

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

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE III

FACULTE DE MEDECINE Pr. BENMAIL

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en
Pharmacie

Thème

**CONTROLE DE QUALITE D'UN PRODUIT
PHARMACEUTIQUE DE L'UNITE SAIDAL
« HISTAGAN 0.01% »**

Réalisé et présenté par :

MENIKER SELSABILE

MERIOUA RANYA

BAOUTI YOUSRA ANFEL

MELLAH RANIA

Devant le jury :

Président	Dr. ACHOUR BOUAKKAZ, B	MAHU
Examineur	Dr. BOUTITI, A	MCB
Encadrant	Dr. MAMERI, Y	MCB

Année universitaire : 2021-2022

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux	II
Liste des acronymes.....	III
Table des matières.....	IV

TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Généralités sur les médicaments	3
I.2. Définition d'un médicament.....	3
I.3. Composition d'un médicament	3
I.3.1 Le principe actif	3
I.3.2 les excipients	3
I.4. L'origine d'un médicament.....	4
I.4.1 Médicaments d'origine minérale.....	4
I.4.2 Médicaments d'origine végétale	5
I.4.3 Médicaments d'origine animale.....	6
I.4.4 Médicaments d'origine microbiologique et biotechnologique.....	6
I.4.5 Médicament d'origine synthétique.....	7
I.5. Types de médicaments	7
I.5.1 Médicament princeps	7
I.5.2 Médicament générique	8
I.5.2.1 Classes des médicaments génériques :.....	8
I.5.2.2 Intérêts du médicament générique.....	9
I.5.2.3 Qualité d'un médicament générique	9
I.5.2.4 Les génériques en Algérie :.....	10
I.6. Les formes galéniques d'un médicament.....	10
I.6.1 Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale.....	10
I.6.2 Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée	11
I.6.3 Formes pharmaceutiques destinées à la voie ophtalmique	11
I.6.4 Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale.....	12
I.6.5 Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale	12
I.6.5.1 Formes orales sèches.....	12
I.6.5.2 Forme liquide	13
I.6.6 Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale.....	13
I.6.7 Formes pharmaceutiques destinées à la voie aérienne	13
I.7. L'industrie pharmaceutique.....	14
I.7.1 Processus de suivi de la molécule au médicament.....	14
I.7.2 Les brevets dans l'industrie pharmaceutique	14
I.7.3. Mise au point d'un médicament :	15
I.7.4 La mise en forme pharmaceutique :	17
I.7.5 Le marché algérien des produits pharmaceutiques	19
I.8. La qualité.....	19

I.8.1	Qu'est-ce que la qualité :	19
I.8.2	L'assurance qualité.....	20
I.8.3	Contrôle qualité :	21
I.8.3.1	Contrôle physique et chimique :	21
I.8.3.2	Contrôle microbiologique :	22
I.8.4	Les outils de base de la qualité.....	23
I.8.4.1	Le Brainstorming	23
I.8.4.2	Les feuilles de relevé de données	23
I.8.4.3	Le QQQQCP	23
I.8.4.4	Les cartes de contrôle.....	23
I.8.4.5	Les 5 pourquoi.....	23
I.8.4.6	Le diagramme causes – effets	23
I.8.4.7	Le diagramme de Pareto.....	24
I.8.5	Les normes et les références et les organismes normatifs de la qualité	24
I.8.5.1	Bonnes Pratiques de Fabrication	24
I.8.5.2	International Organizations for Standardization (ISO):	25
I.8.5.3	Les pharmacopées	26
I.9.	Généralités sur le groupe « SAIDAL » :	26
I.9.1	Historique du Groupe SAIDAL :	27
I.9.2	Présentation du site Constantine 2 :	27
I.9.3	Description du site :	28
I.9.4	Organigramme du laboratoire de SAIDAL :	28
I.9.6	Les produits actuellement fabriqués au niveau du site 2 :	29
I.10	Présentation du produit étudié (HISTAGAN0,0 1%)	29
I.10.1	Composition du l'HISTAGAN 0,01 %	30
I.10.2	Propriétés physico-chimiques des ingrédients du médicament.....	31
I.10.3	Indication.....	32
I.10.4	Contre-indication.....	32
I.10.5	Mécanisme d'action	33
I.10.6	Effet indésirable	33
I.10.7	Toxicité	33
I.10.8	Précaution d'emploi	33
I.10.9	Interaction médicamenteuse.....	34
I.10.10	Processus de fabrication de l'Histagan :	34
I.10.11	Le processus de préparation du HISTAGAN 0.01 % :	35
I.10.12	Processus de conditionnement du HISTAGAN 0.01% :	37

