré clinique** : concerne les études toxicologiques. Elle prend en compte aussi la recherche de la forme d'administration du médicament la plus adaptée (le but est de découvrir des éventuelles interactions médicamenteuses).
- ✓ **La phase clinique** : elle est représentée par des essais sur l'homme, dont le but est de s'assurer de l'efficacité du médicament et elle comprend quatre étapes:

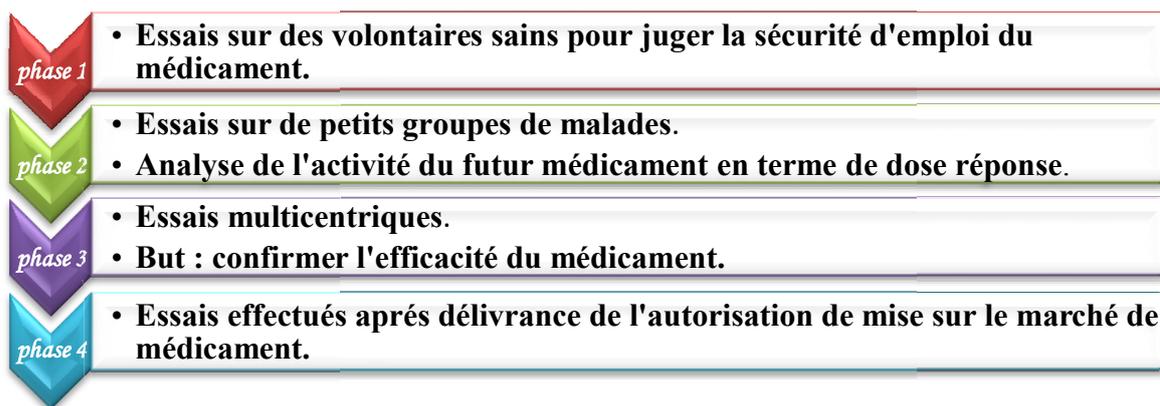


Figure II.3. Les quatre étapes de la phase clinique [6]

✓ **La phase marketing:** est la dernière phase qui consiste à la commercialisation du médicament [6].

II.4. Constitution d'un médicament

Les médicaments sont composés essentiellement de deux parties :

II.4.1. Principe actif

Il représente la partie active responsable de l'activité pharmacologique. Cette molécule chimique va agir dans le corps pour y apporter le soin et le soulagement attendus [7].

II.4.1.1. Les propriétés physicochimiques

Des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme sont présentées dans le tableau II.1.

Tableau II.1. Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation [6].

<i>Propriétés physico-chimique</i>	<i>Devenir dans l'organisme</i>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Caractères organoleptiques ✓ Propriétés physiques : Solubilité ✓ Propriétés chimiques : 	<ul style="list-style-type: none"> – Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Répartition ✓ Biotransformations ✓ Élimination
Stabilité et incompatibilité <ul style="list-style-type: none"> ✓ Température ✓ Humidité ✓ Oxygène ✓ Lumière ✓ Divers 	<ul style="list-style-type: none"> – Activité thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lieu ✓ Mécanisme ✓ Effets secondaires – Biodisponibilités : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Profil optimal

II.4.1.2. Les formes de principe actif

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité [8].

II.4.2. Excipients

Ils représentent la partie inactive. Ces substances auxiliaires inertes servent à la formulation de la forme galénique et à dissoudre ou à incorporer certains médicaments, soit pour leur donner la forme convenable, soit pour en masquer la saveur ou en diminuer l'activité [7].

Ils existent d'autres substances qui sont additionnées aux médicaments et qui sont inertes, ce sont **les additifs** (par ex. les conservateurs, les colorants, les stabilisateurs, les arômes) [7].

II.4.3. Les conservateurs et les stabilisateurs

Ce sont des substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament [9].

II.4.4. Les colorants et les arômes

Ce sont les substances qui rendent le médicament appétissant et agréable à consommer et elles masquent un goût ou une odeur désagréable [3].

II.5. La biodisponibilité d'un médicament

II.5.1. Définition

La biodisponibilité est la mesure de la vitesse d'arrivée du principe actif dans la circulation générale. Elle s'applique à tous les médicaments ayant une activité systématique et dont le mode d'administration, implique une étape d'absorption préalable à l'arrivée du PA dans le sang. Absorption qui peut être plus ou moins totale et rapide afin de sélectionner la meilleure forme pharmaceutique pour une activité thérapeutique [3].

Cette mesure, se fait par le dosage de la concentration [C] du PA généralement dans le sang d'un individu sain et dans le temps, à la suite d'une prise unique ou répétée d'un médicament.

II.5.2. Les principales étapes de la mise à disposition d'un principe actif

La figure II.4 représente les principales étapes de la mise à disposition d'un PA [3].

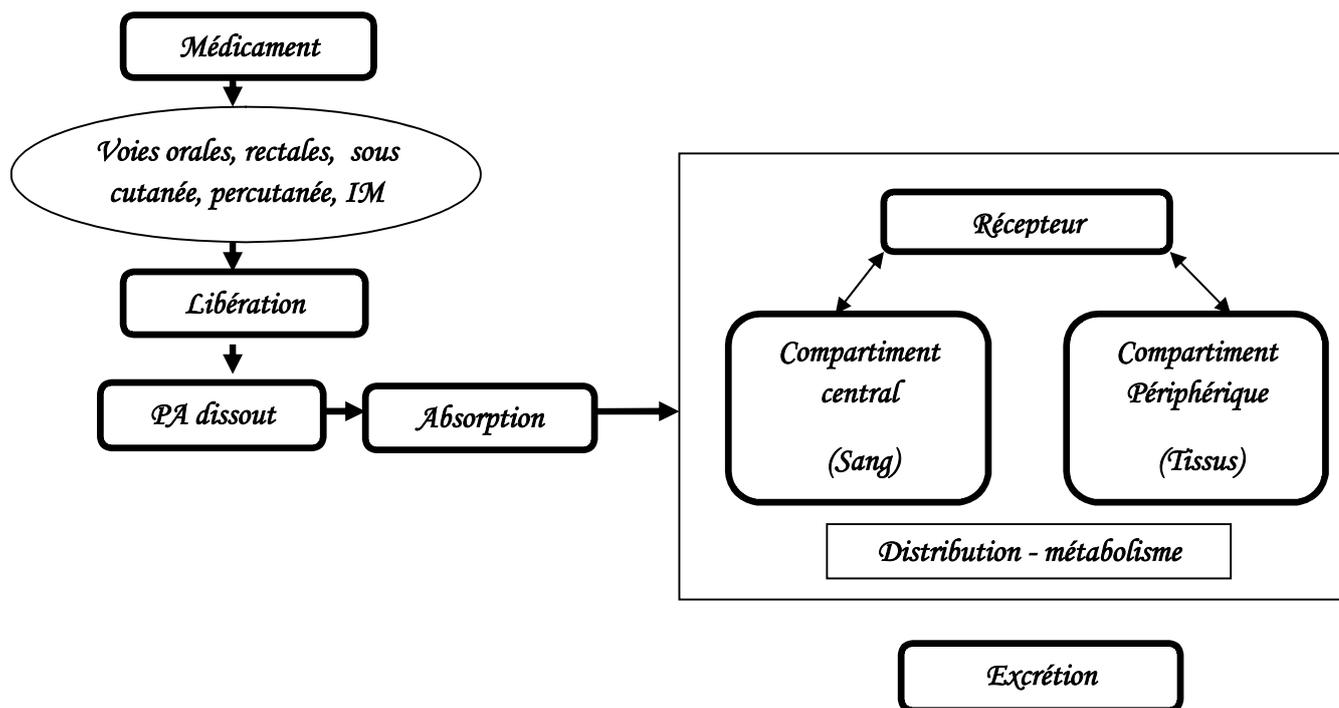


Figure II.4. Les principales étapes de la mise à disposition d'un PA [3]

II.6. Les classes thérapeutiques

La classe médicamenteuse d'un médicament est caractérisée par l'action recherchée de son principe actif. Voici quelques exemples [3].

Tableau II.2. Les classes médicamenteuses

<i>Classes médicamenteuses</i>	<i>L'action</i>
Les antidépresseurs	Traitent la dépression
Les antidiurétiques	Diminuent la sécrétion d'urine
Les analgésiques (antalgiques)	Agissent contre la douleur
Les anti-inflammatoires	Agissent contre l'inflammation
Les antihistaminiques	Agissent contre l'allergie
Les anti-hypertenseurs	Luttent contre l'hypertension.
Les antipyrétiques	Agissent contre la fièvre
Les antitussifs	Luttent contre la toux
Les laxatifs	Stimulent la défécation
Les anxiolytiques	Réduisent l'anxiété
Les antibiotiques	Ayant une activité bactériostatique et/ ou bactéricide

II.7. Dénomination des médicaments

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents :

II.7.1 Le nom chimique

Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règles de nomenclatures très strictes étudiées par L'IUPAC [10].

II.7.2. Dénomination commune internationale (DCI)

Cette dénomination attribuée par l'OMS, désigne un médicament dans le monde entier et représente le nom scientifique de la molécule qui constitue le principe actif, son inscription n'est pas systématique sur l'emballage mais on la trouve toujours dans la notice [11].

II.7.3. Nom commercial ou nom protégé

C'est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament. Ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée est variable selon les pays. Le nom commercial s'écrit toujours avec un ® [11].



Figure II.5. Présentation du nom commercial et DCI d'un médicament [11]

II.8. Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées [12].

Mais, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante l'ensemble des médicaments pour le médecin. On a donc eu recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allie les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique [3].

II.9. Type des médicaments

Ils existent trois principaux types de médicaments sur le marché pharmaceutique [3] :

1^{er} type : Ce sont les médicaments originaux ou princeps, dont la formule chimique de la substance active est brevetée pour une indication spécifique [3].

2^{ème} type : Ce sont **les drogues** appelées «**me-too**» : eux aussi, ils ont la molécule originale brevetée, mais avec une structure similaire à celle des médicaments du 1^{er} type [3].

3^{ème} type : Ce sont les médicaments génériques qui sont les copies des médicaments originaux ou des « me-too », ils entrent sur le marché après l'expiration de leurs brevets, mais le produit est vendu sous leurs DCI ou sous un nouveau nom commercial [3].

Conclusion

En conclusion, les médicaments par leur composition et leur mode d'action sont des ensembles complexes qui possèdent des bénéfices mais aussi des contraintes. L'efficacité des médicaments, malgré qu'elle soit en partie remise en question en ce moment, est démontrée depuis longtemps et des tests cliniques sont effectués régulièrement pour mesurer l'efficacité de celui-ci. Cependant les médicaments peuvent également avoir des effets néfastes pour l'organisme. Il est donc nécessaire de suivre l'évolution d'un médicament dans son utilisation et ses effets, c'est la pharmacovigilance. Les médicaments sont donc plus bénéfiques dans le traitement d'une maladie, en effet ils sont très efficaces et ont un large spectre d'action.

CHAPITRE III :
LES DIFFÉRENTES FORMES GALÉNIQUES

III. Introduction

La galénique, qui est l'art de « mettre en forme » la substance active du médicament, permet de proposer aux malades des médicaments adaptés à leurs maladies, leurs âges, leurs besoins et leurs goûts. Les industriels s'ingénient à trouver des formes différentes (sirop, comprimés, collyres, gels, gouttes, patches, sprays...) permettant de garantir le confort du patient mais aussi la qualité et l'efficacité de son traitement.

III.1. Définition de la forme galénique

La forme galénique est la présentation la mieux adaptée au traitement d'une maladie. Elle est déterminée par :

- Le choix de la voie d'administration (oral, injectable, cutané) ;
- Les caractéristiques physico-chimiques de la molécule (solubilité du produit, organe à atteindre, etc.) ;
- La quantité à administrer ;
- L'âge du patient ;
- La vitesse d'action désirée, etc.

Ainsi une même molécule peut exister sous différentes formes (comprimés, poudre, suppositoires, etc.) [13].

Principes actifs + Excipients = Médicament

Médicament + Récipient = Forme galénique.

III.2. Les différentes formes galéniques des médicaments

La forme galénique d'un médicament est choisie en fonction des propriétés physico-chimiques, du mode d'administration et de l'action désirée.

III.2.1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale

Tous les médicaments ne sont pas obligatoirement administrés par la **voie orale**, c'est-à-dire avalés. Ils peuvent être aussi donnés par **voie parentérale** [14].

Une molécule administrée en injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée est le plus souvent sous forme liquide (**soluté injectable**), plus rarement sous forme d'une suspension administrée en injection intramusculaire, sous-cutanée ou même intra-articulaire. Le soluté injectable doit être stérile et apyrogène et ne doit pas contenir de particules en suspension. Il doit également éviter de provoquer des lésions au point d'injection et si possible être au même pH et à la même pression osmotique que les liquides de l'organisme. Les solutés

injectables sont conservés dans des récipients fermés, en verre ou en matière plastique, à l'abri de l'air. La solution contenue dans les **ampoules** ou les **flacons** est injectée avec une seringue à travers une aiguille. Il existe un système d'injection dans lequel on dépose une **ampoule cylindrique** et qui permet d'injecter directement le contenu de l'ampoule à travers l'aiguille [14].



Figure III.1. Exemple d'une préparation injectable [7]

III.2.1.1. Les avantages et les inconvénients de la voie parentérale

Avantages

- Utilisé en cas d'urgence ;
- Efficacité ;
- Possibilité d'injecter une suspension ou une solution huileuse, résorption rapide et administration plus facile [7].

Inconvénients

- Elle est parfois douloureuse, le volume injecté est réduit et elle peut être dangereuse en cas d'atteinte d'un nerf ;
- Risque infectieux ;
- La résorption est moins rapide dans le cas d'une injection intramusculaire [15].

III.2.2. Formes pharmaceutique destinées à la voie rectale

Les préparations rectales sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou systémique, ou à des fins de diagnostic [8].

III.2.2.1. Les suppositoires [8]

Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. Leurs formes, volumes et consistances sont adaptés à l'administration par voie rectale. Ils contiennent un ou plusieurs

principes actifs dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou qui fond à la température du corps. D'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs antimicrobiens et des matières colorantes autorisées peuvent éventuellement être utilisés [8].



Figure III.2. Exemple de suppositoires [8]

III.2.2.2. Suspensions et solutions à usages rectales

Ce sont des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine. Leur volume varie de 2.5 à 2000 ml. Le récipient est de forme adaptée à l'administration dans le rectum [16].



Figure III.3. Exemple de solution rectale [16]

III.2.2.3. Capsules rectales

Ce sont des capsules molles de formes légèrement allongées comme les suppositoires. Elles contiennent un principe actif dispersé dans un excipient pâteux ou liquide, souvent une huile à laquelle est ajouté un émulsionnant pour faciliter la diffusion dans l'ampoule rectale. Elles peuvent être recouvertes d'un enrobage lubrifiant [8].

III.2.2.4. Préparations rectales semi-solides

Ce sont des crèmes, gels ou pommades en récipients unidoses munis d'un dispositif approprié au mode d'administration. Ces pommades sont surtout destinées aux traitements locaux au niveau du rectum où elles restent plus longtemps que les suppositoires [8].

III.2.2.5. Les avantages et les inconvénients de la voie rectale

Avantages

- Utilisation aisée en pédiatrie ;
- Eviter partiellement l'effet de premier passage hépatique [7] ;
- Eviter le vomissement ;
- Eviter les caractères organoleptiques désagréables ;
- Compatibles avec les P.A. fragiles : hydrolyse, action des enzymes ;
- Alternative pour les P.A. possédant un premier effet de passage hépatique important ;
- Traitement adapté aux enfants peu coopérants et aux patients inconscients [7].

Inconvénients

- Traitement ambulatoire délicat ;
- Irritation de la muqueuse en cas de traitement prolongé ;
- Absorption incomplète de P.A [7].

III.2.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs.

III.2.3.1. Pommades

Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus) [17].



Figure III.4. Exemple de pommade [17]

III.2.3.2. Crèmes

Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Le tout ayant une consistance fluide [18].

➤ **Les crèmes hydrophobes**

Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans -huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitane, des mono glycérides [18].

➤ **Les crèmes hydrophiles**

Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans -eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents. Émulsifiants eau-dans-huile [18].



