

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

جامعة أمحمد بوقرة بومرداس

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES

Faculté des sciences

Département de Biologie



## Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Controle physico-chimique et microbiologique de Certirizine**

**GL® 10 mg/ ml**

Présenté par :

M<sup>elle</sup> HADJAB Zineb

M<sup>elle</sup> TCHINA Dalal

Soutenu le 26/06/2024 devant le jury composé de :

Mr. DAHMANI. M

MCA. (UMBB)

Président

Mr. BOUDJEMAA. Kh

Pr. (UMBB)

Examineur

Mme. KARAALI .M

Pr. (UMBB)

Promotrice

Mr. LAATROUS. A

GENERICLAB

Co-promoteur

Année Universitaire :2023/2024

# *Remerciement*

On remercie Dieu tout le puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme: KARA ALI MOUNIRA**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Je tiens à remercier et exprimer ma profonde gratitude au chef de département de Biologie : **Monsieur Djamel Messoudene**, au chef de spécialité Biochimie appliquée : **Monsieur Boudjema Khaled** pour leur compétence et leur conscience professionnelle, au **Monsieur Dahmani Mohamed Mahdi** notre professeur depuis des années pour ses efforts considérables.

Nos remerciements s'adresse a **Monsieur : Mourad Benaimer**, Abdennour, et surtout mademoiselle Imane pour son aide pratique en son soutien moral et ses encouragements, et tous le personnel de **GENERICLAB** pour leur aides.

Je tiens à remercier tous les professeurs et les enseignants qui ont collaboré à notre première année d'étude jusqu'à la fin de cycle universitaire.



# Dédicace

Je dédie ce modeste travail le fruit des cinq ans d'étude à :

*Tout d'abord, je tiens à remercier Allah, mon créateur qui m'a donnée la force, la volonté, et la patience tout au long de mon parcours d'étude.*

## *« A mes chers parents Haçane et Nadia »*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel et ma gratitude pour tout ce que vous avez sacrifié pour ma construction et mon bien être, Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien, l'amour et l'attention que vous me portez depuis mon enfance. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux et le fruit de vos sacrifices.*

*Puisse dieu, le très haut vous garder toujours à mes côtés.*

## *« A mon cher frère et ma chère soeur »*

*Abderrahim et Maram qui ont été de tout temps là pour moi, fière de vous avoir dans ma vie. Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite. Je vous aime.*

## *« A ces membres de ma famille »*

*Mon grand-père Boualem que dieu ait pitié de lui, j'espère que tu es fier de moi, mon grand-père rabah, ma grande-mère Fatma, mes oncles «Fouzi, amine, mabrok, hocine et Djeloul que dieu ait pitié de lui » mes tantes «Baya, Djamila, Karima, Zineb, Naima, Zohra, Fouzia» mes cousines « Basma , Nousseiba, Meriem, Abdelhak, Rafik, Mohamed Oubai» et tous les membres de la famille TCHINA et AFIA merci pour tout votre amour et soutien .*

## *« A mes chères amies »*

*A Mon chère binôme et amie Zineb et leur famille.*

*A tous mes amies qui sont des soeurs pour moi «Hana ,Samah, Hind, Leila, Yasmine, Manel» vous etes une source de bonheur, de soutien et de réconfort dans ma vie.*

*Avec tout mon amour et ma reconnaissance.*

Dalal





# DÉDICACE

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Ma chère **maman**, en témoignage de sa confiance, son amour et son soutien pendant ma naissance. Mon cher **père** qui sacrifiés sa vie pour notre confort. Puisse dieu, le très haut vous garder toujours à mes côtés.*

*Mon **grand père et ma grande mère** maternelle.*

*Mes chères **sœurette**s jumelles **Fella et Ferial** qui m'a encouragé et m'a soutenu tout au long de ma réussite. Mon frère **Fouad** qui m'a soutenu pour réaliser mes rêves. Je vous aime.*

*Mon cher oncle **Ali**, qui m'a quitté il y a deux mois, que Dieu ait pitié de lui.*

*Mes Tantes D'amour **Leila, Ghania, Zahia, Djawida, Nassima**.*

*Ma chère cousine qui était une grande sœur pour moi : **FAIZA**, je t'aime trop que dieu tu gardes pour moi.*

*Mes chers cousins **Samir, Hamza, Mahrez, Abdou, Walid, Ayoub, Nazim, Malak, Iyad, Abir, Fatma zohra, Sanaa, Loubna**.*

*Mes deux princesses **Meriem Razane et Maria Lina** je vous aime fort mes nièces.*

*La famille **HADJAB et DAF**.*

*Mon cher Mari **ISLAM** d'être toujours à mes côtés pour me soutenir, mais surtout pour donner du goût à ma vie par son amour.*

*Mes chères Amies : **Narimene, Nesrine, Nehla** qui ont marqué ces dernières années de souvenirs inoubliables.*

*Mes amies qui sont des sœurs pour moi : **Khouloud, Meroua, Melissa, Lina, Warda**.*

*Mon chère binôme : **DALAL** et sa famille.*

*A toute personne heureuse de ma réussite.*

*Je ne vous remercierai jamais assez.*

« **Zineb** »



## **Table des matières**

### **Liste des abréviations**

### **Liste des tableaux**

### **Liste des figures**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1- Introduction.....</b>                       | <b>01</b> |
| <b>2- Revue bibliographique.....</b>              | <b>03</b> |
| 2.1- Généralité sur les médicaments .....         | 03        |
| 2.1.1- Définition.....                            | 03        |
| 2.1.2- Compositions.....                          | 03        |
| 2.1.2.1- Principe actif.....                      | 03        |
| 2.1.2.2- Excipients .....                         | 04        |
| 2.1.3- Types.....                                 | 04        |
| 2.1.3.1- Princeps.....                            | 04        |
| 2.1.3.2- Générique.....                           | 04        |
| 2.1.4- Origine.....                               | 04        |
| 2.1.4.1- Animale.....                             | 05        |
| 2.1.4.2- végétale.....                            | 05        |
| 2.1.4.3- Minérale.....                            | 05        |
| 2.1.4.4- Microbiologique.....                     | 06        |
| 2.1.4.5- Synthétique ( biotechnologique ).....    | 06        |
| 2.1.5- Dénomination.....                          | 06        |
| 2.1.6- Classification.....                        | 07        |
| 2.1.6.1- Forme galénique.....                     | 07        |
| 2.1.6.2- Forme liquide.....                       | 07        |
| 2.1.7- Voie d'administration des médicaments..... | 08        |
| 2.1.7.1- Voie orale ou buccale (per os).....      | 08        |
| 2.1.7.2- Voie parentérale ou injectable.....      | 08        |
| 2.1.7.3- Voie intraveineuse.....                  | 08        |
| 2.1.7.4- Voie intramusculaire.....                | 09        |
| 2.1.7.5- Voie sous cutanée .....                  | 09        |
| 2.1.7.6- Voie transmuqueuse.....                  | 09        |
| 2.1.7.7- Voie rectale.....                        | 09        |
| 2.1.7.8- Voie vaginale .....                      | 09        |
| 2.1.7.9- Voie nasale .....                        | 10        |
| 2.1.7.10- Voie oculaire.....                      | 10        |
| 2.1.7.11- Voie pulmonaire.....                    | 10        |
| 2.1.7.12- Voie cutanée et percutanée.....         | 10        |
| 2.2 - Les Allergies .....                         | 10        |
| 2.2.1- Définition.....                            | 10        |
| 2.2.2- Types.....                                 | 11        |
| 2.3- Les antihistaminiques.....                   | 11        |

|                               |  |    |
|-------------------------------|--|----|
| 2.3.1-                        | Définition.....  | 11 |
| 2.3.2-                        | Types.....   | 11 |
| 2.3.2.1-                      | Les antihistaminique de première génération.....                       | 11 |
| 2.3.2.2-                      | Les antihistaminique de deuxième génération.....                       | 12 |
| 2.3.3-                        | Mode d'action .....  | 12 |
| 2.4-                          | Présentation de Cetirizine GL ® 10 mg/ml.....                          | 13 |
| 2.4.1-                        | Principe actif de Cetirizine GL ® 10 mg/ml.....                        | 14 |
| 2.4.2-                        | Excipients de Cetirizine GL ® 10 mg/ml.....                            | 15 |
| 2.4.2.1-                      | Acétate de sodium trihydrate.....                                      | 15 |
| 2.4.2.2-                      | Saccharine sodique.....  | 15 |
| 2.4.2.3-                      | Acide acétique glacial.....  | 16 |
| 2.4.2.4-                      | Parahydroxybenzoate de méthyle.....                                    | 17 |
| 2.4.2.5-                      | Parahydroxybenzoate de propyle.....                                    | 17 |
| 2.5-                          | Concepts de la qualité pharmaceutique.....                             | 18 |
| 2.5.1-                        | Définition de la qualité.....  | 18 |
| 2.5.2-                        | Assurance qualité.....   | 18 |
| 2.5.3-                        | Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques.....      | 19 |
| 2.5.4-                        | Bonnes Pratiques de laboratoire des produits pharmaceutiques.....      | 19 |
| 2.6-                          | Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique .....                 | 19 |
| 2.6.1-                        | Définition .....   | 19 |
| 2.6.2-                        | Types de Contrôle qualité.....   | 20 |
| 2.6.2.1-                      | Contrôle physico-chimique.....   | 20 |
| 2.6.2.2-                      | Contrôle microbiologique.....  | 20 |
| 2.6.3-                        | Référentiel.....   | 21 |
| 2.6.3.1-                      | Pharmacopée.....   | 21 |
| 2.6.3.2-                      | Autorisation de mise sur le marché (AMM).....                          | 21 |
| 2.6.4-                        | Validation et qualification .....                                      | 21 |
| <b>3-Matériel et méthodes</b> |  |    |
| 3.1-                          | Présentation de laboratoire pharmaceutique Genericlabor.....           | 23 |
| 3.2-                          | Etapes de fabrication de Cétirizine GL 10mg/ml.....                    | 24 |
| 3.3-                          | Contrôle qualité.....  | 26 |
| 3.3.1                         | Echantillonnage.....   | 26 |
| 3.3.2                         | Contrôle physico-chimique du Cétirizine GL 10mg/ml.....                | 27 |
| 3.3.2.1                       | Contrôle physico-chimique de Principe actif.....                       | 27 |
| 3.3.2.1.1                     | Aspect.....  | 27 |
| 3.3.2.1.2                     | Solubilité.....  | 27 |
| 3.3.2.1.3                     | pH.....  | 28 |
| 3.3.2.1.4                     | Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.. | 28 |
| 3.3.2.1.5                     | Identification des chlorures dans principe actif.....                  | 29 |
| 3.3.2.2-                      | Contrôle physico-chimique de produit fini Cetirizine GL 10 mg/ml....   | 29 |
| 3.3.2.2.1                     | Caractère du Cétirizine GL solution buvable.....                       | 30 |
| 3.3.2.2.2                     | Essais du Cétirizine GL solution buvable.....                          | 30 |
| 3.3.2.2.3                     | pH de la solution.....   | 30 |

|  |  |    |    |
|--|--|----|----|
| 3.3.2.2.4                                | Densité.....   | 30 |    |
| 3.3.2.2.5-                               | Uniformité du dose.....  | 30 |    |
| 3.3.2.2.6-                               | Dosage du Cetirizine GL 10mg/ml.....                                   | 30 |    |
| 3.3.2.2.6.1                              | Dosage du principe actif «Cetirizine dichlorhydrate».....              | 30 |    |
| 3.3.2.2.6.2                              | Dosage des conservateurs.....  | 33 |    |
| 3.3.2.2.6.3                              | Substances apparetntées dans la solution buvable.....                  | 35 |    |
| 3.3.3-                                   | Contrôle de la qualité microbiologique du produit fini Cétirizine GL.. | 38 |    |
| 3.3.3.1-                                 | Recherche des germes aérobies viables totaux (DGAT).....               | 38 |    |
| 3.3.3.2-                                 | Dénombrement des levures et des moisissures totaux( DMLT).....         | 38 |    |
| 3.3.3.3-                                 | Recherche des germes spécifiques.....                                  | 39 |    |
| 3.3.3.3.1                                | Recherche d'Escherichia coli.....                                      | 40 |    |
| 3.3.3.3.2                                | Recherche de Staphylococcus aureus.....                                | 41 |    |
| 3.3.3.3.3                                | Recherche Pseudomonas aeruginosa.....                                  | 41 |    |
| 3.3.3.4                                  | Recherche de Salmonella.....   | 41 |    |
| 3.3.3. 5                                 | Recherche des Entérobactéries.....                                     | 42 |    |
| <b>4- Résultats et discussion</b>        |  |    |    |
| 4.1-                                     | Contrôle physico-chimique du Cétirizine GL 10mg/ml.....                | 44 |    |
| 4.1.1-                                   | Contrôle physico-chimique de Cetirizine Dichlorhydrate .....           | 44 |    |
| 4.1.1.1-                                 | Aspect.....  | 44 |    |
| 4.1.1.2-                                 | Solubilité.....  | 44 |    |
| 4.1.1.3-                                 | pH.....  | 45 |    |
| 4.1.1.4-                                 | Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.. | 45 |    |
| 4.1.1.5-                                 | Identification des chlorures dans le principe actif.....               | 47 |    |
| 4.1.2-                                   | Contrôle physico-chimique de produit fini Cetirizine GL 10 mg/ml.....  | 48 |    |
| 4.1.2.1-                                 | Aspect.....  | 48 |    |
| 4.1.2.2-                                 | pH .....   | 49 |    |
| 4.1.2.3-                                 | Densité.....   | 49 |    |
| 4.1.2.4-                                 | Uniformité du dose.....  | 49 |    |
| 4.1.2.5-                                 | Dosage.....  | 51 |    |
| 4.1.2.5.1-                               | Dosage du principe actif «Cetirizine dichlorhydrate».....              | 51 |    |
| 4.1.2.5.2-                               | Identification et dosage des conservateurs par HPLC.....               | 53 |    |
| 4.1.2.5.3-                               | Substances apparentées.....  | 56 |    |
| 4.2-                                     | Contrôle microbiologique du produit fini Cétirizine GL.....            | 59 |    |
| 4.2.1-                                   | Recherche des germes aérobies viables, levures et des moisissures..... | 59 |    |
| 4.2.2-                                   | Recherche des micro-organismes spécifiques .....                       | 60 |    |
| 4.2.3-                                   | Recherche des germes pathogènes.....                                   | 61 |    |
| <b>5- Conclusion</b> .....               |  |    | 63 |
| <b>Résumé</b> .....                      |  |    | 64 |
| <b>Abstract</b> .....                    |  |    | 65 |
| <b>ملخص</b> .....                        |  |    | 66 |
| <b>Références bibliographiques</b> ..... |  |    | 67 |
| <b>Annexe</b> .....                      |  |    | 70 |

# Liste des abréviations

**CSP** : Code de la santé public

**PA** : Principe actif

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**DCI** : Dénomination chimique international

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ISO** : International standard organisation

**BPL** : Bonne pratique de laboratoire

**BPF** : Bonne pratique de fabrication

**BPD** : Bonne pratique de distribution

**CQ** : Contrôle de qualité

**HPLC** : High performance liquid chromatography

**LC** : Chromatographie liquide

**USP** : Pharmacopée américaine

**JP** : Pharmacopée japonaise

**PE** : Pharmacopée européenne

**BP** : Pharmacopée britannique

**AC** : Articles de conditionnements

**MP** : Matières premières

**pH** : Potentiel hydrogénique

**FTIR** : Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier

**IR** : Infra Rouge

**SCR** : Substance chimique de référence

**RSD** : Relative Standard déviation

**TR** : Temps de rétention

**PHB** : Parahydroxybenzoate

**DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux

**DMLT** : Dénombrement des moisissures et levures totaux

**UFC/g** : Unité Formant Colonies par gramme de produit

**VRBG** : Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose

**TSA** : Milieu Tryptone Soja Agar

**SDA** : Milieu Sabouraud dextrose Agar

**TSB** : Milieu Tryptic Soy Broth

**MSA** : Milieu Mannitol Salt Agar

**XLD** : Milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycholate

# Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1</b> Origine des médicaments .....  | 04 |
| <b>Tableau 2</b> Forme galénique des médicaments .....  | 07 |
| <b>Tableau 3</b> Propriétés physico-chimiques de la Cetirizine dichlorhydrate .....             | 15 |
| <b>Tableau 4</b> Conditions de test de la solubilité.....                                       | 27 |
| <b>Tableau 5</b> Différents solvants utilisés pour tester la solubilité.....                    | 28 |
| <b>Tableau 6</b> Condition chromatographique (dosage de PA).....                                | 32 |
| <b>Tableau 7</b> Séquence d'injection pour chaque solution (dosage du PA).....                  | 32 |
| <b>Tableau 8</b> Condition chromatographique du dosage des conservateurs.....                   | 34 |
| <b>Tableau 9</b> Les normes d'injection pour chaque solution (dosage conservateurs).....        | 34 |
| <b>Tableau 10</b> Condition chromatographique pour substances apparentées.....                  | 36 |
| <b>Tableau 11</b> Système de gradient de la phase mobile.....                                   | 36 |
| <b>Tableau 12</b> Les normes d'injection pour le dosage de substances apparentées.....          | 37 |
| <b>Tableau 13</b> Aspect de Cetirizine dichlorhydrate.....                                      | 42 |
| <b>Tableau 14</b> Solubilité du principe actif.....   | 43 |
| <b>Tableau 15</b> pH du principe actif.....   | 43 |
| <b>Tableau 16</b> Bandes d'absorption du principe actif.....                                    | 45 |
| <b>Tableau 17</b> Identification des chlorures dans la Cetirizine dichlorhydrate.....           | 46 |
| <b>Tableau 18</b> Evaluation de l'aspect de Cetirizine GL 10mg/ml.....                          | 46 |
| <b>Tableau 19</b> pH du Cetirizine GL 10mg/ml.....  | 47 |
| <b>Tableau 20</b> Densité du Cetirizine GL 10mg/ml.....   | 47 |
| <b>Tableau 21</b> Résultat de l'uniformité de dose de 20 volumes de solution buvable.....       | 48 |
| <b>Tableau 22</b> Normes de l'uniformité de dose de solution buvable.....                       | 48 |
| <b>Tableau 23</b> Identification par HPLC.....  | 49 |
| <b>Tableau 24</b> Moyenne du dosage de principe actif.....                                      | 51 |
| <b>Tableau 25</b> Dosage du conservateur PHB méthyle.....                                       | 52 |
| <b>Tableau 26</b> Moyenne du dosage de PHB méthyle.....   | 52 |
| <b>Tableau 27</b> Dosage du PHB propyle.....  | 52 |
| <b>Tableau 28</b> Moyenne du dosage de PHB propyle.....   | 53 |
| <b>Tableau 29</b> Dosage des substances apparentées de Cetirizine GL 10mg/ml.....               | 54 |
| <b>Tableau 30</b> Résultat de DGVT et DMLT.....   | 58 |
| <b>Tableau 31</b> Recherche d'Echerichia coli,Staphylococcus aureus,Pseudomonas aeroginosa..... | 59 |
| <b>Tableau 32</b> Recherche des germes pathogènes .....   | 60 |

# Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> Composition d'un médicament.....  | 03 |
| <b>Figure 2</b> Mode d'action des antihistaminiques.....  | 13 |
| <b>Figure 3</b> Boite solution buvable Cetirizine GL 10mg/ml.....                                       | 14 |
| <b>Figure 4</b> Structure chimique de la Cetirizine dichlorhydrate.....                                 | 14 |
| <b>Figure 5</b> Structure chimique de la saccharine sodique.....  | 16 |
| <b>Figure 6</b> Structure chimique de l'acide acétique glacial.....                                     | 16 |
| <b>Figure 7</b> Structure chimique de parahydrobenzoate de méthyle.....                                 | 17 |
| <b>Figure 8</b> Structure chimique de parahydrobenzoate de propyle.....                                 | 17 |
| <b>Figure 9</b> Localisation de Genericlub.....   | 23 |
| <b>Figure 10</b> Unités de Genericlub.....  | 24 |
| <b>Figure 11</b> Différentes étapes de production du Cetirizine GL 10mg/ml.....                         | 25 |
| <b>Figure 12</b> Spectrophotomètre infrarouge à transformée de fourier.....                             | 29 |
| <b>Figure 13</b> Appareille de HPLC.....  | 31 |
| <b>Figure 14</b> Recherche de DGAT et DMLT.....   | 39 |
| <b>Figure 15</b> Recherche des germes spécifiques.....  | 40 |
| <b>Figure 16</b> Recherche des germes pathogènes .....  | 43 |
| <b>Figure 17</b> Spectres infrarouges de Cetirizine dichlorhydrate .....                                | 46 |
| <b>Figure 18</b> Identification des chlorures .....   | 47 |
| <b>Figure 19</b> Aspect du produit fini .....   | 49 |
| <b>Figure 20</b> Chromatogrammes du standard 1 du principe actif .....                                  | 52 |
| <b>Figure 21</b> Chromatogrammes du standard 2 du principe actif .....                                  | 52 |
| <b>Figure 22</b> Chromatogrammes du l'essai de deux injections de principe actif.....                   | 53 |
| <b>Figure 23</b> Chromatogrammes du standard 1 du conservateur.....                                     | 55 |
| <b>Figure 24</b> Chromatogrammes du standard 2 du conservateur.....                                     | 55 |
| <b>Figure 25</b> Chromatogrammes du l'essai du conservateur .....                                       | 56 |
| <b>Figure 26</b> Chrommatogrammes du dosage des substances appaentées de Cetirizine<br>GL 10mg/ml ..... | 58 |
| <b>Figure 27</b> Résultats de DGVT et DMLT.....   | 60 |
| <b>Figure 28</b> Recherche des germes spésifiques .....   | 61 |
| <b>Figure 29</b> Recherche des germes pathogènes .....  | 62 |

# Introduction

## 1- Introduction

Depuis les temps les plus anciens, les êtres humains ont exploré les vastes trésors de la nature pour trouver des remèdes à leurs maux. Des guérisseurs et des sages, tels qu'Imhotep dans l'Égypte antique et Hippocrate dans la Grèce antique, ont consacré leur vie à étudier les maladies et à découvrir des moyens de les traiter. Leurs enseignements et leurs découvertes ont jeté les bases de la médecine moderne (Naty-Daufin, 2020).

Cependant, ce n'est qu'au XXe siècle que la médecine a connu un changement radical avec l'introduction de la chimie synthétique. Ce tournant a marqué l'apparition de médicaments élaborés en laboratoire, contenant des composés chimiques spécifiquement conçus pour traiter des maladies particulières. Cette révolution dans le domaine pharmaceutique a été rendue possible grâce aux progrès technologiques et à une meilleure compréhension de la biochimie (Simon, 2014).

Récemment, l'industrie pharmaceutique occupe une place centrale dans le système de santé. Ses activités et ses produits sont soumis à une réglementation stricte, garantissant leur qualité et leur sécurité. La fabrication d'un médicament est un processus complexe, impliquant la recherche et la découverte de la molécule active, des essais en laboratoire, des études cliniques et des enregistrements réglementaires. Pour assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments, des contrôles de qualité rigoureux sont effectués à chaque étape, de la matière première au produit fini, en passant par l'air et l'eau utilisés dans le processus de fabrication (Emaille, 2003)

En Algérie, le laboratoire Genericlub est l'un des laboratoires pharmaceutiques de renom, reconnu pour son engagement envers la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques qu'il produit. Situé à Rouiba, une région industrielle importante du pays, Genericlub bénéficie d'installations modernes et de technologies de pointe pour la fabrication de ses produits. Le laboratoire s'efforce de respecter les normes les plus strictes en matière de contrôle qualité, conformément aux réglementations nationales et internationales. Grâce à son équipe de professionnels hautement qualifiés et à ses processus rigoureux, Genericlub a acquis une réputation d'excellence dans le secteur pharmaceutique en Algérie. En tant que tel, il joue un rôle essentiel dans la fourniture de médicaments sûrs et efficaces aux patients du pays, tout en contribuant au développement et à la promotion de la santé publique (Anonyme 1).

Dans ce contexte, la présente étude a été menée pour évaluer le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'une solution buvable : la Cétirizine GL 10 mg/ml, au sein de l'industrie pharmaceutique Genericlub à Rouiba. L'objectif est de comprendre les processus de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de ce médicament spécifique, illustrant ainsi son procédé de fabrication.

Ce document présente en détail le travail effectué, en illustrant trois grandes parties. La première partie explore les aspects bibliographiques relatifs au médicament d'intérêt, mettant en lumière ses composés, ses formes pharmaceutiques, ses voies d'administration, ainsi que les avantages et inconvénients des formes liquides. La deuxième partie examine les allergies en général, les types d'allergies et leurs traitements, avec un accent particulier sur les antihistaminiques et l'intérêt de la Cétirizine GL 10 mg/ml. Enfin, la troisième partie aborde les notions d'assurance qualité des médicaments.

Cette étude s'appuie sur une méthodologie rigoureuse, incluant une description détaillée du matériel et des méthodes utilisés pour mener les analyses physico-chimiques et microbiologiques de la solution buvable Cétirizine GL 10 mg/ml. Les techniques employées ont été soigneusement sélectionnées pour garantir la précision et la fiabilité des résultats. Une fois les analyses effectuées, les données ont été interprétées avec attention afin de tirer des conclusions pertinentes sur la qualité et la conformité du produit étudié. Enfin, cette démarche méthodologique approfondie permet d'assurer la robustesse de l'étude et la validité des conclusions qui en découlent.

**Revue  
bibliographique**

## 2- Revue bibliographique

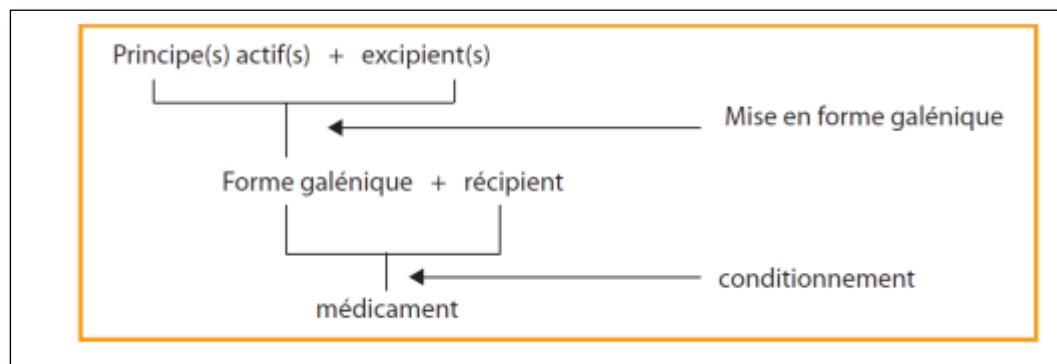
### 2.1- Généralités sur les médicaments

#### 2.1.1- Définition

Un médicament, selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), est défini comme toute substance ou composition ayant des propriétés curatives ou préventives contre les maladies chez l'homme ou l'animal. Cela inclut également tout produit utilisé pour établir un diagnostic médical ou pour restaurer, corriger, ou modifier les fonctions organiques à travers une action pharmacologique, immunologique, ou métabolique (Aïache *et al.*, 2008). Ils sont formulés sous une forme pharmaceutique appropriée à leur usage, et conditionnés dans des récipients adéquats avec un étiquetage conforme (PE, 2013).

#### 2.1.2- Composition

Un médicament est composé d'un principe actif, qui est la substance responsable de l'effet thérapeutique, et d'excipients, qui sont des substances inertes utilisées pour faciliter l'administration et l'absorption du principe actif. La figure 1 illustre cette composition en montrant comment ces deux composants se combinent pour former le produit final.



**Figure 1** Composition d'un médicament. (Hallouët, 2016).

##### 2.1.2.1- Principe actif

Le principe actif (PA) est une molécule d'origine biologique, minérale, ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son effet thérapeutique. Son activité biologique et sa toxicité sont évaluées par des tests rigoureux et comparatifs. En général, sa structure chimique est bien définie, ce qui permet de comprendre son mécanisme d'action (Katzung et Bertram, 2006).

### **2.1.2.2- Excipients**

Tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont généralement des excipients. L'excipient est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles même sur la maladie, il peut inclure des agents liants, des lubrifiants, des agents de désagrégation, des colorants, des agents de conservation, entre autres. Ces composants sont choisis avec soin pour garantir la sécurité et l'efficacité du médicament, tout en respectant les normes réglementaires strictes. Les excipients sont des auxiliaires précieux dans la formulation pharmaceutique, contribuant à la qualité et à la performance des médicaments (Orphee, 2008).

### **2.1.3- Types**

#### **2.1.3.1- Princeps**

Un médicament princeps est défini comme l'original, dont la production et la commercialisation sont exclusivement réservées au détenteur du brevet de la substance active, habituellement pour une durée de 20 ans. Ce médicament doit impérativement passer par des essais cliniques avant d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), garantissant ainsi son efficacité et sa sécurité pour les patients.

(Rageud et Geurch, 2019).

#### **2.1.3.2- Générique**

Un médicament générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original (Abelli *et al*, 2001)

#### **2.1.4- Origine**

Les trois règnes de la nature - plantes, animaux et minéraux - fournissent les principes actifs qui peuvent conduire à la production de médicaments. Le principe actif d'un médicament peut être obtenu de sources très diverses (Tableau 1).

**Tableau 1** Origines des médicaments

| Origine         | Source                           |
|-----------------|----------------------------------|
| Synthétique     | Synthèse totale ou hémi synthèse |
| Animale         | Organes, tissus                  |
| Végétal         | Plantes naturelles               |
| Microbiologique | Bactéries, champignons, etc.     |

#### **2.1.4.1- Animale**

L'opothérapie, qui consiste à traiter les maladies avec des produits d'origine animale, remonte à des temps anciens, parallèlement à l'utilisation des plantes dans le domaine thérapeutique. Les substances d'origine animale ont une importance significative dans le traitement médical et peuvent être synthétisées. Par exemple, les cellules animales sont utilisées dans le traitement de la pancréatine et des hypothyroïdies fœtales. Les produits d'origine animale incluent le sang humain et les dérivés du plasma, tels que la gammaglobuline, ainsi que les sérums, les vaccins, et les extraits d'organes comme le foie et la rate, utilisés pour traiter les anémies. D'autres exemples comprennent le testicule de taureau pour l'insuffisance masculine, et les glandes à sécrétion interne produisant des hormones, telles que l'insuline pour le diabète et l'hormone de croissance pour le nanisme (Benmouloud, 2020, Leca, 2021).

#### **2.1.4.2- Végétale**

L'utilisation thérapeutique des plantes, connue sous le nom de phytothérapie, est une pratique répandue. Cette approche thérapeutique tire parti des propriétés médicinales des plantes, qu'il s'agisse d'utiliser la plante dans son ensemble ou d'extraire les composés actifs qu'elle contient. Un exemple emblématique est celui de la morphine, extraite des capsules de pavot à opium. Ce processus démontre l'importance de la phytothérapie dans la fourniture de remèdes efficaces, tout en soulignant le potentiel des plantes pour offrir une gamme variée de composés bénéfiques à la santé humaine (Tallbert *et al*, 2009).

#### **2.1.4.3- Minérale**

Le plomb, le mercure et l'or sont considérés comme des principes actifs d'origine minérale, utilisés à des fins thérapeutiques. Actuellement, la science explore à nouveau l'utilisation des nanoparticules d'or dans le traitement du cancer, après une période où leur potentiel était souvent sous-estimé ou négligé (Leca, 2021).

#### **2.1.4.4- Microbienne**

Les principes actifs d'origine microbiologique sont des substances médicinales produites par des micro-organismes comme les bactéries, les champignons et les virus. Ces substances peuvent avoir des propriétés thérapeutiques et sont utilisées dans la fabrication de médicaments pour traiter ou prévenir diverses maladies. Les antibiotiques, les antifongiques et certains vaccins sont des exemples de principes actifs d'origine microbiologique (Tallbert *et al*, 2009)

#### **2.1.4.5- Synthétique**

La synthèse chimique et l'hémi-synthèse restent des méthodes essentielles dans le développement de médicaments, avec une tendance croissante vers une approche de chimie verte, axée sur des processus respectueux de l'environnement. Par exemple, la synthèse totale de molécules médicamenteuses simples, comme l'aspirine, illustre cette démarche en minimisant l'empreinte écologique de la production tout en assurant l'efficacité thérapeutique. De même, l'insuline humaine représente un progrès majeur dans le domaine de la biotechnologie médicale, étant la première protéine biosynthétisée par génie génétique. En élargissant ces concepts, les principes actifs d'origine synthétique englobent une vaste gamme de composés produits en laboratoire, tels que les analgésiques, les antibiotiques, les antihypertenseurs et les psychotropes, qui sont conçus pour cibler spécifiquement les processus biologiques impliqués dans le traitement des maladies. Ces avancées témoignent de l'évolution constante de la chimie médicinale pour répondre aux besoins de santé de manière efficace et respectueuse de l'environnement (Elmghari *et al*, 2014; Coudert, 2020).

#### **2.1.5- Dénomination**

Chaque médicament est identifié par la désignation chimique de son principe actif. La Dénomination Commune Internationale (DCI) correspond à un ou plusieurs noms de marque, également connus sous le nom de noms de fantaisie (Dessaigne, 2004). Le nom chimique reflète précisément la composition moléculaire du médicament, mais il est généralement peu utilisé dans la pratique médicale quotidienne. En revanche, la DCI est une abréviation normalisée de la molécule chimique attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le nom de "spécialité" ou "nom de marque" est donné à un médicament par le laboratoire pharmaceutique qui le commercialise. Il est fréquent qu'une même substance active soit commercialisée par plusieurs laboratoires sous différents noms de spécialités distincts. Le symbole "®" apposé sur les noms de





spécialités indique qu'il s'agit d'une marque déposée, ou "Registered" en anglais, soulignant ainsi sa propriété commerciale (Aveline *et al.*, 2000)

## 2.1.6- Classification

### 2.1.6.1- Forme galénique

La forme galénique, également appelée forme pharmaceutique, correspond à la présentation sous laquelle les substances médicamenteuses sont conçues afin de faciliter leur administration et garantir leur stabilité (Charpentier *et al.*, 2008). Les formes pharmaceutiques sont les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur utilisation. Elles sont déterminées par la voie d'administration envisagée. Il convient de noter que plusieurs formes peuvent être utilisées pour une même voie d'administration (Dangoumau, 2006). Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales catégories (tableau 2).

**Tableau 2** Forme galénique des médicaments (Caruba, Jaccoulet, 2015)

| Forme sèche   | Forme liquide   | Forme semi liquide  | Forme gaz   |
|---|---|---|---|
| -Comprimés<br>-Gélules<br>-Poudres<br> | Sirops<br>Solutions<br>Suspensions<br>Collyres<br> | Pommades<br>Crèmes<br>Gels.<br> | Aérosols<br>Gaz<br>Médicaux pour inhalation.<br> |

### 2.1.6.2- Forme liquide

Les formes liquides des médicaments sont des préparations pharmaceutiques contenant un ou plusieurs principes actifs dissous, en suspension ou en émulsion dans un véhicule liquide approprié. Ces préparations sont conçues pour être administrées par voie orale et peuvent prendre différentes formes telles que des solutions, des émulsions ou des suspensions. Elles sont généralement destinées à être avalées directement ou peuvent

être préparées à partir de préparations concentrées avant utilisation. Ces liquides peuvent également contenir divers additifs tels que des conservateurs, des épaississants, des arômes, des édulcorants et des colorants autorisés pour améliorer leur stabilité, leur palatabilité et leur acceptabilité pour le patient (Caruba, Jaccoulet, 2015).

### **2.1.7- Voies d'administration des médicaments**

Les voies d'administration des médicaments sont multiples et dépendent non seulement de la molécule active, mais surtout de l'effet thérapeutique recherché (Faure *et al.*, 2011).

