

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdes



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de projet de fines études en vue d'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie Microbienne

Présenté par :

ARABI Karima

RABAHI Kamelia

Thème :

**Contrôle microbiologique, physicochimique et
toxicologique d'un complément potassique**

« KALIGON® 15% »

Devant le Jury :

M^{me} KHEMILI -TALBI Souad

Professeur (UMBB)

Présidente

M^{me} AKROUM-AMROUCHE Dahbia

Maître de conférences A (UMBB)

Examinatrice

M^{me} ALOUACHE Lamia

Maître assistante A (UMBB)

Promotrice

2021/2022

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

Nous souhaiterons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leur aide et qui ont contribué à élaboration de ce mémoire.

Nous tenons à remercier Madame ALOUACHE notre Promotrice, pour avoir accepté de diriger ce mémoire

Nous adressons évidemment nos sincères remerciements à l'ensemble des membres de jury d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité Pharmal de Saïdal (Dar El Beïda-Alger) sans exception, pour nous avoir chaleureusement accueillies au sein de leur usine.

Nous tenons à remercier l'équipage de laboratoire physico-chimique particulièrement Mme. ABOUDI et Mme ABDELHAK merci pour votre générosité et votre patience

Merci

Karima et Kamelia

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à celle qui ma donnée la vie Ma
première école .ma mère qui ma mis sur le bon chemin depuis
l'enfance*

Merci pour votre patience, votre sagesse et votre soutien

Maman je t'aime fortement

A mes chers frères, mes piliers dans ce monde

Radouane. Ahcene Ahmed Mohammed et Karim

A ma sœur Ghanía qui m'a toujours aidée au cours de mes études

A mes chères sœurs Hanan et Hafida et Akila

A Mes neveux et tout ma famille.

*A mes amis qui m'ont encouragées Noussaïba fatima Hadjer
Ismahan Somia Meriem*

Merci pour les beaux moments

A ma collègue Kamelia pour avoir partagée ce travail avec moi

« Enfin, et surtout, je veux me remercier moi Rima

Je veux me remercier d'avoir cru en moi.

*Je veux me remercier de ne jamais abandonner Malgré la
maladie, la fatigue et la douleur*

Je veux me remercier d'être moi à tout moment.

Karima

Dédicaces

Pour chaque début il y a une fin, et ce qu'est beau dans toute fin c'est la Réussite et l'atteinte du but. C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude :

A mes très chers parents

À Ma mère, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de cœur, ma vie et mon bonheur maman que j'adore... À Mon père, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur

A mes chers frères Anis et Mehdi et A ma chère sœur Meriem Fadía

A toute ma famille et mes proches sans exception.

A ma collègue dans cette recherche Karima

pour les moments de stress qu'on a su surmonter et les moments de joie qu'on a partagé.

Les personnes qui m'ont aidé et encouragé, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'étude supérieure spécialement Hafsa et mes aimables amis et collègues.

· Enfin, je ne saurais terminer sans exprimer ma gratitude à tous les enseignantes pour et leur assistance tout au long de mes études.

Kamelia

Résumé

Notre travail effectué au laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL Dar El Beida et Biotic (Gué de Constantine), a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de KALIGON®15% sirop des flacons de 120 ml . Ce contrôle a pour rôle de vérifier la bonne qualité du produit, et il comprend: Un contrôle de la qualité physico-chimique des matières premières et du produit fini , mettant en évidence les différents paramètres indispensables . Un contrôle microbiologique du produit fini, qui a porté sur la détection et le dénombrement des proliférations microbiennes et les germes pathogènes qui pouvant altérer la qualité du médicament. Un contrôle toxicologique du produit fini qui a porté sur la recherche ou la révélation d'une éventuelle toxicité chez les souris albinos pour confirmer l'innocuité du produit avant la commercialisation. L'ensemble des résultats de cette étude est parfaitement conforme aux normes internationales décrites par la Pharmacopée Européenne 2020 et se traduisent par la bonne qualité du produit de point de vue :

-Physico-chimique, par la bonne qualité des matières premières et de produit fini.

-Microbiologique, par l'absence des micro-organismes pathogènes.

-Toxicologique, par l'absence des anomalies dans ce médicament. Mots clés :Gluconate de potassium , contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique, KALIGON®15% .

Abstract

Our work carried out in the quality control laboratory of SAIDAL Dar El Beida and Biotic unit (Gué de Constantine), focused on the control of the physico-chemical, microbiological and toxicological quality of KALIGON®15% syrup in bottles of 120 ml. This control has the role to verify the good quality of the product, and it includes: Physico-chemical quality control of raw materials and the finished product, highlighting the various essential parameters. A microbiological control of the finished product, which focused on the detection and counting of microbial proliferation and pathogenic germs that could alter the quality of the drug. A toxicological control of the finished product which focused on the search for or the revelation of possible toxicity in albinos mice to confirm the safety of the product before marketing. All the results of this study are fully compliant with the international standards described by the European Pharmacopoeia 2020 and are reflected the good quality of the product from the point of view:

-Physico-chemical, by the good quality of raw materials and finished product.

-Microbiological, by the absence of pathogenic microorganisms.

-Toxicological, by the absence of anomalies in this drug.

Keywords: Potassium gluconate, physico-chemical control, microbiological control, KALIGON®15%.

المخلص

تم تنفيذ عملنا في مختبر مراقبة الجودة في صيدال دار البيضاء والوحدة الحيوية (Gué de Constantine) ، حيث ركز على التحكم في الجودة الفيزيائية والكيميائية و الميكروبيولوجية و السمية لشراب KALIGON®15 % في زجاجات سعة 120 مل. هذا التحكم له دور للتحقق من جودة المنتج ، وتشمل:

مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية للمواد الخام والمنتج النهائي ، مع إبراز المعايير الأساسية المختلفة. رقابة ميكروبيولوجية للمنتج النهائي ، والتي تركز على اكتشاف وحساب انتشار الميكروبات والجراثيم المسببة للأمراض التي يمكن أن تغير جودة الدواء.

مراقبة السمية للمنتج النهائي والتي تركز على البحث أو الكشف عن السمية المحتملة في الفئران البيضاء لتأكيد سلامة المنتج قبل التسويق.

جميع نتائج هذه الدراسة متوافقة تمامًا مع المعايير الدولية الموضحة في دستور الأدوية الأوروبي 2020 وتنعكس في الجودة الجيدة للمنتج من وجهة نظر:

-فيزيائية-كيميائية ، من خلال الجودة الجيدة للمواد الخام والمنتج النهائي. -الميكروبيولوجية ، عن طريق عدم وجود الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض -السمية ، لعدم وجود شذوذ في هذا الدواء.الكلمات المفتاحية: غلوكونات البوتاسيوم ، تحكم فيزيائي-كيميائي ، تحكم ميكروبيولوجي ، كاليجون 15%.

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : Généralités

I.1. Présentation de groupe SAIDAL	03
I.1.1. Filiales PHARMAL	03
I.1.2. Historique filiale PHARMAL de Dar El Beida	04
I.1.3. L'infrastructure de l'unité de Dar El Beida	04
I.1.4. Principales caractéristiques de l'unité de Dar El Beida	05
I.1.5. Organigramme	05
I.2. Généralités sur les médicaments	07
I.2.1. Définition	07
I.2.2. Origines des médicaments	07
I.2.3. Composition	07
I.2.4. Médicaments Princeps et générique	08
I.2.5. Dénomination des médicaments	09
I.2.6. Conditionnement des médicaments	10
I.3. Aperçu sur le médicament étudié : KALIGON®15%	11
I.3.1. Définition	11
I.3.2. Composition du KALIGON®15%.....	11
I.3.3. Propriétés pharmacologiques du KALIGON®15	12
I.4. Contrôle qualité des médicaments	13
I.4.1. Différents types de contrôles de qualité d'un médicament	14

I.4.2. Les références de la qualité d'un médicament	16
---	----

CHAPITRE II: Matériels et méthode

Objectif d'étude.....	19
II.1. Matériels.....	19
II.2. Méthodes.....	19
II.2.1. Echantillonnage et prélèvements :.....	19
II.2.1.1. Matières premières	20
II.2.1.2. Eau purifié	20
II.2.1.3. Le produit fini KALIGON®15%	21
II.2.2. Contrôle physicochimique de principe actif.....	21
II.2.2.1. Contrôle physico-chimique de principe actif.....	21
A. Aspect	21
B. Solubilité	21
C. Identification des matières premières gluconate de potassium	22
D. Chromatographie sur couche mince CCM	24
E. Mesure de la perte à la dessiccation	25
II.2.2.2. Contrôle physico-chimique d'acide citrique	25
A. Aspect	26
B.. Test de solubilité	26
D. Détermination de la matière par spectrophotomètre d'absorption dans IR.....	26
D. Détermination de la teneur en eau.....	26

II.2.2. 3. Contrôle physico-chimique de saccharose	27
A. Aspect	27
B. Test de solubilité.....	27
C. Identification de la matière par spectrophotomètre d'absorption IR.....	27
D. Test de pouvoir rotatoire spécifique.....	27
E. Test de la perte a la déssication	28
III.2.2.4. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.....	29
A. Mesure de Ph	29
B. Détermination de la conductivité	29
C. Recherche de nitrate	30
D. Recherche des substances oxydables	31
II.2.3. La fabrication KALIGON® 15%	31
II.2.3.1. La pesée du PA et des excipients :	31
II.1.3.2. Matériels utilisés :	32
II.1.3.3. Les locaux	32
II.2.3.4. Procédé de fabrication de KALIGON® 15%	32
II.2.3.4. Conditionnement	34
II.2.5. Contrôle physico-chimique de produit fini « KALIGON® 15%	37
A. Aspect	37
B. Mesure de pH.....	37
C. Mesure de densité.....	37
D. Identification et dosage du principe actif par photomètre à flamme	37
E. Identification et dosage des conservateurs par HPLC.....	38

II.2.4.2. Contrôle microbiologique «KALIGON 15% ».....	40
II.2.5.1. L'eau purifiée	40
A. Dénombrements de DGAT et des levures et moisissures.....	40
II.2.5.2. Contrôle microbiologique de produit fini «KALIGON 15%.....	41
A. Dénombrement des germes aérobies totaux	42
B. Recherche d'Escherichia-Coli	43
II.2.6. Contrôle toxicologique de produit fini	43

Chapitre III : Résultats Et Discussion

III. Résultats et discussion	46
III.1. Résultats de contrôle physicochimique des matières premières	46
III.1.1.1. Caractères organoleptiques des matières premières.....	46
III.1.1.2. Résultats des solubilités	46
III.1.1.3. Identification des matières premières par IR	47
III.1.1.4. Identification de principe actif par CCM	49
III.1.1.5. Perte à la dessiccation.....	50
III.1.1.6. Pouvoir rotatoire spécifique.....	51
III.1.1.7. Teneur en eau et en acide citrique	51
III.1.1.8. Résultats contrôle physicochimique de l'eau purifiée	52
III.2. Résultats de contrôle physicochimique de produit fini « KALIGON 15% ».....	53
III.2.1. Dosage des conservateurs par HPLC	53
III.3. Résultats de contrôle microbiologique de produit fini «KALIGON®15% ».....	55

III.4. Résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifié.....	56
III.5. Résultats de contrôle toxicologique.....	57
Conclusion.....	60
Références Bibliographique	61
Les Annexes.....	66

Liste des figures :

Figure 1: Groupe SAIDAL.....	03
Figure 2: Schéma de l' organigramme de PHARMAL de Dar El Beida	06
Figure 3 : Élément indicatif d'une boîte de médicaments.....	10
Figure 4: KALIGON®15%.....	12
Figure 5 : Test recherche des nitrates	32
Figure 6 : Test recherche des substance oxydables	33
Figure 7 : Unité de conditionnement KALIGON15%.....	37
Figure8: Schéma qui représente les étapes de fabrication KALIGON®15%.....	38
Figure 9: Spectre d'infrarouge principe actif	50
Figure 10: Spectre d'infra-rouge de référence de principe actif	51
Figure 11 : Schéma représentative de chromatogramme de principe actif « gluconate de potassium ».....	52
Figure 12 : Chromatogramme de principe actif	52
Figure 13 : Représentation chromatographique du HPLC de solution standard de produit fini.....	56
Figure 14 : Représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de produit fini	56

Liste des tableaux

Tableau 1: Composition du KALIGON®15%	12
Tableau 2: Le rôle de chaque composants de KALIGON 15%	35
Tableau 3: Dosage de produit fini KALIGON 15%	40
Tableau 4 : Les valeurs l'absorbance en fonction de la concentration des ions de potassium.....	40
Tableau 5: Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients.....	49
Tableau 6: Résultats de la solubilité des matières premières.....	50
Tableau7: Résultats de la perte a la dessiccation.....	53
Tableau 8: Résultats de pouvoir reptatoire spécifique	53
Tableau 9: Résultats de teneur en eau et en l'acide citrique	54
Tableau 10: Résultats de d contrôle physicochimique de l'eau purifié.....	54
Tableau 11: Résultats de contrôle physicochimique de produit fini « KALIGON 15% ».....	55
Tableau 12: Résultats de dosage des conservateurs.....	57
Tableau 13 : Résultats de contrôle microbiologique de produit fini.....	57
Tableau 17: Résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifié	58
Tableau 18 : Résultats de contrôle toxicologique de produit fini.....	59
Tableau des matériels et solution utilisée	Annex
Tableau de solubilité	Annex

Liste des abréviations :

SNIC : Société Nationale des Industries Chimiques.

Exp : Exemple.

PA : Principe Actif.

pH : Potentiel d'Hydrogène.

DCI : Dénomination International Commune.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

MP : Matière Première.

AC : Article de Conditionnement.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire.

CIP : Contrôle In Process.

ISO : International Organisation for Standardisation.

AFNOR : Association Française de Normalisation.

CQ : Contrôle de Qualité.

HPLC: High Performance Liquid Chromatography.

AQ : Assurance Qualité.

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for
Pharmaceuticals for Human Use.

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne.

AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché.

CTD : Common Technical Document.

°C : Degré Celsius.

µm : Micromètre.

Q.S.P : Quantité Suffisante Pour.

DDF : Date de Fabrication.

DDP : Date de Péremption.

M : Molaire

SCR : Substance Chimique de Référence.

N : Normalité.

nm : Nanomètre.

UFC : Unité Formant colonie.

µS : Micro-Semence.

ml : Le millimètre .

dm : Le décimètre

® : Registered trademark (une marque déposée ou marque enregistrée) .

GTA : Germes aérobies totaux .

LMT : Levures et moisissures totale .

DLMT : Dénombrement de levures et moisissures totale .

DGAT :Dénombrement de germes aérobies totaux .

IR : Infrarouge .

LNCPP : Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques.