CHAPITRE II : TECHNIQUES EXPERIMENTALES

II.1	Produits chimiques utilisés :	40
II.2	Contrôle physico-chimiques de sirop HISTAGAN 0.01%	40
II.2.1.	Contrôle du principe actif « Dexchlorphéniramine maléate »	41

II.2.1.2 Identification de la substance	40
II.2.2 Contrôle physicochimique des excipients	45
II.2.2.1 Contrôle du conservateur (nipagine) :	45
II.2.2.2 Contrôle du saccharose :	47
II.2.2.3 Contrôle de l'eau purifiée :	49
II.2.3 Contrôle physico-chimique du produit fini (HISTAGAN 0.01 %) :	51
II.2.3.1 Caractéristiques du produit fini :	51
II.2.3.1 Identification et dosage des constituants du pf	52
II.3. Contrôle microbiologique du produit fini	54
II.4 Etude de stabilité du sirop	55
II.4.1 Définition de stabilité	55
II.4.2 Etude de la stabilité	56

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1 Contrôle physicochimique des matières premières	58
III.1.1 Contrôle physicochimique du principe actif « Dexchlorpheniramine Maléate »	58
III.1.2 Contrôle physicochimique des excipients	59
III.1.2.1 Contrôle du conservateur (nipagine)	59
III.1.2.2 Contrôle du saccharose :	60
III.1.2.3 Contrôle de l'eau purifiée	61
III.2 Bulletin d'analyse des produits intermédiaires	63
III.3 Résultats du produit fini	63
III.3.1.1 Identification et dosage du PA par HPLC	64
III.3.1.2 Identification et dosage de Nipagine par HPLC	64
III.2.1 Interprétation :	66
III.3 Résultats du contrôle microbiologique :	67
III.3.1 Interprétations :	67
III.4 Discussion générale :	70

CONCLUSION GENERALE

Conclusion :	73
--------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques	75
-----------------------------------	----

Résumé

Cette étude réalisée sur un produit pharmaceutique fabriqué par le laboratoire SAIDAL et dénommé HISTAGAN a permis de mettre en évidence la conformité et la pureté de ce médicament.

L'analyse qualitative et quantitative du principe actif (Dexchlorpheniramine Maléate), du conservateur (Nipagine) et des excipients (Saccharose, L'acide citrique, et Sorbitol) a été réalisée grâce à diverses techniques et appareils tels que spectrophotomètre IR, CCM, HPLC...

L'analyse du principe actif (Dexchlorpheniramine Maléate) a révélé que ce dernier obéit à la conformité exigée par la pharmacopée européenne. La structure du conservateur a été également confirmée (par l'IR, point de fusion...) et sa teneur a été dosée montrant ainsi une parfaite analogie avec le produit standard et une pureté incluse dans le domaine de conformité. Quant aux excipients plusieurs techniques ont été utilisées (CCM, l'IR, point de fusion, titrage volumétrique...) pour contrôler leurs qualités. Les résultats montrent que les excipients utilisés sont bien identiques à ceux exigés dans le dossier technique pour la production du sirop.

La seconde étape a porté sur le contrôle du produit fini (sirop) aussi bien qualitatif que quantitatif. Pour cela, nous avons utilisé le pH-mètre, le densimètre et l'HPLC. Les résultats obtenus ont démontré que le sirop est de bonne qualité.

Enfin, la troisième étape a porté sur l'étude de stabilité du produit fini en fonction de la température et du taux d'humidité en utilisant une enceinte climatique pour la conservation de l'échantillon pendant 6 mois. Les résultats obtenus à la fin de cette étude ont montré que ce sirop est bien stable par rapport aux variations des conditions climatiques pour période.

Mots-clés : Contrôle qualité, Sirop, Histagan, Études de stabilité, Contrôle biologique

Abstract

This study was conducted on a pharmaceutical product manufactured by the SAIDAL laboratory "HISTAGAN", and it has shown the conformity and purity of this drug.