#### **2.1.7.1- Voie orale ou buccale**

La voie orale ou buccale est la plus couramment utilisée pour administrer les médicaments, représentant environ 70 à 80 % des cas. Après ingestion, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant de se diffuser dans la circulation générale et d'atteindre les organes cibles pour son effet thérapeutique. Cette voie nécessite que la forme galénique soit avalée, c'est-à-dire déglutée. De nombreuses formes galéniques sont disponibles pour une administration par voie orale, notamment les gélules, les capsules dures ou molles, les comprimés secs, enrobés, pelliculés ou gastro-résistants, ainsi que les solutions, émulsions ou suspensions buvables, les gouttes, les ampoules (Boudendouna, 2010 ; Sébastien *et al.*, 2014).

#### **2.1.7.2- Voie parentérale ou injectable**

La voie parentérale ou injectable est la méthode la plus directe d'administration de médicaments, car elle permet une administration directe dans le sang ou les liquides interstitiels, contournant ainsi le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale comprennent les préparations injectables liquides telles que les solutions, les émulsions et les suspensions, ainsi que les formes solides telles que les implants (Touitou, 2007).

#### **2.1.7.3- Voie intraveineuse**

La voie intraveineuse (IV) consiste à administrer un médicament directement dans les veines superficielles. Cette méthode permet au principe actif de pénétrer directement dans la circulation sanguine, ce qui entraîne des effets presque immédiats, généralement en environ 15 secondes (Wahrlé, 2007).

#### **2.1.7.4- Voie intramusculaire**

La voie intramusculaire implique l'injection d'un médicament dans l'épaisseur du tissu musculaire. La forte vascularisation de cette zone favorise une distribution efficace du médicament dans l'organisme après son administration (Allain, 2000).

#### **2.1.7.5- Voie sous-cutanée**

La voie sous-cutanée (SC) consiste à injecter le médicament sous la peau, dans le tissu conjonctif, généralement au niveau du ventre, de l'épaule ou de la cuisse, à l'aide d'une aiguille fine et courte. Cette méthode est privilégiée lorsque l'on cherche une action lente du médicament (Thomas, 2014).

#### **2.1.7.6- Voie transmuqueuse**

Les voies transmuqueuses consistent à appliquer un médicament sur une muqueuse, permettant soit une action locale, soit le passage du principe actif à travers la muqueuse pour une diffusion plus étendue dans l'organisme, via son transport par la circulation sanguine (Goirand et Bardou, 2011).

#### **2.1.7.7- Voie rectale**

La voie rectale est utilisée pour administrer des suppositoires, des lavements et des pommades rectales. Les suppositoires sont employés pour obtenir un effet local, tel que dans le cas des hémorroïdes, des rectites ou de la constipation, ou pour une action plus générale. Les lavements sont désormais relativement peu courants (Sébastien *et al*, 2014).

#### **2.1.7.8- Voie vaginale**

La voie vaginale, également connue sous le nom de voie gynécologique, est une méthode d'administration de médicaments au niveau du vagin. Ces médicaments agissent généralement localement. Plusieurs formes galéniques sont possibles, telles que les crèmes, les capsules et les gels (Champe *et al*, 2000). Cette voie est principalement utilisée pour l'application de traitements visant à traiter les infections fongiques, bactériennes, parasitaires et pour des fins antiseptiques (Goirand et Badrou, 2011).

### **2.1.7.9- Voie nasale**

La voie nasale est utilisée pour administrer localement des traitements destinés à traiter les affections de la sphère nasale, tels que les poudres, les pommades et les solutions (Touitou, 2007).

### **2.1.7.10- Voie oculaire**

La voie oculaire implique l'administration de médicaments directement dans les yeux. En raison de la fragilité et de la sensibilité de la muqueuse oculaire, il est essentiel d'utiliser des médicaments parfaitement contrôlés et stériles. Les formulations couramment utilisées pour cette voie comprennent les collyres, les pommades ophtalmiques et les inserts ophtalmiques (Touitou, 2007).

### **2.1.7.11- Voie pulmonaire**

La voie pulmonaire consiste à administrer par voie respiratoire (nez ou bouche) un aérosol de particules de médicament, suffisamment fines pour atteindre les alvéoles pulmonaires. Cette méthode est couramment utilisée dans le traitement de l'asthme et de la bronchite chronique (Thibaut et Emmanuel, 2018).

### **2.1.7.12- Voie cutanée et percutanée**

Les formes d'administration par voie percutanée comprennent les pommades, les lotions, les timbres et les patchs. L'action du médicament sera locale si ses composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. En revanche, elle sera générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée (Touitou, 2007).

## **2.2.- Les allergies**

### **2.2.1- Définition**

L'allergie est une réaction immunitaire anormale et excessive à une substance étrangère, appelée allergène, telle que le pollen, les phanères des animaux domestiques ou certains aliments. C'est un dérèglement du système immunitaire qui ne tolère plus des substances normalement inoffensives pour l'organisme (Mertes et *al.*, 2007).

### **2.2.2- Types**

Les allergies peuvent se manifester de différentes manières en fonction des allergènes responsables. Les types d'allergies les plus fréquents comprennent les allergies respiratoires, liées aux pollens, aux acariens, aux moisissures et aux poils d'animaux, engendrant des maladies telles que la rhinite, la conjonctivite et l'asthme. Les allergies alimentaires peuvent affecter plusieurs systèmes corporels, notamment respiratoire, gastro-intestinal, cardiovasculaire et cutané, et se manifester rapidement après un repas ou de manière retardée. Les allergies médicamenteuses peuvent provoquer diverses réactions, allant des réactions cutanées à des troubles plus graves nécessitant une hospitalisation en urgence. Les allergies aux animaux sont déclenchées par les squames, la salive ou l'urine d'animaux domestiques comme les chiens et les chats, entraînant des symptômes tels que des éternuements, une rhinite allergique ou de l'eczéma (anonyme1).

## **2.3- Les antihistaminique**

### **2.3.1- Définition**

Un antihistaminique est un médicament utilisé pour réduire ou éliminer les effets de l'histamine, un médiateur chimique endogène libéré lors des réactions allergiques (Levasseur, 2018). Les antihistaminiques sont utilisés pour leurs propriétés antagonistes de l'histamine. L'antihistaminique est efficace contre certains symptômes de la crise allergique comme ; les démangeaisons, le nez qui coule, les yeux qui pleurent et les éternuements (Dutau *et al*,2001).

### **2.3.2- Types**

D'après les informations fournies selon la littérature, il existe deux types principaux d'antihistaminiques :

#### **2.3.2.1- Antihistaminiques de première génération**

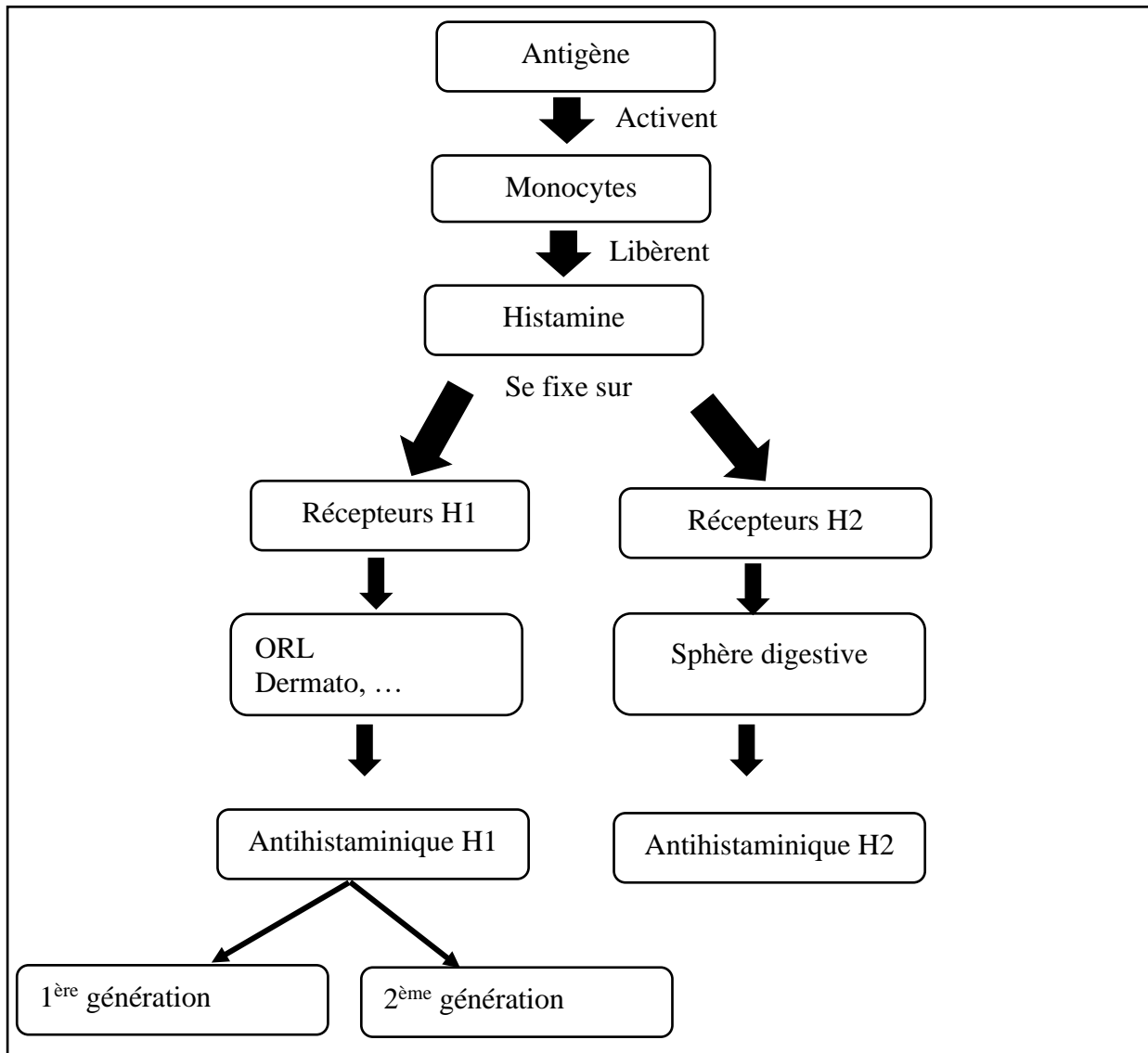
Ces médicaments, plus anciens, sont moins spécifiques des récepteurs de l'histamine. Ils peuvent entraîner des effets secondaires plus marqués, tels que la somnolence, la bouche sèche et la constipation, en raison de leurs propriétés sédatives et anticholinergiques (anonyme 3).

### **2.3.2.2- Antihistaminique de deuxième génération**

Ces médicaments, plus récents et plus spécifiques des récepteurs de l'histamine, ont généralement moins d'effets secondaires sédatifs et anticholinergiques. Ils possèdent souvent une durée d'action plus longue, permettant une prise unique par jour. Les antihistaminiques de deuxième génération sont généralement préférés en raison de leur meilleur profil d'efficacité et de tolérance (anonyme2)

### **2.3.3- Mode d'action**

Les antihistaminiques jouent un rôle opposé à celui de l'histamine, une molécule sécrétée lorsque le corps entre en contact avec une substance à laquelle il est hypersensible. Grâce à leur structure chimique, les antihistaminiques se fixent sur les récepteurs cellulaires de l'histamine, bloquant ainsi son action. Cela permet de soulager les symptômes causés par un excès d'histamine, responsable de certaines affections. Les antihistaminiques se lient aux récepteurs H1, présents sur les cellules bronchiques, certaines cellules des vaisseaux sanguins et de l'intestin, ce qui leur confère des effets antiallergiques. Certaines molécules de cette famille possèdent également des propriétés anticholinergiques (la cholérine est un agent qui stimule l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur) et/ou adrénolytiques centrales en se fixant sur les récepteurs H1, ce qui explique leurs effets anxiolytiques et parfois sédatifs. En revanche, la fixation sur les récepteurs H2 de l'histamine confère un effet anti-reflux gastrique (anonyme 2).



**Figure 2** Mode d'action des Antihistaminiques (Mertes et *al.*, 2007).

#### 2.4- Présentation de Cetirizine GL ® 10 mg/ml

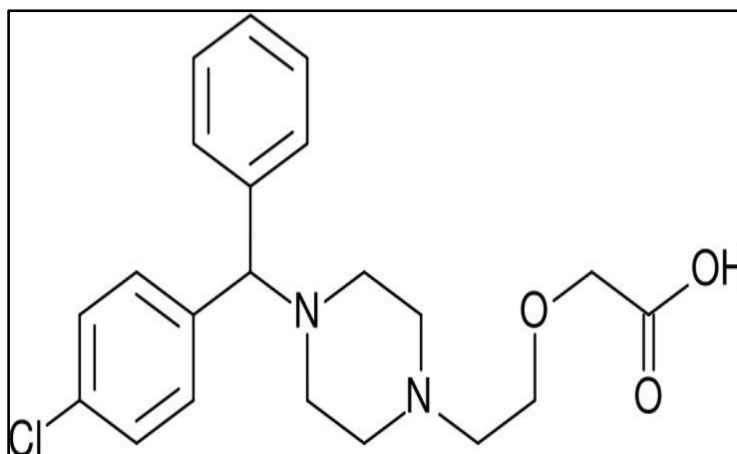
Cetirizine GL® 10 mg/ml est un antihistaminique recommandé pour les adultes et les enfants de plus de deux ans. Il traite les symptômes de la rhinite allergique saisonnière et pérenne ainsi que ceux de l'urticaire. La solution buvable est fournie dans un flacon de 15 ml avec une pipette graduée à 20 gouttes. Il est à noter, que ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie grave des reins et d'allergie à l'un des composants de ce médicament (notice de Cetirizine GL 10 mg/ml).



**Figure 3** Boite solution buvable Cetirizine GL ® 10 mg/ml

#### **2.4.1- Principe actif de Cetirizine GL ® 10 mg**

Le principe actif de Cetirizine GL® 10 mg/ml est le dichlorhydrate de cetirizine, un antihistaminique H<sub>1</sub> de deuxième génération. Son mécanisme d'action consiste à bloquer l'action de l'histamine, responsable de nombreux symptômes allergiques. La cetirizine dichlorhydrate appartient à la famille des pipérazines (Figure4).



**Figure 4** Structure chimique de la ceterizine dichlorhydrate (PE, 2017)

Les propriétés physico-chimiques de la Cetirizine dichlorhydrate sont illustrées dans le tableau 3.

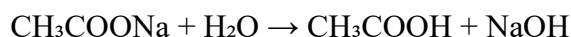
**Tableau 3** Propriétés physico-chimiques de la Cetirizine dichlorhydrate (PE, 2017)

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Classe thérapeutique</b>   | Antihistaminique H1   |
| <b>Masse molaire</b>          | 388,888 ± 0,022 g/mol; C 64,86 %, H 6,48 %, Cl 9,12 %, N 7,2 %, O 12,34 % |
| <b>Demi vie d'élimination</b> | 8.3 h   |
| <b>Formule</b>                | C21H25ClN2O3  |
| <b>Métabolisme</b>            | Hépatique (CYP3A4)  |
| <b>Voie d'administration</b>  | Orale   |
| <b>Aspect</b>                 | Poudre blanche ou sensiblement blanche                                    |

## 2.4.2- Excipients de Cetirizine GL ® 10 mg/ml

### 2.4.2.1- Acétate de sodium trihydrate

L'acétate de sodium trihydraté est un composé de formule  $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Il est soluble dans l'eau et constitue une source efficace d'ions acétate. En solution aqueuse, il présente un caractère basique en raison de la réaction suivante :

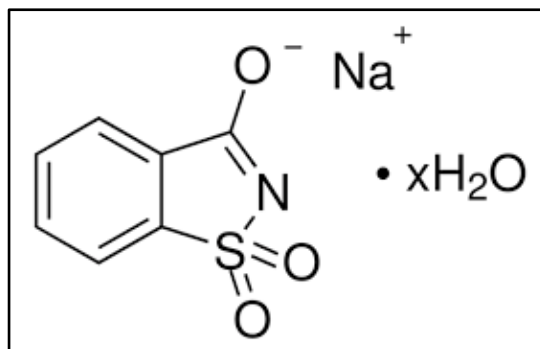


L'acétate de sodium trihydraté ( $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ), possède une masse molaire de 136,08 g/mol et une masse volumique de 1,53 g/cm<sup>3</sup>. Son nom IUPAC est "Acétate de sodium trihydraté". Il présente un point de fusion élevé à 324 °C et un point d'ébullition encore plus élevé à 881,4 °C. Le sodium acétate est facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol, ce qui en fait un composé très utilisé dans divers domaines industriels et chimiques.

### 2.4.2.2- Saccharine sodique

La saccharine est le plus ancien des édulcorants artificiels, référencée sous le numéro E954. Elle possède un pouvoir sucrant 300 à 400 fois supérieur à celui du sucre, mais présente un arrière-goût métallique ou amer désagréable, surtout à des concentrations élevées. Sa formule chimique est  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$ , et sa masse molaire est de 183,18 g/mol. Elle est soluble dans l'eau et est répertoriée sous un numéro CAS spécifique. Son nom

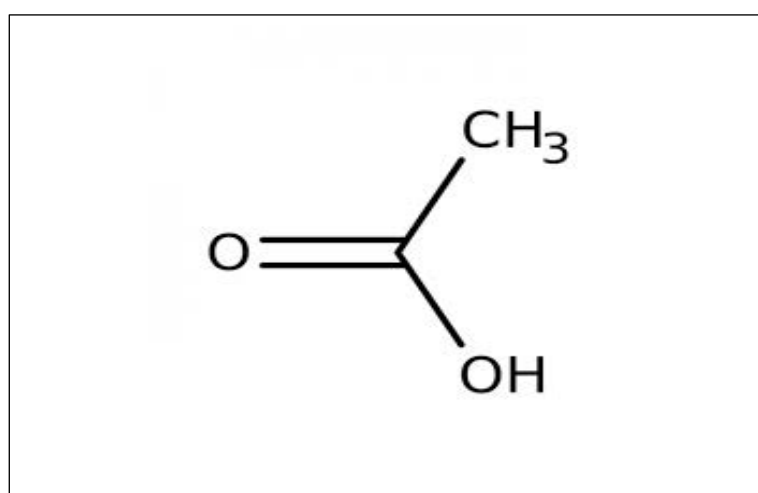
IUPAC est 2H-1λ6, 2-benzothiazol-1,1,3-trione. La saccharine a un point de fusion élevé, atteignant 228,8 °C (anonyme 3). La structure chimique de la saccharine est illustrée dans la figure5.