Introduction

Introduction :

Accès à des médicaments essentiels de bonne qualité est un élément clé pour assurer non seulement la santé individuelle mais aussi, à long terme, la santé publique et la prospérité nationale. Les médicaments de mauvaise qualité peuvent entraîner une augmentation de la morbidité, de la mortalité et une perte de confiance dans le système de santé. Un dosage insuffisant du Principe Actif (PA) peut conduire à un échec thérapeutique. Au cours de la dernière décennie, le nombre de rapports sur la mauvaise qualité et en particulier les médicaments contrefaits, ainsi que l'attention des médias sur ces problèmes, ont augmenté (Lehmann et al., 2018). Il est donc nécessaire d'assurer la qualité du produit pendant le processus de fabrication et directement sur le produit médicamenteux final (Boiret et Chauchard, 2016). Les normes de qualité des médicaments sont fixées par des pharmacopées internationalement reconnues telles que la Pharmacopée des États-Unis (USP) et la Pharmacopée Européenne (PE), ainsi que par les lois et réglementations nationales (Lehmann et al., 2018). En Algérie, c'est le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP), un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle du ministère de la santé, qui est chargé de contrôler systématiquement tous les lots de produits importés et fabriqués localement dans l'Algérie selon la réglementation en vigueur. C'est dans ce contexte que la problématique de notre étude est établie, et trouve son origine dans la question suivante

- Est-ce que le KALIGON®15% est conforme aux normes de qualité prescrites par le LNCPP ?

Ce travail a par conséquent comme objectif de réaliser un contrôle de la qualité d'un médicament KALIGON®15% au niveau de l'unité de Dar El Beida et de Gué de Constantine de la filiale BIOTIC de groupe SAIDAL. Ce contrôle consiste en des analyses de la qualité physico-chimique des matières premières composant ce médicament, ainsi que la qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de produit fini « KALIGON®15% ».

Généralité

I.1. Représentation de groupe SAIDAL :



Figure 1 : Groupe SAIDAL

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industrie Chimique).

En 1989 et suite à la mise en œuvre réformes économique, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toutes opérations industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur

de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC

I.1.1. Filiales PHARMAL :

- Usine de Dar El Beida : elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops, Formes pâteusesetc.
- Usines de Constantine : elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.
- Usines d'Annaba : elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et Gélules)

I.1.2. Historique filiale PHARMAL de Dar El Beida :

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des unités de PHARMAL. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation.

L'activité était limitée en fabrication en quelque médicament

I.1.3. L'infrastructure de l'unité de Dar El Beida :

L'usine se compose de :

- Magasin central.
- Station de traitement des eaux.
- Salle à chaudière, soude et bache a eaux.
- Local pour groupe électrogène.
- Blocs administratifs.
- Deux postes de garde.
- Cantine et vestiaires.

La production est constituée de :

- Un atelier des sirops avec une capacité de production de 40.000 U.V/jour.
- Un atelier des secs avec une capacité de production de :

Gélules : 50.000 UV/jour

Comprimés : 74.000 UV/jour

-Un atelier des pâteux avec une capacité de production de :

Dentifrice : 50.000 UV/jour

Autre : 22.500 UV/jour

L'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse

Physicochimique et microbiologique.

I.1.4. Principales caractéristiques de l'unité de Dar El Beida :

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par :

- une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an) ;
- un savoir-faire élevé dans le domaine de la production, contrôle et analyse ;
- une surface de stockage de 6.600 m² (4.600 palettes)

I.1.5. Organigramme :

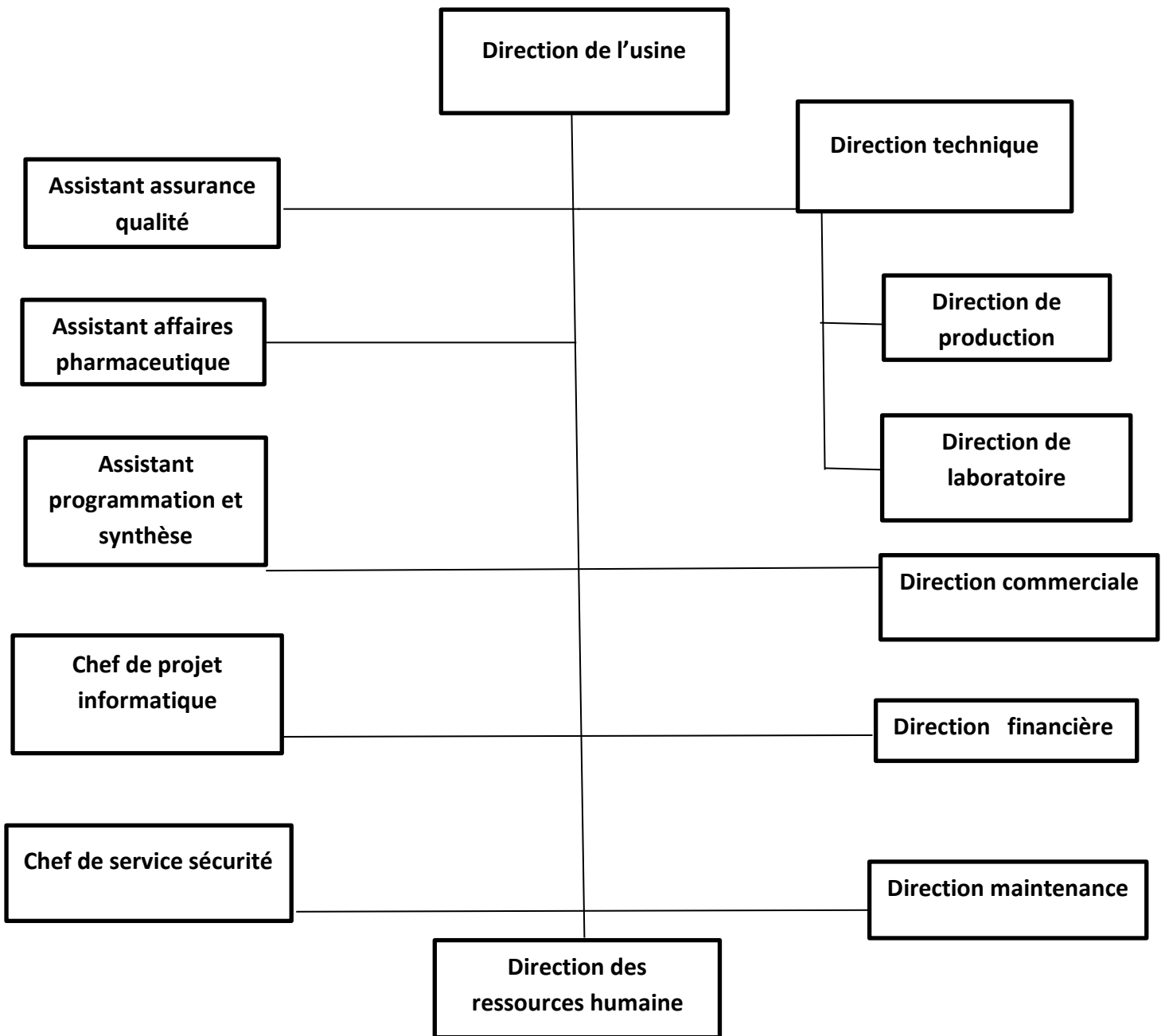


Figure N°2 : Schéma représente l'organigramme de PHARMAL de Dar El Beida

I.2. Généralités sur les médicaments :

I.2.1. Définition

le médicament est « 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 leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (Vandamme *et al.*, 2010).

I.2.2. Origines des médicaments

a) Origine microbiologique : Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent diverses substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit essentiellement des antibiotiques, découverte fondamentale dans le traitement des maladies infectieuses (Talbert *et al.*, 2009).

b) Origine minérale : De nombreux minéraux ont été, comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique. Exemples: eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium... (Talbert *et al.*, 2009).

c) Origine synthétique : La chimie organique (chimie des composés du carbone) représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse de molécules complexes nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée (Talbert *et al.*, 2009).

d) Origine biotechnologique : Il s'agit de méthodes de synthèse très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique. Le but est

d'isoler des cellules vivantes (microorganismes) et de leur faire produire des produits d'intérêt thérapeutique qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal. Exemple : interféron, insuline humaine (Talbert *et al.*, 2009).

I.2.3. Composition

Un médicament dans sa forme finale comporte deux éléments fondamentaux : le

principe actif et l'excipient, dont la relation est d'un équilibre complexe et délicat .

I.2.3.1. Principe actif

Encore appelé substance active, représente tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs (**Aiache et al., 2008**).

I.2.3.2. Excipient

L'excipient est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament . Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation (**Orphee, 2008**).

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manque .

- ❖ **Les diluants** : ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue
- ❖ **Les liants** : ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.
- ❖ **Les lubrifiants** : ce sont des agents d'écoulement, des agents antifricition ou anti adhérents.
- ❖ **Déliant** : les déliant sont généralement appelés désintégrant. Ce sont le plus souvent des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement.
- ❖ **Edulcorants, aromatisant ou /et colorant** : ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés.

I.2.4. Médicaments Princeps et générique

I.2.4.1. Princeps

Un médicament Princeps (d'origine ou de référence) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (**Ragued et Guerch, 2019**).

I.2.4.2. Générique

Le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » (**Ragued et Guerch, 2019**).

I.2.5. Dénomination des médicaments

Chaque médicament est défini par le nom chimique de son principe actif. La dénomination commune internationale (D.C.I) et un ou plusieurs noms de marque également appelés noms de fantaisie (**Dessaigne, 2004**), (**Voir figure 3**). Le nom chimique est la traduction littérale de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas utilisé en pratique courante. La dénomination commune internationale (DCI) est le nom simplifié de la molécule chimique. Elle est attribuée par l'Organisation mondiale de la santé (**Aveline et al., 2000**). Le nom de « spécialité » ou « nom de marque » est attribué à une molécule par le laboratoire qui le commercialise. Une même molécule active est souvent commercialisée par plusieurs laboratoires sous de nombreux noms de spécialités différentes. Le signe « ® » qui accompagne les noms de spécialité signifie « registered » en anglais, c'est à dire propriété commerciale (Aveline et al., 2000).

Exemple :

Figure N°3 : Élément indicatif d'une boîte de médicaments.

- Dénomination commune international : PARACETAMOL.
- Nom commercial : : Doliprane.
- Forme et quantité : 16 comprimés.
- Dosage : 500 mg.

I.2.6. Conditionnement des médicaments :

C'est l'ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou forme galénique avant de devenir un produit fini , le plus souvent (Begert , 2015) .

➤ **Les types de conditionnement :**

- Le conditionnement primaire :

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (flacons ou tubes par exemple) (Foucher , 2001) .

- Le conditionnement secondaire :

Il désigne l'emballage externe qui est également appelé conditionnement extérieur et correspond à la notice et l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire (Begert ,2015) .

Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament , son transport et sa conservation .

I.3. Aperçu sur le médicament étudié :

KALIGON®15%

I.3.1. Définition

Ce médicament se présente sous forme de sirop limpide, légèrement jaunâtre à odeur de framboise conditionnés dans des flacons de 120 ml . Sa dénomination commerciale international est : gluconate de potassium.



Figure 4 : KALIGON®15%

I.3.2. Composition du KALIGON®15%

Composant	Formule chimique	Formule développée	Masse molaire
Gluconate de potassium	$C_6H_{11}KO_7$		234,246 g/mol
Saccharose	$C_{12}H_{22}O_{11}$		342,3 g/mol
Acide citrique monohydrate	$C_6H_8O_7$		192,123 g/mol
Glycérol	$C_3H_8O_3$		92,09382 g/mol
L'eau purifié	H_2O	H-O-H	18,01528 g/mol

Tableau N° 1: Caractéristiques de KALIGON®15% (PE 2017)

L'eau purifiée : est définie comme l'eau destinée à la préparation de médicament autre que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes , sauf exception justifiée et autorisée .(PE , 2016) .

L'EP est de l'eau qui a été filtrée ou traitée mécaniquement pour éliminer les impuretés et la rendre utilisable , généralement produite par la purification de l'eau potable ou de l'eau souterraine .

I.3.3. Propriétés pharmacologiques du KALIGON®15%

Les informations sites ont été notées de la notice du médicament .

- Classe pharmaco – thérapeutique : Supplémentation potassique
- Indications thérapeutiques : Ce médicament est un apport de potassium

. Il est préconisé dans les déficits en potassium (hypokaliémie) , en

particulier lors de la prise de certains traitements :

- Prise d'un traitement qui favorise la production d'urine (diurétiques)
- De dérivés de la cortisone (corticoïdes).
- De certains laxatifs (médicaments contre la constipation) .
- Mode et voie d'administration : Voie orale et à prendre de préférence à

la fin du repas pur ou étendu d'eau .

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

- Adultes : 2 à 4 cuillères à soupe par jour .
- Enfants : selon l'âge 1 à 8 cuillères à café par jour .
- En cas de baisse franche du taux de potassium dans le sang ,

commencer par 5 cuillères à soupe et demie par jour .

Contres indications : Ne prenez jamais KALIGON®15% dans les cas suivants :

- Allergie connue à la substance active ou l'un des composants de ce

- médicament .
 - Si votre médecin vous a informé (e) d'une intolérance à certains sucres , contactez – le avant de prendre ce médicament .
 - Excès de potassium dans le sang ou toute situation pouvant entrainer un excès de potassium dans le sang , en particulier :
 - Certains maladies des reins .
 - Certains maladies des glandes endocrines (système d'Addison).
 - Diabète non contrôlé .
 - Traitement concomitant par certain diurétiques qui favorisent la production d'urine et qui augmentent le taux de potassium dans le sang .
- ❖ **Effets indésirables :** Comme tous les médicaments KALIGON®15% est Susceptibles d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet .
- **Excès de potassium** dans le sang (avec risque de mort subite) ; celle-ci est à prévenir par le contrôle du taux de potassium dans le sang .
 - **Irritation gastroduodénale ou digestive** . Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité ou gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.
 - **Conditions de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation
 - **Date de péremption :** Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur . La date de péremption fait référence au dernier jour moins

I.4. Contrôle qualité des médicaments

Les contrôles sont des procédures (protocoles techniques standardisés et enregistrés) définies pour l'acceptation ou le refus des produits. Ils permettent de vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablis. Les contrôles se font:

- En amont de la production des matières premières ;
- En cours de fabrication Etapes intermédiaires ;

- En fin de fabrication Sur produit fini, ainsi que les articles de conditionnement. Ils doivent être établis par une personne qualifiée pour rédiger le certificat de conformité du produit (Bonnet, 2007).

I.4.1. Différents types de contrôles de qualité d'un médicament

A) Contrôle physico-chimique : Il est d'une grande importance de connaître les propriétés physico-chimiques des produits pharmaceutiques, qui permettront de déterminer la qualité des produits, dont les principaux caractères sont les suivants :

- Caractères organoleptiques : le goût, l'odeur...
- Vérification visuelle de l'aspect du contenu : couleur, consistance...
- Connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH
- Dosage du principe actif et des autres ingrédients .
- Stabilité, qui est la connaissance du degré de la résistance du principe actif et d'autres constituants du médicament aux variations de la température et d'humidité, en fonction du temps (Lekhal et Assad, 2012).

B) Contrôle microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999). Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée (PE,2017).

b. Microorganismes recherchés

- **Levures**

- Les levures sont des micro-organismes eucaryotes (noyau délimité), non photosynthétiques, chimio-hétérotrophes (puisent leur énergie de la dégradation des substances organiques variées).
- La masse cellulaire des levures est 100 fois plus grande que celle des bactéries et elles se divisent 4 fois moins rapidement (**Hencké, 2000**).
- Elles présentent une structure plus complexe que celle des bactéries, notamment par la présence d'un noyau, de mitochondrie et d'un appareil de golgi.
- Leur taille cellulaire varie de quelques microns jusqu'à 25 à 30 microns. Certaines peuvent former des associations cellulaires. D'autres se présentent sous forme filamenteuse à un certain stade de leur vie.
- Les colonies sont, en général, blanches (très rarement roses ou rouges) et régulières (**Belmaziz et Djalal, 2017**).