Qualitative and quantitative analysis of the active ingredient (Dexchlorpheniramine Maléate), preservative (Nipagine) and excipients (Sucrose, Citric acid, and Sorbitol) was carried out using various techniques and devices such as IR spectrophotometer, CCM, HPLC...

Analysis of the active ingredient (Dexchlorpheniramine Maléate) has shown that it complies with the requirements of the European Pharmacopeia. The structure of the preservative was also confirmed (by the IR, melting point...) and its content was measured thus showing a perfect analogy with the standard product and purity included in the field of compliance. As for excipients, several techniques have been used (CCM, IR, melting point, volumetric titration...) to check their qualities. The results show that the excipients used are identical to those required in the technical file to produce the syrup.

The second step is concerned with the inspection of the finished product (syrup) both qualitative and quantitative; therefore, we used the pH meter, the density meter and the HPLC. The results obtained showed that the syrup is of excellent quality. Finally, the third step focused on the study of the stability of the finished product in response to the temperature and humidity rate using a climatic chamber for the preservation of the sample for 6 months. The results obtained at the end of this study showed that this syrup is very stable in response to the change of the climatic conditions and to time periods.

Keywords: Quality control, Syrup, Histagan, Stability studies, biological control

الملخص

هذه الدراسة التي أجريت على منتج صيدلاني تم تصنيعه بواسطة مخبر صيدال ويسمى هيبستاغان جعلت من الممكن تسليط الضوء على نقاوة هذا الدواء.

تم إجراء التحليل النوعي والكمي للمكوّن النشط (ديكسكلورفينيرامين ماليات) والمواد الحافظة (نيباجين) والسواغات (السكروز، وحمض الستريك، والسوربيتول) باستخدام تقنيات وأجهزة مختلفة مثل مقياس الطيف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، استشراب السائل رفيع الإنجاز.....

أظهر تحليل المكون النشط (ديكسكلورفينيرامين ماليات) أن هذا الأخير يطبع المطابقة التي تتطلبها دستور الأدوية الأوروبي. تم تأكيد بنية المادة الحافظة أيضًا (عن طريق الأشعة تحت الحمراء ونقطة الانصهار وما إلى ذلك) وتم قياس محتواها، مما يُظهر تشابهًا مثاليًا مع المنتج القياسي والنقاء المتضمن في نطاق الامتثال .

أما بالنسبة للسواغات، فقد تم استخدام عدة تقنيات (كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، بالأشعة تحت الحمراء، درجة الانصهار، المعايرة الحجمية.... إلخ) للتحكم في جودتها. أظهرت النتائج أن السواغات المستخدمة مطابقة بالفعل لتلك المطلوبة في الملف الفني لإنتاج الشراب.

تتعلق الخطوة الثانية بالتحكم في المنتج النهائي (الشراب) من الناحيتين النوعية والكمية. لهذا، استخدمنا مقياس الأس الهيدروجيني ومقياس الكثافة واستشراب السائل رفيع الإنجاز. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الشراب ذو نوعية جيدة .

وأخيرًا المرحلة الثالثة تتعلق بدراسة ثبات المنتج النهائي حسب درجة الحرارة ومعدل الرطوبة باستخدام غرفة مناخية لحفظ العينة لمدة 6 أشهر. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في نهاية هذه الدراسة أن هذا الشراب مستقر للغاية فيما يتعلق بالتغيرات في الظروف المناخية لهذه الفترة.

الكلمات المفتاحية : ضبط الجودة، شراب، هيبستاغان، دراسات الاستقرار، ضبط بيولوجي

Résumé

Cette étude réalisée sur un produit pharmaceutique fabriqué par le laboratoire SAIDAL et dénommé HISTAGAN a permis de mettre en évidence la conformité et la pureté de ce médicament.

L'analyse qualitative et quantitative du principe actif (Dexchlorpheniramine Maléate), du conservateur (Nipagine) et des excipients (Saccharose, L'acide citrique, a été réalisée grâce à diverses techniques et appareils tels que spectrophotomètre IR, CCM, HPLC...

L'analyse du principe actif (Dexchlorpheniramine Maléate) a révélé que ce dernier obéit à la conformité exigée par la pharmacopée européenne. La structure du conservateur a été également confirmée (par l'IR, point de fusion...) et sa teneur a été dosée montrant ainsi une parfaite analogie avec le produit standard et une pureté incluse dans le domaine de conformité. Quant aux excipients plusieurs techniques ont été utilisées (CCM, l'IR, point de fusion, titrage volumétrique...) pour contrôler leurs qualités. Les résultats montrent que les excipients utilisés sont bien identiques à ceux exigés dans le dossier technique pour la production du sirop.