**Figure 5** Structure Chimiques de la saccharine sodique (PE, 2017)

#### 2.4.2.3- Acide acétique glacial

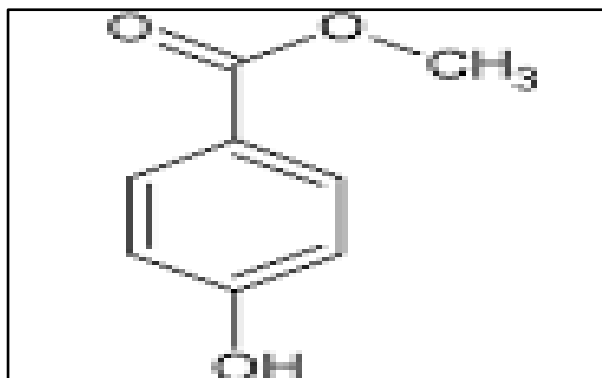
L'acide éthanoïque, également connu sous le nom d'acide acétique, est un acide carboxylique avec une formule chimique CH<sub>3</sub>COOH et une masse molaire de 60,052 g/mol. Il est souvent abrégé sous la forme AcOH, où Ac représente le groupe acétyle CH<sub>3</sub>CO. À température ambiante, il se présente sous forme liquide avec une masse volumique de 1,05 g/cm<sup>3</sup>. Son point de fusion est relativement bas, à 16,6 °C, tandis que son point d'ébullition est de 117,9 °C. La figure ci-dessus illustre la structure chimique de l'acide acétique.



**Figure 6** Structure chimique de l'acide acétique glacial (PE, 2017)

#### 2.4.2.4- Parahydroxybenzoate de méthyle

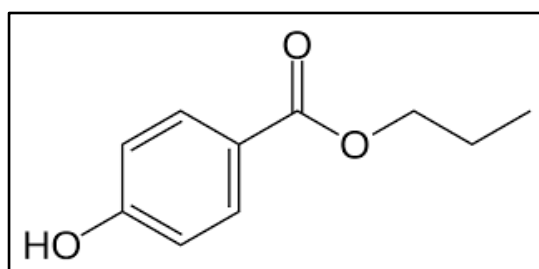
Le méthylparabène, également connu sous le nom de 4-hydroxybenzoate de méthyle, est un conservateur appartenant à la famille des parabènes. Il est largement utilisé dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments pour ses propriétés antibactériennes et antifongiques. La figure 7 ci-dessus illustre la structure chimique du parahydroxybenzoate de méthyle.



**Figure7** Structure chimique parahydroxybenzoate de méthyle (PE, 2017)

#### 2.4.2.5- Parahydroxybenzoate de propyle

Le 4-hydroxybenzoate de propyle, également appelé propylparabène, est un composé organique de la famille des parabènes. Bien qu'il soit présent naturellement dans de nombreuses plantes et chez certains insectes, il est synthétisé pour une utilisation dans l'industrie des cosmétiques, la pharmacie et l'industrie agro-alimentaire. La formule chimique du parahydroxybenzoate de propyle est C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, avec une masse molaire de 180,2 g/mol et une masse volumique de 1,06 g/cm<sup>3</sup>. Il présente une solubilité de 0,4 g/l dans l'eau à 25 °C. Sa classe cristalline ou groupe d'espace est P21/c, et ses limites d'explosivité dans l'air sont de 15 g/m<sup>3</sup>. La figure ci-dessus illustre la structure chimique du parahydroxybenzoate de propyle.



**Figure 8** Structure chimique du parahydroxybenzoate de propyle (PE, 2017)

## **2.5- Concepts de la qualité pharmaceutique**

### **2.5.1- Définition de la qualité**

La qualité peut être définie selon l'International Standard Organisation (ISO) comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La qualité d'un médicament est déterminée par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques. En pratique, la qualité d'un médicament se réfère à sa capacité à être utilisé conformément à son usage prévu, en étant sûr, efficace et conforme aux normes établies. Cela englobe les matières premières, les principes actifs, les excipients, les étapes de fabrication, de conditionnement, de validation des procédures analytiques et de stabilité (WHO, 2000).

### **2.5.2- Assurance qualité**

L'assurance qualité consiste en un ensemble de mesures visant à garantir que les préparations répondent aux normes de qualité requises pour leur utilisation prévue. Son rôle s'étend à toutes les étapes, de la conception et du développement des médicaments à l'acquisition des matières premières, en passant par l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que la distribution, y compris la vente en gros et au détail. Ainsi, l'assurance qualité englobe toutes les bonnes pratiques, telles que les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), les bonnes pratiques de fabrication (BPF), et les bonnes pratiques de distribution (BPD) (Keravec et Joël, 2004).

### **2.5.3- Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF) sont énoncées dans un guide composé de neuf chapitres, détaillant les moyens à mettre en œuvre pour assurer la qualité des produits disponibles sur le marché (Frérot et Vierling, 2001). Ce guide couvre les spécifications et le contrôle, l'échantillonnage, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération. Ces mesures garantissent que les analyses nécessaires sont effectuées de manière appropriée, et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas mis à disposition, vendus ou approvisionnés sans avoir été jugés de qualité acceptable.

#### **2.5.4- Bonnes Pratiques de Laboratoire des produits pharmaceutiques (B.P.L)**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) définissent un ensemble de principes visant à garantir la qualité du fonctionnement des laboratoires pharmaceutiques, appelés "installations d'essai". Elles assurent la conformité des activités de laboratoire aux normes de qualité établies, permettant ainsi la qualification du travail réalisé. Les BPL englobent divers aspects, notamment les responsabilités du personnel, la gestion et la maintenance des équipements, la validation des procédés et des méthodes, ainsi que les règles d'hygiène et de sécurité. Cette approche assure la fiabilité des résultats et la sécurité des opérations menées en laboratoire (Sarr, 2002).

### **2.6- Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique**

#### **2.6.1-Définition**

Le contrôle qualité est une étape essentielle visant à vérifier la conformité des produits pharmaceutiques aux normes établies. Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus avec les spécifications définies. Ces tests sont réalisés dans des laboratoires conformes aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les analyses physico-chimiques et microbiologiques sont effectuées sur les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis afin de garantir leur conformité pour l'utilisation et la vente. Les produits non encore contrôlés sont placés en quarantaine jusqu'à ce que les analyses soient effectuées. En cas de non-conformité, les produits sont rejetés et peuvent être détruits. Cette démarche garantit la qualité et la sécurité des médicaments tout au long de leur processus de fabrication (Wahrlé, 2007; WHO, 2006; Yekpe, 2014; Le Hir *et al*, 2009).

#### **2.6.2- Types de Contrôle qualité**

##### **2.6.2.1- Contrôle physico-chimique**

Les contrôles physico-chimiques jouent un rôle crucial dans l'évaluation de la qualité des médicaments disponibles sur le marché (Ph Eur, 2016). Ils impliquent l'utilisation de méthodes analytiques qualitatives et quantitatives à diverses étapes de la production, notamment pour surveiller les matières premières (substances actives et excipients) ainsi que les produits semi-finis et finis (Bonnet, 2007). Ces contrôles visent à déterminer les caractéristiques organoleptiques des différentes formes

pharmaceutiques, telles que leur apparence et leur couleur, à identifier et quantifier les principes actifs, à détecter et évaluer les éventuelles impuretés, et à caractériser les propriétés pharmaco-techniques spécifiques à chaque forme pharmaceutique, telles que la désintégration, la dissolution, le pH, l'osmolarité et la taille des particules (Bouchard, 2009).

### **2.6.2.2- Contrôle microbiologique**

La qualité microbiologique des médicaments est une préoccupation majeure pour les organismes réglementaires, les fabricants, les professionnels de la santé et les patients. La présence de microorganismes dans des préparations non-stériles peut compromettre voire annuler l'efficacité thérapeutique du produit, ce qui représente un risque pour la santé du patient (Ph Eur, 2016). Les tests microbiologiques sont effectués sur les matières premières, les lots destinés au produit fini, ainsi que sur l'eau purifiée/potable utilisée dans le nettoyage du matériel de production. Ces tests comprennent le dénombrement des germes aérobies viables totaux, les bactéries, les levures et les moisissures, ainsi que la recherche de micro-organismes spécifiques tels qu'*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les Salmonelles et les entérobactéries. Ces contrôles microbiologiques sont essentiels pour assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments (Bonnet, 2007).

### **2.6.3.3- Référentiel**

Un référentiel est un ensemble de critères regroupés et publiés sous forme de monographies auxquelles doivent se référer les fabricants et/ou importateurs de médicaments. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations (Koissi joel, 2008).

#### **2.6.3.3.1- Pharmacopée**

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de la santé. Elle rassemble, sous forme de monographies spécifiques ou générales, les critères de pureté des matières premières ou des préparations, garantissant ainsi une qualité optimale lors de la fabrication des médicaments, ainsi que les méthodes d'analyse et de contrôle. Selon le pays qui la publie, il existe plusieurs éditions : la pharmacopée américaine (USP), la pharmacopée japonaise (JP), la pharmacopée européenne (PE),

ainsi que la pharmacopée britannique (BP), brésilienne, indienne, etc. En Algérie, c'est l'édition européenne de la pharmacopée qui est appliquée (PE, 2014).

### ➤ **Pharmacopée Européenne**

La Pharmacopée Européenne, émanant de l'institution faisant partie de la Direction européenne de la qualité des médicaments et des soins de santé du Conseil de l'Europe, est chargée de l'élaboration et de la publication des normes régissant la pharmacopée européenne. Son objectif principal est de veiller à la protection de la santé publique (Duguet, 2014).

#### **2.6.3.3.2- Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

L'autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'autorité compétente en matière de régulation pharmaceutique, est indispensable pour commercialiser une spécialité pharmaceutique sur le marché européen, après avoir évalué son innocuité, son efficacité et sa qualité (OMS, 2000). Le non-respect de cette obligation est passible de deux ans d'emprisonnement et d'une amende pouvant aller jusqu'à 30 000 € (Sébastien *et al*, 2014). Le dossier d'autorisation doit contenir divers éléments, tels que le nom du produit, sa forme galénique, sa composition (y compris les excipients), les quantités par dose unitaire (en utilisant les dénominations communes internationales ou les noms génériques, le cas échéant), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques d'emballage. Cette autorisation inclut également des informations approuvées destinées aux professionnels de la santé et au grand public, la catégorie de vente, ainsi que le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation, avec sa durée de validité (Komguep, 2005).

#### **2.6.4- Validation et Qualification**

Conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la validation est une approche systématique indispensable, car elle permet de vérifier en temps réel si les normes de qualité et de conformité sont respectées par le produit, ce qui revêt une importance cruciale dans tout établissement pharmaceutique (Simpson, 2016). Le concept de validation est principalement utilisé pour évaluer les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques. En revanche, la qualification concerne principalement les équipements et les installations,

démontrant ainsi que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et produit les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné (OMS, 2006).

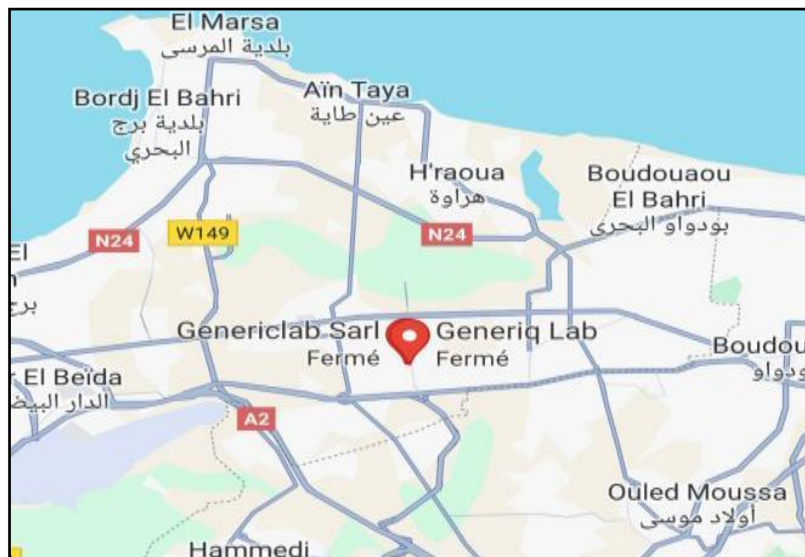
# **Matériel et méthodes**

### 3-Matériel et méthodes

Le présent travail se concentre sur le contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique d'une solution buvable de Cétirizine GL 10mg/ml, ainsi que sur le suivi des différentes étapes du processus de fabrication, de la matière première au produit fini. Ce travail a été mené au sein des diverses unités du laboratoire *Genericlab* de la région de Rouiba, notamment le laboratoire physico-chimique, le laboratoire de microbiologie et le laboratoire de production.

#### 3.1-Présentation de Genericlab

Le laboratoire pharmaceutique algérien Genericlab, créé en 1992, est spécialisé dans la production et le développement de produits pharmaceutiques génériques. Situé dans la plus grande zone industrielle de Rouiba, dans la wilaya d'Alger (figure 9).

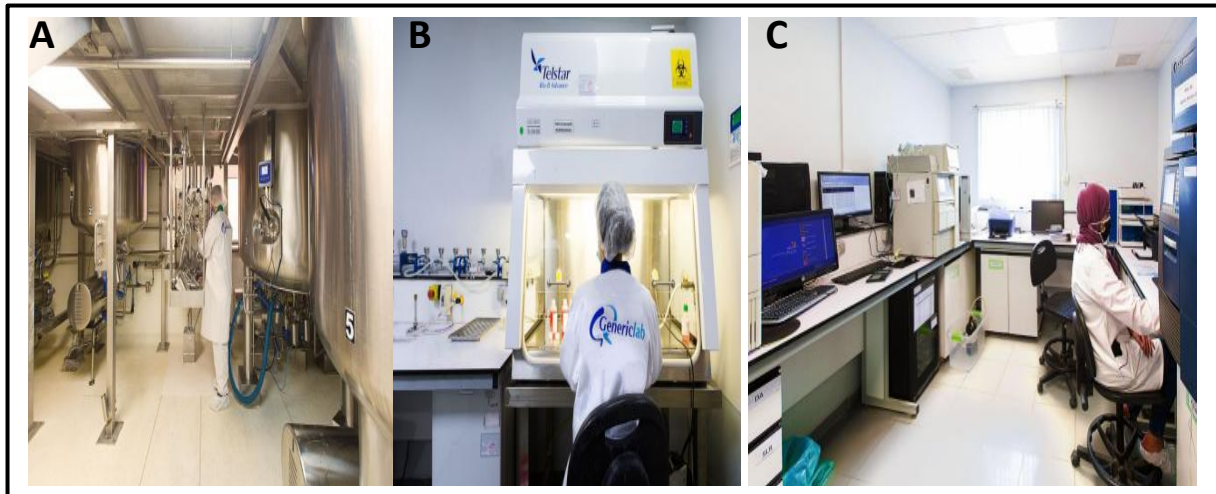


**Figure 9** Localisation de Genericlab (Anonyme 4)

Genericlab a pour objectif de développer, fabriquer et commercialiser des médicaments dotés d'une haute efficacité thérapeutique. Le laboratoire propose une vaste gamme de produits répondant aux besoins des patients, incluant des traitements ophtalmologiques, neuropsychiatriques, allergique cardiologiques, pédiatriques, gastro-entérologiques, ainsi que des compléments alimentaires.

Genericlab est équipé de technologies de pointe et comprend plusieurs unités, notamment une unité de fabrication, une unité de stockage des matières premières et des produits finis, ainsi qu'une unité de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique. Ces infrastructures

permettent à GeneriClab de garantir la qualité et la sécurité de ses produits tout au long du processus de production (Figure 10).



**Figure 10** Unités de GeneriClab : **A**, unité de fabrication ; **B**, laboratoire de CQ microbiologie ; **C**, laboratoire de CQ physico-chimique.

### 3.2- Etapes de fabrication de Cétirizine GL10mg/ml

Les articles de conditionnement (AC) et les matières premières (MP) sont pré-stockés après livraison afin de valider leur conformité par des contrôles physico-chimiques et microbiologiques. La production de Cétirizine GL 10mg/ml commence par la pesée des matières premières dans une salle dédiée, conforme aux normes de pesage en termes d'humidité, de température, d'étalonnage et de qualification. Le manipulateur doit être correctement vêtu pour assurer sa protection et éviter toute contamination.

Après cette étape, un certificat est rempli avec les informations suivantes : ordre de pesée, salle de pesée, équipement, quantité du produit, numéro d'analyse, numéro de lot, nom et signature du manipulateur. Ensuite, la matière première pesée est rangée dans des sacs doublés pour éviter toute contamination avec l'environnement extérieur. Enfin, les sacs sont étiquetés et envoyés aux autres compartiments pour suivre les contrôles physico-chimiques et microbiologiques, ainsi que les étapes de conditionnement. Le schéma ci-dessous illustre les différentes étapes de production de la Cétirizine GL 10mg/ml, réalisées au sein de l'unité de production de GeneriClab (figure11).