- **Moisissures**

- Champignons filamenteux microscopiques (**Boudih, 2011**).
- Couleur verdâtre ou blanchâtre. Susceptibles de coloniser des substrats très différents tels que les produits alimentaires, les textiles, les papiers, le bois, etc.
- Elles adorent l'humidité : À partir d'une humidité relative de 60-65%, il y a un risque de germination (Brochures de recommandations et de conseil).
- Présence de spores.
- Température adéquate : La plupart des espèces de moisissures se développent dans une gamme de température comprise entre 4°C et 40°C (Brochures de recommandations et de conseil).
- Pour leur dénombrement, une culture est réalisée sur le milieu Sabouraud.

- **Germes aérobies totaux**

- Également appelée germes aérobies mésophiles.

- Ensemble des micro-organismes, bactéries, levures et moisissures pouvant se développer dans des conditions moyennes de pH, salinité, humidité (**Flore totale Sanipousse, 2016**)
- Se développent en présence d'air (aérobie).
- Température moyenne (mésophile : 25 – 45°C) (Technimat.ch, types de bactéries).
- Un indicateur sanitaire qui permet d'évaluer le nombre d'UFC (Unité Formant une Colonie) présentes dans un produit ou sur une surface.
- Pour leur dénombrement, une culture sur milieu TSA est faite.

C. Contrôle toxicologique

La toxicologie (des mots grecs toxikon signifiant poison et logos science) est l'étude des poisons, leurs identifications et leurs effets. Etant donné que tous les médicaments à une certaine dose peuvent être des poisons, la toxicologie réfère également à l'étude de la toxicité des médicaments (**Léonard et Ben Amar,2002**).

I.4.2. Les références de la qualité d'un médicament :

I.4.2.1. La pharmacopée européenne :

La pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité. On peut définir La pharmacopée comme un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques ,est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

- Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour. Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions :

Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP),

Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP),

Brésilienne, Indienne, ...etc. (**Lim , 2013**) .

I.4.2.2. Autorisation de mise sur le marché

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » (2000), l'autorisation

de la mise sur le marché est un document officiel émis par l'autorité de santé

compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la

commercialisation d'un produit après évaluation de son innocuité, de son

efficacité et de sa qualité. Cette autorisation renferme des données scientifiques et techniques issues du développement du médicament (nom du produit, la forme et la formule galénique, caractéristiques de conditionnement, conditions de stockage...etc).

Chapitre II

Matériels et

Méthodes

Objectif d'étude

Notre étude est menée sur la mise en évidence de la qualité d'un médicament générique « KALIGON® 15% » qui a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle de qualité (physico-chimique) de l'unité Pharmal de groupe « SAIDAL » situé à Der El-Beida durant une période de deux mois et demi.

Nous avons obéies aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisées par ce dernier (Pharmacopée européenne 2008 et 2011, Pharmacopée britannique 2008). Dans la mesure du possible, nous avons pu réaliser le contrôle physico-chimique du principe actif et de 5 excipients sur 9 ainsi que de l'eau purifiée

II.1. Matériels :

Pour réaliser notre étude nous avons effectué des prélèvements sur :

Le principe actif : gluconate de potassium sous forme poudre .

Les excipients : L'eau purifiée le saccharose l'acide citrique glycérol et les arômes de framboise et de mirabelle .

Le produit fini « KALIGON » sous forme de sirop dans des flacons de 120ml

L'appareillage, verreries, réactifs utilisés sont énumérés dans l'annexe 1 et 2 .

II.2. Méthodes :

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée européenne 2020 « 10ème édition » pour l'analyse Physico-

Chimique

II.2.1. Echantillonnage et prélèvements :

Le préleveur doit prélever la quantité suffisante à l'analyse comme suit :

II.2.1.1. Matière première :

Dans nos conditions expérimentales, nous avons prélevé les échantillons à analyser de la manière suivante :

- Travailler dans des cabines à flux laminaire
- Laver plusieurs fois le matériel de prélèvement (sondes pour prélèvement solides et pipettes pour les liquides) avec l'eau, rincer avec l'éthanol et sécher à l'autoclave ;
- Retirer les flacons destinés au prélèvement de ses étuis et coller pour chaque flacons une étiquette comportant la désignation de la matière première le numéro de lot et la date de prélèvement ainsi que la date de fabrication et péremption ;
- Ouvrir l'emballage de la matière à prélever et faire une évaluation visuelle préliminaire de la matière (aspect, couleur et odeur) pour s'assurer de l'homogénéité du produit ;
- Introduire la sonde ou la pipette horizontalement vers le bas de sac ou de fut, mettre le contenu dans son flacon ;
- Le prélèvement se fait à différents endroits du sac ou du fut : à la surface, au milieu et au fond pour les matières premières sous forme de poudre c.à.d. trois prélèvements, et un seul prélèvement pour les matières premières sous forme liquide après une homogénéisation complète de la matière première.
- Bien fermer l'emballage après avoir terminé le prélèvement des échantillons voir

II.2.1.2. Eau purifiée :

Le prélèvement de l'eau purifiée se fait à trois niveaux (après stérilisation –

Après filtration – avant le processus de la fabrication dans l'atelier de la production de (KALIGON15%). Pour cela nous avons procédé comme suit :

- Rincer les mains à l'alcool dilué.
- Désinfecter le robinet à la flamme en utilisant une lampe à souder portative.
- Ouvrir le robinet et laisser couler 1 min avant de faire le prélèvement.

- Tenir la fiole à bouchon robé de 100 ml destiné au prélèvement dans la main gauche ; retirer le bouchon et le remplir.
- Fermer la fiole à bouchon rodé ; coller une étiquette comportant la date de prélèvement, le placer au réfrigérateur et conserver jusqu'au début d'analyse
- Le temps entre le prélèvement et l'analyse ne doit pas dépasser 8heure

II.2.1.3. Le produit fini « KALIGON15% » :

Nous avons prélevé les échantillons du produit fini à partir de la ligne de production de « KALIGON15% », à des intervalles de temps au fur à mesure de la chaîne de production (milieu-fin de la production).

II.2.2. Contrôle physico-chimique du principe actif et des excipients :

II.2.2.1. Principe actif « gluconates de potassium » :

A. Aspect : Poudre cristalline ou granuleuse blanche ou jaune blanc jaunâtre inodore stable à l'air et légèrement amer et ses solutions sont légèrement alcalines au papier tournesol

B. La solubilité :

❖ Principe :

La solubilité d'une substance à une température donnée est la quantité maximale de la substance qui peut être dissoute dans une quantité donnée de solvant de cette température (Ayadim et Habib, 2013). Selon la pharmacopée européenne 2020, les indications de solubilité figurant sous la rubrique caractères sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour une température de 15°C à 25°C, voir tableau annexe

❖ Mode opératoire

Nous avons déterminé la solubilité de toutes les matières premières dans des conditions expérimentales à température environ de 21.5 C° 22.1C° , et à l'aide d'une balance de précision, peser des quantités différentes, selon la matière première testée et selon le solvant recommandé.

Principe actif : Mettre dans :

- Le tube 2 : 0.01g du principe actif dans 1000 ml de le benzène
- Le tube 3 : 0.01g du principe actif dans 1000 ml d'éthanol
- Le tube 4 : 0.01g du principe actif dans 1000ml de chloroforme
- Agiter rigoureusement chaque tube pendant deux à trois min :

❖ **Lecture :**

Par une évaluation visuelle, nous déterminant la solubilité de chacun des cinq tubes Gluconates de potassium Assez soluble dans l'eau Pratiquement insoluble dans l'alcool déshydraté, dans l'éther, dans le benzène et dans le chloroforme.

C. Identification des matières premières :

Par Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

❖ **Principe :**

La spectroscopie IR est basée sur l'absorption d'un rayonnement IR par le système moléculaire sondé c'est-à-dire la transition entre deux niveaux vibrationnels. Seules les vibrations caractérisées par une variation du moment dipolaire le long de la vibration lors de l'absorption sont actives en IR. Par conséquent, la vibration de liaisons polarisées donnera lieu à des bandes intenses, alors que les bandes de liaisons non-polarisées seront peu ou pas visibles [J. Mbinze Kindenge,2014].

❖ **Mode opératoire :**

L'analyse consiste a introduire une petite quantité de la matière première dans l'appareil de l'infrarouge

- ❖ **Lecture :** comparer en suite le spectre résulte avec une spectre de référence SCR gluconate de potassium pour l'identification des pics

D. Test d'identification de potassium :

Satisfait aux exigences du test de flamme.

❖ **Mode opératoire :**

- **Solution mère standard:**

Transférez 190,7 mg de chlorure de potassium, préalablement séché à 105 ° C pendant 2 h, dans une fiole jaugée de 1000 ml, ajouter suffisamment d'eau pour dissoudre et diluer avec de l'eau au volume. Transférez 100,0 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 1000 ml, et diluer avec de l'eau au volume. Cette solution contient 10 µg / ml de potassium (équivalent à 19.07 µg / ml de chlorure de potassium).

- **Les solutions standards:**

transférez 10,0, 15,0 et 20,0 ml de solution mère standard dans des flacons jaugés de 100 ml séparés. Ajouter 2,0 ml d'une solution de chlorure de sodium à 200 mg/ ml et 1,0 ml d'acide chlorhydrique à chaque flacon. Diluer avec de l'eau au volume et mélanger. Les solutions standards contiennent 1,0 , 1,5 et 2,0 µg / ml de potassium, respectivement.

- **Solution mère échantillon :**

Dissoudre 0,18 mg / ml de gluconate de potassium dans l'eau . Filtrer la solution.

- **Solution essai :**

Transférez 5,0 ml du filtrat de la solution mère de l'échantillon dans une fiole jaugée de 100 ml. Ajouter 2,0 ml d'une solution de chlorure de sodium à 200 mg ml et 1,0 ml d'acide chlorhydrique et diluer avec de l'eau au volume.

- **Blanc:** Eau

Déterminer les absorbances des solutions standards et la solution de l'échantillon. Tracer les absorbances des solutions normalisées par rapport à leurs concentrations en µg / ml, de potassium, et tracer la droite la mieux ajustée les trois points tracés. D'après le graphique ainsi obtenu, déterminer la concentration, C K, en µg / ml, de potassium dans la solution d'échantillon.

Calculer le pourcentage de gluconate de potassium (C 6 H 11 KO 7)

$$\text{Résultat} = (C K / C U) \times (M r / A r) \times 100$$

C K : Concentration de potassium déterminée dans la solution de L'échantillon (µg / ml)

C U : Concentration de gluconate de potassium dans la solution de gluconate de l'échantillon (µg / ml)

M r : Poids moléculaire du gluconate de potassium, 234,25

A r : Poids atomique du potassium, 39,10

E. Chromatographie sur couche mince :

❖ Principe :

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire). (pharmacopée européenne 2020 ,10eme Edition)

❖ Mode opératoire :

Préparation des solutions :

- **Solution_étalon_:** Préparer une solution de 10mg / ml de gluconate de potassium RS USP (working standard)
- **Solution_essai_:** Préparer une solution de 10mg / ml de gluconate de potassium
- **Adsorbant :** Plaque CCM recouverte d'une couche de 0,25 mm de gel de silice chromatographique
- **Volume d'injection :** 5 µl
- **Phase mobile :** Alcool , Acétate d'éthyle , Hydroxyde d'ammonium ,Eau (50: 10: 10: 30)
- **Réactif de pulvérisation :** dissoudre 2,5 g de molybdate d'ammonium dans 50 ml de d'acide sulfurique 2 N dans une fiole jaugée de 100 ml, ajouter 1,0 g de sulfate cérique , agiter pour dissoudre et diluer avec 2 N d'acide sulfurique au volume.

❖ Procédé d'analyse :

Déposez séparément 5 µL de la préparation d'essai et 5 µL de la préparation d'étalon sur la plaque CCM. Placer la plaque dans une chambre chromatographique contenant la phase mobile, et développer les chromatogrammes, à l'abri de la lumière. Jusqu'à ce que le front de solvant a déplacé environ les trois quarts de la longueur de la plaque.

Retirer la plaque de la chambre de développement et séchez à 110 ° pendant 20 min. Laisser refroidir et pulvériser avec le réactif de pulvérisation. Chauffer la plaque à 110 ° pendant environ 10 min. Examiner la plaque sous la lumière UV.

E. La perte à la dessiccation :

❖ Principe :

la perte à la dessiccation est la perte de masse exprimés en pourcentage, l'essai permet de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière analysée (la pharmacopée européenne 2020)

❖ Mode opératoire :

- Peser 1g de gluconate de potassium (Pe) dans un creuset vide bien asséchée peser à l'avance (Pv)
- Phaser le creuset dans un étuve sous vide à 105°C pendant 4h puis peser a nouveau pour enregistrer sa masse finale (Pf)

La perte à la dessiccation est calculée par la relation suivent :

$$P\% = \frac{(Pv + Pe - Pf)}{Pe} \times 100$$

P(%) : pourcentage de la perte à la dessiccation

Pv : point vide de creuset (g)

Pe : prise d'essai (g)

Pf : oint finale de creuset (g)

Pour les excipients nous avons réalisé l'analyse sur 3 excipients :

- L'acide citrique
- Le saccharose
- L'eau purifiée.

II.2.2.2. L'acide citrique monohydraté :

A. Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés, efflorescents.

B. Solubilité :

Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent

C. Test d'identification de la matière :

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.

❖ **Mode opératoire :**

Desséchez la substance à examiner et la substance de référence à 105 ± 2 °C pendant 4 h.

❖ **Lecture :** Comparaison acide citrique monohydraté SCR

D. La teneur en eau :

❖ **Principe :**

cet essai permet de titrer la quantité d'eau cristallisée et l'humidité présente au niveau de l'échantillon la technique analytique permettant ce dosage c'est la méthode de Karl Fischer le principe de cette méthode est basé une réaction oxydoréduction qui consomme une molécule d'eau(**Ounas.D 2016**)

❖ **Mode opératoire :**

Introduire 1g de l'acide citrique monohydraté dans 10ml d'eau lire la valeur afficher sur l'écran de l'appareil Karl Fischer

❖ **Lecteur :**

la valeur afficher sur l'écran de l'appareil Karl Fischer doit être entre [7.5 à 0 9.0]

❖ **Dosage de l'acide citrique :**

Dissolvez 0,550 g d'acide citrique monohydraté dans 50 mL d'eau R. Titrez par l'hydroxyde de sodium 1 M en présence de 0,5 ml de solution de phénolphtaléine R. 1 mL d'hydroxyde de sodium 1 M correspond à 64,03 mg de C₆H₈O₇. Calculer la teneur en C₆H₈O₇ par la formule

$$T \% = \left(\frac{V \times Cst \times T}{Pe} \times 100 \right) \times \frac{100}{100 - T H2O}$$

Avec :

V : volume (ml) .

Pe : Prise essai en (mg) .

Cst : constant correspond à 64.03 mg .

T : titre .

T H2O : teneur de H2O .