Figure III.5. Exemple d'une crème [18]

III.2.3.3. Gels

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'un agent approprié. La consistance est visqueuse.



Figure III.6. Exemple d'un gel [19]

➤ **Gels hydrophobes ou oléogels**

Les gels hydrophobes (oléogels) sont des gels dont les excipients sont habituellement constitués de paraffine liquide additionnée de polyéthylène, d'huiles grasses gélifiées par de l'oxyde de silicium colloïdal ou de savons d'aluminium ou de zinc [19].

➤ Gels hydrophiles ou hydrogels

Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des gels dont les bases sont habituellement l'eau, le glycérol et le propylène-glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des polymères carboxyvinyliques ou des silicates de magnésium [19].

III.2.3.4. Les avantages et les inconvénients de la voie cutanée

Avantages

- La voie percutanée permet le passage des médicaments à travers la peau sans effraction [15].
- La diffusion se fait en fonction des caractéristiques locales de la peau, elle est plus faible au niveau des zones cornées, plus importante dans les zones où la peau est moins épaisse, aisselles, face interne des membres.
- Utilisé ponctuellement;
- Permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique;

Inconvénients

- Efficacité relative ou à long terme [15].

III.2.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale

Les préparations vaginales sont des préparations liquides, semi-solides ou solides destinées à être administrées par voie vaginale, généralement en vue d'une action locale [20].

III.2.4.1. Ovules

Ce sont des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament. Leurs volumes et leurs consistances sont adaptés à l'administration par voie vaginale [8].



Figure III.7. Exemple d'un ovule [8]

III.2.4.2. Capsules vaginales

Ce sont des capsules molles de formes ovoïdes paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament [8].



Figure III.8. Exemple de capsule vaginale [8]

Ils existent autres types de formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale :

- Les comprimés vaginaux : C'est la forme qui est la plus utilisée de nos jours.
- Les mousses vaginales.
- Les tampons vaginaux.
- Les solutions, émulsions et suspensions vaginales.
- Les comprimés pour solution ou suspensions vaginales.
- Les préparations vaginales semi-solides.
- Les inserts vaginaux [8].

III.2.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire

Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil [16].

III.2.5.1. Collyres

Ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuses ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et destinés à l'instillation oculaire. Les flacons sont multidoses : un conservateur anti microbiens et leurs volumes sont limités à 10 ml. L'étiquette doit indiquer la durée limite d'utilisation après ouverture (maximum 4 semaines). Ils existent des récipients unidoses notamment pour la chirurgie ophtalmologique [21].



Figure III.9. Exemple de Collyre [21]

III.2.5.2. Les solutions pour lavage ophtalmologique [22]

Ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multidoses contiennent au maximum 200 ml. Elles servent à plusieurs

prélèvements, à différents moments de la journée. Ce sont des flacons sertis par un bouchon en polymère [22].



Figure III.10. Exemple de solution ophtalmologique [22]

III.2.5.3. Inserts ophtalmiques

Les inserts ophtalmiques sont des préparations stériles solides ou semi-solides, d'une taille et d'une forme appropriée, destinés à être insérés dans le cul-de-sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil [8].



Figure III.11. Exemple d'un insert ophtalmique [8]

III.2.5.4. Préparations ophtalmiques semi-solides

Ce sont des pommades, crèmes ou gels stériles, destinés à être appliqués sur les conjonctives.

Ces préparations sont utilisées lorsqu'on désire avoir un effet plus prolongé que celui des collyres [8].



Figure III.12. Exemple d'une pommade ophtalmique [8]

III.2.6. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire

Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique [23].



Figure III.13. Exemple d'une voie respiratoire [23]

III.2.6.1. Liquides pour nébulisation

Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être converties en un aérosol au moyen de nébuliseur. Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Ils existent des nébuliseurs pneumatiques et ultrasons [15].

III.2.6.2. Inhalateurs pressurisés à valve doseuse

Ils sont constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments sous forme d'aérosol. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane [16].

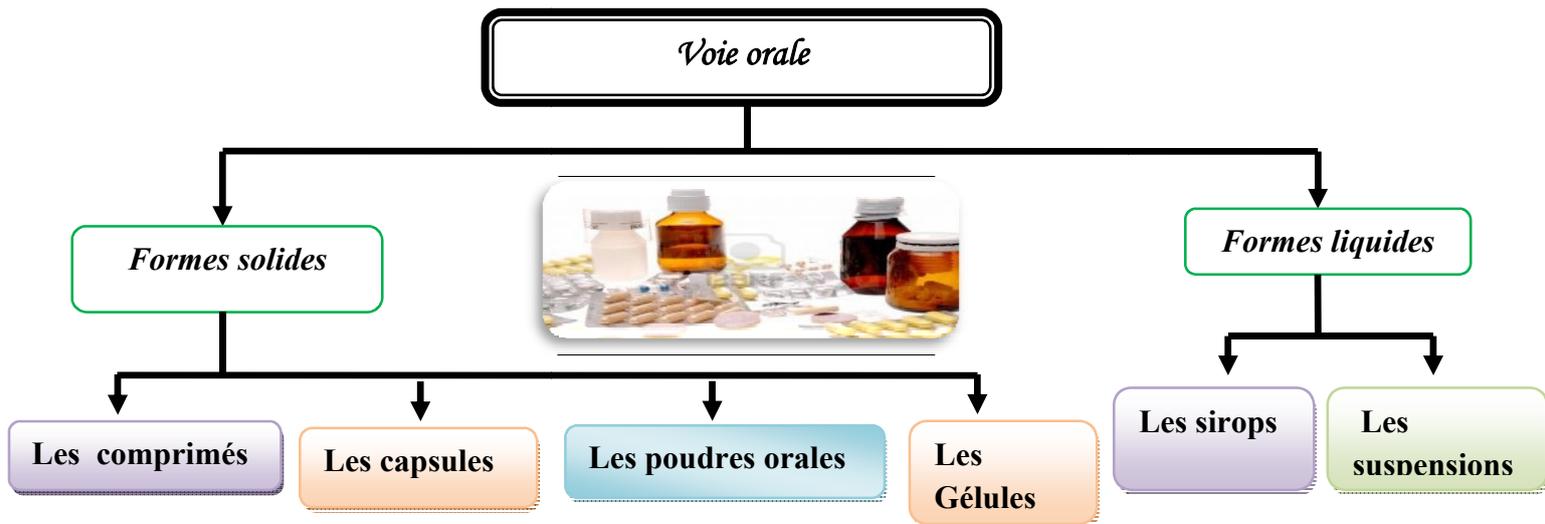
III.2.6.3. Inhalateur à poudre sèche

Ce sont des dispositifs permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. Ce sont des formes multidoses. La quantité de poudre est mesurée à chaque utilisation par un système doseur intégré dans l'inhalateur ou des formes unidoses dans une cupule portée par un disque qui est introduit dans l'inhalateur [22].

III.2.7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

La voie orale : appelée aussi per os, est la voie d'administration la plus simple et la plus fréquemment utilisée puisque 75% des médicaments sont solides (comprimés, gélules,...) ou liquides (sirop) [24].

L'organigramme suivant représente les différentes voies de la forme orale [3]:



III.2.7.1. Les formes solides

Les formes solides constituent **55 %** des médicaments et leurs principaux avantages sont la conservation du principe actif dans les produits secs [16].

A. Les comprimés

La définition des comprimés selon la pharmacopée européenne est la suivante : Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale. Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent aussi être enrobés ou non [25].



Figure III.14. Les différentes variétés des comprimés [25]

➤ **Comprimés non enrobés**

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et d'autres à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement [25].



Figure III.15. Exemple de comprimé non enrobé [25]

➤ **Comprimés orodispersibles**

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés [26].



Figure III.16. Comprimés orodispersibles [26]

➤ **Comprimés à libération accélérée**

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération du principe actif est plus rapide que celle d'une forme à libération conventionnelle destinée à la même voie. Elles présentent donc, une vitesse d'absorption accrue [27].

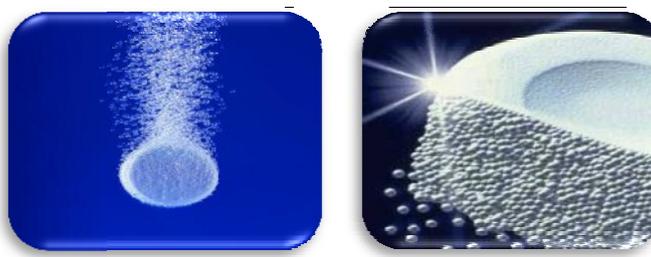


Figure III.17. Exemple de comprimé à libération accélérée [27]

➤ **Comprimés à libération prolongée**

Ces formes libèrent une quantité initiale de principe actif qui permet d'atteindre la zone d'efficacité thérapeutique ; puis la libération continue à une vitesse telle qu'elle compense l'élimination du principe actif [28].

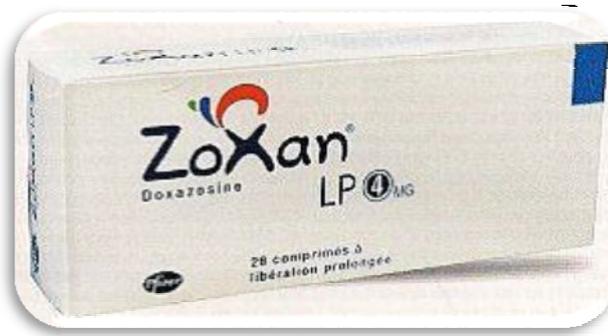


Figure III.18. Exemple de comprimé à libération prolongée [28]

B. Les capsules

Ce sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme ou de capacité variable, contenant généralement une dose unitaire de substances actives [29].



Figure III.19. Exemple de capsule [29]

C. Les poudres orales

Ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles peuvent être effervescentes. Elles sont administrées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau. Elles sont conditionnées dans des boîtes multidoses où l'on prélève avec une cuillère à café. Leur inconvénient est la quantité de poudre prélevée qui varie selon que la cuillère est plus ou moins à raser [22].

D. Les gélules

Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse [5].



Figure III.20. Exemple de gélule [5]

III.2.7.2. Les formes liquides

Leur avantage c'est une forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif [16].

A. Les suspensions

Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon [30].



Figure III.21. Exemple des suspensions [30]

B. Les sirops

C'est un médicament liquide, préparé par dissolution d'une forte proportion du sucre dans un liquide aqueux (sirop simple), additionné ou non de principes actifs [31].



Figure III.22. Exemple de sirop [31]

III.2.7.3. Les avantages et les inconvénients de la voie orale

Avantages

La voie orale est la voie la plus classique d'administration des médicaments. Le médicament est dégluti et sera résorbé le long du trajet digestif. Cette voie est pratique, elle utilise la voie naturelle de l'alimentation et ne nécessite aucun apprentissage particulier ou geste technique. Elle peut prendre en compte des quantités importantes sous réserve de la tolérance du médicament. Elle se fait sous des formes médicamenteuses qui peuvent être très simples donc économiques [13].

Elle peut être mise en œuvre très facilement, à titre ambulatoire, de façon discrète et elle est repérable sans problème particulier.

Inconvénients

- Elle est insuffisante en cas d'urgence.
- Une irritation du tube digestif est possible (AINS → brûlures d'estomac).
- Il y a des risques d'interaction (insuline dégradée par les sucs digestifs) et d'interférence (alcool, nourriture).
- Elle est parfois impossible à utiliser (vomissements, coma), le goût des médicaments est parfois désagréable, la coopération du malade est obligatoire [7].

III.3. Conclusion

Les formes galéniques sont nombreuses, mais en pratique, on utilise surtout des comprimés. Parfois des termes impropres sont utilisés et s'imposent chez le grand public et dans les médias (pilule, cachet...), d'autre fois c'est le responsable du marketing qui invente des termes pour donner l'illusion de la nouveauté. Malgré tout, il est important de connaître et d'utiliser les termes appropriés, car cela permet de bien se faire comprendre et évite tout malentendu. De plus, il est important de comprendre les caractéristiques d'une forme galénique et par conséquent l'intérêt des différents excipients utilisés (leur fonction dans la formulation) [15].

CHAPITRE VI :
CONTRÔLE ET ANALYSE DE SIROP MAXILASE

IV. Introduction

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, des sirops, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels [32].

Les préparations liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxydants et d'autres substances auxiliaires telles que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnants, des tampons, des mouillants, des solubilisants, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des matières colorantes autorisées [32].

La pharmacopée classe les préparations liquides pour usage oral comme suit:

- ✓ Les solutions, émulsions et suspensions buvables ;
- ✓ Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ;
- ✓ Les gouttes buvables ;
- ✓ Les poudres pour gouttes buvables ;
- ✓ Les sirops ;
- ✓ Les poudres et granulés pour sirops [32].

IV.1. Définition des sirops

Les sirops sont des préparations sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65% leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne [31].

Par convention, ce n'est qu'à partir de concentration de 45% qu'une solution de saccharose est appelée sirop. De même il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres et que les sirops pouvaient même être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose [31].

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

Certains sirops ne contiennent pas de principes actifs, ils sont destinés à être utilisés comme véhicule dans diverses préparations pharmaceutiques et, en particulier dans les potions [31].

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette [33].

IV.2. Les types de sirop

IV.2.1. Les sirops naturels

Les remèdes de grand-mère comme les infusions, les pommades, les médicaments sont utilisés depuis de nombreuses années. Aujourd'hui, ils sont même devenus à la mode pour raison:

C'est le plaisir de les faire soi-même ou en famille car ils ont une préparation simple, efficace et ne demande que des produits naturels comme les plantes ou les aliments (citron, miel...) [34].

Ils peuvent contenir des plantes médicinales comme le thym, l'eucalyptus, Mais, ils sont aussi faits avec des aliments comme le réglisse, l'oignon, l'ail et d'autres aliments encore. Ils sont réalisés à froid par macération, c'est à dire qu'on laisse tremper le solide pendant une ou deux heures dans un liquide appelé solvant pour en extraire ses effets et son parfum [34].

On peut en fabriquer à chaud par décoction pour les plantes médicinales. En effet, on laisse la plante dans de l'eau bouillante quelques heures pour en dégager ses vertus et son parfum [34].

Pour conserver un sirop maison, on lui ajoute du sucre et on le garde au frais. Le temps de conservation dépend du sirop, par exemple un sirop de miel doit être utilisé dans les 24 heures. En revanche, le sirop à base de plantes médicinales peut se conserver six mois [34].

Les sirops naturels sont le plus souvent utilisés pour les maladies grippales (bronchite) ou pour leurs symptômes (toux, refroidissement) mais aussi pour des insomnies et des infections de la bouche [34].



Figure IV.1. Exemple des sirops naturels [34]

IV.2.2. Les sirops pharmaceutiques

De nombreux médicaments sont présentés sous forme de sirop. La tendance est de les remplacer par des sirops sans sucre moins cariogènes et épaissies grâce à des gélifiants souvent extraits d'algues (carraghénanes par exemple) ou dérivés de la cellulose [35].



Figure IV.2. Exemple de sirop pharmaceutique [35]

IV.3. Composition de sirop

Les sirops sont généralement composés de plusieurs matières premières: PA, excipient, un solvant, des aromatisants et des agents concentrés.

Exemples de composants de sirop:

✓ Principe Actif (PA)

Un principe actif peut être issu de plantes (aspirine, digitaline), de micro-organismes (pénicilline), de minéraux (iode, acide borique) qui possèdent une diversité chimique considérable [36].

✓ Excipients

Les excipients, appelés également adjuvants, sont des substances qui véhiculent, qui facilitent l'administration et la conservation du principe actif. Ils peuvent également lui donner un arôme ou une couleur [36].

Excipient à effet notoire : Tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certains patients soumis à un régime particulier (teneur en sel ou en sucre).

Généralement de liant comme saccharose, parfois glucose, fructose et édulcorants comme: les polyols (sorbitol, xylitol..) [36].

✓ Un solvant

Eau purifiée en général ou bien des solvants limités : dénués de toxicité, bien tolérés: Ethanol – Glycérol – polyols - Propylène glycol – Macrogols de faibles masses moléculaires.

✓ **Aromatisants**

Pour le goût, ex ; essence de menthe, arôme de fraise...

✓ **Agents conservateurs**

Pour conserver les sirops contre la contamination microbienne, la présence des conservateurs est obligatoire : acide benzoïque, des parahydroxybenzoates.