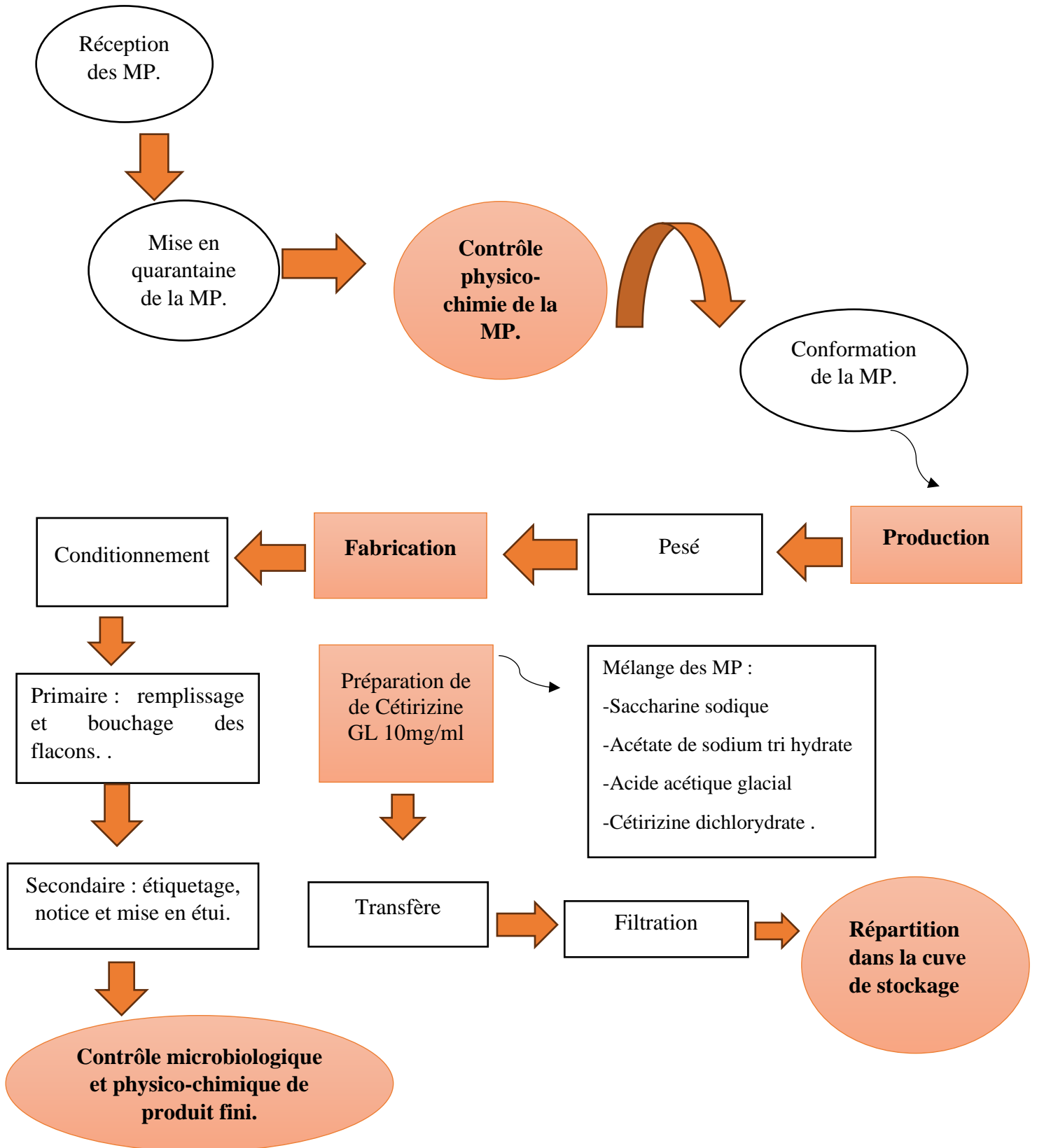


Figure 11 Différentes étapes de production de Cétirizine GL 10mg/ml.

La production de la suspension buvable de Cétirizine GL 10mg/ml a été réalisée sur des lignes de production pharmaceutiques automatisées, incluant l'étape de conditionnement qui transforme le produit de son état semi-fini à un état fini administrable par le patient. Pour commencer, une quantité d'eau purifiée a été introduite dans la cuve de préparation et chauffée à 80°C, puis agitée à une vitesse de 80 tr/min. Ensuite, les conservateurs parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle ont été ajoutés progressivement dans la cuve et mélangés sous agitation à 80 tr/min pendant 15 minutes.

La solution a été refroidie à 40°C. Une quantité de propylène glycol et de glycérol a été aspirée sous vide (0,60 bar). Le mélange obtenu a été agité à 90 tr/min pendant 5 minutes. Ensuite, les matières premières suivantes ont été ajoutées progressivement dans la cuve : saccharine sodique (agitée à 100 tr/min pendant 15 minutes), acétate de sodium trihydraté (agitée à 100 tr/min pendant 15 minutes), et acide acétique glacial (agitée à 100 tr/min pendant 10 minutes). Ensuite, une quantité de principe actif, la cétirizine dichlorhydrate, a été ajoutée au mélange précédent et mélangée pendant 20 minutes à une vitesse de 100 tr/min.

Enfin, une quantité suffisante (QSP) d'eau purifiée a été ajoutée et mélangée à 100 tr/min pendant 45 minutes. La solution a ensuite été mise en recirculation en circuit fermé avec une vitesse de pompe de 1200 tr/min, et finalement, cette solution finale a été filtrée.

### **3.3- Contrôle qualité**

A la fin de la chaîne de production le médicament subit un ensemble de contrôles sous la responsabilité du pharmacien responsable du laboratoire fabricant. Les objectifs du contrôle de qualité sont de veiller à ce que les propriétés des matières premières et des produits finis répondent à toutes les normes préalablement définies.

#### **3.3.1- Echantillonnage**

Les prélèvements destinés aux contrôles microbiologiques et physico-chimiques ont été effectués sur le produit fini sous forme de solution buvable. Ces prélèvements ont été réalisés dans des conditions stériles et à température ambiante. Les mentions suivantes ont été indiquées pour chaque prélèvement : la date de prélèvement, la quantité prélevée, le numéro de lot et l'identification du produit.

#### **3.3.2- Contrôle physico-chimique du Cétirizine GL 10mg/ml**

Le contrôle qualité physico-chimique est effectué sur la matière première, la cétirizine dichlorhydrate en tant que principe actif, ainsi que sur le produit fini, la Cétirizine GL 10 mg/ml,

pour garantir la conformité selon la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Il est à noter que le matériel et les réactifs utilisés pour ces contrôles sont détaillés dans l'annexe.

### **3.3.2.1- Contrôle physico-chimique du Principe actif**

Le contrôle physico-chimique du principe actif Cetirizine dichlorhydrate comprend les étapes suivantes : caractères, solubilité, pH et des tests d'identification tels que la spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge, ainsi que l'identification des chlorures dans le principe actif.

#### **3.3.2.1.1- Aspect**

L'aspect est un test visuel réalisé à l'œil nu qui consiste à évaluer les caractéristiques physiques d'un médicament. Pour cela, une quantité du Cétirizine dichlorhydrate a été déposée sur une feuille de papier blanc. Il convient de noter que l'échantillon doit être soit une poudre blanche, soit une poudre sensiblement blanche.

#### **3.3.2.1.2- Solubilité**

La solubilité d'une substance est définie comme la quantité maximale de cette substance qui peut se dissoudre dans une certaine quantité de solvant à une température comprise généralement entre 15°C et 25°C. Le tableau 4 présente les conditions des tests de solubilité

**Tableau 4** Conditions de test de la solubilité.

| <b>Termes descriptifs</b> | <b>Volumes approximatifs de solvants en ml/g de substance</b> |
|---------------------------|---|
| Très soluble              | Inférieur à 1   |
| Facilement soluble        | 1 à 10  |
| Soluble                   | 10 à 30   |
| Assez soluble             | 30 à 100  |
| Peu soluble               | 100 à 1000  |
| Très peu soluble          | 1000 à 10 000   |
| Pratiquement insoluble    | Plus de 10 000  |

La solubilité du Cetirizine dichlorhydrate a été étudiée dans différents solvants organiques (Tableau 5)

**Tableau 5** Différents solvants utilisés pour tester la solubilité

| Solvant               | La masse du PA (mg) | Quantité du solvant (ml) |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| L'eau                 | 1g                  | 10ml                     |
| L'acétone             | 5g                  | 50ml                     |
| Chlorure de méthylène | 5g                  | 50ml                     |

La poudre doit être aisément soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le Chlorure de méthylène et l'acétone.

#### **3.3.2.1.3- pH**

Pour réaliser ce test, 1g du principe actif du Dichlorhydrate de Cetirizine à été dissout dans 10ml d'eau exempte de dioxyde de Carbon. Le pH de la solution à été mesuré à l'aide d'un pH mètre préalablement calibré, la norme doit être comprise entre 1,2 et 1,8.

#### **3.3.2.1.4- Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

L'identification du principe actif a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) de type Perkin Elmer (Figure 12). Le principe repose sur l'envoi d'un rayonnement infrarouge sur un échantillon et la mesure des longueurs d'onde auxquelles le matériau de l'échantillon absorbe, ainsi que les intensités de l'absorption. Pour ce faire, une quantité suffisante du principe actif a été placée dans le compartiment d'échantillon pour la mesure, puis une pression a été appliquée afin d'enregistrer les spectres infrarouges. La pureté du principe actif a été comparée avec une Substance Chimique de Référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.



**Figure 12** Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

#### **3.3.2.1.5- Identification des chlorures dans le principe actif**

Ce test a été réalisé afin d'identifier les ions chlorure dans le PA, étant donné que le PA Cétirizine dichlorhydrate contient des chlorures. Le test consiste à mesurer les ions chlorure dans toutes les eaux naturelles. Pour réaliser ce test, une quantité de la substance à examiner, correspondant à environ 2 mg de chlorure (Cl<sup>-</sup>), a été dissoute dans 2 ml d'eau. Ensuite, la solution a été acidifiée avec de l'acide nitrique dilué, puis 0,4 ml de solution de nitrate d'argent a été ajoutée. Après agitation, un précipité blanc caillebotté s'est formé. Enfin, la solution a été centrifugée et lavée trois fois avec 1 ml d'eau. Cette opération a été effectuée rapidement, à l'abri de la lumière vive, sans tenir compte du fait que le surnageant ne devient pas parfaitement limpide. Le précipité a été mis en suspension dans 2 ml d'eau, puis 1,5 ml d'ammoniaque a été ajouté. Ce dernier se dissout facilement, à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.

#### **3.3.2.2- Contrôle physico-chimique de produit fini Cétirizine GL 10 mg/ml**

Après la production de la Cétirizine GL 10 mg/ml et avant sa mise sur le marché, il est nécessaire d'assurer la qualité et l'efficacité de ce médicament. Le contrôle physico-chimique du produit fini de Cétirizine GL 10 mg/ml comprend les étapes suivantes : caractères, essais dosage du principe actif (Cétirizine dichlorhydrate) et des conservateurs (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle) par HPLC, ainsi que les substances apparentées (les impuretés).

### **3.3.2.2.1- Caractère du Cétirizine GL solution buvable**

L'aspect du produit fini Cétirizine GL 10 mg/ ml a été vérifié à l'œil nu. La solution a été versée dans un bécher transparent pour observer son apparence et sa couleur. La Cétirizine GL doit être limpide et incolore.

### **3.3.2.2.2- Essais du Cétirizine GL solution buvable**

Des différents essais ont été effectués dans le but de tester les différents paramètres du produit fini en l'occurrence : le pH de la solution et la densité, ainsi que l'uniformité de la dose.

### **3.3.2.2.3- pH de la solution**

Le pH de la solution a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre préalablement calibré. La norme doit être comprise entre 4,0 et 5,5 à 25°C.

### **3.3.2.2.4- Densité**

La densité est une grandeur sans dimension, et sa valeur s'exprime sans unité de mesure. Pour réaliser cet essai, il suffit de peser au moyen d'une balance de précision le pycnomètre avant et après le remplissage pour déterminer par calcul la masse volumique d'un produit liquide.

### **3.3.2.2.5- Uniformité de la dose**

Vingt doses de Cétirizine GL 10 mg/ml ont été prélevées au hasard et pesés séparément dans un ou plusieurs flacons à l'aide d'une balance. La masse moyenne est calculé comme suit :

$$\text{La masse moyenne} = \frac{\text{la somme de la masse individuelle de 20 doses}}{20}$$

### **3.3.2.2.6- Dosage de Cétirizine GL 10 mg/ml**

#### **3.3.2.2.6.1- Dosage du principe actif «Cetirizine dichlorhydrate»**

Le dosage du principe actif par HPLC (Figure 13) est une méthode analytique couramment utilisée pour déterminer la quantité d'un médicament dans une formulation ou un échantillon. Pour réaliser ce test, différentes solutions ont été préparées, notamment la phase mobile, la solution standard et la solution d'échantillon. L'ensemble de l'essai a été effectué à l'abri de la lumière dans le but de s'assurer de la bonne répartition du principe actif dans le mélange.



**Figure 13** Appareille de HPLC.

### **A-Phase mobile**

La phase mobile a été préparé comme suit : 2,722 g d'hydrogène phosphate monobasique ont été dissout dans 100 ml d'eau (le pH a été ajusté à 1,5). Ensuite des dilutions ont été effectués dans l'eau distillé. 100 ml de la solution obtenu ont été mélangées avec l'Acétonitrile (70/30 vv).

### **B-Solution standard**

Une quantité de 20 mg du Cétirizine Dichlorhydrate a été mélangée dans une fiole de 100 ml avec la solution de dilution, puis soumise à un ultrason pour assurer une dissolution complète. Ensuite, 1 ml de cette solution a été prélevé et transféré dans une autre fiole de 10 ml, puis complété avec la solution de dilution. Il est à noter que la solution standard a été préparée deux fois. Pour la deuxième solution, 10 mg d'impureté standard du Cétirizine dichlorhydrate *BPSCR* (étalon de référence de la pharmacopée britannique) ont été mélangés dans une fiole de 20 ml avec la phase mobile. Enfin, 1 ml de la solution obtenue a été prélevé et transféré dans une fiole de 100 ml, puis complété avec la même phase mobile.

**C-Solution à examiner (échantillon)**

Cette préparation consiste à diluer 2 ml de la solution buvable dans une fiole de 100 ml avec la solution de dilution. Ensuite, 2 ml de cette solution ont été prélevés et complétés à 20 ml avec la solution de dilution, qui a été filtrée à travers un filtre seringue de porosité 0,45  $\mu\text{m}$ . Les différentes solutions préparées ont été versées dans des vials et placées dans un carrousel pour être soumises à une HPLC. Le tableau (6) illustre les conditions chromatographiques.

**Tableau 6** Condition opératoire de la chromatographie (Dosage de PA)

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Colonne</b>                | C18,250cm $\times$ 4,6mm, 5 $\mu\text{m}$ |
| <b>Longueur d'onde</b>        | 230nm                                     |
| <b>Débit</b>                  | 1ml/min                                   |
| <b>Volume d'injection</b>     | 20 $\mu\text{l}$                          |
| <b>Température de colonne</b> | 30C°                                      |
| <b>Temps d'analyse</b>        | 35 min                                    |

Les séquences d'injection pour chaque solution sont récapitulées dans le tableau 7.

**Tableau 7** Séquence d'injection pour chaque solution (dosage du PA).

| <b>Solution</b>         | <b>Nombre d'injection</b> |
|-------------------------|---------------------------|
| La solution de dilution | 1                         |
| Diluant                 | 1                         |
| Solution standard 1     | 5                         |
| Solution standard 2     | 2                         |
| Solution échantillon    | 2                         |

La conformité du système chromatographique a été évaluée en se basant sur le paramètre l'écart type relatif (RSD) qui indique la précision de la moyenne de résultat de la solution standard. Il doit être  $\leq 2,0 \%$ .

**La formule ci-dessous est utilisée pour déterminer le dosage du principe actif**

$$\mathbf{Tr} = \frac{\mathbf{Aech}}{\mathbf{Astd}} \times \mathbf{Cstd} \times \frac{\mathbf{1000}}{\mathbf{V}} \times \mathbf{T}$$

Dans laquelle :

**Tr:** teneur en mg du principe actif par ml d'échantillon

**Aech:** Air de pic du pic principe actif de la solution à examiner

**Astd :** Air de pic du pic principe actif de la solution témoin(a)

**Cstd:** concentration de la solution témoin (a)

**1000:** Dilution de la solution à examiner

**V:** Volume de la solution buvable (en ml)

**T:** Titre de WS utilisé exprimé en %

#### **3.3.2.2.6.2- Dosage des conservateurs**

La détermination du dosage des conservateurs parahydrobenzoate de méthyle et parahydrobenzoate de propyle a été réalisée par la chromatographie liquide à haute performance HPLC, couplée avec un détecteur. Des vials ont été remplis avec les solutions préparées puis placées dans le carrousel d'HPLC. Les Solutions préparées sont les suivants :

##### **A-Solution témoin**

Une quantité de 135 mg de Parahydroxybenzoate de méthyl et de Parahydroxybenzoate de propyle a été mélangé dans 100ml de la solution de la phase mobile qui sert comme un standard.