II.2.2.3. Le saccharose :

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

B. Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre

C. Identification de la matière

Par Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

❖ Mode opératoire :

L'analyse consiste à introduire une petite quantité de saccharose dans l'appareil de l'infrarouge

❖ Lecture :

comparer en suite le spectre résulte avec une spectre de référence saccharose SCR pour l'identification

D. Pouvoir rotatoire spécifique :

❖ Principe :

Le pouvoir rotatoire spécifique d'une substance en solution est l'angle de rotation optique α , rapporté à un trajet optique de 1,00 dm et à une concentration de substance à examiner de 1

g/mL. Le pouvoir rotatoire spécifique d'une substance en solution est toujours défini par rapport à un solvant déterminé et à une concentration donnée. Selon la (pharmacopée européenne 2020 ,10eme Edition)

❖ **Mode opératoire :**

Dissolvez 26,0 g de saccharose dans de l'eau R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. lire la valeur de α afficher sur l'écran de polarimètre et calculer la valeur de pouvoir rotatoire par la formule :

$$P = \frac{\alpha}{c \times d} \times 100$$

P : le pouvoir rotatoire spécifique

α : l'angle de rotation optique

C: la concentration de saccharose

d : la longueur de la cuve en dm

❖ **Lecture :**

la valeur de pouvoir rotatoire doit être dans l'intervalle [+ 66,3 à + 67,0.]

E. Perte à la dessiccation :

❖ **Mode opératoire :**

Peser 1g de saccharose dans un creuset vide bien asséché et pesée d'avance (P_v) Placer la creuset dans l'étuve sous vide à 105°C pendant 2h puis peser a nouveau pour enregistrer sa masse final (P_f) calculer avec la formule

$$P\% = \frac{(P_v + P_e - P_f)}{P_e} \times 100$$

❖ **Lecture :**

au maximum 0,1 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2h sur 2,000 g de saccharose.

II.2.2.4. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée :

D'après la pharmacopée européenne 2020, les analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée sont les suivantes :

A. Mesure de pH

❖ Principe :

la mesure de pH d'une solution aqueuse s'effectue à l'aide d'un pH-mètre, l'électrode est introduite dans un bécher contenant la solution à examiner, et grâce à sa grande sensibilité, elle indique la valeur de pH sur un écran afficheur ou la stabilité de la valeur est signalée par une croix et flèche (Rodier, 1990) .

❖ Mode opératoire :

- Verser une prise d'essai d'eau purifiée dans un bécher ;
- Laisser l'électrode en contact avec l'eau purifiée ;
- Lire la valeur de pH affichée sur l'écran de PH-mètre après stabilisation.

❖ Lecture (Ph. Eur 2020) :

Lire la valeur de PH affichée sur l'écran de pH-mètre qui doit inclure entre 5 -7.

B. La conductivité :

❖ Principe :

La conductivité électrique traduit la capacité d'une solution aqueuse à conduire le courant électrique. Elle est directement proportionnelle à la quantité de solide (le sel minéral) Dissous dans de l'eau (Pradeau, 1992).

❖ Mode opératoire :

- Rincer l'électrode avec l'eau R ;
- Placer l'eau purifiée à examiner dans un bêcher de 50 ml
- Placer l'électrode en verre dans le bêcher
- Lire la valeur de la conductivité affichée sur l'écran du conductimètre.

❖ Lecture (Ph. Eur 2020):

Lire la valeur de la conductivité affichée sur l'écran de l'appareil qui est $\leq 4.3 \mu\text{s.cm}^{-1}$ à 20C° .

C. Recherche de nitrate :

❖ Principe :

L'azote organique se transforme par oxydation en composés ammoniacaux puis en nitrates. Les nitrates sont également fabriqués de manière industrielle à partir de l'azote de l'air et de gaz naturel, car ce sont des engrais (Guenfoud, 2009).

La recherche se fait par colorimétrie après l'ajout d'une de diphénylamine (Ph.Eur2020).

❖ Mode opératoire

- Introduire 5 ml d'eau purifiée dans un tubes à essai ;
- Ajouter 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium KCl à 10 g/l ;
- Ajouter 0.1 ml de solution de diphénylamine ;
- Ajouter 5 ml d'acide sulfurique exempté d'azote goutte à goutte ;
- Placer le tube dans un bain marie à 50C° ;
- Faire un témoin dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempté de nitrate et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate.

❖ Lecture : (Ph. Eur 2020) :

Vérifier que la coloration (bleue) de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin après 5 min

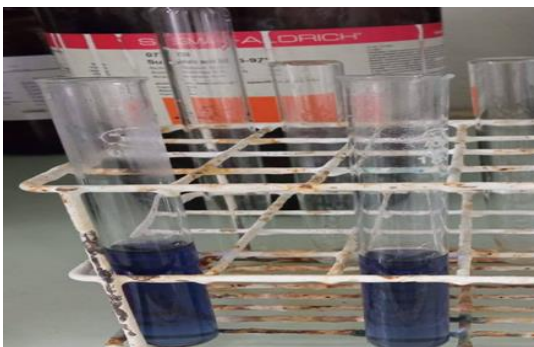


Figure N° 5: Test de nitrate .

D. Recherche des substances oxydables :

❖ Principe :

les substances oxydables sont des substances très réactives, leur analyse s'effectue sur 100 ml d'eau purifiée en milieu acide, en présence de permanganate de potassium. (Pradeau, 1992)

❖ Mode opératoire :

- Verser 100 ml d'eau purifiée dans une fiole ;
- Ajouter 10 ml d'acide sulfurique dilué 2 N ;
- Ajouter 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 N ;
- Chauffer à ébullition pendant 5 min le mélange.

❖ Lecture (Ph. Eur 2020) :

Vérifier la coloration de la solution qui doit rester



Figure N°6 : Recherche des substances oxydables .

II.2.3. La fabrication de KALIGON®15% :

II.1.3.1. La pesée du PA et des excipients :

La matière première passe à la production selon la commande, mais avant de commencer la production, elle passe à la centrale de pesée :

- Peser le PA et les excipients selon la quantité mentionnées dans la formule de fabrication, à la centrale des pesées et vérifier le poids net avant utilisation.
- Remplir les étiquettes des pesées et les attacher sur chaque sac pesé.

II.2.3.2. Matériels utilisés :

- Balances portée 60 Kg et 300 Kg
- Fûtes de pré mélange en acier inoxydables de 100 litres.
- 01 Cuve de préparation en acier inoxydable a double paroi de capacité 3000 litres muni d'un agitateur et disque et des pesons (Une enceinte à double paroi dans la quelle circule un fluide chaud pendant le mélange pour fondre les constituants)
- Une pompe pour éliminer les bulles d'air imbibées dans le mélange.
- Pompe de transfert
- Décalitre
- Filtre a presse type 1600 litres de dimension 400×400mm
- 02 Cuve de stockage en acier inoxydable de capacité 3000 litres muni d'un agitateur

II.2.3.3. Les locaux :

- Se munir de dossier du produit.
- Vérifier la propreté du matériel et des locaux
- Joindre les bulletins d'analyse des eaux de rinçage au dossier de lot après chaque nettoyage.
- Vérifier les étiquettes du matériel et des locaux.
- Fermer les portes au moment des opérations

II.2.3.4. Procédé de fabrication de KALIGON®15% :

Tableau N°2 : Rôle des Compositions du KALIGON®15%.

Matières Premières	Rôles
Gluconate de potassium	Principe actif
Glycérol	Liants
Saccharose	Excipient
L'acide citrique	Excipient
Les arômes de framboise et de mirabelle	Aromatisants
L'eau purifiée	Diluant

❖ Principe :

Etape 1 : La pesée des matières premières

On a contrôlé préalablement la propreté des locaux et du matériel selon les règles de bonnes pratiques de fabrication (B.P.F). Puis, on a pesé les matières premières dans des récipients séparés et les adaptés, en acier inoxydable, selon les quantités mentionnées dans la formule de fabrication.

Etape 2 : mélange 1 préparation sirop simple

Dans la cuve de préparation de 3000 litres chauffez 700 litres d'eau purifiée jusqu'à 70° puis ajoutez une quantité x kg de saccharose sous agitation en maintenant la température jusqu'à complète dissolution pendant 90 minutes

Etape 3 : incorporation des conservateurs et de principe actif

Ajoutez par ordre au sirop simple :

Une quantité x de conservateur parahydroxybenzoate de propyle

Une quantité x de conservateur parahydroxybenzoate de méthyle sodique

L'acide citrique monohydraté

Gluconate de potassium

Chauffez jusqu'à ébullition à 90°C pendant 90 minute

Etape 4 : Préparation de la solution des arômes :

Dans un fut en inox dissoudre 3 litres d'arôme de framboise et 18 litres d'arôme de mirabelle dans 90 kg de glycérol agiter le mélange pendant 10 minutes

Incorporer sous agitation pendant 15 minutes la solution des arômes dans le sirop

Etape 5 : Homogénéisation du sirop

Arrêter l'agitation et ajuster le volume avec de l'eau purifiée à 3000 litres

Refroidir le sirop à 20°C

Etape 6 : Contrôle de produit semi fini

Prélèvement : réaliser un prélèvement a partir de cuve de fabrication contenant

le sirop pour le contrôle de

- Mesure de PH
- Caractères organoleptiques (aspect odeur couleur)
- Densité

Etape 7 : Filtration et stockage

Transférer le sirop dans la cuve de stockage en utilisant le filtre à presse

II.2. 3.4. Conditionnement :**A. Conditionnement primaire :**

Le sirop KALIGON®15% est réparti en flacons en verre ambré type III de capacité 125 ml muni d'une capsule en aluminium doré sur la ligne de conditionnement



Figure N°7 :Unité de Conditionnement de produit fini KALIGON 15%

Vérifier :

- Le vide ligne et remplir la fiche correspondante
- La conformité de l'inscription sur l'étiquette flacon :

Numéro de lot - date de fabrication - date d'expiration

Effectuer un prélèvement d'un flacon étiqueté chaque heure pour le contrôle du :

- Volume doit être de $120\text{ml} \pm 6\text{ml}$
- Sertissage
- Etiquetage

B. Conditionnement secondaire : Conditionnement secondaire est réaliser pour la présentation d'un étui carton contenant :

- Un prospectus
- Un flacon en verre ambré rempli à 120ml
- Vignette

Vérifier l'aspect du conditionnement secondaire

La conformité de l'inscription sur l'étui et la vignette :

Numéro de lot – date de fabrication -date d'expiration.

Figure N°8 : Schéma représente les étapes de fabrication de « KALIGON 15% »

Chronologie de fabrication sirop	Etapas	Contrôle au cours
Centre de posée	1	Conformité des matières premières
Sirop simple (Cuve de fabrication et homogénéisation)	2	Le temps de mélange 90min
Incorporation des conservateurs et de principe actif	3	Contrôle organoleptique de produit semi fini aspect Densité et pH
Préparation de solution des aromes	4	Contrôle de temps de mélange 10min et l'agitation
Filtration et stockage (cuve de stockage de mélange)	5	Contrôle
Conditionnement I (dans des flacons en verres 125ml)	6	-Volume doit être de 120ml ± 6ml - Sertissage - Etiquetage
Conditionnement II (encartons)	7	La conformité de l'inscription sur l'étui et la vignette
Magasins de Stockage	8	Numéro de lot – date de fabrication -date d'expiration
Expédition vers les unités commerciales	9	

II.2. 4. Contrôle physicochimique de produit fini KALIGON15% :**A. Mesure de pH :****❖ Mode opératoire :**

- Verser une prise d'essai du produit fini « KALIGON» dans un bêcher ;
- Rincer soigneusement l'électrode du pH-mètre avec de l'eau distillé ;
- Laisser l'électrode en contact avec la prise d'essai du KALIGON
- Rincer l'électrode avec l'eau R après son utilisation.

❖ Lecture (monographie interne de SAIDAL 2020) :

Lire la valeur du pH affichée sur l'écran de PH-mètre qui soit inclure entre 5 et 6

B. L'aspect : sirop limpide, légèrement jaunâtre à odeur de framboise

C. La densité :**❖ Principe :**

Mesurer la densité a l'aide d'un pycnomètre ou d'un densimètre digital muni d'un capteur à tube oscillant à une température 20°C Pour cette analyse on a utilisé le densimètre, la densité indiquée sur le densimètre digital

❖ Lecture : Il doit compris entre [(1,28 -1,32]**D. Identification et dosage du principe actif par photomètre à flamme :****❖ Mode opératoire :****• Solution mère :**

Dans une fiole de 100ml, introduire une prise d'essai de 1,9g exactement pesée de chlorure de potassium, préalablement desséchée à 100C°, équivalente à 1g en potassium.

Tableau N° 3 : Dosage de produit fini par spectrophotomètre à flamme .

N°	Volume prélevé de la solution mère (ml)	Eau distillée	Teneur en potassium (mg/ml)
1	1	Compléter à 50ml	0,2
2	2	Compléter à 50ml	0,4
3	3	Compléter à 100 ml	0,5
4	4	Compléter à 25ml	0,8
5	5	Compléter à 50ml	1,0

- **Solution à examiner :**

Dissoudre dans de l'eau distillée et compléter au volume avec le même solvant

Introduire 2ml du produit fini KALIGON sirop 15% dans une fiole de 100 ml et compléter au volume avec de l'eau distillé (la solution ainsi obtenue a une concentration de 0.5 mg en ion de potassium)

- ❖ **Méthode :**

Régler l'appareil photomètre a flamme afin de pouvoir déterminer la teneur en potassium effectuer la mesure de la gamme d'étalonnage ainsi que de la solution à examiner .Dessiner la courbe des étalons et calculer la concentration vérifier l'annexe numéro

Tableau N°4 : Les valeurs d'absorbance en fonction de la concentration des étalons.

[K+] mg /ml	0,2	0,4	0,5	0,8	1,0
L'absorbance y	16	19	22	28,2	31,3

E. dosage des conservateurs par HPLC :

- ❖ **Principe**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Le mélange est ensuite introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Les molécules vont interagir plus ou moins

avec la phase stationnaire, suivant leur nature, dans un tube appelé : colonne chromatographique. La phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression, pour parcourir le système chromatographique. Le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile, cette dernière l'entraîne à travers la colonne. Les constituants du mélange injectés sont soumis à un phénomène de rétention, les constituants se déplacent plus vite que la phase mobile étant donné qu'ils n'ont pas la même vitesse de déplacement. Ils sont par conséquent élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. A la sortie de la colonne un détecteur est placé et couplé à un enregistreur pour permettre l'obtention d'un tracé appelé chromatogramme (**Selila et Grine, 2018**).

- **Conditions opératoires :**

- La phase mobile : (40ml de l'acétonitrile et 60 ml de l'eau purifiée)

Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0,45 µm de diamètre ensuite dégazer pendant 10 min.

- Régime isocratique

- Colonne (25cm) × 4.6mm × 5µm

- Longueur d'onde : 256 nm

- Volume d'injection : 20µl

- Débit : 1 ml/min

- Température de la colonne : ambiante

- ❖ **Mode opératoire :**

- **Solution standard :**

Dans un fiole de 100 ml introduire une prise d'essai exactement pesée 100mg du parahydroxybenzoate de méthyle sodique et 20 mg du parahydroxybenzoate de propyle .

Dissoudre dans 50 ml de phase mobile bien agiter et compléter au volume avec le même solvant

Introduire 2 ml de la solution obtenue dans une fiole de 100 ml et compléter au volume avec la même solvant

Solution examiner :

- Introduit un volume correspondant à 2ml du produit fini dans une fiole de 100ml
- Dissoudre dans 50ml de phase mobile. bien agiter
- Compléter au volume avec la même solvant bien agiter
- Filtrer la solution obtenue à travers un papier filtre.