La seconde étape a porté sur le contrôle du produit fini (sirop) aussi bien qualitatif que quantitatif. Pour cela, nous avons utilisé le pH-mètre, le densimètre et l'HPLC. Les résultats obtenus ont démontré que le sirop est de bonne qualité.

Enfin, la troisième étape a porté sur l'étude de stabilité du produit fini en fonction de la température et du taux d'humidité en utilisant une enceinte climatique pour la conservation de l'échantillon pendant 6 mois. Les résultats obtenus à la fin de cette étude ont montré que ce sirop est bien stable par rapport aux variations des conditions climatiques pour période.

Abstract

This study was conducted on a pharmaceutical product manufactured by the SAIDAL laboratory "HISTAGAN", and it has shown the conformity and purity of this drug.

Qualitative and quantitative analysis of the active ingredient (Dexchlorpheniramine Maléate), preservative (Nipagine) and excipients (Sucrose, Citric acid, and Sorbitol) was carried out using various techniques and devices such as IR spectrophotometer, CCM, HPLC...

Analysis of the active ingredient (Dexchlorpheniramine Maléate) has shown that it complies with the requirements of the European Pharmacopoeia. The structure of the preservative was also confirmed (by the IR, melting point...) and its content was measured thus showing a perfect analogy with the standard product and purity included in the field of compliance. As for excipients, several techniques have been used (CCM, IR, melting point, volumetric titration...) to check their qualities. The results show that the excipients used are identical to those required in the technical file for the production of the syrup. The second step is concerned with the inspection of the finished product (syrup) both qualitative and quantitative; therefore, we used the pH meter, the density meter and the HPLC. The results obtained showed that the syrup is of good quality. Finally, the third step focused on the study of the stability of the finished product in response to the temperature and humidity rate using a climatic chamber for the preservation of the sample for 6 months. The results obtained at the end of this study showed that this syrup is very stable in response to the change of the climatic conditions and to time periods

المخلص

هذه الدراسة التي أجريت على منتج صيدلاني تم تصنيعه بواسطة مخبر صيدال ويسمى هيستاغان جعلت من الممكن تسليط الضوء على نقاوة هذا الدواء. تم إجراء التحليل النوعي والكمي للمكون النشط (ديكسكلورفينيرامين ماليتات) والمواد الحافظة (نيباجين) و السواغات (السكروز، وحمض الستريك، والسوربيتول) باستخدام تقنيات وأجهزة مختلفة مثل مقياس الطيف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، استشراب السائل رفيع الإنجاز..... أظهر تحليل المكون النشط (ديكسكلورفينيرامين ماليتات) أن هذا الأخير يطبع المطابقة التي تتطلبها دستور الأدوية الأوروبي. تم تأكيد بنية المادة الحافظة أيضًا عن طريق الأشعة تحت الحمراء ونقطة الانصهار وما إلى ذلك) وتم قياس محتواها، مما يُظهر تشابهاً مثاليًا مع المنتج القياسي والنقاء المتضمن في نطاق الامتثال. أما بالنسبة للسواغات، فقد تم استخدام عدة تقنيات (كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، بالأشعة تحت الحمراء، درجة الانصهار، المعايير الحجمية..... إلخ) للتحكم في جودتها. أظهرت النتائج أن السواغات المستخدمة مطابقة بالفعل لتلك المطلوبة في الملف الفني لإنتاج الشراب. تتعلق الخطوة الثانية بالتحكم في المنتج النهائي (الشراب) من الناحيتين النوعية والكمية. لهذا، استخدمنا مقياس الأس الهيدروجيني ومقياس الكثافة واستشراب السائل رفيع الإنجاز. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الشراب ذو نوعية جيدة. وأخيرا المرحلة الثالثة تتعلق بدراسة ثبات المنتج النهائي حسب درجة الحرارة ومعدل الرطوبة باستخدام غرفة مناخية لحفظ العينة لمدة 6 أشهر. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في نهاية هذه الدراسة أن هذا الشراب مستقر للغاية فيما يتعلق بالتغيرات في الظروف المناخية لهذه الفترة.