##### **B-Solution à examiner**

1 ml du produit a été prélevé et transféré dans une fiole jaugée de 10 ml et mélangé avec la phase mobile, la solution diluée est filtrée sur filtre de seringue de porosité 0,45 $\mu$ m. Les paramètres de HPLC sont illustrés dans le tableau (8)

**Tableau 8** Conditions chromatographiques du dosage des conservateurs.

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Colonne</b>            | C18,250×4,6mm,5µm                                  |
| <b>Débit</b>              | 1 ml/min   |
| <b>Longueur d'onde</b>    | 256 nm   |
| <b>Volume d'injection</b> | 20 µm  |
| <b>Phase mobile</b>       | Tampon acétate d'ammunium 5g/l//Méthanol (400/600) |
| <b>Temps d'analyse</b>    | 20 min   |

Les séquences d'injection pour chaque solution sont récapitulées dans le tableau 9

**Tableau 9** Les nombres d'injection pour chaque solution (dosage des conservateurs).

| Solution             | Nombre d'injection |
|----------------------|--------------------|
| Solution standard 1  | 5                  |
| Solution standard 2  | 2                  |
| Solution échantillon | 2                  |

Après le dosage des conservateurs par l'HPLC, Le calcul de la teneur en PHB Méthyle et le teneur en PHB propyle est réalisé comme suit suivant :

**-Teneur en PHB méthyle**

$$Tr = \frac{Aech}{Astd} \times Cstd \times \frac{10}{V} \times T$$

Avec

**Tr:** teneur en mg considérée de PHB méthyle par ml d'échantillon

**Aech:** Air de pic du pic considéré du PHB de méthyle dans la solution a examiné

**Astd :** Air de pic du pic considéré du PHB de méthyle dans la solution témoin

**Cstd:** concentration de la solution témoin (mg/ml)

**10** : Dilution de la solution à examiner

**V**: Volume de la solution buvable prélevé (en ml)

**T**: Titre de WS utilisé exprimé en %

**Teneur en PHB propyle**

$$\mathbf{Tr} = \frac{\mathbf{Aech}}{\mathbf{Astd}} \times \mathbf{Cstd} \times \frac{10}{\mathbf{V}} \times \mathbf{T}$$

Avec

**Tr**: teneur en mg considérée de PHB propyle par ml d'échantillon.

**Aech**: Air de pic du pic considéré du PHB de propyle dans la solution a examiné.

**Astd** : Air de pic du pic considéré du PHB de propyle dans la solution témoin.

**Cstd**: concentration de la solution témoin (mg/ml).

**10**: Dilution de la solution à examiner.

**V**: Volume de la solution buvable prélevé (en ml).

### **3.3.2.2.6.3- Substances apparentées dans la solution buvable( Impurtés)**

Les substances apparentées du principe actif présentes dans la solution buvable Cetirizine GL 10mg/ml ont été déterminées par l'HPLC. La solution témoin, la solution placebo, la solution effet gradient et la solution examinée ont été filtrés, puis introduites dans les vials et placées dans le carrousel d'HPLC. Les conditions chromatographiques ainsi que les systèmes de gradient de la phase mobile sont illustrées dans les tableaux 10 ,11 respectivement.

**Tableau 10** Conditions chromatographiques pour substances apparentées

|                               |                           |
|-------------------------------|---------------------------|
| <b>Colonne</b>                | C18,250 cm × 4,6mm ; 5 µm |
| <b>Longueur d'onde</b>        | 230 nm                    |
| <b>Débit</b>                  | 1ml/mn                    |
| <b>Volume d'injection</b>     | 20 µl                     |
| <b>Température de colonne</b> | 30 C°                     |
| <b>Temps d'analyse</b>        | 60 min                    |

**Tableau 11** Système de gradient de la phase mobile..

| <b>Intervalle (min)</b> | <b>Phase mobile A<br/>(pour cent v/v)</b> | <b>Phase mobile B<br/>(pour cent v/v)</b> | <b>Commentaire</b>   |
|-------------------------|---|---|----------------------|
| 0 – 50                  | 100 - 0                                   | 0 -100                                    | Gradient linéaire    |
| 50 - 53                 | 0   | 100                                       | Gradient isocratique |
| 53- 54                  | 0 -100                                    | 100 – 0                                   | Gradient linéaire    |
| 54 -60                  | 100                                       | 0   | Rééquilibrage        |

Les solutions utilisées pour préparer les solutions des substances apparentées sont les suivants ;

#### **A-Phase mobile**

Pour la préparation de la phase mobile A en mélangeant 17 volumes d'acétonitrile avec 83volume d'eau sachant que le pH a été ajusté à 1.5 avec l'acide phosphorique. Pour la phase mobile B, 35 ml d'acétonitrile a été mélangé avec 65 ml d'eau et le PH a été ajusté à 1.5 avec l'acide phosphorique.

#### **B-Solution à examiner (échantillon)**

Pour la préparation de la solution d'échantillon, 2 ml de la solution buvable a été dilué dans 100 ml de la phase mobile A. Cette dernière a été filtrée par un filtre de Porosité (0.45 µm).

#### **C-Solution standard 1**

Pour la préparation de solution standard 1 ,1 ml de la solution examiné a été mélangé avec 100 ml de la phase mobile A. Ensuite, 3 ml de la solution obtenue a été prélevé et les introduire dans une fiole de 10 ml et avec le même solvant.

**Solution standard 2**

Pour la préparation de la solution standard 2, 1 ml de la solution à examiner a été mélangé avec 100 ml de la phase mobile A. Ensuite, 2 ml de la solution obtenue a été prélevé et introduit dans une fiole de 10 ml et mélangé avec le même solvant.

Les séquences d’injection pour chaque solution sont récapitulées dans le tableau 12

**Tableau 12** Les nombres d’injection pour le dosage de substances apparentés

| <b>Solution</b>         | <b>Nombre d’injection</b> |
|-------------------------|---------------------------|
| Solution standard 1     | 6                         |
| Solution standard 2     | 2                         |
| Solution échantillon    | 2                         |
| Solution placebo        | 2                         |
| Solution effet gradient | 2                         |

Les critères d’acceptation dans la chromatographie (surface du pic principal du chromatogramme) obtenue avec la solution à examiner pour chaque impureté avec la solution standard 1 doivent être au maximum 0.3 pour cent

**Impuretés non spécifiées** : pour chaque impureté au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution standard 2 doit être égale à 0,2 %.

**Impuretés totales** : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution Standard 2 (1,0 %).

**Limite d’exclusion** : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution standard 2 (0,05 %).

**3.3.3- Contrôle qualité microbiologique du produit fini Cétirizine GL 10mg/ml**

L’objectif de ce contrôle est d’évaluer le niveau de contamination bactérienne et fongique du produit fini Cétirizine GL 10mg/ ml et de s’assurer de l’absence de tout type de contaminant

afin de garantir la stabilité de ce médicament pendant toute la durée de sa validation. Il vise également à vérifier sa conformité aux normes microbiologiques préconisées par la Pharmacopée Européenne. Le contrôle de la qualité microbiologique de Cétirizine GL 10 mg/ml (produit fini) est effectué au sein du service microbiologique des laboratoires GENERICLAB. Cette évaluation a été réalisée sur six échantillons du même lot. Ce contrôle consiste en la détermination des germes aérobies viables totaux, la recherche de levures et moisissures, ainsi que la recherche de micro-organismes spécifiques : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, et la recherche de germes pathogènes tels que *Salmonella*, ainsi que des entérobactéries.

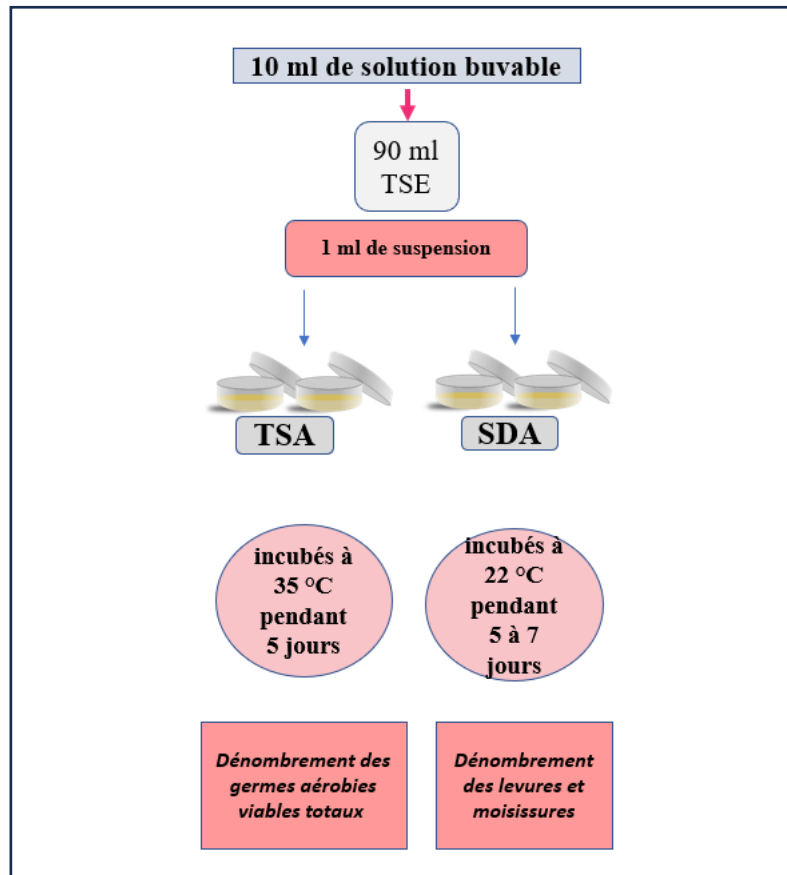
Pour réaliser ce test, 10 ml du produit fini Cétirizine GL, obtenus à partir de 6 flacons différents, ont été mélangés avec 90 ml d'eau peptonée. Le mélange obtenu a été bien homogénéisé pendant une minute à l'aide d'un vortex.

#### **3.3.3.1- Recherche des germes aérobies viables totaux (DGAT)**

La recherche des germes aérobies viables totaux (GAVT) consiste à évaluer la quantité de micro-organismes présents dans la Cétirizine GL 10 mg/ml et à vérifier que cette quantité est inférieure aux limites définies par les normes. Pour ce faire, 1 ml du mélange préparé précédemment a été ensemencé en profondeur dans deux boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre contenant le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA). Enfin, ces boîtes de Pétri ont été incubées à 35°C pendant 5 jours (avec une première lecture après 24 heures). Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées à l'aide d'un compteur de colonies.

#### **3.3.3.2- Dénombrement des levures et des moisissures totaux (DMLT)**

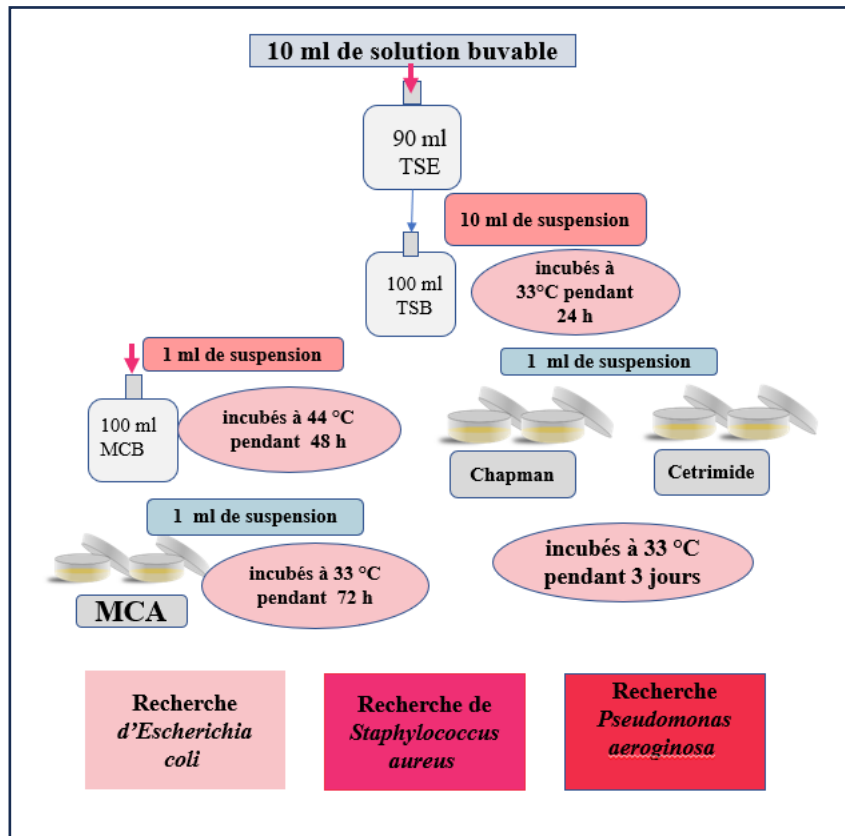
La recherche des levures et moisissures consiste à déterminer la présence de ces micro-organismes, qui peuvent contaminer la Cétirizine GL 10 mg/ml pendant la fabrication et altérer la qualité et la sécurité du produit. Pour réaliser ce test, 1 ml du mélange préparé précédemment a été transféré sur un milieu gélosé Sabouraud Dextrose Agar (SDA) dans deux boîtes de Pétri. Ensuite, l'incubation a été faite à 22 °C pendant 5 à 7 jours (avec une première lecture après 24 heures). Après la période d'incubation, les colonies ont été comptées à l'aide d'un compteur de colonies.



**Figure 14** Schéma récapitulatif de recherche DGAT et DMLT

### 3.3.3.3- Recherche des germes spécifiques

La recherche des germes spécifiques consiste à ajouter 10 ml du mélange préparé précédemment dans 90 ml de bouillon TSB. Ensuite, ce mélange a été incubé à 35 °C pendant 24 heures.



**Figure 15** Schéma récapitulatif de recherche des germes spécifiques

### 3.3.3.3.1- Recherche d'*Escherichia coli*

*Escherichia coli* est une bactérie généralement présente dans les intestins des humains et des animaux, où elle joue un rôle crucial dans la digestion. Toutefois, certaines souches pathogènes, peuvent provoquer des infections graves, entraînant des symptômes tels que des diarrhées sanglantes, des crampes abdominales sévères et même des insuffisances rénales dans les cas les plus graves. L'objectif de ce test est donc, d'évaluer la présence et la quantité de cette bactérie dans la Cétirizine GL 10 mg/ml. Pour ce faire, 1 ml de bouillon TSB a été introduit dans un flacon contenant 100 ml de bouillon MacConkey. Ce dernier a été ensuite incubé à 40-45 °C pendant 24 à 48 heures. À partir de cet échantillon de bouillon MacConkey, 1 ml a étéensemencé par la méthode des stries à l'aide d'une anse stérile sur une boîte de Pétri contenant de la gélose MacConkey (repiquage). La boîte a été incubée à 40-45 °C pendant 24 à 48 heures. La présence possible d'*Escherichia coli* est indiquée par la croissance de colonies rouges entourées d'un halo. La confirmation de la présence de ce germe a été effectuée par des tests d'identification.

### **3.3.3.2 Recherche de *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus* est un genre de bactéries gram-positives couramment présentes sur la peau, les muqueuses, et dans l'environnement. Parmi elles, certaines souches, comme *Staphylococcus aureus*, peuvent être pathogènes et causer diverses infections. Pour évaluer la présence de *Staphylococcus aureus* dans la Cétirizine GL 10 mg/ml, une procédure spécifique est mise en place. 1 ml du bouillon TSB a été repiqué sur des boîtes de Petri contenant préalablement le milieu gélosé Chapman (MSA, Mannitol Salt Agar). Les boîtes de Pétri ont été incubées à 33 °C pendant 72 heures. La présence possible de *Staphylococcus aureus* est indiquée par la croissance de colonies jaunes ou blanches entourées d'une zone jaune sur le milieu MSA. Ce test est crucial pour s'assurer que le produit fini est exempt de cette bactérie pathogène, garantissant ainsi la sécurité et l'innocuité de la Cétirizine GL 10 mg/ml pour les utilisateurs. La détection et la quantification de *Staphylococcus aureus* permettent de confirmer que les processus de fabrication et de stérilisation respectent les normes de qualité strictes et que le produit final ne présente aucun risque microbiologique pour la santé. La confirmation de la présence de ce germe a été effectuée par des tests d'identification.

### **3.3.3.3-Recherche de *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie gram-négative répandue dans divers environnements, présente un risque potentiel pour la sécurité des produits pharmaceutiques en raison de sa capacité à causer des infections. Pour évaluer la présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans la Cétirizine GL 10 mg/ml, 1ml du milieu TSB estensemencé sur le milieu gélosé Cétrimide et incubé à 33 °C pendant 72 heures. La présence de colonies jaunes à vertes indique la possible présence de *Pseudomonas aeruginosa*, confirmée ensuite par des tests d'identification. Ce processus de détection microbiologique est essentiel pour assurer la qualité et la sécurité du médicament en évitant toute contamination par cette bactérie potentiellement nocive. La confirmation de la présence de ce germe a été effectuée par des tests d'identification.

### **3.3.3.4- Recherche de *Salmonella***

Les *Salmonelles* représentent une famille de bactéries gram-négatives souvent retrouvées dans les intestins des humains, des animaux domestiques et sauvages, ainsi que dans divers environnements naturels. Leur présence dans ces milieux est souvent considérée comme normale, mais certaines souches peuvent entraîner des infections graves. Pour évaluer la présence de *Salmonella* dans la solution buvable Cétirizine GL 10mg/ml, un protocole rigoureux de tests microbiologiques est mis en œuvre. Tout d'abord, 0.1 ml du bouillon TSB

a été mélangés avec 10 ml du milieu liquide d'enrichissement *Rappaport Vassiliadis* puis incubés à une température de 35°C pendant 24 heures. Ensuite, 1 ml du mélange obtenu a été ensemencé sur le milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycholate (XLD, milieu sélectif pour les salmonelles). Les boîtes ont été incubées à une température de 35 °C pendant 24 à 48 heures. La présence de colonies rouge bien développées, avec ou sans un centre noir suggère une possible contamination par *Salmonella*.

Cependant, pour confirmer la présence de ce germe, des tests d'identification supplémentaires sont nécessaires. Enfin, le produit est considéré conforme si aucune colonie correspondant à la description n'est observée. La validité des résultats peut garantir la sécurité et la qualité de la solution buvable Cétirizine GL 10mg/ml en éliminant tout risque de contamination par *Salmonella*.

### **3.3.3.5- Recherche des *Entérobactéries***

Les *Entérobactéries* sont des bacilles gram-négatifs couramment présents dans le tube digestif, la cavité buccale, les voies aériennes supérieures, et sur les organes génitaux des animaux et des humains. Certaines de ces bactéries peuvent être pathogènes, causant diverses infections et maladies. Pour détecter la présence d'entérobactéries dans la solution buvable Cétirizine GL 10 mg/ml, un test microbiologique a été réalisé comme suit : Tout d'abord, 0.1 ml du bouillon TSB a été mélangés avec 10 ml du milieu liquide d'enrichissement Mossel spécifique aux entérobactéries et incubé à 25 °C pendant 2 à 5 heures . Après cette période, 1 ml de ce mélange a été ensemencé sur le milieu VRBG (*Violet Red Bile Glucose Agar*). Ensuite les boîtes de Pétri ont été incubées à 35 °C pendant 24 heures. La croissance de colonies sur le milieu VRBG indique la possible présence d'entérobactéries. Le produit est considéré conforme si aucune colonie caractéristique des entérobactéries n'est observée. La validité des résultats garantit la sécurité et la qualité de la solution buvable Cétirizine GL, en éliminant tout risque de contamination par ces bactéries potentiellement pathogènes. La confirmation de la présence de ce germe a été effectuée par des tests d'identification.