- Sirop sans sucres : Pour les diabétiques, on utilise des édulcorants tels que le sorbitol ou le polyol et des édulcorants intenses comme l'aspartam ou la saccharine [36, 37].

IV.4. Préparation

Elle nécessite 2 substances :

➤ **Le véhicule**

Dans les préparations liquides, vecteur du (ou des) principe(s) actif(s). Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent une consistance liquide véhiculant les principes actifs. On emploie des véhicules excessivement variés ; eau distillée, sucres végétaux [33].

➤ **Le sucre**

On utilise soit le saccharose soit le sucre blanc issu de la betterave. Le nom chimique du saccharose : β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranose. Sa formule chimique : $C_{12}H_{22}O_{11}$. Sa structure chimique est donnée dans la **figure IV.3**.

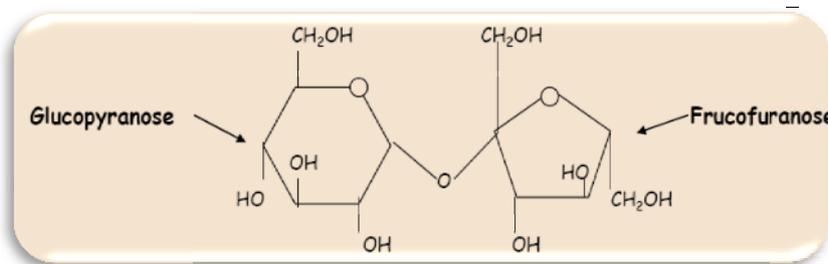


Figure IV.3. Représentation de la structure chimique de saccharose [33]

❖ **Les intérêts du sucre**

- * Conserver le produit fini ;
- * aider à masquer le goût désagréable des principes actifs ;
- * Améliorer le goût ;
- * Améliorer la consistance [38].

Ils existent différentes manières de préparer le sirop

➤ **Sirop de sucre ou sirop simple**

La dissolution du sucre peut être réalisée à froid ou, plus rapidement, à chaud:

- à 0°C, 100g de solution saturée contient 64,18g.
- à 20°C, 100g de solution saturée contient 67,09g (2/3).
- à 100°C, 100g de solution saturée contient 82,97g [15].

Les préparations utilisées sont les suivantes :

***A froid**

On utilise 180g de sucre pour 100g d'eau. On laisse en contact les deux substances. Cette méthode est longue à réaliser mais elle permet d'éviter la décomposition du sucre par la chaleur.

- Densité du sirop: 1,32

***A chaud**

On utilise 180g de sucre pour 100g d'eau. On met en contact les deux substances et on maintient au bain-marie. L'eau évaporée est compensée en cours de préparation. C'est une méthode rapide mais il y a un risque de décomposition du sucre d'où une légère teinte doré. La densité est de 1,26.

- Après refroidissement la densité est de 1,32 [39].

➤ **Sirop obtenu par addition du principe actif au sirop de sucre**

Exemple: le sirop de codéine pour lequel la codéine est dissoute dans un peu d'alcool avant d'être mélangée au sirop de sucre.

➤ **Sirops préparés par dissolution du sucre directement dans une solution de principe actif ou de principe aromatique**

Exemple: dissolution du sucre

***A froid:** dans l'eau distillée de fleur d'oranger (sirop de fleur d'oranger).

***A chaud:**

- Dans une solution de gomme arabique (sirop de gomme).
- En vase clos dans du digeste de baume de Tolu (sirop de Tolu).

• **Sirops composés**

Ces sirops contiennent plusieurs principes actifs, leur préparation est plus ou moins complexe selon leur composition [15].

IV.4.1. Matériel

Les sirops sont fabriqués dans des récipients en acier inoxydable, en général à doubles parois pour le chauffage à la vapeur d'eau sous pression: un système d'agitation à palette ou à hélice pour faciliter la dissolution [8].

IV.4.2. La cuite

Cette opération a pour but d'amener le sirop à une dégradation suffisante (ébullition à +105°C et densité à ébullition: 1,26). Après refroidissement la densité devient 1,32 (norme de la pharmacopée).

Une cuisson par ébullition très prolongée pourrait provoquer une dégradation du saccharose en glucose et lévulose ce qui favorise la fermentation ultérieure. Si l'ébullition est poursuivie, le sirop se caramélise et finira par la carbonisation.

Le PA peut être additionné en suite au sirop du sucre, comme on peut préparer le sirop par dissolution du sucre dans une solution PA [40].

IV.4.3. Clarification

La plupart des sirops doivent être délivrés limpides. En général une simple filtration suffit (tissus divers: coton, laine ou fibres synthétique papiers filtres ou plaques filtrant de texture adaptée à la viscosité du sirop et aux quantités à traiter «filtres à manchons et filtres presses») [42].

La clarification lorsqu'elle est nécessaire peut être réalisée par un charbon adsorbant à condition qu'il n'adsorbe pas les principes actifs et autres éléments importants du sirop (colorant, conservateur...) [42].

IV.5. Extraits concentrés pour les sirops

Les extraits concentrés sont des solutions extractives à concentration dix fois plus forte qu'un sirop, ce qui permet une préparation extemporanée de la plus part des sirops composés officinaux [15].

Plusieurs extraits concentrés sont décrits dans le formulaire national. Les sirops correspondants sont préparés par mélange d'une partie d'extrait concentré et neuf parties de sirop simple [15].

Tableau IV.1. Exemple des extraits pour les sirops [15]

• Extraits pour sirops	• Usages
• Bromoforme composé	• Antitussif
• Coing	• Antidiarrhéique
• Coquelicot	• Antitussif
• Réglisse	• Antiulcéreux
• Orange amère	• Aromatisant

IV.6. Altération

L'altération d'un sirop peut être due à une trop faible ou une forte concentration en sucre

✓ La fragmentation

La fragmentation se produit quand le sirop est trop dilué et qu'il n'y a donc pas assez de sucre. Il y a alors une prolifération de levures et le sirop se transforme en alcool.

La teneur en sucre est insuffisante d'où la prolifération des microorganismes, levures, moisissures et fermentation alcoolique. Si le sirop supporte l'action de la chaleur, il pourra être ramené à la densité voulue à ébullition [43].

✓ La cristallisation

La cristallisation se produit quand le sirop est trop concentré en saccharose et il faut ajouter de l'eau pour réajuster la densité [43].

IV.7. Conservation

Pour la conservation, il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais. Le sirop doit rester à température ambiante (entre 20 à 25°C). Lorsqu'un flacon est entamé, son contenu doit être consommé dans les trente jours. Le sirop qui se conserve à température ambiante ne doit pas être exposé à une chaleur excessive. Avant chaque utilisation il est très important de bien agiter le flacon [15].

La présence d'un alcool dans certains sirops facilite leur conservation mais cette addition est à éviter pour les enfants.

Pour certaines formules il est nécessaire d'ajouter des conservateurs antimicrobiens mais il est à noter que ces additifs peuvent être la source d'incompatibilités (coloration, précipitation par variation de pH) [15].

IV.8. Les avantages et les inconvénients des sirops

Les avantages

- Homogénéité ;
- Précision suffisante ;
- Meilleure biodisponibilité donc action plus rapide ;
- La formule de la préparation comporte peu de composants, donc moins de risques ; d'effets nocifs [32].

✚ Les inconvénients

- Conservation limitée par la dégradation plus rapide du principe actif dans le milieu liquide, Péréemption relativement courte après ouverture du flacon ;
- Obligation de masquer une flaveur désagréable ;
- Irritation possible du tube digestif ;
- Utilisation impossible en cas de vomissement ou coma ;
- Utilisation obligatoire d'un verre, cuillère, compte-gouttes [32].

IV.9. Emploi

Les sirops sont employés surtout pour les enfants. Ils existent de nombreux sirops parmi les médicaments spécialisés. Ils peuvent aussi entrer dans la composition des potions à la fois comme édulcorants et aromatisants et pour les principes actifs qu'ils contiennent [42].

IV.10. La posologie

C'est la dose usuelle du médicament. Elle dépend de la maladie, de l'âge du patient, de son poids et de certains facteurs propres : fonction rénale, fonction hépatique. Elle ne doit naturellement être en aucun cas modifiée sans un avis médical ou éventuellement du pharmacien [36].

Les formules des sirops dans la pharmacopée sont exprimées en masse

- Les sirops se prennent par cuillerées:
- Une cuillère à café = 5 ml = 6,5 g ;
- Une cuillère à dessert = 10 ml = 13 g ;
- Une cuillère à soupe = 15 ml = 19,5 g [36].



Figure IV.4. Posologie de sirop [36]

IV. Conclusion

Les préparations liquides pour voie orale sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses. Pour flacon multidose, les liquides peuvent être administrés par cuillère ou, pour le petit volume en gouttes, au moyen d'un dispositif approprié [32].

Pour les unidoses, les liquides sont conditionnés dans des ampoules buvables qui présentent l'avantage d'une meilleure conservation [32].

Partie pratique

Chapitre V :

**Présentation et procédés de
production d'un sirop « Maxilase »**

Chapitre VI :

Contrôle et analyse de Maxilase

CHAPITRE V :
PRÉSENTATION ET PROCÉDÉS DE
PRODUCTION D'UN SIROP MAXILASE

V. Introduction

Les médicaments sont présentés sous diverses formes spécialement conçues par la voie d'administration à laquelle ils sont destinés, et leurs qualités peuvent être évaluées par l'uniformité de ces formes pharmaceutiques.

Les étapes d'obtention d'un médicament pour garantir le bon état de la santé des patients doivent respecter toutes les normes de la pharmacopée européenne et la préparation de divers médicaments doit être bien réalisée selon les procédures de pesée, de fabrication et de conditionnement.

Nous allons identifier dans ce chapitre la forme de médicament Maxilase, sa posologie, les compositions, les indications, les effets indésirables et les caractères de principe actif Alpha-amylase. On parle aussi concernant les différentes étapes de préparation de sirop Maxilase.

V.1. Présentation de Maxilase

Ce médicament se présente sous forme de sirop. (Un flacon de 125 ml).



Figure V.1. Représentation de Maxilase

✓ **Voie d'administration:** voie orale.

V.1.1. Définition de Maxilase

Ce médicament contient une enzyme destinée à lutter contre l'œdème et l'inflammation. Il est utilisé dans le traitement d'appoint de l'inflammation aiguë de la gorge [44].

Il contient 3,2 g de saccharose par cuillère à café (5 ml) et 9,6 g de saccharose par cuillère à soupe (15 ml) ; en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

V.1.2. Composition de Maxilase (principe actif + excipients)

Il est composé de sept excipients, un principe actif plus l'eau purifiée qui sont présentés dans la figure suivante :

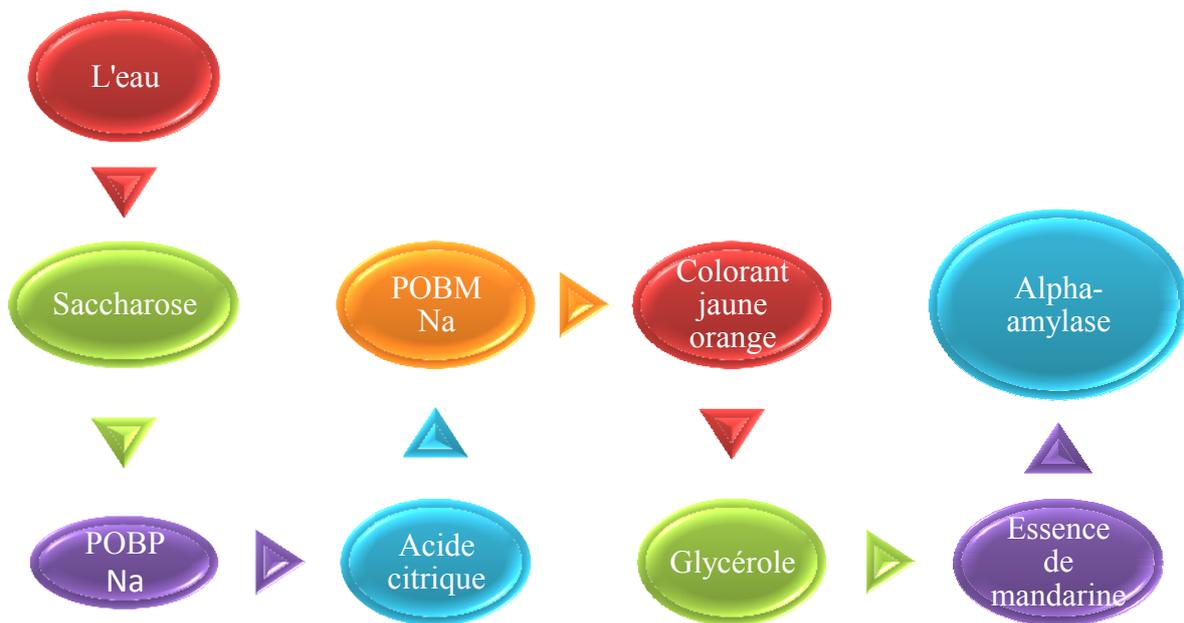


Figure V.2. Composition de Maxilase

V.1.3. Mode d'emploi et posologie du médicament Maxilase

Posologie usuelle :

- Adulte : une cuillère à soupe de sirop, trois fois par jour ;
- Enfant de plus de trois ans (plus de 15 kg) : deux cuillères à café de sirop, trois fois par jour ;
- Nourrisson et enfant de deux mois à trois ans (de 7 à 15 kg) : une cuillère à café de sirop, trois fois par jour [45].

V.1.4. Fertilité, grossesse et allaitement

L'effet de ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement est mal connu. L'évaluation du risque éventuel lié à son utilisation est individuelle : demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin. Liste des excipients à effet notoire : jaune orangé, saccharose, parahydroxybenzoate de sodium [45].

V.1.5. Effets indésirables possibles du médicament Maxilase

Comme tous les médicaments, le Maxilase maux de gorge alpha-amylase 125 U.CEIP/ml, sirop est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Rarement : réaction allergique [45].

V.1.6. Conservation de Maxilase

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants ;
- Ne le pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur ;
- Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 25°C ;
- Les médicaments ne doivent pas être jetés à l'égout ou avec les ordures ménagères [45].

V.1.7. Les caractères et l'identification de principe actif Alpha-Amylase**V.1.7.1. Quelques définitions****a. Définition de PA**

Alpha-amylase est une enzyme, elle peut provoquer des symptômes allergiques ou des difficultés respiratoires par inhalation (sensibilisation respiratoire). L'état physique est une poudre solide de couleur blanche à jaune.

b. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un processus général de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire de diverses natures [46].

c. Définition des anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui stoppent les processus inflammatoires.

Ils sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale.

Les médicaments utilisés dans les affections inflammatoires peuvent être regroupés en différentes classes : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-inflammatoires stéroïdiens et les enzymes d'action anti-inflammatoire [47].

d. Les enzymes à actions anti-inflammatoires

Ce sont des substances qui s'opposent à certaines enzymes indispensables au déroulement des processus inflammatoires. Elles sont surtout utilisées contre les inflammations non traumatiques et les plus utilisées sont : l'alpha-amylase et la chymotrypsine.

V.1.7.2. Condition de stockage

Alpha-amylase se conserve à une température qui ne dépasse pas 8 (+2°C à +8°C) degrés et dans un récipient bien fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière [48].

V.1.7.3. Protection individuelle

- Cagoule à air respirable ;
- Double paire des gants ;
- Combinaison dédiée ;
- Manipulation sous hotte ;
- Port des lunettes [48].

V.1.7.4. Identification des dangers

a. Danger physico-chimique et toxicologique

- Substance pharmacologiquement active ;
- Peut entraîner une sensibilisation par inhalation ;
- Peut être irritante pour les yeux ;
- Peut entraîner une sensibilité par contact avec la peau ;
- Les poussières peuvent être explosibles.

En cas de contact avec Alpha-Amylase soit par :

- **Inhalation** : il faut mettre la victime à l'air libre ;
- **Contact avec la peau ou les yeux** : on rince immédiatement et abondamment à l'eau au moins 15 minutes.

Généralement, on doit consulter immédiatement un médecin ou le service médical du site [48].

V.2. Procédé d'obtention de sirop «Maxilase»

Un processus de production ou procédé industriel est un système organisé d'activités qui sont en rapport de façon dynamique.