II.2.5. Contrôle microbiologique :**II.2.5.1. L'eau purifiée :**

L'analyse microbiologique de l'eau purifiée est faite périodiquement et dans plusieurs points d'échantillonnage afin de contrôler tout risque de contamination Dans notre travail, nous avons effectué un contrôle de pureté microbienne de sirop selon la pharmacopée européenne 2020 L'analyse doit réaliser ce contrôle par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux : levures, moisissures et les bactéries .

A. Dénombrement des germes aérobies totaux :

Les germes aérobies totaux représentent la flore microbienne globale capable de pousser en présence d'oxygène, à une température de 25-30°C sur un milieu riche. Ce sont principalement des bactéries mais certains champignons sont également capables de se développer sur ce milieu riche. En règle générale, plus l'eau contient de matière organique, plus il y aura de GAT.

- **Principe de la technique utilisée :**

La filtration sur membrane : est une technique de numération adaptée pour énumérer des bactéries présentes à des concentrations très faibles dans l'eau. Les bactéries présentes dans l'échantillon à analyser sont retenues sur un filtre dont les pores sont inférieurs à la taille des bactéries (pore de 0,45 µm de diamètre).

Le filtre qui a retenu les bactéries contenues dans l'eau purifiée ou produit fini , est ensuite déposé sur un milieu de culture approprié où les bactéries puisent les éléments nécessaires à

sa croissance et se développent. Après incubation, les UFC (unités formants colonies) sont comptées pour évaluer la qualité microbiologique de l'eau. Méthode par filtration sur membrane (**selon la pharmacopée européenne 2020**) .

- **Méthode de la technique :**

L'analyse microbiologique doit s'effectuer dans des conditions d'asepsie totale afin d'éviter toute contamination éventuelle de l'échantillon à examiner.

Les étapes de l'analyse sont les suivantes :

- prélever aseptiquement 10ml d'eau purifiée dans un tube stérile.
- Préparer le poste de travail sous flux laminaire.
- Placer aseptiquement le dispositif (passoirs) de filtration.
- Placer la membrane ou filtre de 0.45 µm sur le passoir.
- Placer ensuite les entonnoirs.
- Agiter le tube a fin d'homogénéiser le contenu.
- Filtrer l'échantillon
- Récupérer le filtre à l'aide d'une pince stérile, le déposer aseptiquement sur la gélose .
- Effectuer un test négatif (pour vérifier les conditions opératoires) en filtrant 10 ml de solution tampon puis placer le filtre sur la gélose R2A.

II.2.5.2. Produit fini KALIGON15% :

A. Dénombrements de DGAT et des levures et moisissures :

❖ **Mode opératoire :**

- **Préparation de l'échantillon :**

La manipulation a été effectuée dans des conditions aseptiques. Où, cinq (5) bouteilles de sirop d'un même lot ont été prises, puis désinfectées avec une compresse stérile aspergée d'alcool. Ensuite, une petite quantité de chaque bouteille a été mise dans un seul flacon (ceci est notre échantillon) .

- Préparer une solution de 10 ml du produit fini KALIGON15% dans 90ml de solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH7 ou dans solution tampon phosphaté pH 7.2 (solution A)
- Agitez jusqu'à l'homogénéisation. D'autres taux de dilution peuvent être employés si les caractéristiques et les sensibilités du produit l'exigent. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.
- Verser dans deux membranes filtrantes stériles 10ml de la solution A
- Filtrer et rincer chaque membrane 3fois avec 100 ml de la solution tampon peptonée au NaCl pH7 ou de la solution tampon phosphatée pH7.2
- Déposer l'une des membranes destinées au dénombrement des germes aérobie totaux sur le milieu gélosé milieu Sabouraud dextrose-gélosé si TSA et l'autre destinée au dénombrement des levures et les moisissures totales à la surface du milieu Sabouraud dextrose-gélosé
- Incuber la boîte TSA à 30-35C° pendant 3à5 jours et la boîte Sabouraud dextrose-gélosé à 20-25C° pendant 5 à 5jours.

❖ **Lecture :**

Le nombre de germes aérobie totaux des (DGAT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenue avec le milieu TSA ; si des colonies moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le DGAT. Le nombre de germes aérobie totaux des (DGAT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenue avec le milieu TSA ; si des colonies moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le DGAT. Le nombre total de levures et moisissures (DLMT) et considéré comme égal au nombre d'UFC obtenue avec le milieu Sabouraud dextrose-gélosé ; si les colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le DLMT. Si l'on prévoit que le DLMT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud dextrose-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé Déterminer le nombre d'UFC par gramme de produit .

Témoin négatif : Pour vérifier les conditions opératoires, nous avons utilisé un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant la préparation à examiner. Exposer les boîtes ouvertes de milieu gélosé TSA et milieu Sabouraud dextrose-gélosé sous Hotte à flux

laminaire. Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non conforme nécessite une investigation.

B. Recherche d'Escherichia-Coli :

- Prélever 10ml d'échantillon préparé on 1ml du produit à examiner et ensemercer dans
- 100ml du liquide aux peptones de caséine et de Soja.
- Homogénéiser.
- Incuber à 30°C-35°C pendant 18 à 24h.
- Agiter le flacon après cette incubation.
- Transférer 1ml du contenu dans 100ml de milieu liquide de MacConkey.
- Incuber à 42-44°C pendant 24 à 48 h.
- Effectuer des subcultures sur deux boîtes de milieu gélosé de MacConkey.
- Incuber à 30°C -35°C pendant 18 à 72 h.

❖ Lecture :

La croissance de colonies indique la présence possible d'Escherichia-Coli ;à confirmer par des essais d'identification. Le produit satisfait à l'essai s'il n'ya pas la présence de colonies du type décrit et si les tests biochimiques sont négatifs.

II.2.6. Contrôle toxicologique du produit fini :

Avant toute commercialisation, le médicament est soumis à des essais de toxicité pour confirmer l'innocuité du produit et afin d'éviter les problèmes sanitaires ultérieurs. C'est un test réalisé in vivo, dans le but de relever par méthode biologique la présence d'une ou de plusieurs anomalies de nature variée du produit, afin d'assurer une sécurité supplémentaire du médicament.

❖ Principe :

Le test consiste à administrer par voie intra-gastrique (orale) à des souris albinos une dose du produit relativement élevée par rapport à la dose thérapeutique afin de déceler la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée du produit.

❖ Mode opératoire :

A. Préparation de l'animal : Sélectionner un lot de 5 souris .

- Espèce : souris albinos.
- Poids : 17 à 24g.
- Sexe : même sexe (dans notre cas c'est le sexe male).
- Etat physiologique : sains

Les souris sont mises à jeun la veille du contrôle.

B. Préparation de l'échantillon :

- On verse une quantité de KALIGON®15% dans un bécher puis on remplit la seringue de 2 ml .

C. Mode d'administration :

- On administre par voie orale 0.5ml de la solution préparée pour chaque souris à l'aide d'une seringue de 2ml .

❖ **Lecture :**

- Les souris sont gardées en observation pendant 48 heures afin de détecter d'éventuels effets toxiques, ou mortels à la dose administrée.

Chapitre III

Résultats et

Discussions

III : Résultats et discussions :**III.1. Résultat du contrôle physico-chimique des matières premières :****III.1.1. Caractères organoleptiques****Tableau N° 5 :** Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients .

Matières premières	Norme (Ph. Eur 2020)	Résultats
Gluconate de potassium	Poudre cristalline ou granuleuse blanche ou jaune blanc jaunâtre inodore stable a l'air et légèrement amer et ses solutions sont légèrement alcalines au papier tournesol	Conforme
Saccharose	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Conforme
L'acide citrique	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche cristaux incolores ou granulée et efflorescentes	Conforme

Interprétation des résultats :

Tous les résultats sont conformes aux normes citées par la Pharmacopée Européenne 2020.

III.1.2. Solubilité**Tableau 6:** Les résultats de la solubilité des matières premières.

Matière première	La solubilité	Résultats final
Gluconate de potassium	Assez soluble dans l'eau; Pratiquement insoluble dans l'alcool déshydraté, dans l'éther, dans le benzène et dans le chloroforme.	Conforme
Saccharose	Très soluble dans l'eau peu soluble dans l'éthanol 96%	Conforme
L'acide citrique	Très soluble dans l'eau facilement soluble dans l'alcool	Conforme

Les résultats de la solubilité s'accordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 2020, qui déduisant la pureté des matières premières testées.

III.3. Identification des matières premières (Gluconate de potassium) :

La figures 9 et 10 présentent les spectres infrarouges du gluconate de potassium analysée et leurs substance chimique de référence (SCR).

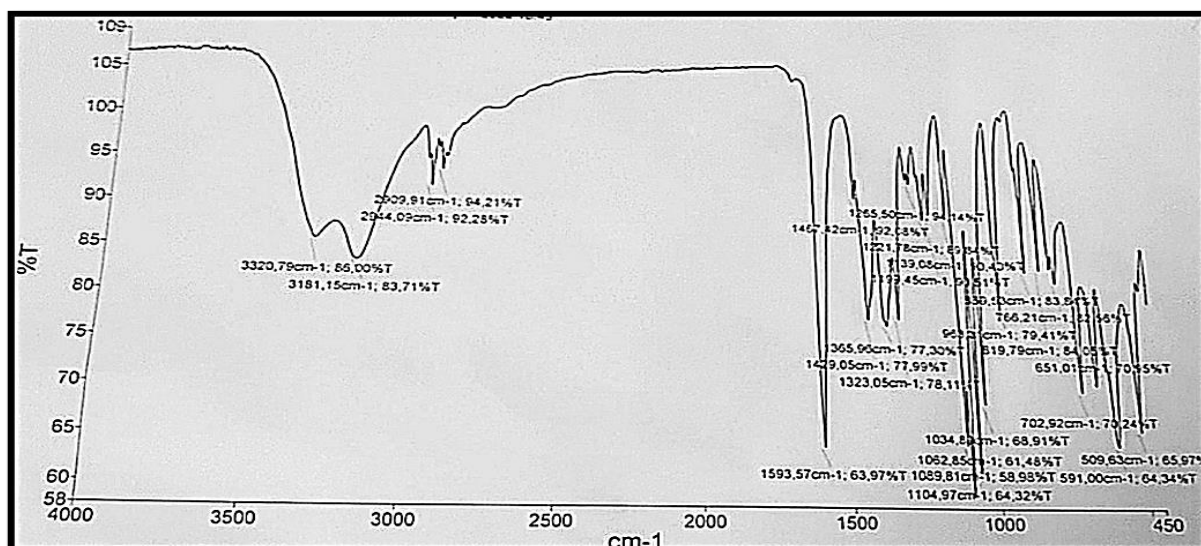


Figure N°9: Spectre d'infrarouge du principe actif .

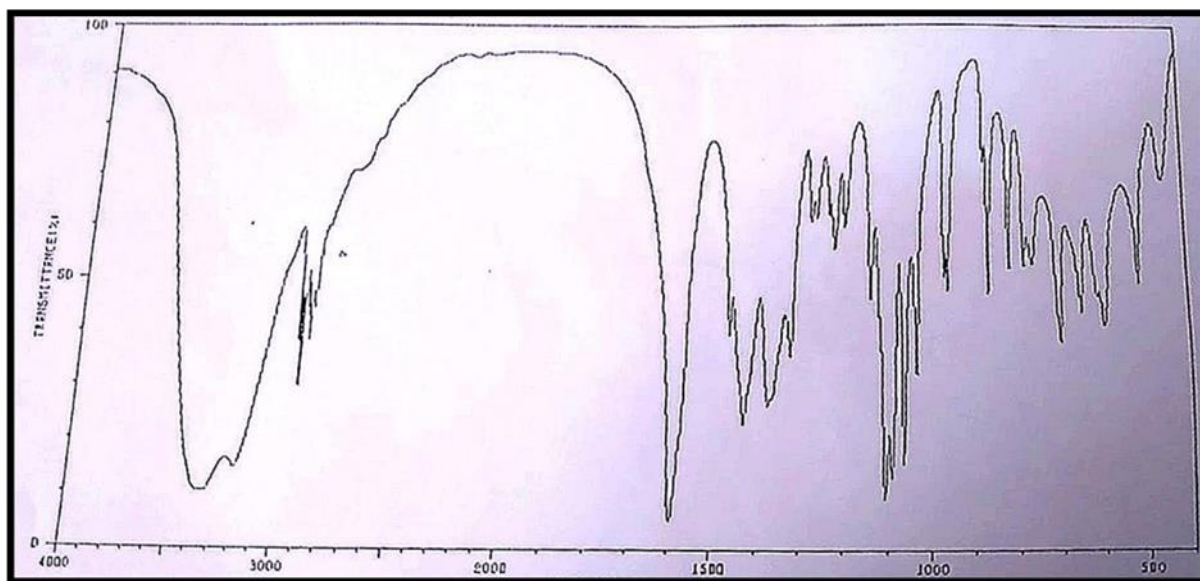


Figure N°10: Spectre d'infrarouge de référence du principe actif .

Interprétation des résultats :

Selon la pharmacopée européenne 2020, pour pouvoir identifier un échantillon donné (Gluconate de potassium), les transmutants de ce dernier doivent être identiques à la référence. Nous constatons que le spectre de l'échantillon du gluconate de potassium est concordant au spectre de référence du Gluconate de potassium—substance chimique de référence (SCR) Figure10

L'échantillon du principe actif présente des bandes étroites similaires à celles de la substance chimique de référence (SCR). Les pics principaux sont obtenus en longueur d'onde suivante : 1593.57cm^{-1} , 1429.05cm^{-1} , 1365.96cm^{-1} , 1323.05cm^{-1} , 11199.45cm^{-1} , 1034.89cm^{-1} , 963.31 , 819.79cm^{-1} , 766.21cm^{-1} . Ce résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 2020.

L'identification de principe actif et les excipients (présenter dans les Annex) a été réalisée grâce à une méthode de spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. La spectrophotométrie IR est une méthode conçue pour la vérification de l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques. Elle nécessite dans tous les cas d'utiliser une substance ou un spectre de référence (Pharmacopée Européenne 2008). L'absorption d'un rayon infrarouge correspond à une interaction des

photons avec la molécule ou un groupement fonctionnel de la molécule, ce qui provoque une transition entre les états de la molécule (vibration des atomes, vibration des valence.....) et l'énergie absorbée en fonction de la longueur d'onde donne un spectre caractéristique de la substance à analyser (Gavrilovic et *al.*, 1996).

III.1.4. Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Nous avons effectué la chromatographie sur couche mince sur un seul échantillon du principe actif gluconate de potassium. Et le chromatogramme obtenu est représenté dans la figure 11.



Figure N°11: Chromatogramme de principe actif « gluconate de potassium » .