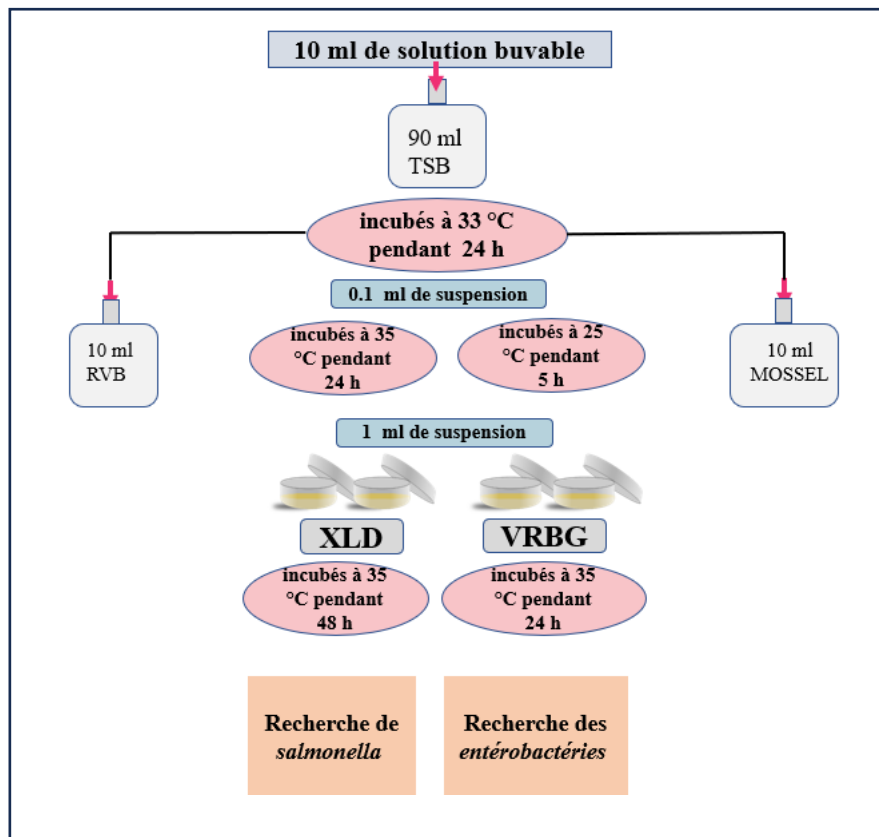


Figure 16 Schéma récapitulatif de recherche des germes pathogènes

# **Résultats et discussion**

## 4- Résultats et discussion

La présente étude porte sur le suivi de toutes les étapes de fabrication de Cétirizine GL 10 mg/ml ainsi que le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de ce médicament, dans le but de confirmer sa qualité aux normes de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Cette démarche vise à garantir la sécurité et l'efficacité de ce médicaments d'une part, mais aussi de maintenir la confiance des consommateurs et les professionnels de santé d'autre part.

### 4.1- Contrôle physico-chimique

#### 4.1.1- Contrôle physico-chimique du principe actif (Cétirizine dichlorhydrate)

La conformité des résultats du contrôle physico-chimique du Cétirizine dichlorhydrate est représentée dans les tableaux 13, 14, 15 selon les normes de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Ces résultats concernent les caractères organoleptiques tel que l'aspect, et des essais comme la solubilité ,pH ainsi que les différentes techniques d'identification.

##### 4.1.1.1- Aspect

L'étude de l'aspect a montré que la poudre du principe actif est caractérisée par une couleur blanche. De ce fait, l'aspect du principe actif est conforme à la norme (Tableau 13).

**Tableau 13** Aspect du Cétirizine dichlorhydrate GL10 mg/ml

| Test   | Lecture        | Norme   | Résultat |
|--------|----------------|---|----------|
| Aspect | Poudre blanche | Poudre blanche soit une poudre sensiblement blanche | Conforme |

##### 4.1.1.2- Solubilité

Les résultats indiquent que la Cétirizine dichlorhydrate est facilement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène. Donc ces résultats sont conformes (tableau 14).

**Tableau 14** Solubilité du principe actif

| Test       | Solvant               | Lecture                | Norme                  | Résultats |
|------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| Solubilité | Eau                   | Facilement soluble     | Facilement soluble     | Conforme  |
|            | Acétone               | Pratiquement insoluble | Pratiquement insoluble | Conforme  |
|            | Chlorure de méthylène | Pratiquement insoluble | Pratiquement insoluble | Conforme  |

**4.1.1.3- pH**

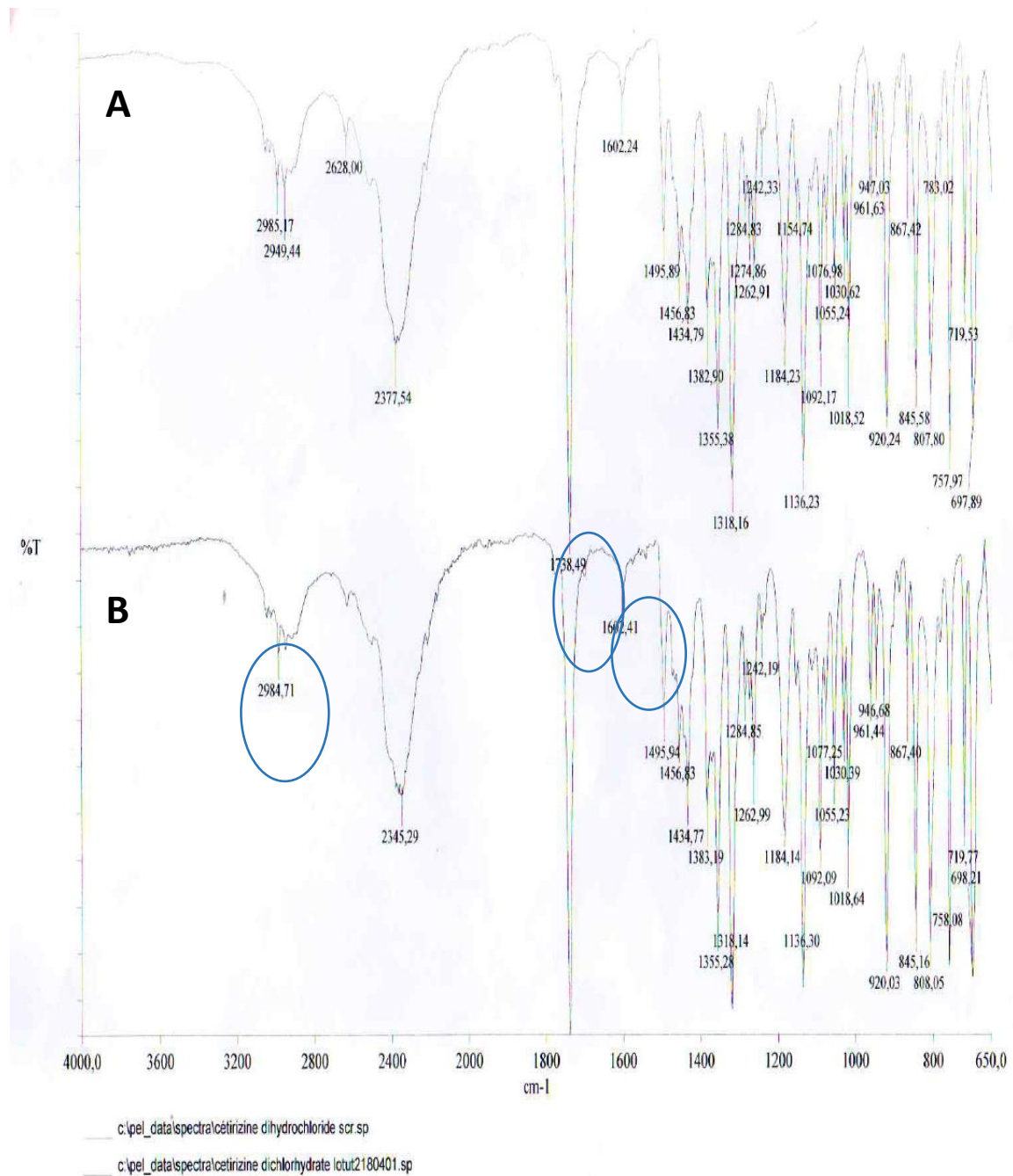
Les résultats obtenus ont montré que le pH de la Cétirizine dichlorhydrate se trouve dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition [1,2 à 1,8], ce qui indique la conformité des résultats (tableau 15).

**Tableau 15** pH du Principe actif

| Test | Lecture | Norme       | Résultat |
|------|---------|-------------|----------|
| pH   | 1,5     | [1,2 à 1,8] | Conforme |

**4.1.1.4- Identification par spectromètre d'absorption dans l'infrarouge**

Les résultats de l'identification par spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge (figure 17 A), ont montré un spectre qui illustre des bandes d'absorption identique à celles de la substance chimique de référence (SCR) (figure 17 B).



**Figure 17** Spectre Infrarouge du SCR A. différents futs ; B. Spectres infrarouges du Cetirizine dichlorhydrate

Les principaux groupements fonctionnels des bandes caractéristiques du principe actif sont représentés dans le tableau 16.

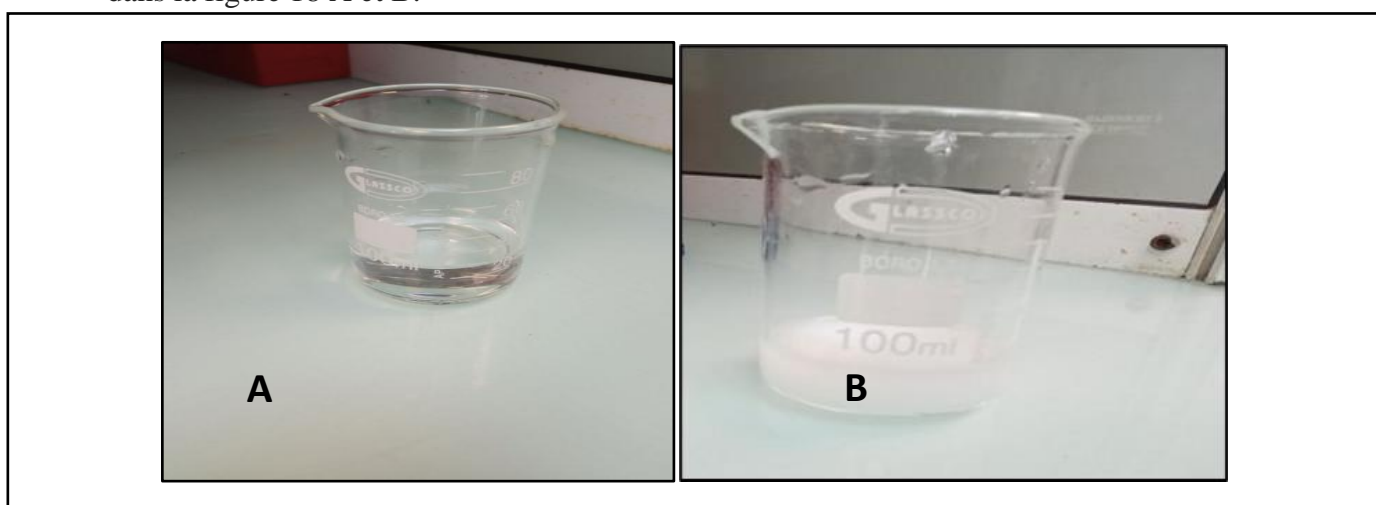
**Tableau 16** Bandes d'absorption du principe actif

| Bande   | Liaisons | Fonction         |
|---------|----------|------------------|
| 2984,71 | C-H      | Alcane           |
| 1738,49 | -C=O     | Ester            |
| 1602,41 | C=C      | Cycle aromatique |

L'analyse du spectre IR de la cétirizine dichlorhydrate a révélé plusieurs bandes d'absorption caractéristiques, fournissant des informations précieuses sur sa structure moléculaire. La bande à 2984,71  $\text{cm}^{-1}$  correspond aux vibrations des liaisons C-H, indiquant la présence de groupes alkyles typiques des alcanes. La bande à 1738,49  $\text{cm}^{-1}$  est attribuée à la vibration de la double liaison C=O, suggérant la présence potentielle de groupes esters dans la molécule. Enfin, la bande à 1602,41  $\text{cm}^{-1}$  pourrait être associée à une liaison C=C dans un cycle aromatique, caractéristique des composés aromatiques comme le benzène. En combinant ces informations, on peut conclure que la cétirizine dichlorhydrate contient des groupes fonctionnels typiques des alcanes, des esters et des cycles aromatiques, confirmant son identification avec la substance chimique de référence correspondante, ce qui indique sa conformité par rapport aux normes de la PE 9<sup>ème</sup> édition. Par ailleurs, pour confirmer définitivement la structure de la cétirizine dichlorhydrate, une analyse plus approfondie utilisant d'autres techniques analytiques, telles que la RMN et la chromatographie, pourrait être nécessaire.

#### 4.1.1.5- Identification des chlorures dans la Cétirizine dichlorhydrate

Le résultat de l'identification des chlorures dans la Cétirizine dichlorhydrate est illustré dans la figure 18 A et B.



**Figure 18** Identification des chlorures : A, solution de cétirizine dichlorhydrate ;  
B, précipité de chlorure d'argent

L'identification des chlorures dans la cétirizine dichlorhydrate est une étape cruciale dans le contrôle qualité des médicaments. Les chlorures, présents sous forme d'ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), ne sont pas directement détectables par leur couleur dans une solution aqueuse. Cependant, le résultat obtenu après l'ajout de la solution de nitrate d'argent ( $\text{AgNO}_3$ ) provoque un précipité qui se forme par une réaction entre les ions chlorures et les ions argent, formant du chlorure d'argent ( $\text{AgCl}$ ), ce qui donne un précipité de couleur blanc caillebotté. L'apparition de ce précipité, qui se noircit après l'exposition à la lumière, confirme la présence de chlorures dans la cétirizine dichlorhydrate. Ce résultat assure la conformité du principe actif aux normes réglementaires de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Les résultats sont illustrés dans le tableau 17.

**Tableau 17** Identification des chlorures dans la Cetirizine dichlorhydrate.

| Test                                 | Lecture                                    | Norme                                      | Résultat  |
|--------------------------------------|--|--|-----------|
| <b>Identification des chlorures.</b> | Un précipité de couleur blanc caillebotté. | Un précipité de couleur blanc caillebotté. | Conforme. |

#### 4.1.2- Contrôle physico-chimique du produit fini

Le contrôle physico-chimique du produit fini inclut l'évaluation de son aspect visuel pour détecter toute anomalie, la mesure du pH de la solution pour garantir sa compatibilité et sa stabilité, ainsi que d'autres tests tels que ; l'uniformité de la dose pour garantir une distribution homogène du principe actif, et le dosage par HPLC pour assurer la précision et l'exactitude de la concentration de composants actifs de ce médicament.

##### 4.1.2.1- Aspect

Les résultats de l'aspect du produit fini Cetirizine GL 10 mg/ml, ainsi que les normes correspondantes sont présentées dans le tableau 18 et la figure 19.

**Tableau 18** Evaluation de l'aspect de Cétirizine GL 10 mg/ml

| Test          | Lecture             | Norme               | Résultat |
|---------------|---------------------|---------------------|----------|
| <b>Aspect</b> | Limpide et incolore | Limpide et incolore | Conforme |



**Figure 19** Aspect du produit fini

#### 4.1.2.2- pH

Les résultats obtenus ont montré que le pH du produit fini Cetirizine GL 0 mg/ml se situe dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition [4.0 à 5.5], ce qui indique la conformité des résultats (tableau 19).

**Tableau 19** pH du Cetirizine GL10mg/ml.

| Test | Lecture | Norme     | Résultat |
|------|---------|-----------|----------|
| pH   | 4,92    | 4,0 à 5,5 | Conforme |

#### 4.1.2.3- Densité

La densité du produit fini Cetirizine GL 10 mg/ml est de 1.05, cette valeur se situe dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition, confirmant ainsi la conformité du produit et l'uniformité de sa densité (tableau 20).

**Tableau 20** Densité du Cetirizine GL10mg/ml

| Test    | Lecture | Norme       | Résultat |
|---------|---------|-------------|----------|
| Densité | 1,05    | 1,00 à 1,10 | Conforme |

#### 4.1.2.4- Uniformité de la dose

Les résultats de l'uniformité de la dose ont révélé que les volumes prélevés de Cétirizine GL 10 mg/ml sont quasiment identiques pour tous les échantillons du même lot testé (Tableau 21). Par conséquent, ce test est conforme aux normes énoncées dans la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition (Tableau 22).

**Tableau 21** Résultat de l'uniformité de dose de 20 volumes de solution buvable

| Numéro de prélèvement | Volume (ml) |
|-----------------------|-------------|
| 1                     | 1,071       |
| 2                     | 1,070       |
| 3                     | 1,071       |
| 4                     | 1,068       |
| 5                     | 1,081       |
| 6                     | 1,079       |
| 7                     | 1,078       |
| 8                     | 1,074       |
| 9                     | 1,074       |
| 10                    | 1,073       |
| 11                    | 1,069       |
| 12                    | 1,074       |
| 13                    | 1,073       |
| 14                    | 1,076       |
| 15                    | 1,071       |
| 16                    | 1,074       |
| 17                    | 1,075       |
| 18                    | 1,087       |
| 19                    | 1,078       |
| 20                    | 1,082       |

**Tableau 22** Normes de l'uniformité de dose de solution buvable.

| Test                  | Lecture       | Norme  | Résultat |
|-----------------------|---------------|--|----------|
| Uniformité de la dose | Moyenne=1,074 | 2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 10% | Conforme |

#### 4.1.2.5- Dosage

##### 4.1.2.5.1-Dosage du principe actif «Cétirizine dichlorhydrate»

Le dosage de la Cétirizine dichlorhydrate a été élaboré par HPLC pour confirmer la qualité et la quantité de celui-ci dans le produit fini Cétirizine dichlorhydrate. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 23.