V.2.1. Le nettoyage

Avant d'entamer la production du médicament, il faut d'abord assurer un bon nettoyage du matériel de fabrication, afin de minimiser la contamination microbienne en exécutant deux modes de nettoyage [48].

V.2.1.1. Nettoyage des locaux de production

Il se fait à chaque fin de lot sur les locaux de préparation et de conditionnement et à chaque fin de semaine pour tous les locaux (murs de tous les locaux et la SAS), sous la responsabilité des opérateurs de production [48].

Pour les sols et à l'aide d'une mono brosse en utilisant le détergent Surfanios (détergent désinfectant de couleur verte) dilué à 0,25% soit impulsion de la pompe manuelle de 20 ml dans 8 litre d'eau, laisser en contact 05 minutes et sans rinçage puis effectuer l'aspiration par un aspirateur liquide et finir le séchage des coins du sol à l'aide d'un frottoir et serpillère.

Etaler à l'aide d'une serpillère propre la solution de Surfanios préalablement préparée sur le plafond et les murs des locaux ainsi que la SAS et laisser en contact sans rinçage [48].

V.2.1.2. Le nettoyage des équipements de production et de conditionnement

Nettoyer et frotter les parties internes et externes de la cuve avec une brosse et un détergent ;

Rincer à l'eau chaude à l'intérieur et à l'extérieur du matériel jusqu'à l'élimination complète du détergent ;

Rincer une dernière fois à l'eau purifiée à l'intérieur et à l'extérieur de la cuve [48].



(a)



(b)



(c)

Figure V.3. Présentation de la mono brosse (a), le détergent (b) et l'aspirateur (c).

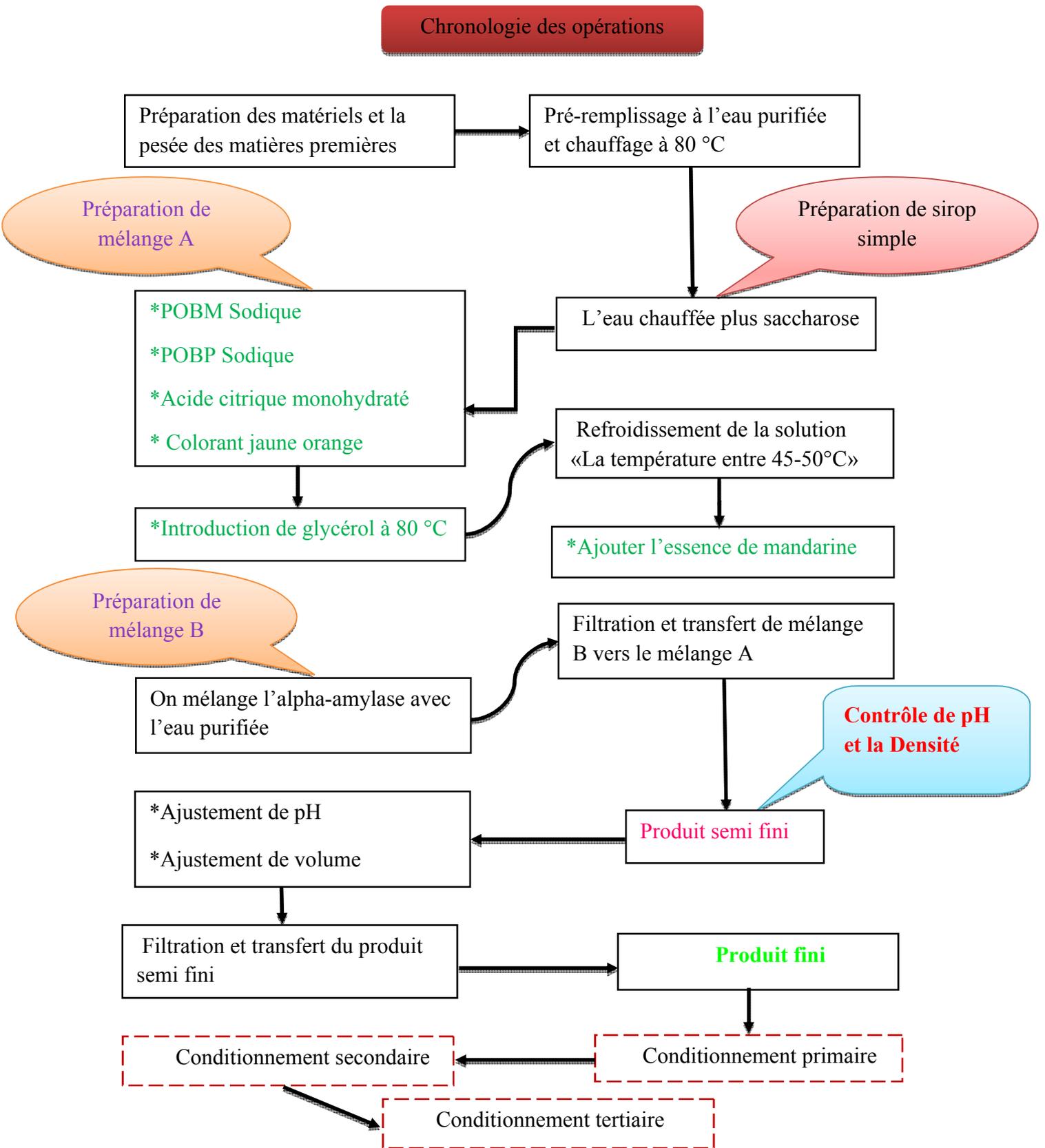


Figure V.4. Procédé d'obtention de sirop Maxilase

V.2.2. La pesée

Les quantités des matières premières nécessaires sont mesurées dans la zone de pesée qui est composée de deux parties :

- **La salle de pesée** contenant le protocole de pesée ;
- **La cabine de pesée** contenant deux balances: il faut chauffer la balance pendant 1:30h (FBG 64K et IS 16K la marque et Sertorius) [48].

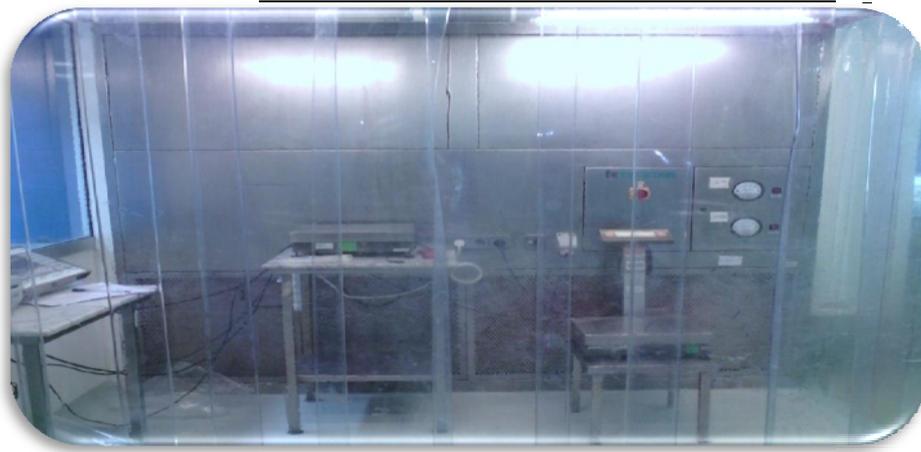
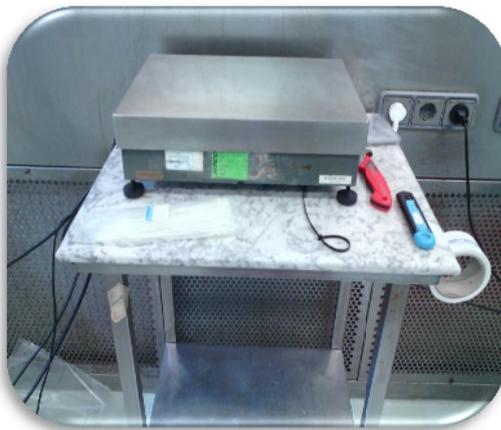


Figure V.5. Représentation de la cabine de pesée



(A)



(B)

Figure V.6. Représentations de la balance IS 16Kg (A), et la balance de FBG 64 Kg (B).

Un flux laminaire d'air, une imprimante et deux filtres à l'intérieur de la hotte:

- **pré-filtre:** pour les particules épaisses ;
- **filtre proche:** pour les particules minces ;

- **Filtre absolu:** à l'extérieur de la hotte pour les particules très fines [48].

V.2.2.1. Préparation du local et du matériel dans la salle de pesée

- Vérifier la propreté du local et du matériel ;
- Identifier les équipements et le local ;
- Vérifier les pressions différentielles et noter les résultats ;
- Vérifier les balances selon la procédure de vérification journalière en vigueur ;
- Pour réaliser toutes les opérations de pesée, il faut se référer à la procédure [48].

V.2.2.2. Les contrôles avant la pesée dans la zone de stockage

a. Contrôle physique

Il faut vérifier l'absence de poussière sur la surface des récipients qui contiennent les matières primaires, les poids des produits et l'étanchéité des récipients [48].

b. La présentation

On vérifie que toutes les matières primaires pour la production de produit sont présentes [48].

c. Conformité

Après vérification du contrôle précédent, on confirme l'existence des étiquettes vertes sur toutes les matières, le numéro de lot, le code des matières premières et la date de péremption [48].

V.2.2.3. Quantités et rôles des matières premières de Maxilase

Pour chaque lot à fabriquer, les quantités de matières premières nécessaires sont mesurées ou comptées dans un local proche du magasin central : la salle de pesée. C'est un lieu à hauts risques car les produits s'y succèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre [48].

Tableau V.1. Quantités et rôles des matières premières

Les matières premières		La quantité en Kg	Le rôle
Principe actif	L'alpha amylase	25	Effet thérapeutique
Les excipients	Essence mandarine	25	Aromatisant du gout
	Acide citrique	2,3	Stabilisant et régulateur de l'acidité.
	POBM sodique	4,7	Conservateur
	POBP sodique	1,5	Conservateur
	Glycérol	450	Solvant
	Colorant jaune orange	0,075	Colorant
	Saccharose	3200	Edulcorant
	L'eau purifiée	5000	Solvant

V.2.2.4. Les étapes de pesée

Cette opération est effectuée par une personne qualifiée qui doit veiller à ne rien oublier et bien se protéger. Les balances doivent être séparées et peuvent être placées sous flux d'air laminaire pour éviter toute dissémination dans l'atmosphère [48].

Pour certaines matières premières à risques (produits stériles et produits allergisants, par exemple), les récipients ne sont ouverts que dans l'atelier de fabrication. Dans ce cas le prélèvement des échantillons pour le contrôle et la pesée se font juste avant la fabrication, selon des règles préétablies [48].

La méthode de pesée se fait comme suit :

- 1- On verse l'essence de mandarine dans le cong (ce produit est un liquide de couleur jaune) ;
- 2- La pesée de POBM (POBM est une poudre blanche) puis le POBP (poudre blanche) et de colorant (poudre de couleur rouge) dans un sachet spécial, respectivement ;
- 3- La pesée de l'acide citrique de forme cristalline blanche avec $\text{pH} \leq 6,6$;
- 4- L'alpha-amylase reste toujours à la fin pour éviter la contamination du produit. Il faut utiliser un casque spécial appelé cagoule à moteur ventilé. Le principe actif est sous forme de poudre et pesé dans un double sachet spécial ;
- 5- Le saccharose et le glycérol seront pesés par biais du système d'alimentation dans la salle de fabrication [48].



Figure V.7. Représentation des excipients



Figure V.8. Représentation du saccharose



Figure V.9. Représentation du biais.

Remarque

Il existe deux fonctions obligatoires dans l'atelier de pesée:

- ❖ soufflage d'air;
- ❖ extraction d'air.

V.2.3. La fabrication de Maxilase

a. Consignes de généralité

- Le port de tenue de travail adaptée à la zone est obligatoire ;
- Le port de masque, de gants et de lunettes de sécurité est obligatoire lors de l'opération génératrice de poussière [48].

b. Précautions de production

Les précautions à prendre avant, pendant, après chaque fabrication d'un lot et dans l'atelier de fabrication lui-même, doivent suffire pour éviter toutes les confusions et les contaminations entre lots successifs. Les procédures de fabrication ont été, en principe, rédigées pour éviter toute dérive par rapport aux exigences des dossiers d'AMM [48].

b.1. Atelier de fabrication

- Fermeture des portes, contrôle et enregistrement des pressions différentielles ;
- Respect des flux de matières et de personnels ;
- Port correct de la tenue de travail ;

- Contrôle des documents de travail et enregistrement de toutes les opérations au fur et à mesure. Information immédiate du responsable de production de tout incident ou déviation survenant au cours de différentes opérations [48].

b.2. Avant toute opération, il faut impérativement vérifier

- Le vide d'atelier, c'est-à-dire l'absence de toute trace du lot précédent (produits ou documents), en suivant une procédure préétablie ;
- L'efficacité du nettoyage ;
- Le réglage de la ventilation et des conditions d'ambiance ;
- Le bon état du matériel ;
- La présence de toutes les matières premières ainsi que la concordance des dénominations et des quantités avec les documents de fabrication du lot à fabriquer [48].

b.3. Pendant les opérations elles-mêmes

Le personnel doit veiller à la mise en œuvre et le bon déroulement de chaque opération, en remplissant au fur et à mesure les cases correspondantes du dossier de fabrication du lot. Il effectue les vérifications selon une périodicité définie. Il veille à ce que les enregistrements automatiques fonctionnent correctement et que les paramètres critiques restent bien dans les limites prévues. Il consigne par écrit toutes les anomalies observées [48].

b.4. À la fin des opérations

- Le rendement global est enregistré ;
- Les produits en vrac sont placés dans des récipients adaptés, convenablement étiquetés et acheminés, avec le dossier de lot vers un lieu de stockage ou l'atelier de conditionnement ;
- Les produits défectueux sont réunis pour être, selon les cas, détruits ou retraités ;
- Le vide d'atelier et le nettoyage sont vérifiés [48].

V.2.3.1. La liste des équipements dans la salle de fabrication



Figure V.10. Représentation des pointages



(a)



(b)



(c)



(d)

Figure V.11. Représentations de la cuve de l'arôme (a), le mélangeur (b), la cuve de fabrication (c) et la cuve de stockage (d).



(a)



(b)



Figure V.12. La représentation des cloches filtre (a) et filtre fibre (b)

V.2.3.2. Mode opératoire

On trouve le protocole de fabrication validé par le pharmacien chef de l'unité de production et utilisé pour la fabrication des sirops. Cette méthode de fabrication a été mise à point en consultant la littérature spécialisée et optimisée après plusieurs essais, en considérant les propriétés chimiques et physiques des différents constituants du sirop, en particulier leur solubilité [48].

- **La préparation se divise principalement en deux phases distinctes:**

1. La préparation du sirop simple de base (à base de saccharose) et ses excipients;
2. La préparation du mélange contenant le principe actif (Alpha-Amylase) [48].

V.2.3.2.1. Préparation de sirop simple et le mélange A

Dans une cuve en acier inoxydable à double paroi de capacité de 5000 L (1800 kg d'eau) munie d'un agitateur à hélice et des pesons, et après la vérification de la table de pointage et de raccordement, on met en marche l'agitateur, la pompe de recirculation de la cuve de fabrication et le triblinder, on dissout 3200 kg de saccharose (édulcorant) dans l'eau et on chauffe à 60°C avec agitation magnétique afin de permettre la dissolution complète du sucre [48].

On arrête l'agitation et le triblinder, on vérifie visuellement la dissolution de sucre (sirop simple), ensuite on ajoute les autres excipients, les conservateurs (4.7 kg POBM Na et 1.5 kg POBP Na), 3.2 kg d'acide citrique monohydrate qui joue un rôle de stabilisant et régulateur de l'acidité et un colorant jaune orange pour colorer le sirop. A la fin, on rince la trémie du triblinder avec de l'eau et on note le poids, après avoir fermé et arrêté la vanne du triblinder et la pompe de recirculation. On laisse la cuve de fabrication sous une vitesse d'agitation de 63 tr/min pendant 20 min tout en continuant le chauffage jusqu'à 80°C et on introduit 450kg de glycérol (solvant) par le triblinder. Ensuite, on arrête l'agitation de triblinder et on commence le refroidissement de la cuve de fabrication en mettant la consigne à 25°C. En attente de l'augmentation de la température entre 45–50°C, on introduit 25kg d'essence de mandarine par le triblinder pour aromatiser le sirop. On rince le cong par 10 Kg d'eau et on arrête le triblinder et la pompe puis on fait une poussée à l'air à 2 bars (mélange A), on laisse sous agitation pendant 50 minutes (on laisse l'agitation jusqu'à l'abaissement de la température $\leq 30^{\circ}\text{C}$). Donc, le sirop simple et le mélange A sont préparés [48].