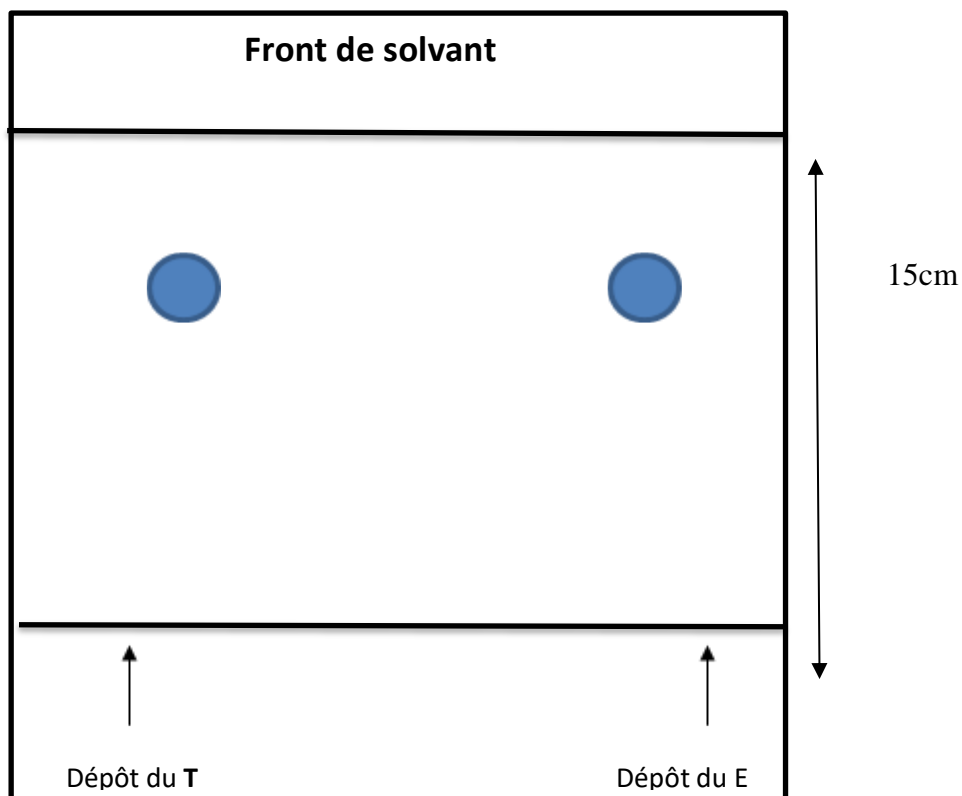


Figure N°12 : Schéma du chromatogramme de principe actif « gluconate de potassium »

Selon la pharmacopée européenne 2020, les deux taches présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner doivent être identiques, en comparant la coloration, position, les dimensions et les facteurs de retardement (RF), respectifs des deux taches. Par évaluation visuelle, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner gluconate de potassium a révélé une seule tache, qui est semblable à celle du témoin

III.1.5. Perte à la dessiccation :

Le tableau 7 : Résume le teste de la perte à la dessiccation de deux matières premières .

La perte à la dessiccation %	Résultats	Norme	Résultats final
Gluconate de potassium	1.198	≤ 0.3	Conforme
Saccharose	1.948	≤ 0.1	Conforme

Les résultats obtenus restent inférieurs aux limites recommandées par la pharmacopée Européenne 2020. Le détail de calcul est représenté dans l'annexe I.

Le faible taux de la perte à la dessiccation indique une bonne déshydratation ainsi qu'une bonne conservation des matières premières. nous permet de déduire que le principe actif et l'excipient ne contiennent pas d'impuretés minérales et de s'assurer de l'absence d'effet toxique. Une conclusion similaire a également été tirée par Benmaadi (2016), Harrache et Atmane (2017) et Taibi (2017).

II.1.6. Pouvoir rotatoire spécifique :

Tableau N°8 : Résultats de pouvoir rotatoire spécifique.

Matière première	Résultat	Norme (Ph.eur 2020)	Conformité
Saccharose	66.88	66.3 à 76.0	Conforme

II.1.7. La teneur en eau

Tableau N° 9 : Résultats de teneur en eau et en acide citrique .

Matière première	Résultat	Normes (ph Eur 2020)	Conformité
L'acide citrique			
Teneur en H ₂ O	8.06	7.5 à 9.0	Conforme
Teneur en C ₆ H ₇ O ₇	100.4 %	99.5 à 100.5	Conforme

Tous les résultats sont conformes aux normes citées par la Pharmacopée Européenne 2020.

Ces résultats nous permettent de déduire que les différentes matières analysées sont de bonnes qualités et que leurs conditions de conservations, de transport et de stockage ont été bien respectées et cela peut être la conséquence d'une bonne purification (Pradeau, 1992).

III.1.8. Résultats de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée

Tableau N°10 : Résultats de contrôle physico-chimiques de l'eau purifiée .

Paramètre	Résultats	Normes (ph Eur 2020)	Résultats final
Aspect	Liquide limpide incolore	Liquide limpide incolore	Conforme
Ph	6.40 6.27 6.30	5 à 7	Conforme
Conductivité	4.1 3.88 4.2	≤4.3	Conforme
Nitrate	≤0.2	Nitrate La coloration bleue de solution à	Conforme

Selon la Pharmacopée Européenne 2020, le pH de l'eau purifiée est limité dans l'intervalle de 5 à 7, alors que la moyenne des valeurs du pH des trois échantillons de l'eau purifiée est de 5.94. Tandis que la moyenne la valeur de la conductivité de l'eau purifiée recommandée par la Pharmacopée Européenne 2020 à 20°C est au maximum 4.3 $\mu\text{s.cm}^{-1}$, la moyenne des valeurs de la conductivité des trois échantillons du l'eau purifiée est de 4.06 $\mu\text{s.cm}^{-1}$.

- La persévérance de la coloration rose dans la fiole indique l'absence des substances oxydantes dans l'eau purifiée analysée.
- En ce qui concerne le nitrate, nous avons obtenu une agilité de la coloration de la solution à examiner par rapport à la solution témoin

III.3. Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini « KALIGON® 15% » :

Tableau N°11 : Résultats de contrôle physicochimique de l'eau purifiée .

Paramètre	Résultats	Norme(Ph. Eur 2020)	Conformité
Aspect	Légèrement jaunâtre à odeur de framboise	Légèrement jaunâtre à odeur de framboise	Conforme
Ph	5.82	De 5.0 à 6.0	Conforme
Densité a 25C°	1.31	1.28à 1.32	Conforme
Volume moyenne(ml)	120.4	114 à 126	Conforme
Résultats de test d'identification De principe Actif			
Les ions de potassium (g/100ml)	2.35	[2.375à 2.625]	Conforme
Gluconate de potassium	14.1	[14.25 à15.75]	Conforme
Spectrophotométrie d'adsorption dans IR	Le spectre de l'échantillon analysé est identique au spectre de référence de de gluconate de potassium (Annex 5)	Un maximum adsorption dans la région spectrale 6.2à6.25um	Conforme

II.2.1 Identification et dosage des conservateurs par HPLC

L'identification et le dosage des conservateurs dans le KALIGON 15 % ont été élaborés par la chromatographie HPLC. Les chromatogrammes sont illustrés dans la figure ci-dessous .

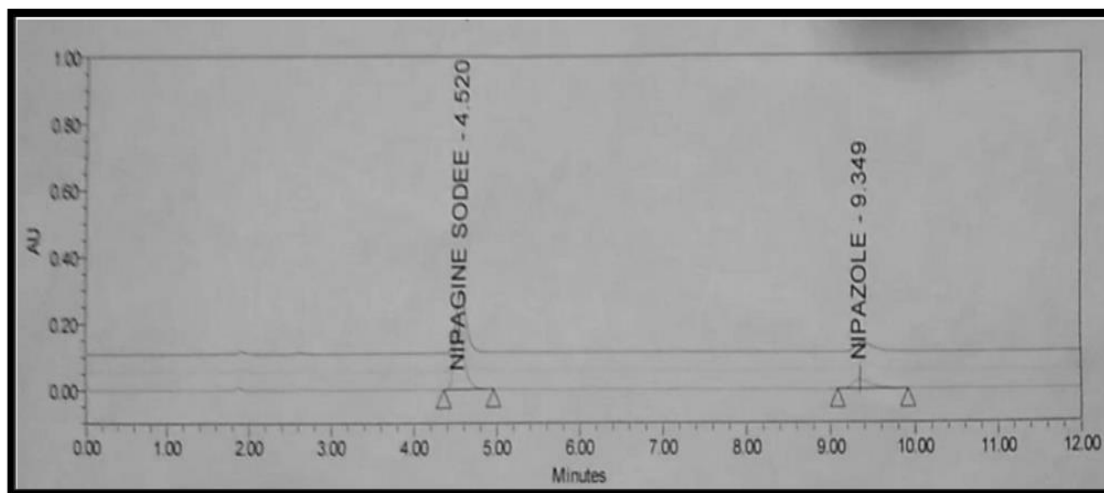


Figure N°13 :Chromatogramme HPLC d'un conservateur standard .

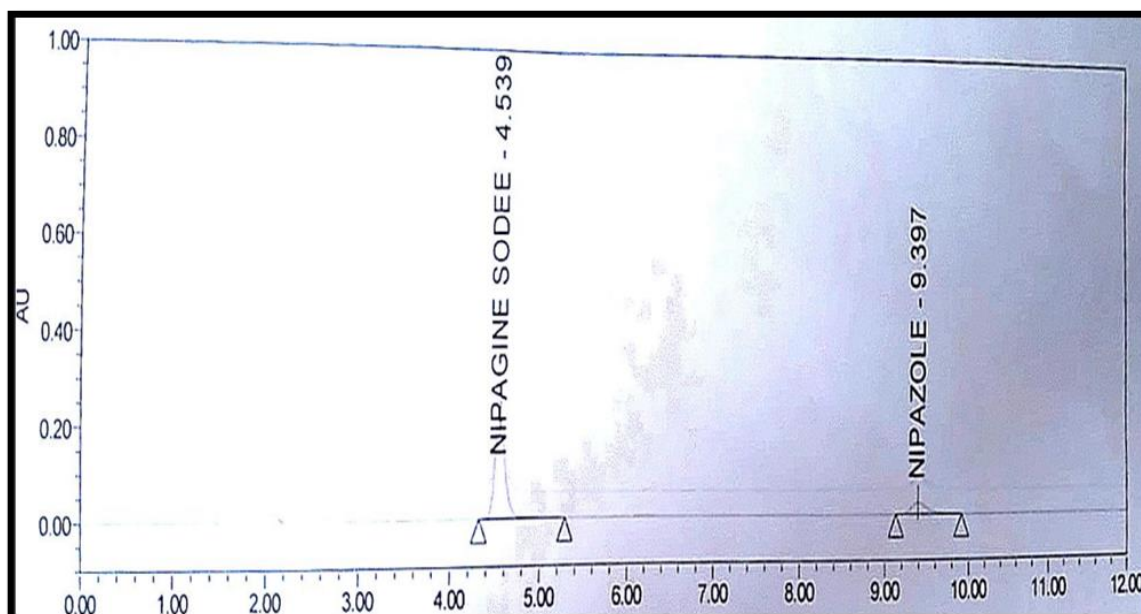


Figure N°14: Chromatogramme HPLC d'un conservateur dans KALIGON 15%.

D'après les deux chromatogrammes (13 et 14) présentés dans la figure ci-dessus, on constate que la solution d'essai de l'échantillon représente deux pics correspondants aux deux conservateurs en l'occurrence ; Nipagine et Nipazole ; respectivement (Figure 14). Ces derniers sont idéalement identiques aux deux pics des conservateurs standards (Figure 13) représentés par la solution d'essai de l'étalon ; avec des temps de rétention t_R (min) très proches voir identiques ; 4.520 min, 9.375min consécutivement. Etant donné que les normes exigées par la pharmacopée européenne (2020), ce qui concerne ces deux conservateurs standards, sont comme suit : , Nipagine sodée ($t_R= 4,539$ min), Nipazole ($t_R= 9.397$ min). Ces différences, de t_R dans les résultats par rapport aux normes exigées, peuvent

probablement être expliquées par la dissemblance des conditions opératoire de la méthode ; la préparation des solutions et/ou de l'appareil utilisé

Le tableau N° 12 : Conservateurs en produit fini KALIGON 15%, les calculs sont aussi mentionnées dans le rapport des résultats (Annexes 5).

Conservateurs	Temps de rétention T	Teneur en chaque conservateurs	Norme (ph Eur2020)
Nipagine sodée	4.539	0.092.	0.090 à 0.110
Nipazole	9.397	0.022	0.018 à 0.022

III.3. Résultats de contrôle microbiologique de produit fini :

Tableau N°13 : Résultats de contrôle microbiologique de « KALIGON® 15% » .

Teste	Spécifications	Norme (ph Eur2020)	Conformité
Dénombrement des germes aérobies totaux 10-3	00 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC / g	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totales 10-2	00 UFC/ g	$\leq 10^2$ UFC / g	Conforme
Recherche d'Escherichia- coli	Absence	Absence	Conforme
Témoin négatif	Absence	Absence	Conforme

Tableau N°14 : Résultats de contrôle microbiologique de l'eau purifiée .

Teste	Spécification	Norme (ph Eur2020)	Conformité
Dénombrement des germes aérobies totaux 10-3	00 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC / g	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totales 10-2	00UFC/g	$\leq 10^2$ UFC / g	Conforme
Recherche d'Escherichia- coli	Absence	Absence	Conforme

Interprétation

Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non obligatoirement stériles permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie (Roché et Niel, 2006)

Le produit fini est donc conforme et présente une très bonne qualité microbiologique et répond aux normes exigées par la pharmacopée européenne. 2020 Ceci est probablement dû à :

- l'origine synthétique des matières premières qui est défavorable au développement microbiologique,
- l'état hygiénique des équipements utilisés,
- l'emballage étanche au développement des micro-organismes,
- le personnel manipulateur qui applique les bonnes règles d'hygiène et le respect des bonnes méthodes de fabrication évitant toute contamination microbienne en cours de fabrication.
- Cause de l'ajout des conservateurs antimicrobiens permettant de garantir un appui contre tous types d'altération pendant la durée de la production et même pendant son utilisation par le consommateur.

III.4. Résultats contrôle toxicologique du produit fini « KALIGON® 15% »

:

Tableau N° 15 : Résultats attendus du contrôle toxicologique du produit fini KALIGON® 15% .

Temps de Lecture	Test de mortalité sur 5 souris					Normes PE 2017	Conformité
	1	2	3	4	5		
Après 30 min	00	00	00	00	00	aucune mortalité	Conforme aux spécifications décrites dans la PE 2017.
Après 1h	00	00	00	00	00	aucune mortalité	
Après 24h	00	00		00	00	aucune mortalité	
Après 48h	00	00		00	00	aucune mortalité	

Interprétation de résultat :

→ Les deux premières lectures après 30min et 1h faite sur les 5 souris n'ont révélé aucunes anomalies .

→ Les deux lectures faites après 24h et 48h n'ont montré, à son tour, aucune anomalie ni mortalité sur les 5 souris.

Ces résultats attendus concordent avec les résultats de Benmaadi (2016) n'ayant constaté aucune mortalité parmi les 5 souris.

Traditionnellement, la base de la détermination de la toxicité a été l'administration du composé, in vivo, à une ou plusieurs espèces animales de laboratoire, suivie d'un examen des signes cliniques de toxicité et/ou de mortalité (Hodgson, 2010

Cette absence totale d'anomalies ou de mortalité démontre l'innocuité parfaite de KALIGON® 15% . Ces résultats concordent avec les normes présentées par le (PE 2017).

Conclusion

Conclusion

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

Notre travail à l'unité Dar El Beida et BIOTIC de Gué de Constantine du groupe SAIDAL, nous a permis de faire une mise au point sur les techniques indispensables dans le contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique, et toxicologique des médicaments, en particulier, un médicament non obligatoirement stérile KALIGON® 15% , selon les méthodes d'analyse de la pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique interne.