V.3.3.2.2. Préparation de la solution d'Alpha-amylase (mélange B)

a. Préparation

Dans une autre cuve en acier inoxydable à double paroi de capacité de 1000 L munie d'un agitateur à hélice et des pesons, on met 200 litres d'eau purifiée à $T \leq 25^{\circ}\text{C}$. Dans la cuve arôme, on met en marche l'agitateur et on rajoute 25 Kg de alpha-amylase et 200 litres d'eau purifiée tout en maintenant l'agitation sous une vitesse de 139 tr/min et on laisse la solution se décanter pendant 1 heure puis on filtre la solution d'Alpha-amylase en soutirant par le haut avec la canne plongeuse spécifique prévue à cet effet avec une pompe et un filtre équipé d'une cartouche (**0.5 μm**). En conséquence, on transfère le filtrat dans la cuve de fabrication et on rince une poussée à l'air à deux bars de la canalisation. Finalement, on laisse le mélange sous agitation dans la cuve de fabrication pendant 30-45 minutes [48].

V.3.3.2.3. Ajustement de la quantité de sirop et du pH

Après agitation, on vérifie le niveau de la cuve de fabrication et on rajoute la quantité d'eau purifiée nécessaire pour atteindre 6275 Kg. On laisse le mélange sous agitation pendant 30 minutes à une grande vitesse jusqu'à ce que la température atteigne 25°C puis on fait un prélèvement pour mesurer le pH et la densité de la fabrication [48].

V.3.3.2.4. Filtration et transfert

Cette étape permet de filtrer et de retirer toutes les particules dispersantes (ne sont pas solubilisées) à l'aide d'un filtre presse pour obtenir un sirop liquide limpide monophasique près au conditionnement (primaire et secondaire). Les étapes du transfert du mélange final vers la cuve de stockage en acier inoxydable de capacité de 5000 litre sont comme suit:

- Le port des gants est obligatoire;
- Mettre en place les filtres à lentille de porosité **0.8 μm** dans les carters;
- Ouvrir la vanne du fond de la cuve de fabrication en position «**0**»;
- Purger les filtres;
- Mettre en marche la pompe de transfert;
- Noter la valeur de la pression du niveau des cloches au début et à la fin de filtration;
- La pression au niveau des cloches ne doit pas dépasser les **3,5** bars;
- Pousser à l'air comprimé à deux bars [48].

V.2.4. Le conditionnement

L'atelier de conditionnement est un local idéal dans lequel vont être introduits :

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

Dans cet atelier, le risque dominant est celui de mélange ou de substitution du fait de la similitude entre les produits à conditionner d'une part et les articles de conditionnements d'autre part. Ce risque est d'autant plus grand dans les entreprises où on tend à standardiser les récipients, les étiquettes, les étuis et les notices pour qu'ils passent sur les mêmes machines à des cadences de plus en plus rapides [49].

1. On entend par articles de conditionnements tous les éléments utilisés pour le conditionnement des médicaments.

On distingue les articles qui sont destinés au contact direct du médicament « articles de conditionnement primaires » (ampoule, flacon, tubes, etc), tandis que tous les autres sont dits « articles de conditionnement secondaires » ou « extérieurs » (étiquettes, étuis, notice, etc) [49].

2. Avant le lancement d'une opération, il faut vérifier et consigner par écrit:

- Que les machines sont en état de fonctionnement et qu'en particulier, les détecteurs d'anomalies sont bien réglés ;
- Qu'il ne reste rien du lot précédent (ni produit non conditionné, ni aucun élément de conditionnement, ni aucun document). Le vide de l'atelier est ici primordial ;
- Qu'il y a concordance entre le lot des médicaments à conditionner et les articles de conditionnement, en conformité avec les instructions écrites.

3. Le conditionnement lui-même se décompose en une succession d'opérations effectuées par des machines placées en ligne, entre les quelles les transferts se font automatiquement à très hautes cadences.

Dans notre cas Maxilase sirop, les flacons seront remplis à un certain volume. Le bouchage des flacons, le pliage des notices, la mise en flacon, le vignettage, l'impression du numéro de lot et de la date d'utilisation et finalement le regroupement en cartons sont indispensables pour le stockage [50].

V.2.4.1. Les précautions de production

- ✓ Fermeture obligatoire des portes ;
- ✓ Respect des flux des matières et du personnel ;

- ✓ Port correct de la tenue de travail (Les gants latex et masque sont obligatoires lors des opérations de conditionnement primaire) ;
- ✓ Contrôle des documents de travail et enregistrement de toutes les opérations au fur et à mesure ;
- ✓ Les carters de toutes les machines doivent rester fermés pendant leur fonctionnement ;
- ✓ Ne pas intervenir sur les machines avant l'arrêt complet de l'équipement ;
- ✓ Information immédiate du superviseur de conditionnement ou le responsable de production de tout incident ou déviation survenant au cours des différentes opérations [48].

V.2.4.2. Vérification de la réception des articles et l'atelier de conditionnement

Préalablement on commence le conditionnement par la vérification de la concordance entre l'ordre de transfert et les articles livrés par le magasin (code, article, numéro de lot et quantité), la présence des étiquettes conformes sur les contenants (étiquette verte) et le nettoyage de l'atelier et le vide de ligne. Avant le transfert de produit, on met la remplisseuse en mode de production et on effectue le transfert du produit. A la fin, on introduit le poids selon la densité du produit sur les paramètres de la remplisseuse [48].

V.2.4.3. La liste des équipements dans la salle de Conditionnement

-  (A) - La hotte ;
-  (B) - La souffleuse ;
-  (C) - La remplisseuse ;
-  (D) - La boucheuse ;
-  (E) - L'étiqueteuse ;
-  (F) - La cartonneuse ;
-  (G) - La vignetteuse ;
-  (H) - L'encaisseuse.



(A)



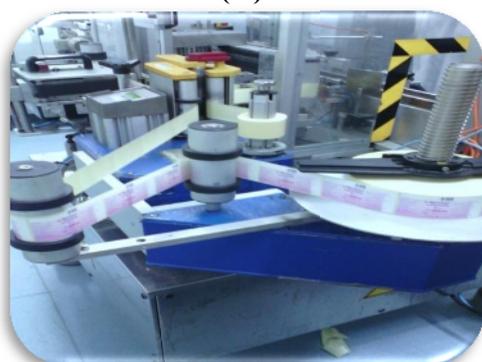
(B)



(C)



(D)



(E)



(F)



(G)



(H)

Figure V.13. La liste des équipements de conditionnement

V.2.4.3. Les fonctionnements des machines de conditionnement

Le conditionnement d'un médicament n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (conditionnement primaire), il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice. Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires, la boîte étant le premier support d'information tandis que le conditionnement primaire vise à protéger le médicament, des chocs, de la lumière ou des écarts de température...etc [48].

a. Conditionnement primaire

Il correspond à l'enveloppe du produit vendu, il est en contact direct avec le médicament. Le conditionnement primaire doit être conçu en vue de favoriser la décision d'achat du consommateur [51].

Il présente un rôle de protection, il isole et conserve le médicament dans le temps et facilite l'utilisation de médicament ainsi que son emploi par le malade. Le Maxilase sirop est conditionné dans un flacon brun de 125 ml, fermé par une capsule en aluminium.

Conditionnement primaire des sirops = C'est la mise en flacon

Avant le remplissage des flacons, des opérations sont d'abord effectuées:

a.1. La hotte

C'est un système contenant une table tournante, qui est caractérisé par un mouvement rotationnel renfermant un nombre suffisant de flacons vides d'environ 300 à 350 de capacité de 125 ml. Ce système possède un soufflage pour éviter la contamination et protéger les flacons et l'opérateur [48].

a.2. La souffleuse

Les flacons passent de la table tournante à l'appareil de soufflage, sous forme d'un cercle. Cette dernière contient environ 16 bacs et permet de poser l'air traité pour souffler les déchets. Cette opération a pour but de nettoyer les flacons des particules du verre ou poussières [48].

a.3. La remplisseuse

Elle contient une cuve tampon qui possède dix bacs avec un système pondéral (il ya une balance pour peser la masse des flacons vides) et la station de pesée sous forme circulaire qui est divisée en dix parties (chacune contenant un flacon vide) [48].

a.4. La boucheuse

Le système de bouchage contient une hotte extérieure pour introduire des capsules et une tête de sertissage pour fermer les flacons, dans le début de conditionnement primaire en éliminant les 50 flacons premiers [48].

b. Conditionnement secondaire

Le consommateur est sensible au conditionnement primaire et le distributeur attache une grande importance au conditionnement secondaire d'autant plus que l'emballage se transforme souvent sur le point de vente du produit [51].

Il permet la manipulation, le transport de médicament ainsi que son identification et l'information du malade.

Les flacons contiennent un volume défini de sirop selon le produit. Chaque boîte renferme une notice qui porte les spécifications du produit.

La mise en carton fait par une encartonneuse qui permet l'emballage des flacons dans des boîtes en carton, le N° de lot est gravé et la notice est mise dans chaque boîte qui porte les spécifications du sirop.

Chaque étui renferme un flacon étiqueté, une notice et une vignette collée sur l'étui.

Conditionnement secondaire = C'est l'étui en carton dans lequel on place le flacon

b.1. L'étiqueteuse

Les étiquettes sont placées dans un rouleau puis elles passent au bloc de l'impression pour imprimer les données du produit (date de fabrication et péremption, et le numéro de lot) et aussi elles sont contrôlées par un détecteur [48].

b.2. La cartonneuse

Les étuis se composent du flacon et de sa notice. Ils sont imprimés par compostage (identification des étuis) puis ils sont fermés [48].

b.3. La vignetteuse

La vignetteuse a pour but de coller les vignettes sur les étuis. Elle contient un détecteur pour contrôler les vignettes et la notice [48].

c. Conditionnement tertiaire

Le conditionnement tertiaire est le contenant des produits transportés du lieu de fabrication au lieu de vente, il doit être conçu en vue de faciliter la conservation, la manutention et le stockage des médicaments [52].

Les étuis vignetés sont disposés dans des caisses étiquetées et à raison de 40 étuis par caisse.

Conditionnement tertiaire = C'est une caisse contenant 40 étuis vignetés

c.1. L'encaisseuse

Ce système contient des caisses remplies par 40 flacons puis scotchées et étiquetées [48].

V. Conclusion

Dans l'industrie pharmaceutique existent plusieurs étapes pour effectuer un produit fini (médicament) conforme, c'est-à-dire, elles doivent satisfaire les besoins des utilisateurs, ayant les critères essentiels dont l'efficacité (effet thérapeutique correct), sécurité (administration avec maximum de sécurité), innocuité (administration avec le minimum d'effet secondaire) et qualité (bon aspect et conditionnement convenable, bonne conservation, emploi facile,...etc).

CHAPITRE VI :
CONTRÔLE ET ANALYSE DE SIROP MAXILASE

VI. Introduction

L'objectif est le contrôle de la qualité et l'analyse physicochimique et microbiologique du sirop : Maxilase. Pour cela, plusieurs tests sont obligatoirement réalisés selon le dossier technique de ce médicament.

VI.1. Le contrôle de la qualité et l'analyse pharmacotechnique, physicochimique et microbiologique de sirop «Maxilase» 125 ml

Le Contrôle qualité est un terme qui désigne les tests physicochimiques, microbiologiques et pharmacotechnique (ainsi que d'autres contrôles tel que l'apparence extérieure du produit) qui sont destinés à vérifier si les caractéristiques d'un produit (matière première, article de conditionnement, produit en cours de fabrication ou produit fini) sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement.

Nous avons résumé les tests exigés selon le dossier technique du « Maxilase » que nous allons détailler par la suite:

a. Contrôle physicochimique

- ✓ Caractères des matières premières ;
- ✓ Dosage de POBP Na et POBM Na par HPLC ;
- ✓ Les caractères de sirop ;
- ✓ pH ;
- ✓ Densité ;
- ✓ Dosage : activité amylolytique.

b. Contrôle pharmacotechnique

- ✓ Volume moyen pour un flacon (ml/fl).

c. Contrôle microbiologique

- ✓ Dénombrement des germes viables totaux ;
- ✓ Dénombrement des levures et moisissures ;
- ✓ Recherche d'*Escherichia Coli* ;
- ✓ Recherche des *Salmonelles* ;
- ✓ Recherche des *Staphylococcus aureus* ;
- ✓ Recherche des Entérobactéries et autres bactéries à Gram (-).

VI.1.1. Contrôle des matières premières

Tableau VI.1. Représentation des caractères des matières premières.

Matières premières	Caractères	Normes	Résultats
Alpha-Amylase	Aspect	Poudre blanche à beige	Conforme
	Solubilité	Partiellement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et dans l'acétone.	
Essence mandarine	Aspect	Liquide limpide, de couleur jaune pâle, à odeur de mandarine, miscible à l'alcool	Conforme
Acide citrique	Aspect	Poudre cristalline, blanche, ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés, efflorescents	Conforme
	Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%	
POBP sodique	Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.	Conforme
	Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.	
POBM sodique	Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.	Conforme
	Solubilité	Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 % et dans le méthanol.	Conforme
Glycérol	Aspect	Liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique.	Conforme
	Solubilité	Miscible à l'eau et à l'éthanol à 96%, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles	
Colorant jaune orange	Aspect	Poudre orangé rougeâtre	Conforme
	Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, très peu à pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.	
Saccharose	Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Conforme
	Solubilité	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.	

VI.1.1.1. Identification de POBP Na et POBM Na par HPLC

✓ Principe

La chromatographie liquide de haute performance est une méthode de séparation et d'analyse dans laquelle les composés à séparer sont répartis entre deux phases l'une mobile et l'autre stationnaire.

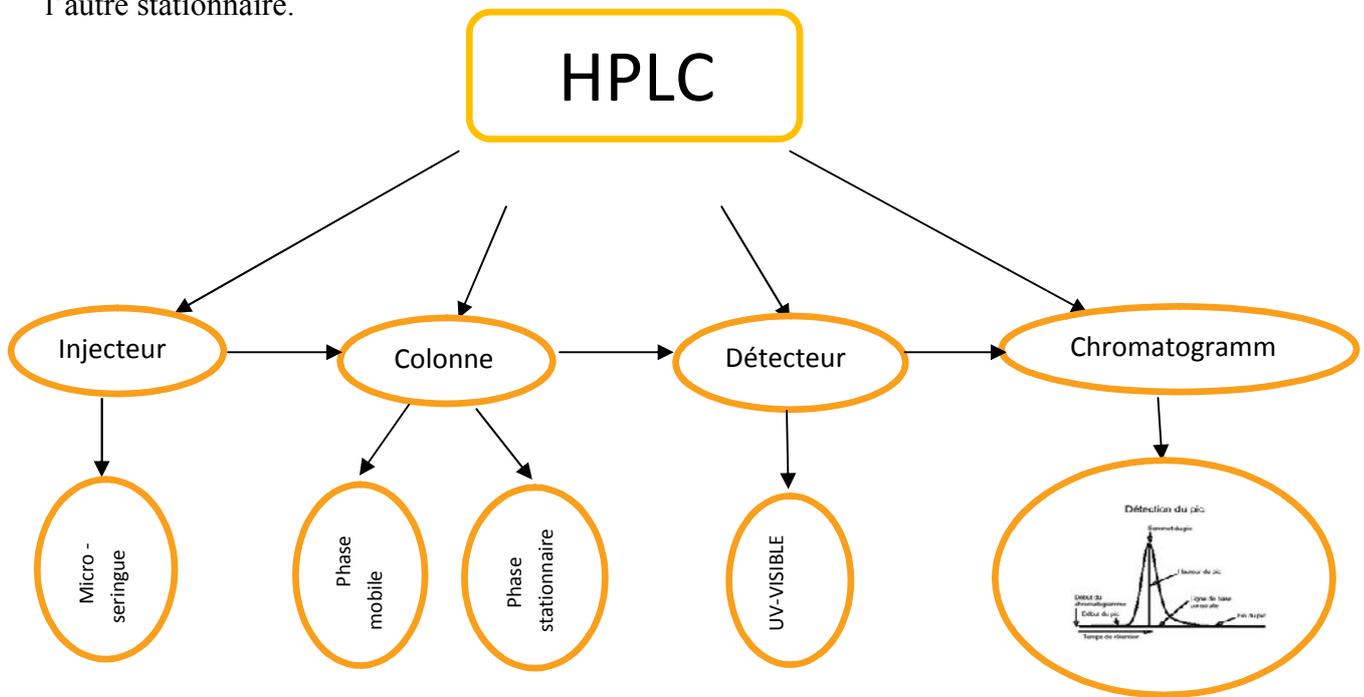


Figure VI.1. Schéma des contrôles effectués sur le médicament

*Conditions chromatographiques :

- **Colonne** : 09C01/2, dimensions : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- **Débit** = 1,3 ml / min
- **Détection** : spectrophotomètre à 272 nm
- **Volume d'injection** : 10 µl de solution à examiner et des solutions témoins.
- **phase stationnaire** :
 - Nature : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R.
 - Diamètre des particules : 5 µm.
- **Φ mobile** :
 - Solution de phosphate monopotassique R à 6,8 g/L, méthanol R (35:65 V/V).

❖ Préparation des solutions

1- Solution à examiner

Dans une fiole jaugée de 100 ml, on dissout 50,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans 2,5 ml de méthanol et on complète à 50,0 ml avec la phase mobile. On prélève 10,0 ml de solution et on complète à 100,0 ml avec la phase mobile (déjà préparée).

Idem pour le parahydroxybenzoate de propyl.

2- Préparation de la solution témoin :

Dans une fiole jaugée de 100 ml, on dissout 50,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (standard) dans 2,5 mL de méthanol et on complète à 50,0 ml avec la phase mobile. On prélève 10,0 ml de solution et on complète à 100,0 ml avec la phase mobile (déjà préparée).

✚ Résultats

Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate de méthyle (temps de rétention = environ 2,3 min) : impureté A = environ 0,6.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de méthyle.

✚ Dosage

Opérer par chromatographie phase liquide comme indiqué dans la Ph. Eur. [48], calculer la teneur pour cent en $C_8H_8O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du parahydroxybenzoate de méthyle SCR.

• Calculs :

Le titre du parahydroxybenzoate de méthyle est calculé selon la formule suivante:

$$\frac{S_{EX} * P_{e_b} * t * 100}{S_{Tb} * P_{e_{EX}}}$$

Ou :

S_{EX} : Surface du pic de la solution à examiner

P_{e_b} : Prise essai solution à examiner

S_{Tb} : Surface du pic de la solution témoin b

$P_{e_{EX}}$: Prise essai solution témoin b.

La teneur du parahydroxybenzoate de méthyle est comprise entre: 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

• **Résultat**

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans les tableaux (VI.2-5).

Tableau VI.2. Surface des pics caractéristiques du POBM Na (solution témoin)

<i>Essai</i>	<i>Surface</i>	<i>Temps de rétention (s)</i>
Injection 1	2337910,329	2,239
Injection 2	2323333,550	2,248

Injection 3	2328887,338	2,248
Injection 4	2325390,522	2,246
Injection 5	2324476,622	2,244
Moyenne	2327999,672	Tr= 2,245 s

Tableau VI.3. Surface des pics caractéristiques de la **solution à examiner** (POBM Na)

<i>Essai</i>	<i>Surface</i>	<i>Temps de rétention (s)</i>	<i>Résultat</i>	<i>Norme</i>
1	2287116,434	2,240	0,092	0,080 g% à 0,103 g%
2	2290550,623	2,237	Conforme	
3	2253043,938	2,234		
moyenne	2276903,665	2,237 s		

Tableau VI.4. Surface des pics caractéristiques du POBP Na (**solution témoin**)

<i>Essai</i>	<i>Surface</i>	<i>Temps de rétention (s)</i>
Injection 1	624143,636	9,683
Injection 2	600043,460	9,714
Injection 3	604968,544	9,708
Injection 4	616638,304	9,693
Injection 5	627115,375	9,684
Moyenne	614581,864	Tr= 9,696 s

Tableau VI.5. Surface des pics caractéristiques de la **solution à examiner** (POBP Na)

<i>Essai</i>	<i>Surface</i>	<i>Temps de rétention (s)</i>	<i>Résultat</i>	<i>Norme</i>
1	622053,119	9,663	0,031	0,027g% à 0,033g%
2	613071,902	9,645	Conforme	
3	629480,795	9,629		
moyenne	621535,272	9,646 s		

Nous remarquons que le temps de rétention du pic principal de la solution d'essai est presque identique au celui de la solution témoin, ainsi que la teneur des échantillons (POBM Na et POBP Na) sont dans l'intervalle de la norme exigée par la pharmacopée.

- **Résultat** —————> **Conforme.**

VI.1.2. Contrôle de produit semi-fini

VI.1.2.1. Contrôle au cours de fabrication

On fait un contrôle physicochimique (**Densité et pH**) de produits semi-fini trouvé dans la cuve de fabrication.

a. Les résultats de contrôle au cours de fabrication

Tableau VI.6. Les résultats de contrôle

Contrôle	Normes	Résultats	Observation
pH	6,5 – 6,9	7	Non conforme
Densité	1,245 - 1,265	1,260	Conforme

*le pH n'est pas dans les normes donc on ajoute la solution d'acide citrique pour l'ajuster.

b. Les résultats de contrôle de pH après réajustement

Tableau VI.7. Les résultats après réajustement

Contrôle	Normes	Résultats	Observation
pH	6,5- 6,9	6,7	Conforme

VI.1.3. Contrôle de produit fini

VI.1.3.1. Contrôle effectué dans l'atelier de conditionnement (au cours de conditionnement)

➤ *Volume (V)*

Transvaser le contenu du flacon ouvert dans une éprouvette graduée et laisser le flacon sur l'éprouvette pour récupérer toute la solution.

Le volume (V) de la solution contenue dans un flacon doit être ≥ 125 ml.

1- Le contrôle au début de démarrage de lot

Au démarrage de lot on prend dix (10) flacons.

*Résultats de contrôle

Tableau VI .8. Résultat de contrôle de volume

N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V (ml)	126	125	126	126	125	126	125	126	126	125

❖ Volume moyen : 125,6 ml

- Résultat —————> Conforme

* Les contrôles doivent être faits au démarrage du lot et après arrêt prolongé du conditionnement.

2-Contrôle chaque heure

Chaque heure on prend deux (2) flacons.

*Résultats de contrôle

Tableau VI .9. Résultat de contrôle de volume

Volumes (ml)	Volume normal (ml)	Résultat
$V_1=126$	≥ 125	Conforme
$V_2= 125$		
La moyenne : $V=125,5$		



Figure VI.2. Représentation du contrôle de volume.

VI.1.3.2. Contrôle de produit fini dans le laboratoire

On fait les contrôles suivants :

- ***Contrôle pharmacotechnique ;**
- * **Contrôle physicochimique ;**
- * **Contrôle microbiologique.**

Faire le prélèvement des échantillons pour le contrôle de qualité et renseigner la fiche de suivi CD-FI-05. Remettre les échantillons au contrôle qualité à chaque fin de lot :

-  Démarrage de lot → 08 échantillons
-  Milieu de lot → 08 échantillons
-  Fin de lot → 08 échantillons

*Les prélèvements des échantillons pour le contrôle sont présentés dans le **tableau VI.10.**

Tableau VI.10. Prélèvement d'échantillonnage

Etapas des prélèvements	Echantillon pour contrôler			Echantillon pour échantillothèque	LNCPP	Total
	Contrôle microbiologie	Contrôle physicochimique	Contrôle de volume			
Au démarrage	01	01	03	02	01	8
Au milieu	01	01	04	01	01	8
A la fin	01	01	03	02	01	8
Total	03	03	10	05	03	24

VI.1.3.2.1. Contrôle pharmacotechnique

a. Volume moyen pour un flacon (ml/fl) :

A la sortie de l'atelier de conditionnement nous avons pris trois flacons au hasard que nous avons mesurés par volume.

Tableau VI.11. Représentation le contrôle de volume

Volumes (ml)	Volume normal (ml)	Résultat
$V_1=126$	≥ 125	Conforme
$V_2=127$		
$V_3=125$		
La moyenne : $V=126$		



Figure VI.3. Représentation de contrôle de volume

VI.1.3.2.2. Contrôle physicochimique

a. Les caractères de sirop

Tableau VI.12. Représentation des caractères de sirop

Caractère	Norme	Résultats
Aspect	Sirop limpide	Conforme
Couleur	Orange	Conforme
Odeur	De mandarine	Conforme

b. Détermination du pH

On a mesuré le pH à l'aide d'un pH-mètre (**Figure VI.4**)

Le résultat trouvé à l'aide d'un pH-mètre = **6,7**.

L'intervalle de conformité : **[6,5 à 6,9]**

• **Résultat** —————> **Conforme.**

c. Densité relative

On a mesuré la densité de 2 flacons à l'aide d'un densimètre électronique (**Figure VI.4**), on a trouvé les valeurs suivantes :

$D_1=1,252$; $D_2= 1,249$. Donc on calcule la moyenne $D_{\text{moy}} = \frac{1,252 + 1,249}{2} = 1,251$

Le résultat trouvé à l'aide d'un densimètre =**1,251**.

L'intervalle de conformité : **[1,245- 1,265]**.

• **Résultat** —————> **Conforme.**



Figure VI.4. Représentations de pH-mètre (a), et de densimètre (b)

d. Contrôle de la stabilité d'un sirop anti-inflammatoire

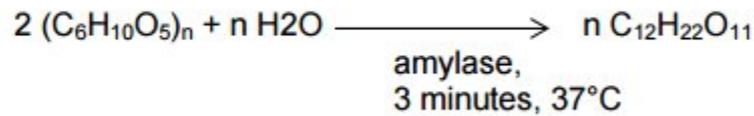
L'instabilité des solutions aqueuses médicamenteuses représente un problème pour leur stockage et leur administration.

Des temps de conservation importants peuvent provoquer une diminution de l'activité du principe actif et une altération des composants de l'excipient.

Le principe actif du sirop analysé est l' **α -amylase**. Le principal excipient est **le saccharose**. Le contrôle effectué est : Le contrôle de la concentration d'activité **α -amylasique**

d.1. Étude de l'activité α -amylasique du sirop**➤ Présentation**

L' **α -amylase** catalyse l'hydrolyse des liaisons α (1-4) glucosidiques établies entre les unités d'oses constituant l'amidon, provoquant la libération de maltose. Ce diholoside réducteur est dosé par la méthode colorimétrique à l'acide 3-5 dinitrosalicylique (DNS). En présence de maltose, le DNS est réduit en un produit orangé/rouge absorbant à 540 nm.



➤ **Définition de DNS**

L'acide 3,5-dinitrosalicylique est un produit très dangereux sous forme de poudre de couleur jaune. Le temps de vie de ce produit est de 5ans. Il réagit avec les oses réducteurs et autres molécules réductrices pour former l'acide 3-amino-5-nitrosalicylique qui absorbe fortement la lumière à 540 nm. Dans cette réaction, la couleur de la solution passe du jaune-orange au rouge.

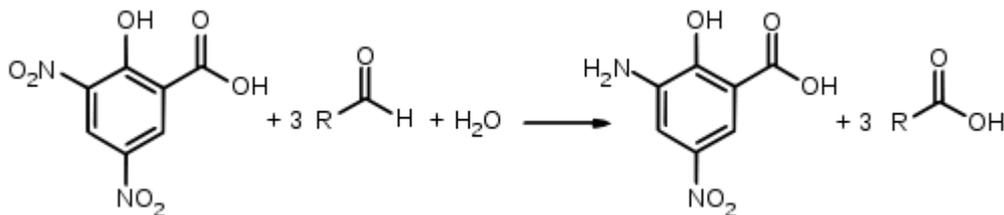


Figure VI.5. Exemple d'une réaction entre une molécule réductrice et le DNS

➤ **Préparation des solutions**

Solution témoin

Dissoudre 400mg de maltose monohydrate sous forme de poudre blanche dans 50 ml de solution tampon phosphate de pH= 6,9. On agite jusqu'à la dissolution complète de la poudre.

Solution substrat

Dissoudre 2g d'amidon zulkowsky dans une solution tampon jusqu'au trait de jauge de la fiole de 100 ml. La bonne agitation assure l'homogénéité.

Solution à analyser

On pèse 10,5g de sirop au début de fabrication puis on le verse dans une fiole de 100ml à l'aide d'une seringue. La même procédure est faite pour le produit à la fin de fabrication.

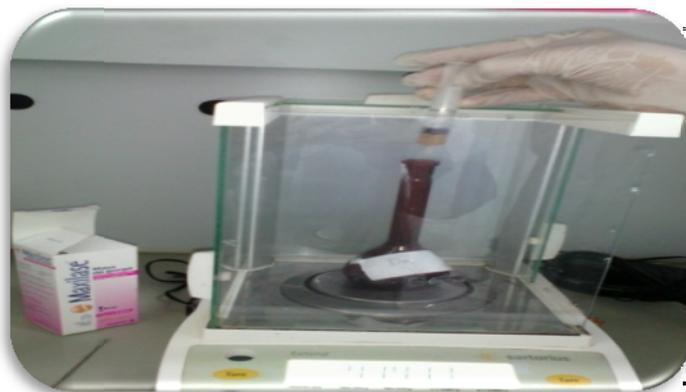


Figure VI.6. Représentation de la pesée du sirop

On fait une dilution de 2 sirops avec une solution tampon phosphate jusqu'à 100ml (**Solution 1**).

On prélève 2 ml de la solution diluée (**solution 1**) par une pipette, on la verse dans la fiole de 50ml puis on ajoute la solution tampon jusqu'au trait de jauge. On agite manuellement pour homogénéiser le mélange. La couleur de la solution est transparente.

On prépare 10 tubes à essais de verre à 100mm d'hauteur et 16mm de diamètre, on fait les prélèvements par une micropipette (le maximale de volume est 1 ml).

Tableau VI.13. Représentation les prélèvements

Les solutions (ml)	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	T ₁	T ₂	T ₃	B
Solution substrat	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Solution tampon phosphate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	0,9	1
Solution témoin	-	-	-	-	-	-	0,4	0,2	0,1	-

✚ E₁- E₂- E₃ : L'essai du sirop au début de fabrication ;

✚ E₄- E₅ - E₆ : L'essai du sirop à la fin de fabrication ;

✚ T : solution témoin ;

✚ B : solution blanc.



Figure VI.7. Représentation des tubes à essais dans un bain marie

On place les tubes dans un bain marie pendant 5 minutes à $T=37^{\circ}\text{C}$ pour activer la réaction enzymatique puis on prélève 0,5 ml de la solution à analyser (au début, et à la fin) chaque 20s et on la verse dans les tubes à essais E_1, E_2, E_3, E_4, E_5 et E_6 . Chaque tube est placé dans l'appareil de vortex pour assurer l'homogénéité du mélange.

a. Le dosage par la solution de DNS (orange)

- On rince la burette par la solution DNS puis on la remplit par la même solution ;
- A chaque 20s, on verse 2ml de DNS dans un tube et on le place dans un vortex ;
- On prend 2ml de chaque tube de la solution précédente et on le verse dans un nouveau tube bien fermé (bouchonner les tubes) ;

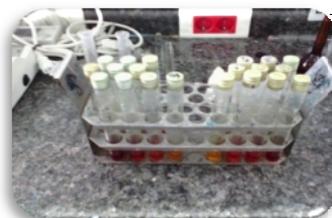


Figure VI.8. Représentation le dosage des solutions

- On place les tubes dans un bain marie à $T=100^{\circ}\text{C}$ pendant 5 minutes ;
- On stoppe la réaction en plongeant les tubes dans l'eau glacée pendant 5 minutes ;
- On ajoute 10 ml d'eau distillée par une pipette jaugée dans chaque tube ;
- On agite énergiquement puis on laisse reposer 20 min à une température ambiante ;
- En agitant manuellement le prélèvement pour la mesure et en utilisant « la solution B » comme solvant de compensation ;



(a)



(b)

Figure VI.9. Représentations des tubes dans l'eau glacée **(a)**, les tubes après enlèvement de l'eau glacée **(b)**.