La bonne qualité physicochimique des principes actifs et du produit fini, qui se traduit par les résultats obtenus conformément aux normes de la pharmacopée européenne indique la bonne qualité des matières premières, alors que celle du produit fini prouve la maîtrise des processus de fabrication.

Concernant la bonne qualité microbiologique du produit fini, elle est traduite par l'absence des bactéries et germes viables ainsi que les levures et moisissures, ce qui représente les bonnes conditions d'hygiène.

Le contrôle toxicologique n'a prouvé aucune éventuelle toxicité due aux substances ajoutées accidentellement pendant la fabrication, elle est traduite par l'absence des mortalités au niveau des souris étudiées pour une période de 48 heures.

Tous les résultats des contrôles effectués permettent de conclure que le produit conforme prêt à être mis dans le marché et à être utilisés par le consommateur.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

- Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- Bulletins d'informations internes du Groupe SAIDAL, « SAIDAL NEWS ».
- Documentation interne de SAIDAL
- Code de la Santé Publique, article L.5111-1, France, (27 février 2007)

- A

Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament (5ème éd). Elsevier Masson. Pp : 12.

Ayadim, M., Habib, J.L. (2013). Chimie générale. Presses universitaires de Louvain. Pp : 65

Azzouz L. (2015). Etude de Comportement d'Escherichia coli Vis-à-Vis des Antibiotiques, Responsables d'Infection du Tractus Urinaire au Niveau de L'EPH de Larbaa NathIrathen.

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

- B

Beget L. (2015) . Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients (Thèse de Doctorat en Pharmacie) . UNIVERSITE DE LORRAINE .

Benabdallah – KhojaA. ; HamlaouiY. (2016). Etude Phénotypique de Quelques Souches D'Escherichia coli Productrices des Carbapénèmes. Université des Frères Mentouri Constantine 1.

Belmaziz M., Djalal F. (2017). Analyses Microbiologiques, Biochimiques et Biotechnologiques des Levures Issues du Cépage Cinsault Cultivé dans La Commune Ben Abdelmalek Ramdane(Wilaya de Mostaganem). Université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem.

Benmaadi , A .(2016) . Contrôle de qualité et microbiologie d'une sèche de comprimés . Mémoire de Master en biotechnologie microbienne . Université Abderrahmane Mina – Béjaia .

Boiret, M., Chauchard, F. (2016). Use of near-infrared spectroscopy and multipoint measurements for quality control of pharmaceutical drug products. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(3), 683–691).

Boudih S. (2011). Identification Des Moisissures Et De Leurs Métabolites Secondaires Colonisant Des Supports Papiers. Évaluation De La Toxicité Sur Des Cellules Épithéliales Respiratoire In vitro.. Docteur De L'université Paris Est Spécialité : Agriculture, Alimentation,

Biologie, Environnement Et Santé. Université Paris-Est.

- D

Delarras. C. (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire. Editions Tec & Doc-EM inter. Paris.

Diassana A. (2018). Identification des Souches D'Escherichia coli Dans Les Selles En Rapport

Avec La Malnutrition A Dioro. Université Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies

De Bamako.

- F

Flore totale-Sanipousse (2016).<https://www.sanipousse.com/portfolio/4-flore-totale/> .

Foucher PJP (2001) . L'ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE :Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologique . Louis Pariente .

- G

Guenfoud N. (2009). Qualité des eaux de consommation dans la région de Constantine Teneur en nitrates et nitrites. Université Mentouri – Constantine Institut de la Nutrition, deL'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA) .

Gavrilovie, M., Magonot, M.J., Schwartz, H., Gavrilovie, C., walach, J. (1996). Manipulation d'analyse biochimique (3émeéd).Doin éditeur Genève.Np: 453 pp: 59-354

- H

Harrache, Z., Atmane, G. (2017). Suivi de fabrication et étude comparative en contrôle qualité des comprimés d'un générique et d'un princeps de Sulfaméthoxazole/Triméthoprim 400mg/80mg. Mémoire de Master en sciences et génie pharmaceutique. Université Akli Mohand Oulhadj- Bouira.

Hencké S. (2000). Utilisation Alimentaire des Levures. Université Henri Poincare – Nancy 1.

- J

J.Mbinze Kindenge J., Kalenda Tshilombo N., Chavez P. F., De Bleye C., Sacre P. Y., MavarTayey Mbay J., Hubert P., Marini R., Djang'Eing'A & E. Ziemons, Spectra Analyse, 43 (2014).

- L

Lehmann, A., Hofsäss, M. Dressman, J. (2018). Differences in drug quality between South Africa and Germany. Journal of Pharmacy and Pharmacology, [online] 70(10), p.1301–1314.

Lekhal, A.A., Assad, F. (2012). Contrôle et sécurité d'un médicament générique RENIPRIL®2,5mg et de son princeps TRIATEC® 2,5mg. Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Faculté des Sciences Agronomiques –Vétérinaires et biologiques. Université Saad Dahlab. Blida.

Léonard, L., Ben Amar, M. (2002). Les Psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Les Presses de L'Université de Montréal. Np : 881.

Lim T . K ,(2013)Edible Medicinal and Non –Medicinal Plants , p. 202 -217 .

- O

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2000). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève.

Ounas.D. méthode pharmacopées chimie analytique conférence 2016.13.

- P

Pharmacopée Européenne. (2016) . (9 ème éd) .

Pharmacopée Européenne. (2017). (10ème éd) Conseil de l'Europe.

Pradeau, D. (1992). Analyse pratique du médicament, édition Tec et Doc Lavoisier, Paris.

- R

Ragued, H., Guerch, A. (2019). Contrôle qualité physico-chimique des formes

intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12.5mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine. Université de Saad Dahleb Blida. Pp : 11.

Roche, Y., Niel, P. (2006). Analyses en microbiologie: Produits non stériles. Techniques de l'ingénieur Analyse et caractérisation

- S

Scriban R. (1999). Biotechnologie Tec & Doc. 5èmeEdition, Paris, pp : 927.

Selila L., Grine Z. (2018). Mise Au Point et Validation d'Une Méthode De Dosage De l'Irbesartan dans des Comprimés de 150mg par la Chromatographie Liquide a Haute Performance. Université Mouloud Mammeri Faculté de Médecine Département De Pharmacie TiziOuzou

- T

Talbert, M., Willoquet, G., Gervais, R. (2009). le guide pharmaco clinique. Wolterskluwer France. Pp : 26.

Annexes

Annexe 1 : Matériels non biologique

1 . Matériels utilisés pour le contrôle physico-chimique Appareils (photos personnel)



pH - mètre



Balnce



Conductimètre



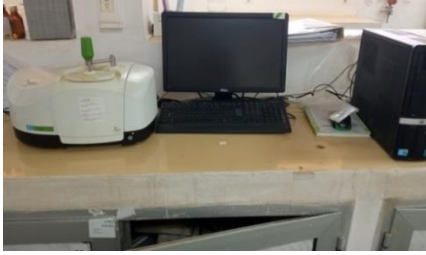
Agitateur



Polarimètre



Spectrophotomètre à flamme



Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge



Etuve



Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

Annex 2.

Tableau : Matériels réactifs et verreries utilisés pour le contrôle physico-chimique

Equipements et Matériels	Réactifs	Verreries
<ul style="list-style-type: none">- Agitateur magnétique- Conductimètre- pH mètre- Densimètre- Etuve de séchage- Balance analytique de précision- Spectrophotomètre à flamme- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge- Polarimètre- Chromatographie liquide haute performance (HPLC)- Plaque en verre avec une couche de gel cilice pour CCM .- Cuve pour CCM.	<ul style="list-style-type: none">- Eau purifiée- Acide sulfurique dilué R- Permanganate de potassium- Na OH- Eau distillée R- Chlorure de potassium R- Chlorure de sodium	<ul style="list-style-type: none">- Tube à essai- Fioles- Eprouvette graduée- Bécher- Fioles jaugées de (100 ml / 200 ml / 1000 ml- Pipettes draduées de (5 et 10 ml)- Poire

2. Appareillage et matériel utilisés pour le contrôle microbologique

- Bec bunsen
- Boites pétries
- Incubateur

- Filtre de 0.45 µm
- Hôte
- Fiole

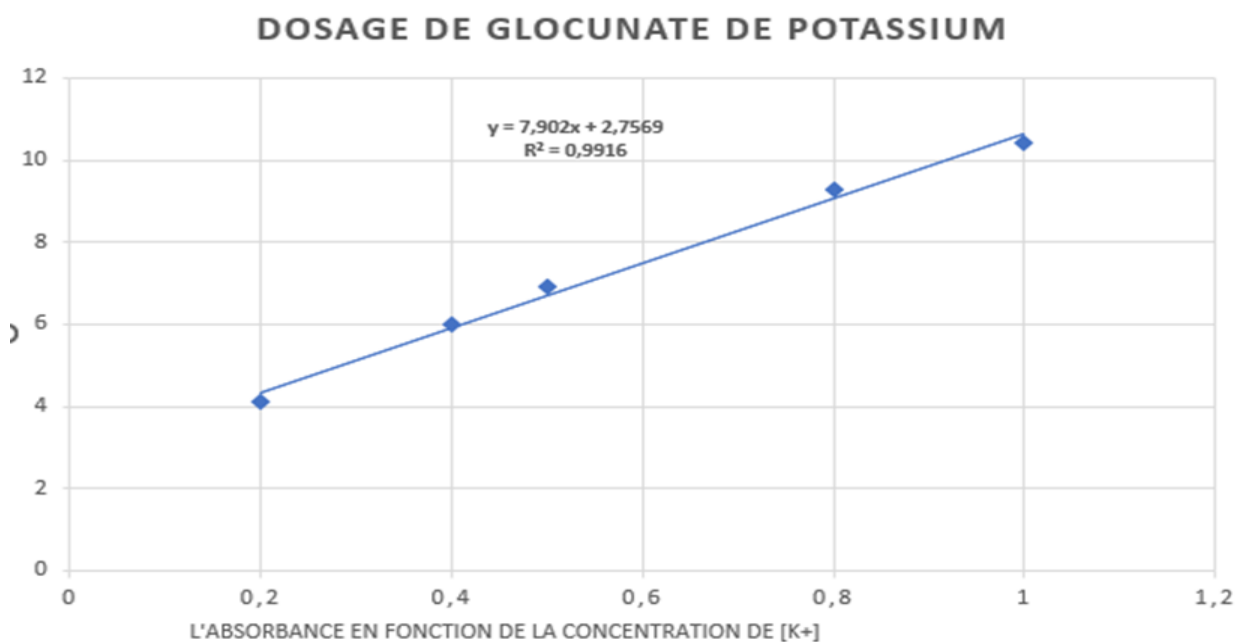
3. Appareillage et matériel utilisés pour le contrôle toxicologique

- Seringue de 2 ml
- Balance pour animaux
- Gant a usage unique
- Sonde de à grave gastrique
- Pince

Annex 3

Les calculs :

La teneur de principe actif on poutassium



$$Y = 7.902x + 2.7569$$

Y = moyenne d'absorbance

$$Y = \sum A$$

$$y = 6.8$$

$$x = \frac{y - b}{a}$$

$$x = \frac{y - 2.7569}{7.902}$$

$$x = 0.512$$

La concentration des ions de potassium

$$[K^+] = x \times 5$$

$$[K^+] = 2.558 \text{g}/100\text{ml}$$

La concentration de potassium dans l'échantillon

$$[C_6H_{11}K_7] = x \times 5 \times 6$$

$$= 15.35 \text{g} / 100\text{ml}$$

La teneur en gluconate de potassium $C_6H_{11}K_7$

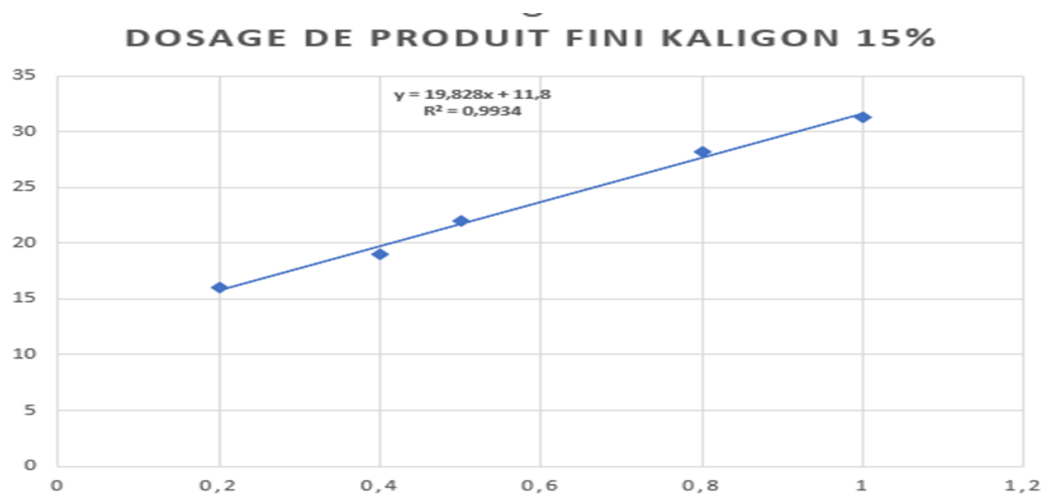
$$\% = \frac{CK}{CU} \times \frac{Mr}{Ar} \times 100$$

$$\% = \frac{2.558}{15.35} \times \frac{234.25}{39.10} \times 100$$

$$= 99.837\%$$

Calcul de concentration de gluconate de potassium dans le produit fini

KALIGON®15% :



L'absorbance en fonction de la concentration

$$Y = 19.828x + 11.8$$

$$Y = \sum A = \frac{16+19+22+28.2+31.3}{5}$$

$$y = 21.3$$

$$x = \frac{y - 11.8}{19.828}$$

$$x = 0.47$$

les ions de potassium $[K^+] = 5x$

gluconate de potassium $[C_6H_{11}KO_7] = 5 \times x \times 6$

➤ Calcul de la perte à dessiccation

1. Gluconate de potassium

$$P\% = \frac{(Pv + Pe - Pf)}{Pe} \times 100 = \frac{(45.7023 + 1.001 - 46.6934)}{1.001} \times 100$$

$$P\% = 1.198 \text{ .}$$

2.Saccharose

$$P\% = \frac{(Pv+Pe-Pf)}{Pe} \times 100 = \frac{(4.7+1.0-4.6)}{1.1} \times 100$$

$$= 1.948 .$$

Calcul la densité produits fini KALIGON®15% la méthode de fiole

$$d = \frac{p \text{ kaligon} - p \text{ vide}}{p \text{ eau} - p \text{ vide}} = \frac{103.581 - 32.646}{86.455 - 32.646} = 1.31 .$$

- Dosage des conservateurs :

Nipagine

$$\% = \frac{\text{Air E nipagine}}{\text{Air T nipagine}} \times \frac{\text{DeT nipagine}}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{100}{2} = \frac{\text{Air E nipagine}}{\text{Air T nipagine}} \times 0.1 = \frac{1564312}{1692200.1} \times 0.1 =$$

$$0.092$$

Nipazole

$$\% = \frac{\text{Air E nipazole}}{\text{Air T nipazole}} \times \frac{\text{DeT nipazine}}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{100}{2} = \frac{\text{Air E nipazole}}{\text{Air T nipazole}} \times 0.0021 = \frac{1692200.1}{1562521.7} \times$$

$$0.021 = 0.022$$

- calcul le pouvoir rotatoire

$$p = \frac{\alpha}{c \cdot d} \times 100 = \frac{34.779}{26 \times 2} \times 100 = 66.88 .$$

Avec

d : Longueur de la cuve en dm

ET $\alpha = 34.779$ la valeur affiché dans le Polarimètre .