- On détermine l'absorbance de chaque tube à 540 nm dans une cuve de quartz de 1cm de largeur [48] ;

➤ A partir des absorbances obtenues avec les solutions témoins T_1 , T_2 , T_3 , on trace la droite d'étalonnage suivante :

$$A=f(C)$$

Avec :

- A : Absorbance obtenue avec la solution témoin considérée
- C : concentration en mg/l de solution témoin

On calcule la moyenne des absorbances obtenues avec les solutions à analyser : E_1 , E_2 et E_3 .

Tableau VI.14. Résumant les valeurs de l'absorbance et le coefficient de corrélation des solutions témoins

Les solutions témoins	Concentration	λ à 540 nm	R^2	Norme coefficient de corrélation	Observation
T_1	0,1%	0,098	0,99733	$\geq 0,985$	Droite linéaire conforme
T_2	0,2%	0,177			
T_3	0,4%	0,374			

On déduit le volume V en ml qui correspond à la solution à analyser à partir de la droite d'étalonnage.

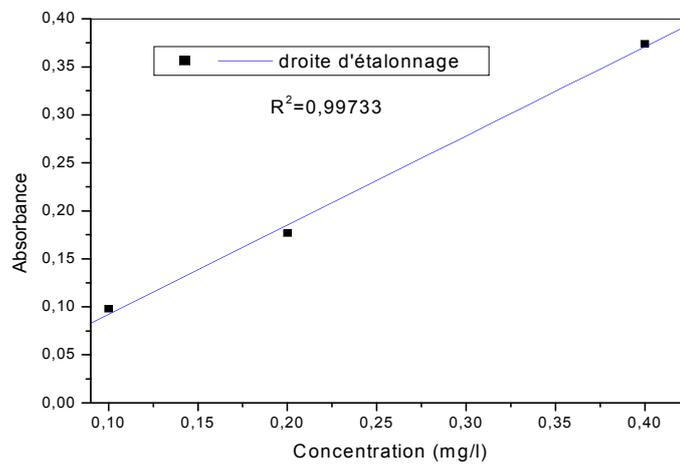


Figure VI.10. La droite d'étalonnage des solutions témoins

On calcule l'activité amylolytique du sirop à analyser exprimé en unité DNS/100 ml de sirop selon la formule suivante :

$$V * m(s) * 100 * 50 * 1/100 * m(a) * 2.0 * 0,5$$

Tableau VI.15. Dosage d'alpha amylase au début du lot

Solution à examiner au début du lot			Résultat		
Concentration	Absorbance	Prise d'essai (g)	Dosage	La norme	Observation
Conc. 1 de E ₁	0,240	10,5063	24 559	20 000UCEIP% à 25 000UCEIP %	Conforme
Conc. 2 de E ₂	0,230				
Conc. 3 de E ₃	0,241				
La moyenne	0,237				

Tableau VI.16. Dosage d'alpha amylase à la fin du lot

Solution à examiner à la fin du lot			Résultat		
Concentration	Absorbance	Prise d'essai (g)	Dosage	La norme	Observation
Conc. 1 de E ₄	0,233	10,5054	24 615	20 000UCEIP% à 25 000UCEIP %	Conforme
Conc. 2 de E ₅	0,240				
Conc. 3 de E ₆	0,239				
La moyenne	0,2373				

Tableau VI.17. Dosage moyen d'alpha amylase (au début et la fin du lot)

Dosage moyen	Résultat : 24 587	Norme : 20 000UCEIP% à 25 000UCEIP%	Conforme
--------------	----------------------	-------------------------------------	-----------------

VI.1.3.2.3. Contrôle microbiologique

Les normes pour quelques produits fabriqués dans Sanofi-Aïn Benian sont indiquées dans le tableau ci- dessous (le Maxilase est coloré en rose)

Tableau VI.18. Représente les normes pour quelques produits fabriqués dans Sanofi-Aïn Benian

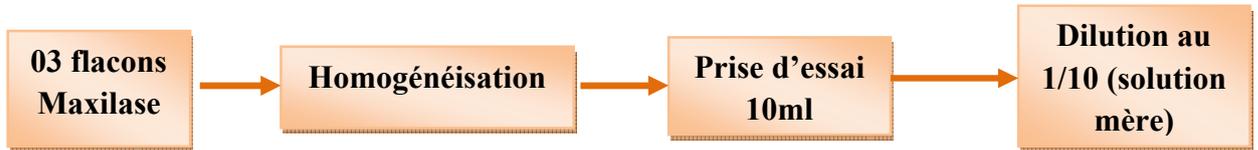
Les produits	DGAT UFC/ml	DLM UFC/ml	<i>E.coli</i> (/ml)	<i>Salmonelle</i> (/10 ml)	<i>S.aureus</i> (/ml)	<i>P.aeruginosa</i> (/ml)	Entérobactéries (/ml)
Dogmatil	≤100	≤10	Absence	NA	NA	NA	NA
Depakine	≤100	≤10	Absence	NA	NA	NA	NA
Doliprane	≤100	≤10	Absence	NA	NA	NA	NA
Maxilase	≤100	≤10	Absence	Absence	Absence	NA	≤100
Toplexil	≤100	≤10	Absence	NA	NA	NA	NA
Maalox	≤100	≤10	Absence	Absence	Absence	Absence	NA
Profénid	≤100	≤10	Absence	NA	NA	NA	NA
Lbuprane	≤100	≤10	Absence	NA	NA	NA	NA

NA : Non applicable

1. Préparation de l'échantillon

Selon la pharmacopée européenne, le sirop subit un contrôle de pureté microbienne "propreté" directe sur plaque gélosée [48]:

➤ Nombre d'échantillon



➤ Milieux de culture et réactifs

➤ *Diluant* : solution tampon peptonée au NaCl (pH = 7).

2. Les tests microbiologiques (Recherche des micro-organismes spécifiés)

▪ Test 1: Dénombrement des germes viables totaux

Nous effectuons la dilution au 1/10 (Solution A : 10 ml sirop Maxilase + 90 ml du tampon NaCl)

Ensemencement : nous mettons 0,1 ml de cette dilution dans une boîte de pétri à l'aide d'une pipette pasteur et nous complétons avec le milieu de culture TSA, puis nous fermons les boîtes, et bien sûr ne pas oublier de les étiqueter.

Incubation : elle se fait de 30°C à 35 °C pendant 3 à 5 jours, avec une lecture intermédiaire à 24 ou 48 heures.

Norme : elle doit être ≤ 100 UFC/ml

Dans ce milieu, on a cherché les germes aérobies viables totaux.

🚦 **Résultat : 01 UFC/ml** —————> **Conforme.**

▪ Test 2: Dénombrement des levures et moisissures

Ensemencement : nous refaisons le même protocole utilisé avec TSA avec le milieu de culture SDG.

Incubation : elle se fait de 20°C à 25 °C pendant 5 à 7 jours avec une lecture intermédiaire respectivement à 48 heures et 72 heures.

Norme : elle doit être ≤ 10 UFC/ml

Dans ce milieu, nous avons cherché les levures et les moisissures.

🚦 **Résultat : ≤ 01 UFC/ml** —————> **Conforme.**

▪ **Test 3: Recherche d'Escherichia Coli**

1/ Nous prenons 10ml de la dilution et les mettons dans 100ml PCS (Peptones de caséine et de soja, liquide et stérile « Solution B »).

2/ Après incubation à 30 °C à 35°C pendant 18h à 24h, nous prenons 1 ml du mélange incubé (B) et on le repique dans 100 ml du milieu liquide de **MacConkey** (Solution C) et nous incubons cette fois-ci à 42 °C à 44°C pendant 24h à 48h.

3/ Effectuer des subcultures sur le milieu **gélifié de MacConkey**, faites incuber à 30-35C° pendant 18-72 heures

 **Résultat** : Absence de ce genre de bactéries. —————> **Conforme.**

▪ **Test 4 : Recherche de staphylococcus aureus**

1/ Nous prenons 0,1 ml du mélange (B) et on le repique dans un milieu **Gélifié mannitol-sel** et nous incubons cette fois-ci à 30 °C à 35°C pendant 18h à 72h.

 **Résultat** : Absence de *staphylococcus aureus* —————> **Conforme.**

▪ **Test 5 : Recherche salmonelles**

1/ On Prépare le produit à analyser comme décrit sous préparation de l'échantillon mais en utilisant le milieu liquide aux **peptones de caséine et de soja** au lieu de la **solution tampon peptonnée** au chlorure de sodium pH 7,0 (solution D).

2/ Après incubation à 30°C-35°C pendant 18h à 24h, nous prenons 0,1 ml du mélange incubé (D) et on le repique dans 10 ml du milieu liquide d'enrichissement pour les **salmonelles Rappaport- Vassiliadis**. (Solution E)

3/ Après incubation à 30°C à 35°C pendant 18h à 24h, nous prélevons 0,1 ml du mélange incubé (E), et on effectue dans milieu **Gélifié Xylose-Lysine-Désoxycholate** et nous incubons cette fois-ci à 30°C-35°C pendant 18h à 48h.

 **Résultat** : Absence de *salmonelles* —————> **Conforme.**

▪ **Test 6 : Recherche Entérobactéries et autre bactérie Gram (-)**

1/ Après incubation à 20°C-25°C pendant 02h à 05h, nous prenons 10 ml du mélange incubé (D) et on le repique dans 100 ml du milieu liquide d'enrichissement- **Mossel**. (Solution F)

2/ Après incubation à 30°C à 35 °C pendant 18h à 24h, nous prélevons 0,1 ml du mélange incubé (F), et on effectue dans milieu **Gélose à la bile-violet avec glucose** et nous incubons cette fois-ci à 30 °C à 35°C pendant 18h à 24h.

➤ **Norme** : elle doit être ≤ 100 UFC/ml

Dans ce milieu, nous avons cherché les levures et les moisissures.

 **Résultat : ≤ 01 UFC/ml** —————> **Conforme.**

VI. Conclusion

L'ensemble des résultats des tests pharmacotechniques, physico-chimiques et microbiologiques réalisés sur le sirop « Maxilase » sont conformes.

On peut dire que, pour la réalisation de l'ensemble des analyses exigées par la pharmacopée et s'assurer de la fiabilité des médicaments, il faut maintenir le niveau de qualité souhaité de ces produits à l'aide de l'utilisation d'un matériel adéquat par un personnel qualifié suivi d'une inspection continue.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Le stage que nous avons effectué au niveau de l'unité de Sanofi-Aventis a été très bénéfique, il nous a permis d'approfondir nos connaissances acquises durant l'université et de nous intégrer dans le milieu professionnel.

Durant les temps que nous avons passé au sein de l'entreprise, nous avons pu saisir l'importance d'une telle formation pour des étudiants qui doivent être en mesure de prendre les différentes précautions nécessaires pour s'adapter aux zones de fabrication d'un sirop Maxilase de 125 ml. La préparation de ce produit que nous avons poursuivis durant notre stage a subi différentes opérations pour en arriver à l'étape finale. Cela nous a permis de s'assurer que ce médicament est conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique qui les accompagne, et répondent aux exigences pharmaceutiques internationales. Également, tous les tests effectués sur ce produit sont en parfait accord avec les normes exigées ce qui confirme leur bonne qualité.

Ainsi, la réalisation de ce stage professionnel nous a permis à aider à mettre en accord le projet d'étude et le projet professionnel qui est l'un des éléments contribuant à notre orientation au cours de nos études universitaires. Il nous a aussi aidé à préparer notre insertion professionnelle par une expérience qui nous a permis de mettre en application, au cours d'un travail bien défini, nos qualités personnelles et nos connaissances acquises à l'université.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Présentation sanofi-aventise. File:///C:/Users/Poste%2003/Downloads/FB86053C-63B4-4C98-AE13-0327C5EE3D43.pdf « Dossier de presse Sanofi Aventis -Algérie». Consulté 16-05-2016.
- [2] **Kaci M.** ; « Evaluation des risques et impacts environnementaux ». (2015), Mémoire de master engénierie environnement. Université de Babazzouar-Algérie.
- [3] **Khouilegue S., Kimouche Ch.** ; « Contrôle de qualité, analyse physicochimique et microbiologique des différentes formes médicamenteuses de Sulpuren et d'Amoximex ». (2013), Mémoire de master en chimie pharmaceutique. Université de Constantine-Algérie
- [4] **Ruffié J.** ; « La philosophie du remède ». (1993), 1^{ère} édition Champ Vallon, pp.39.
- [5] Définition de médicament. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Médicament>. Consulté le 4.05.2016.
- [6] **Clive P. , Michael J. , Morley C. , Brion B.** ; « pharmacologie intégrée ». (1997), 1^{ère} édition De Boeck, pp.545.
- [7] **Aiache M. , Beyssac E. , Cardot J. , Hoffart V. , Renoux R.** ; « Initiation à la connaissance du médicament ». (2008), 5^{ème} édition Masson, pp. (16-19).
- [8] **Le hir A. , Chameil J-C. , Brossard D.** ; « Pharmacie galénique, Bonnes pratique de fabrication des médicaments ». (2009), 9^{ème} édition Elsevier Masson SAS, pp. (2-3-48).
- [9] **Dell P.** ; « La vérité sur les vaccins ». (1989), 1^{ère} édition Alpen, pp. (16-17).
- [10] **Aspar J., Aurières P. , Cûer P.** ; « Gastro-entérologie hépatologie ». (1999), 1^{ère} édition Estem, pp.110.
- [11] **Philippe I.** ; «Guide médical des espaces sauvages». (1997), 1^{ère} édition Olizane, pp. 17.
- [12] **Patrick L.** , «Chimie pharmaceutique». (1988), 2^{ème} édition De Boeck, pp.1.
- [13] **Petitjean F., Marie Cardine M.** ; «Sachizophrénies débutantes diagnostic et modalités thérapeutiques (2003), 1^{ère} édition Johnlibbeytext, pp.250.
- [14] **Lüllmann H. , Mohr K. , Ziegler A.**; «Atlas de poche de pharmacologie». (1996), 2^{ème} édition La voisier, pp.12.
- [15] **Ahmed Y.M.** ; «Elaboration des sirops». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état en génie pharmaceutique. Université de Sétif-Algérie.
- [16] **Benattia F.K.** ; «La qualité microbiologique des médicaments». (2012), Mémoire de master en génie pharmaceutique. Université Tlemcen-Algérie.
- [17] **Roblet A. M.** ;«Contribution à l'étude des surfactifs dans les pommades: leur rôle dans le phénomène de l'absorption cutanée». (1963), 1^{ère} édition Grande impr. nouvelle, pp.76.
- [18] Définition des crèmes. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cr%C3%A9mique>) Consulté 17-05-2016.

- [19] **Claude Martini M.** ; «Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie». (2011), 3^{ème} édition Médicales internationales, pp.387.
- [20] **Faucher Ph. , Hassoun D.** ; «Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse». (2005), 1^{ère}édition Estem, pp. 15.
- [21] **Scrini B.** ; «Des collyres huileux, leurs avantages sur les collyres aqueux et pommades». (1898), 1^{ère}édition Médicale, pp. 60.
- [22] **Champe C.P. , Harvey A.R. ,Mycek J.M.** ; «Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia». (2000), 2^{ème} édition Betty sun, pp. (4-16).
- [23] **Gazengel M. J. ,Orechioni M.A.** ; «Les préparateurs en pharmacie ». (2013), 2^{ème} édition Chantal Arpino, pp. 1477.
- [24] **Mager S. J.** ; «Engyglopédie de sécurité et de santé au travail». (2002), 4^{ème} édition Anglaise, pp. 24.
- [25] **Ecoffey C. , Annequin D.** ; «Les douleur chez les enfants». (2011), 2^{ème} édition Mélanie Kucharczyk, pp. 75.
- [26] Pharmacopée Européenne, (2002), 4^{ème} édition.
- [27] Pharmacopée Européenne, (2008), 5^{ème} édition.
- [28] **Aglan A.** ; «Le temps de la Résistance». (2008),1^{ère} édition Sud, pp. 27.
- [29] **Mandret R.** ; «Développement d'un comprimé à libération prolongée dans un contexte réglementaire spécifique: les compléments alimentaires». (1988),1^{ère} édition Atsarias, pp. 244.
- [30] **Langlois P.** ; «Les capsules surrénales». (1897), 1^{ère}édition Alcan, pp.136.
- [31] **Nickless J.** ; «Code européen de sécurité sociale vode-mecum». (2002), 1^{ère}édition du conseil de l'europa, pp. 55.
- [32] **Lasnet de Lanty H.** ; «Comment je fais les liqueurs, les sirops, les boissons et les fruits confits: par Henriette Lasnet de Lanty». (1951), 1^{ère} édition Sceaux, pp.78.
- [33] **Allo O. , Blanc P. , Dalmasso M-A.** ; « Pharmacie galénique B.P.». (2005), 2^{ème} édition Groupe liaisons SA, pp. 91.
- [34] **Cohen Y.** ; «Préface de g.vallet, pharmacologie». (1997), 4^{ème} édition Ecrés, pp.198.
- [35] **Levy-Dutel L. , Pinson C.** ; «Stévia et autres sucres naturels: Un concentré de bienfaits pour votre santé et votre beauté Concentré de bienfaits ». (2012), 1^{ère}édition Eyrolles, pp.184.
- [36] **Dorveaux P. , Planchon G.** ; «Catalogue des thèses soutenues devant l'École de pharmacie de Paris». (1891), 1^{ère}édition H. Welter,pp. 74.
- [37] **Djilali KH., Lekehel A.** ; «Technologie et control des formes pharmaceutique les liquide les sirops». (2014), mémoire de licence en pharmacie industirielle, université blida-Algerie.

- [38] **Mathlouthi M. , Reiser P. ;** «Le saccharose: propriétés et applications». (1995), 1^{ère} édition Polytechnica, pp. 315.
- [39] **Soubeiran E. ;** «Traité de pharmacie théorique et pratique». (1857), 1^{ère} édition Bmduy, pp.166.
- [40] **Gastard J. ;** «La Préparation des sirops pharmaceutiques au moyen des extraits fluides pour sirops». (1925), Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Nancy-France.
- [41] **Duplais P. ;** «Traité des liqueurs et de la distillation des alcools». (1855), 1^{ère} édition Verrerie, pp. 40.
- [42] **Le Hir A. ;** « Pharmacie galénique-Bonnes pratiques de fabrication des médicaments». (1997), 7^{ème} édition Masson, pp. 85.
- [43] **Loncin M. ;** «Génie industriel alimentaire». (1991), 1^{ère} édition Masson, pp.70.
- [44] Définition de Maxilase. ; <https://www.para-flash.com/.../produit-1358108626-1363537097.pdf>, Consulté le 31-03-2016.
- [45] Dictionnaire VIDAL 8^{ème} édition (2016)
- [46] **Rouso-maire F. , Peltier A. , Polla B. ;** «L'inflammation ». (1998), 1^{ère} édition Jhonlibbeyeurotext, pp. 165.
- [47] **Gisse M. I. ;** «Utilisation des associations anti-inflammatoires antalgiques dans le service chirurgie orthopédique et de traumatologie». (2005), Thèse de Doctorat en pharmacie. Université D'odonto-Stomatologie. Bamako- Mali
- [48] Pharmacopée Européenne, (2016), 8^{ème} édition.
- [49] **Wepierre J. ;** « Abrégé de pharmacologie générale et moléculaire». (1981), 2^{ème} édition Masson, pp. 23.
- [50] **Morailon R. ,Legeay Y. , Boussarie D. ;** « Dictionnaire pratique de thérapeutique chien, chat et NAC ». (2007), 7^{ème} édition Masson, pp. 64.
- [51] **Brangaer A. , Madeleine R. , Roustel S. ;** «Alimentation et processus technologique». (2007), 1^{ère} édition Martine poillot, pp. 128.
- [52] **Bottero B. ;** «Géographie territoires, réseaux et développement durable ». (2003), 1^{ère} édition LaerenceAudenet – Verrier, pp. 209.

ANNEXE
CONTRÔLE DE CONDITIONNEMENT

Contrôle de conditionnement numérotation

a. Contrôle des mentions variables

Vérification du texte lu sur l'article de conditionnement après changement de caractères:

- **Y**: Chiffres correspondant à l'année;
- **M**: Lettres correspondant au mois;
- **m**: Chiffres correspondant au mois;
- **Z**: Chiffres correspondant au numéro d'incrémentation du lot.

*Étiquette flacon

Lot	Y	Y	M	Z	Z	Z
-----	---	---	---	---	---	---

Lot	F	E	V	1	7
-----	---	---	---	---	---

*Texte lu sur l'étiquette flacon

Lot	1	6	M	0	1	0
-----	---	---	---	---	---	---

Lot	F	E	V	1	7
-----	---	---	---	---	---

*Étui

Lot	Y	Y	M	Z	Z	Z
FAB	m	m	m	Y	Y	-
PER	m	m	m	Y	Y	-

*Texte lu sur l'étui

Lot	1	6	M	0	1	0
FAB	F	E	V	1	6	-
PER	F	E	V	1	7	-

*Vignette

Lot	Y	Y	M	Z	Z	Z
FAB	m	m	m	Y	Y	-
PER	m	m	m	Y	Y	-

*Texte lu sur la vignette

Lot	1	6	M	0	1	0
FAB	F	E	V	1	6	-
PER	F	E	V	1	7	-

*Étiquette caisse

Lot	Y	Y	M	Z	Z	Z
-----	---	---	---	---	---	---

*Texte lu sur l'étiquette caisse

Lot	1	6	M	0	1	0
-----	---	---	---	---	---	---

b. Modèles d'articles de conditionnement imprimés à joindre

Joindre un modèle conforme et visé (spécimen) de étiquette du flacon imprimée, étui composite, une notice, une étiquette de la caisse imprimée et une vignette imprimée.



Figure 1. Représentation de l'étui et la notice (a) et l'étiquette de la caisse et la vignette (b)

Remarque

- Les codes des articles doivent rester visibles

1. Contrôles au cours du conditionnement primaire et secondaire

Pour effectuer les contrôles suivants, renseigner leurs fiches correspondantes:

1.1. Contrôler les systèmes de détection et code à barre

Ces contrôles sont réalisés au démarrage, au milieu et à la fin du lot, après une intervention sur le système de détection, après arrêt prolongé > à 6 heures.

*Détection

Remplisseuse et boucheuse	• Ejection flacons mal remplis et sans capsules
Etiquetteuse	• Ejection flacon sans étiquette et sans notice.
Encarteneuse/vegniteuse	• Ejection étui sans flacon, sans vignette et sans impression

*Code à barre

Lecteur code à barre d'étiquette, notice et étui.

1.2. Contrôler l'aspect et le sertissage

Effectuer les contrôles du volume, de l'aspect et du sertissage au démarrage du lot et la fréquence de deux (2) flacons toutes les heures comme suivants:

🚦 Aspect (A)

Prendre le flacon et regarder son aspect : liquide limpide de couleur orange.

Sertissage (S)

- Prendre le flacon fermé et le retourner (La capsule vers le bas) et aucune fuite ne doit apparaître.
- Ouvrir le flacon: le flacon doit s'ouvrir et se refermer sans problème.

2. Les contrôles au cours du conditionnement tertiaire

Effectuer le contrôle en cours de conditionnement, de 10 flacons de la dernière caisse au démarrage et à la fin de conditionnement de chaque palette.

Noter conforme (C) ou Non conforme (NC):

- Identité de l'étui;
- Compostage des variables sur l'étui;
- Aspect de sirop;
- Identité et impression des variables sur l'étiquette du flacon;
- Identité et nombre de notices;
- Présence et impression variable sur la vignette;
- Nombre de flacons par caisse;
- Identité et impression variable sur l'étiquette de la caisse.

Noter toute anomalie ou incident observé au cours du conditionnement au niveau du relevé de l'incident:

- La date et l'heure d'incident;
- La phase de conditionnement;
- Problème et cause;
- L'action;
- Date et l'heure de reprise.

3. Bilan quantitatif et calcul du rendement à la fin de conditionnement

***Palette complète**

-N° de palette. Quantité palette (2160)=Total (A)

***Palette incomplète**

-Nombre de caisses complètes. Quantité caisse (40) + Quantité caisse incomplète égale Total (B)

-Nombre total d'U V destinées à la vente ($N_v = A + B$) (UV)

***Réconciliation et rendement produit (Quantité)**

- Poids moyen net du lot (pm) à partir du rapport de lot remplisseuse (g);
- Nombre total d'UV prélevées pour le contrôle Quantité N_{CQ} (UV);

- Nombre total d'UV Produit $N_T = N_V + N_{CQ}$ (UV);
- Pertes générés lors du conditionnement (unité) $N_p = (N_p \text{ en g/Pm}) * 1000$;
- Réconciliation (%) = $100 * (N_T + N_p / 40000)$;
- Norme de 97 % à 100 % .

3.1. Application numérique

*Palette complète

N° de palette* Quantité palette (2160) = Total (A)

$$18 * 2160 = 38880 \text{ Unités}$$

$$A = 38880 \text{ unités}$$

*Palette incomplète

Nombre de caisses complètes* Quantité caisse (40) +Quantité caisse incomplète
égale Total (B)

$$11 * 40 + 12 = 452 \text{ Unités}$$

$$B = 452 \text{ unités}$$

Nombre total d'U V destinées à la vente ($N_V = A + B$) (UV)

$$N_V = 38880 + 452 = 39332 \text{ UV}$$

$$N_V = 39332 \text{ UV}$$

*Réconciliation et rendement produit (Quantité)

- Poids moyen net du lot (pm) à partir du rapport de lot remplisseuse (g)

Densité = la masse / Le volume de flacon

Donc: la masse (Pm) = $1,256 * 125 = 157,3 \text{ g}$

$$P_m = 157,3 \text{ g}$$

- Nombre total d'UV prélevées pour le contrôle Quantité N_{CQ} (UV) = 24

$$N_{CQ} = 24 \text{ UV}$$

3.2. La réconciliation article de conditionnement

Code article	Désignation article	Quantité restante du lot précédant (A)	Quantité reçue du magasin (B)	Anomalies	N° de lot(s) interne(s)	Quantité totale réellement utilisée (Q_{RE})	Quantité non utilisées (D)	Réconciliation
321857	Flacon	5408	36816	268	G12705R	39624	2600	100
315289	Capsule	2600	39600	175	G13409R	39531	2669	100
516262	Etui	1259	321542	65	G13459R	39423	2240	100
522139	Notice	2628	39000	71	G12951R	39428	2200	100
315404	Vignette rouge	38538	30000	668	G11987R	40007	29853	100
315396	Caisse carton	0	1000	16	G13130R	1000	0	100
521178	Etiquette flacon	6504	35343	45	H13662R	39402	3045	100
523782	Etiquette caisse	5086	0	21	G10417R	1008	4078	100

Exemple de calcul

1. Pour flacon

$$Q_{RE} = \text{nombre de UV produit} + \text{Anomalie} + \text{échantillon dossier de contrôle}$$

$$Q_{RE} = 39332 + 268 + 24 = 39624 \text{ Unités}$$

$$\text{Réconciliation article de conditionnement} = 100 * ((A) + (B) - (D)) / Q_{RE}$$

$$\text{Réconciliation article de conditionnement} = 100 * (5408 + 36816 - 2600) / 39624$$

$$\text{Réconciliation} = 100 \%$$

2. Pour capsule

2.1. Calcule Q_{RE}

$$Q_{RE} = 39332 + 175 + 24 = 39531 \text{ Unités}$$

$$Q_{RE} = 39531 \text{ Unités}$$

2.2. Calcule réconciliation

$$\text{Réconciliation article de conditionnement} = 100 * (2600 + 39600 - 2669) / 39531$$

$$\text{Réconciliation} = 100 \%$$

- Nombre total d'UV Produit

$$N_T = N_V + N_{CQ} = 39332 + 24 = 39356 \text{ UV}$$

$$N_T = 39356 \text{ UV}$$

- Pertes générés lors du conditionnement (unité)

$$N_p = (N_p \text{ en g / Pm}) \cdot 1000 = 15 \text{ Kg} \cdot 1000 \text{ g} / 157,3 = 95 \text{ Unités}$$

$$N_p = 95 \text{ Unités}$$

- Réconciliation (%) = $100 \cdot (N_t + N_p / 40000)$

$$= 100 \cdot (39193 + 95 / 40000) = 98,2 \%$$

$$\text{Réconciliation (\%)} = 98,2 \%$$

Norme de 97 % à 100 %

- Rendement R %

$$R\% = 100 \cdot (N_T / 40000)$$

$$= 100 \cdot (39193 / 40000) = 98 \%$$

$$R\% = 98\%$$

Norme de 97 % à 100 %

Résumé

La production des médicaments en Algérie a connu un élan appréciable grâce à la législation mise à cet effet ainsi que le potentiel humain formé par nos universités. Le développement d'un nouveau médicament est un processus long de 10 à 15 ans d'études nécessaires avant sa mise sur le marché, et tout cela implique des dépenses annuelles importantes dans la « Recherche et Développement ». Dans ce contexte hautement concurrentiel, le médicament doit être conforme à la qualité définie par son dossier technique, qui est lui-même régi par les différentes pharmacopées.

Dans ce mémoire, nous avons étudié la méthode de fabrication de **Maxilase** sous forme sirop à partir des matières premières jusqu'au produit fini. Pour ce et afin d'identifier le principe actif, nous avons utilisé la méthode spectroscopique (UV-Visible) ainsi que la chromatographie à haute performance (HPLC) pour les excipients. Des tests physico-chimiques et microbiologiques et pharmaco-techniques ont été réalisés sur les substances afin de s'assurer de leurs conformités par rapport aux normes requises par le fabricant.

Mots clés : Maxilase 125ml, Alpha-Amylase, Action enzymatique anti-inflammatoire, procédé de fabrication.

ملخص :

في الجزائر الإنتاج عرف دفعا كبيرا بفضل التشريعات سارية المفعول والإمكانات البشرية التي شكلتها جامعاتنا ، في مجال الصناعات الدوائية تطوير الدواء الجديد هو عملية طويلة (10-15عاما) من الدراسات المطلوبة قبل تسويق أي منتج جديد و هذا يعود إلى النفقات السنوية المهمة من البحث و التطوير في هذا السياق فان تطوير الأدوية يكون بقدرة تنافسية عالية التي تخضع إلى الجودة المحددة في ملفها التقني الذي هو في حد ذاته تحكمه دساتير الأدوية المختلفة .

في مذكرتنا هذه قمنا بدراسة طريقة صنع **ماكسيلاز** على شكل شراب من بداية مادته أولية إلى المنتج النهائي و من اجل هذا استخدمت الطرق الطيفية (أشعة فوق البنفسجية المرئية) و الطرق الكروماتوغرافية (HPLC) و ذلك قصد التعرف على المادة الأساسية , و الاحتياجات الفيزيوكيميائية وميكروبيولوجية التقنية الدوائية و هذا من اجل التحقق من مطابقتها للمعايير المطلوبة من قبل الشركة المصنعة . و أخيرا , نكمل عملنا هذا بالاختبارات الدوائية , النتائج المتحصل عليها تتوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي و كذلك ملف الدواء .

كلمات البحث: ماكسيلاز 125 مل, الفاميلاز , نشاط انزيمي ضد الالتهاب , عملية التصنيع.

Summary:

Drug production in Algeria has experienced a significant boost thanks to the legislation set for this purpose and the human potential formed by our universities. The development of a new drug is a long process that takes between 10 and 15 years of necessary studies before to its marketing, and all this needs significant annual expenses for the "Research and Development". In this highly competitive context, the drug must be submitted to the quality defined by its technical file, which is itself governed by the various pharmacopoeias.

In this paper, we studied the **Maxilase** (as syrup) from the raw materials to the finished product. In order to identify the active substance, we used the spectroscopic method (UV-Vis) and the high-performance chromatography (HPLC) for the excipients. Physicochemical, microbiological and pharmaco-techniques tests were conducted on the substances to ensure their compliance with the standards required by the manufacturer.

Key words: Maxilase 125ml, Alpha-Amylase, Anti-inflammatory enzyme action, manufacturing process.