▪ **Calcul la teneur en en C6H8O7**

$$T \% = \left(\frac{V \times Cst \times T}{Pe} \times 100 \right) \times \frac{100}{100 - T_{H2O}}$$

$$= \left(\frac{8 \times 64.03 \times 1}{550} \times 100 \right) \times \frac{100}{100 - 8.06}$$

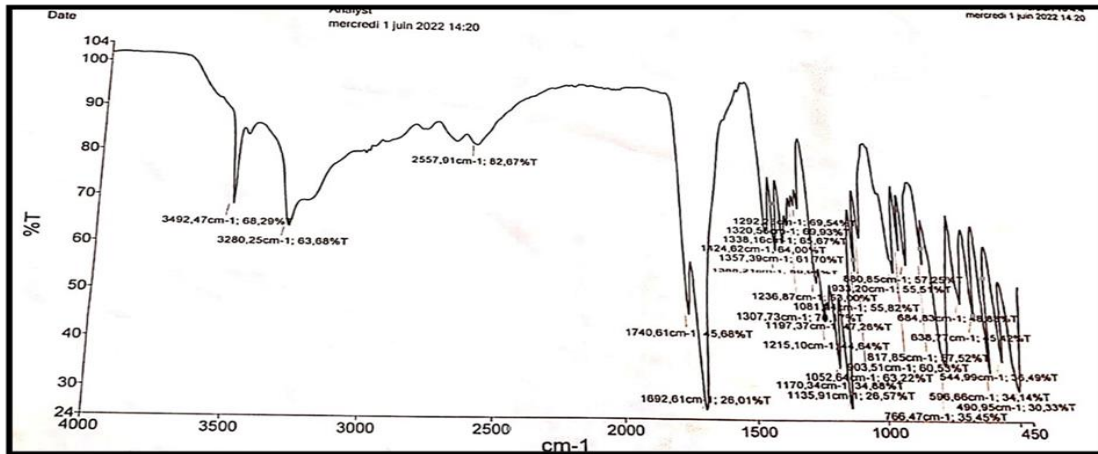
$$= \frac{493.03}{550} \times 100 \times \frac{100}{91.94} = 0.93 \times 1.08 \times 100 = \mathbf{100.4 \%}$$

Annexe 4

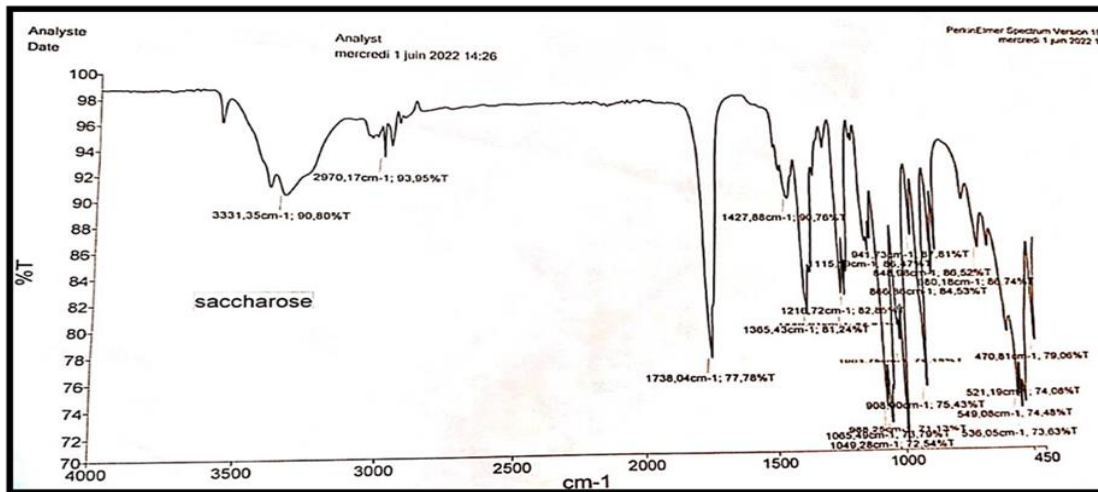
Tableau : Termes descriptifs de la solubilité et ses volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance
Très soluble	< 1
Facilement soluble	De 1 à 10
Soluble	De 10 à 30
Assez soluble	De 30 à 100
Peu soluble	De 100 à 1000
Très peu soluble	De 1000 à 10000
Pratiquement soluble	Plus de 10000

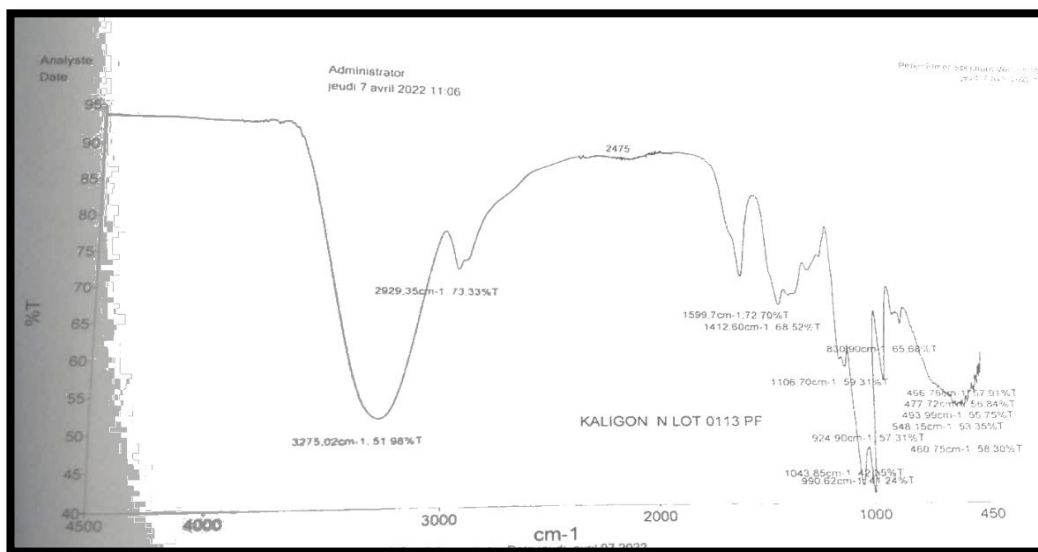
Annexe 5



1. Spectre d'absorption de l'acide citrique dans Infrarouge



2. Spectre d'absorption de saccharose dans l'infrarouge



3. Résultat de test d'identification de KALIGON 15% par IR .

Peak Summary with Statistics										
Name: NIPAGINE SODEE										
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	Symmetry Factor	EP Plate Count	K Prime
1	kaligon lot 0114 PF	32	1	NIPAGINE SODEE	4.539	1710001	0.1094	1.295474e+000	8.280135e+003	5.483680e+000
2	kaligon lot 0114 PF	32	2	NIPAGINE SODEE	4.538	1674399	0.1072	1.266805e+000	8.350987e+003	5.483048e+000
Mean					4.538	1692200.1	0.1083			
Std. Dev.					0.000	25173.9	0.0			
% RSD					0.01	1.5	1.5			

Peak Summary with Statistics										
Name: NIPAZOLE										
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	Symmetry Factor	EP Plate Count	K Prime
1	kaligon lot 0114 PF	32	1	NIPAZOLE	9.397	333279	0.0183	1.401322e+000	1.346117e+004	1.242467e+001
2	kaligon lot 0114 PF	32	2	NIPAZOLE	9.399	332901	0.0183	1.403096e+000	1.331148e+004	1.242695e+001
Mean					9.398	333089.9	0.0183			
Std. Dev.					0.001	267.7	0.0			
% RSD					0.01	0.1	0.1			

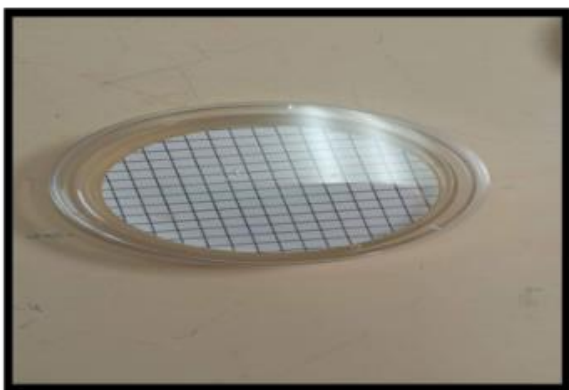
4. Résultat de dosage des conservateurs par HPLC solution .

Peak Summary with Statistics										
Name: NIPAGINE SODEE										
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	Symmetry Factor	EP Plate Count	K Prime
1	standard kaligon cons.	31	1	NIPAGINE SODEE	4.520	1545891	0.1000	1.360572e+000	7.222759e+003	5.457082e+000
2	standard kaligon cons.	31	3	NIPAGINE SODEE	4.533	1577363	0.1000	1.334532e+000	7.163261e+003	5.475284e+000
3	standard kaligon cons.	31	2	NIPAGINE SODEE	4.529	1564312	0.1000	1.331099e+000	7.045094e+003	5.469312e+000
Mean					4.527	1562521.7	0.1000			
Std. Dev.					0.006	15812.2	0.0			
% RSD					0.14	1.0	0.0			

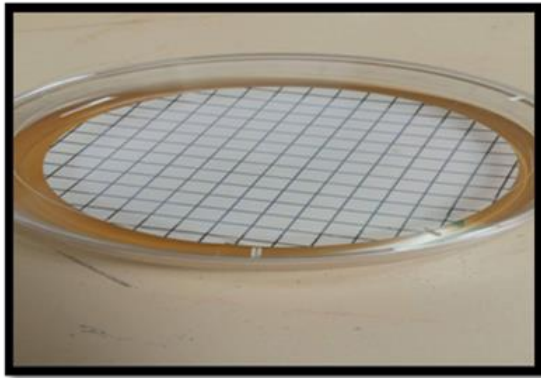
Peak Summary with Statistics										
Name: NIPAZOLE										
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	Symmetry Factor	EP Plate Count	K Prime
1	standard kaligon cons.	31	3	NIPAZOLE	9.375	394474	0.0210	1.525688e+000	1.127911e+004	1.236273e+001
2	standard kaligon cons.	31	2	NIPAZOLE	9.365	393760	0.0210	1.510928e+000	1.116662e+004	1.237875e+001
3	standard kaligon cons.	31	1	NIPAZOLE	9.349	387854	0.0210	1.516612e+000	1.154873e+004	1.235500e+001
Mean					9.363	392029.3	0.0210			
Std. Dev.					0.013	3633.6	0.0			
% RSD					0.14	0.9	0.0			

5. Résultats de dosage des conservateurs par HPLC solution témoin .

Annex6 :



Résultats de dénombrement des DGAT.




Résultats de dénombrement des levures et moisissures.

Annexe 7: la notice de KALIGON®15 % .

En français .

KALIGON®

Gluconate de Potassium



ساجال
SAJAL

15%

Siróp

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

FORME ET PRESENTATION
 Siróp à 15% flacon de 120 ml.

COMPOSITION

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

Excipients :
 Acide citrique monohydraté, parahydroxybenzoates de méthyle sodé et de propyle, acide maléique, hydroxytoluène, substances aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, alcool, alcool amylique, alcool éthylique, saccharose, glycérol, eau purifiée.

Excipients à effet métallique : Parahydroxybenzoates de méthyle sodé et de propyle, alcool éthylique, saccharose.

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

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE
 Supplémentaire potassium.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES
 Ce médicament est un apport de potassium. Il est prescrit dans les déficits en potassium physiologique, en particulier lors de la prise de certains traitements :

- Prise d'un traitement qui favorise la production d'urine (diurétiques hypokaliémisants).
- De dérivés de la cortisone (corticoïdes).
- De certains laxatifs (médicaments contre la constipation).

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

CONTRE-INDICATIONS
 Ne prenez jamais KALIGON®, siróp à 15% dans les cas suivants :

- Allergie connue à la substance active ou à l'un des composants de ce médicament.
- Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
- Excès de potassium dans le sang ou toute situation pouvant entraîner un excès de potassium dans le sang, en particulier :
 - Certaines maladies des reins.
 - Certaines maladies des glandes endocrines (syndrome d'Addison).
 - Diabète non contrôlé.
- Traitement concomitant par certains diurétiques qui favorisent la production d'urine et qui augmentent le taux de potassium dans le sang.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

PRECAUTIONS D'EMPLOI / MISES EN GARDE SPECIALES
 Faites attention avec KALIGON®, siróp à 15% :

MISES EN GARDE SPECIALES :

- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques éventuellement retardées.
- Ce médicament contient 0,25% de glucose d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 31,7 mg par dose de 5 ml et 35,1 mg par dose de 15 ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose / isomaltase.

• Ce médicament contient 3,20 g de saccharose par cuillère à café et 9,6 g de saccharose par cuillère à soupe dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

Précautions d'usage
 • Contrôle du taux de potassium dans le sang avant et pendant le traitement.
 • Utiliser avec prudence chez le sujet âgé.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS
 Les médicaments connus pour interagir avec KALIGON®, siróp à 15% sont :
 Les diurétiques hypokaliémisants (contre-indiqués, sauf s'il existe une baisse du taux de potassium dans le sang) : amiloride, acétazolamide, spironolactone, furosémide (brûlé ou associé) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (déconseillés, sauf en cas de baisse du taux de potassium dans le sang), et sprints d'augmentation possible de l'effet mortelle du potassium dans le sang en particulier chez l'insuffisant rénal. Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, signalez systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT
 Dans les conditions normales d'utilisation, ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
 D'une façon générale, il convient au cours de la grossesse ou de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament.

CONDUITE DES VEHICULES ET UTILISATION DE MACHINES
 Aucun effet n'est signalé sur l'utilisation des machines et la conduite des véhicules.

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

POSOLOGIE, MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Posologie
 La posologie usuelle est variable selon les cas (en fonction du taux de potassium dans le sang avant et pendant le traitement).
 Adultes : 2 à 4 cuillères à soupe par jour.
 Enfants : selon l'âge 1 à 8 cuillères à café par jour.
 Mises à jours : 3 cuillères à soupe dans le sang, commencer par 5 cuillères à soupe et diminue par jour.

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

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

4 - QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments KALIGON®, siróp à 15% est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.
 • Excès de potassium dans le sang (avec risque de mort subite) ; celle-ci est à prévenir par le contrôle du taux de potassium dans le sang.
 • Irritation gastro-intestinale ou digestive.
 Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité ou gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5 - COMMENT CONSERVER KALIGON®, siróp à 15% ?

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

CONDITIONS DE CONSERVATION
 Pas de précautions particulières de conservation.

6 - INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Médicament non soumis à prescription médicale.
 Numéro de la déclaration d'enregistrement : 20/97/140 061/003.
 Date de rédaction de la notice : Février 2017.
 Détenir de la décision d'enregistrement : LPE Groupe Industriel SAJAL/STFA.
 Nom et adresse du fabricant et du conditionneur : Site de production Dar El Beida, Route de Wilaya n°11, BP 141, Dar El Beida, Wilaya d'Alger.