**Tableau 23** Identification par HPLC

| <b>Solution</b>    | <b>Numéro d'injection</b> | <b>Temps de rétention</b> | <b>Air de pic</b> |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Standard 1</b>  | 1                         | 16,025                    | 745256            |
|                    | 2                         | 15,995                    | 744056            |
|                    | 3                         | 15,987                    | 742143            |
|                    | 4                         | 15,980                    | 738449            |
|                    | 5                         | 15,979                    | 737259            |
| <b>Standard 2</b>  | 1                         | 15,997                    | 759878            |
|                    | 2                         | 15,994                    | 761588            |
| <b>Echantillon</b> | 1                         | 15,979                    | 712132            |
|                    | 2                         | 15,995                    | 714469            |

Les chromatogrammes du dosage de la cétirizine dichlorhydrate par HPLC (Figure 22) ont révélé une similitude entre le pic de la solution standard 1 et 2 (Figure 20, 21). Par ailleurs, le résultat du dosage de la cétirizine dichlorhydrate est de 96,06 %, une valeur qui confirme sa conformité aux normes (90,0 à 110,0 %) selon les exigences de la Pharmacopée Européenne 9ème édition (Tableau 24).

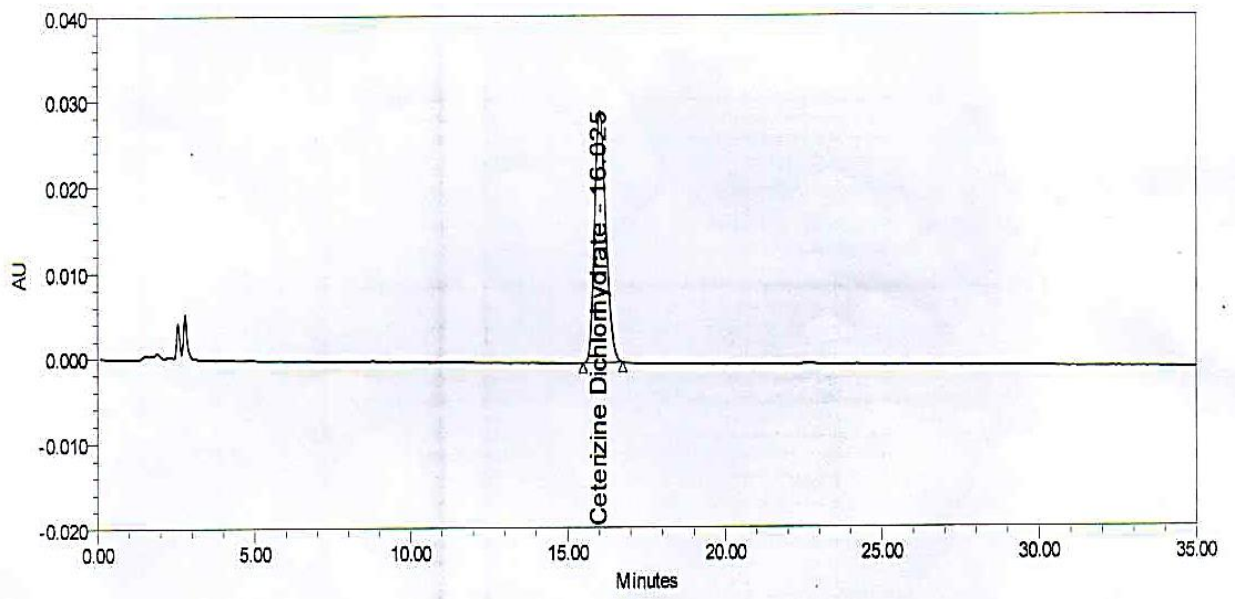


Figure 20 Chromatogramme du standard 1 détecté à 230 nm.

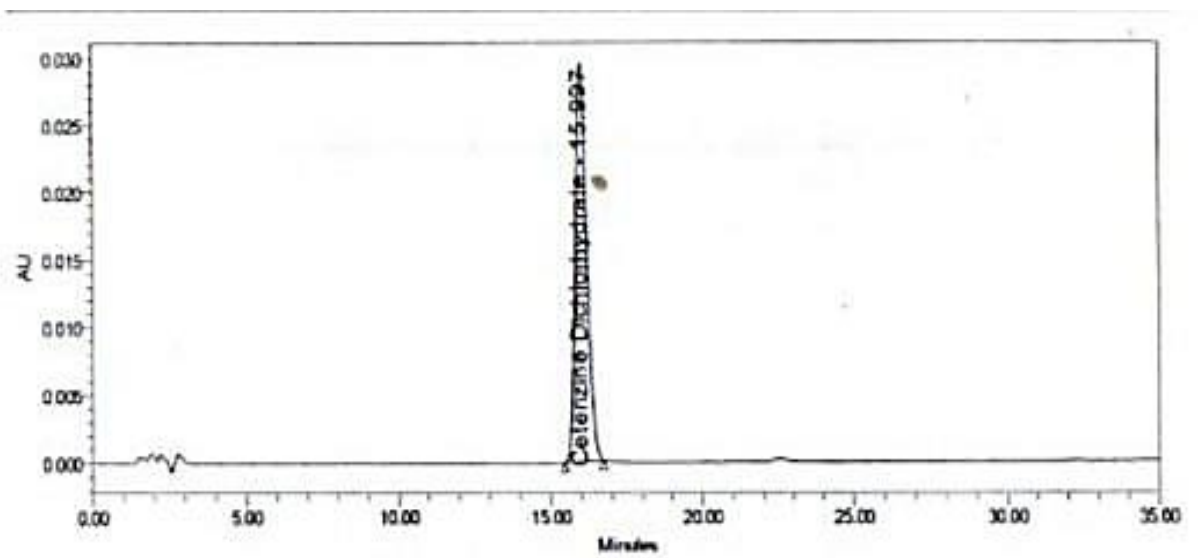
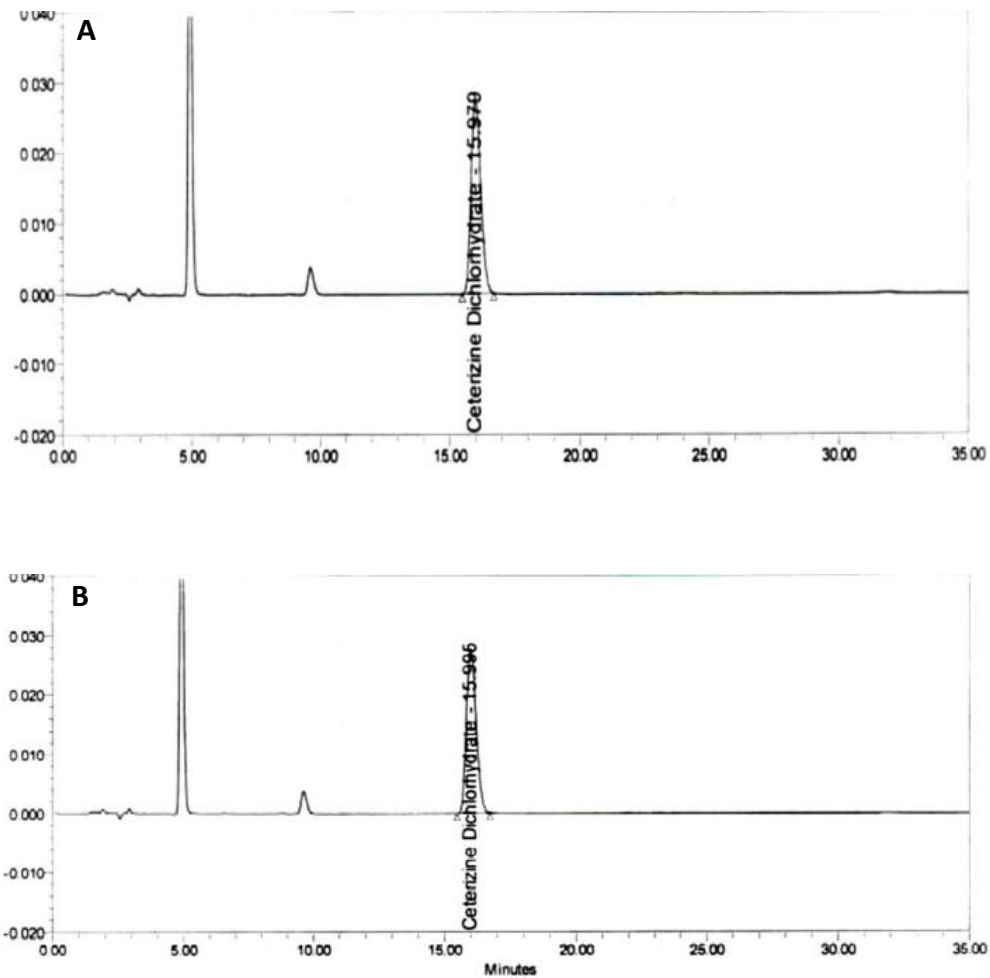


Figure 21 Chromatogramme du standard 2 détecté à 230 nm.



**Figure 22** Chromatogramme de l’essai de la Cétirizine dichlorhydrate: **A**, 1<sup>er</sup> injection ; **B**, 2<sup>ème</sup> injection.

**Tableau 24** Moyenne du dosage

| Test                  | Lecture | Norme        | Résultat |
|-----------------------|---------|--------------|----------|
| Moyenne du dosage (%) | 96,06   | 90,0 à 110,0 | Conforme |

#### 4.1.2.5.2- Identification et dosage des conservateurs par HPLC

L’identification et le dosage des conservateurs dans le produit fini Cétirizine GL 10 mg/ml ont été réalisés par HPLC. Les résultats et les chromatogrammes obtenus sont illustrés dans les tableaux (25 à 28) et les figures (23 à 25).

**Tableau 25** Dosage du conservateur PHB méthyle (nipagine)

| <b>Solution</b>    | <b>Numéro d'injection</b> | <b>Temps de rétention</b> | <b>Air du pic</b> |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Standard 1</b>  | 1                         | 4,785                     | 15642354          |
|                    | 2                         | 4,783                     | 15787792          |
|                    | 3                         | 4,778                     | 15686327          |
|                    | 4                         | 4,777                     | 15766885          |
|                    | 5                         | 4,778                     | 15741224          |
| <b>Standard 2</b>  | 1                         | 4,777                     | 15716392          |
|                    | 2                         | 4,774                     | 15736833          |
| <b>Echantillon</b> | 1                         | 4,786                     | 15297706          |
|                    | 2                         | 4,779                     | 15395814          |

**Tableau 26** Moyenne du dosage de PHB méthyle

| <b>Test</b>                                 | <b>Lecture</b> | <b>Norme</b> | <b>Résultat</b> |
|---|----------------|--------------|-----------------|
| <b>Moyenne de dosage de PHB méthyle (%)</b> | 97,5           | 99,0 à 110,0 | Conforme        |

**Tableau 27** Dosage du PHB propyle (Nipazol)

| <b>Solution</b>    | <b>Numéro d'injection</b> | <b>Temps de rétention</b> | <b>Air du pic</b> |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Standard 1</b>  | 1                         | 8,841                     | 1497308           |
|                    | 2                         | 8,832                     | 1511300           |
|                    | 3                         | 8,821                     | 1501947           |
|                    | 4                         | 8,818                     | 1509933           |
|                    | 5                         | 8,820                     | 1507136           |
| <b>Standard 2</b>  | 1                         | 8,818                     | 1503530           |
|                    | 2                         | 8,814                     | 1505121           |
| <b>Echantillon</b> | 1                         | 8,845                     | 1459804           |
|                    | 2                         | 8,825                     | 1469285           |

Tableau 28 Moyenne du dosage de PHB propyle

| Test                                  | Lecture | Norme        | Résultat |
|---------------------------------------|---------|--------------|----------|
| Moyenne de dosage de PHB propyle en % | 97,1    | 99,0 à 110,0 | Conforme |

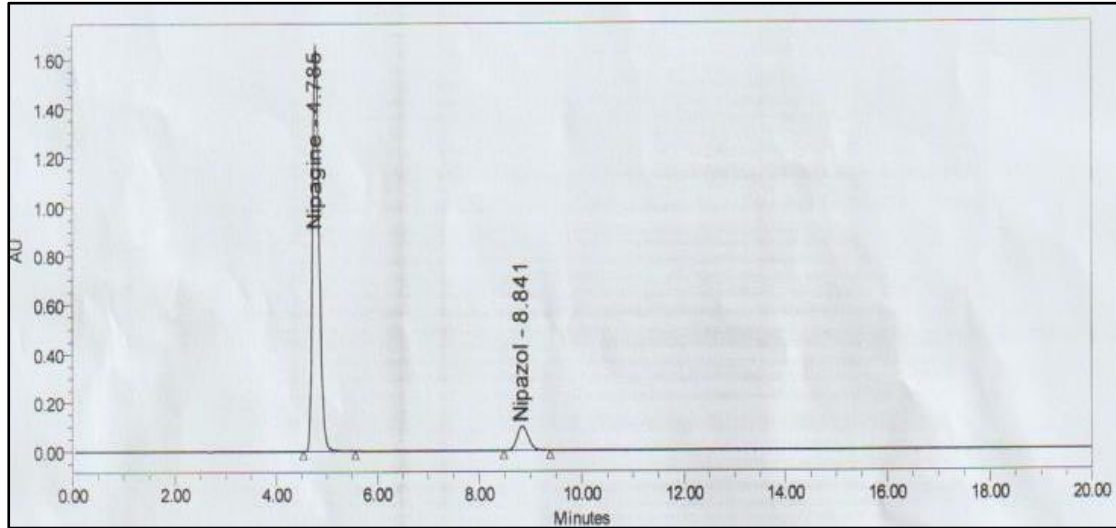


Figure 23 Chromatogrammes du standard 1 du conservateur détecté à 256 nm.

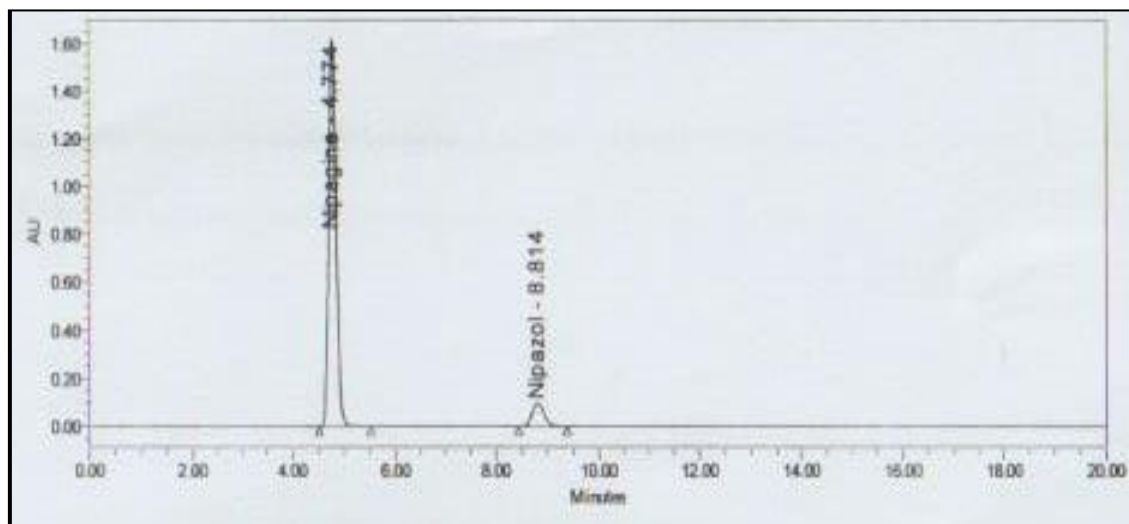
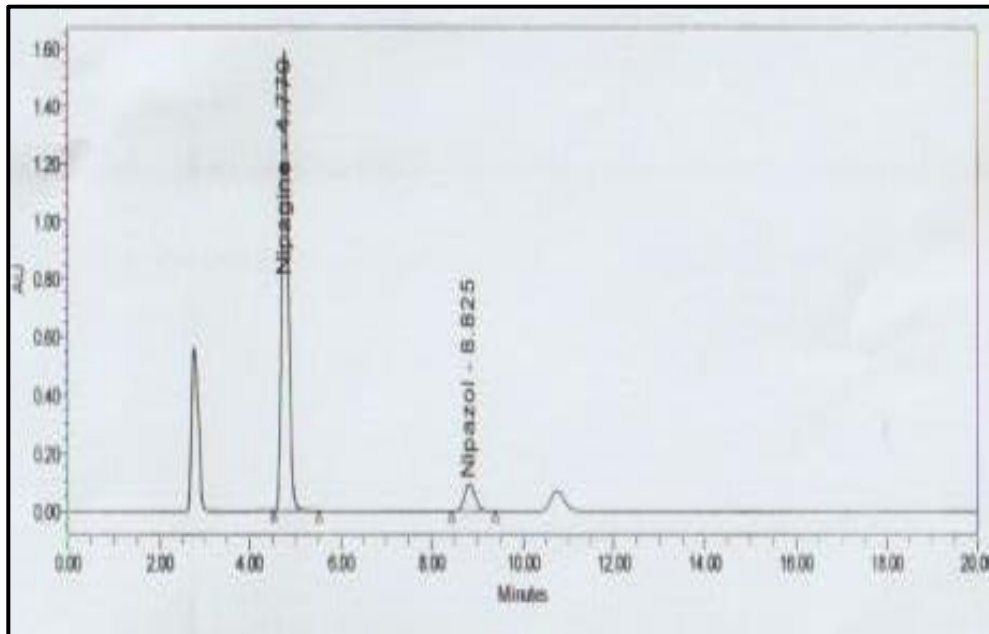


Figure 24 Chromatogrammes du standard 2 du conservateur détecté à 256 nm.



**Figure 25** Chromatogrammes du l’essai du conservateur détectés à 256 nm.

Ces chromatogrammes et tableaux révèlent que les pics de temps de rétention correspondent exactement à ceux du standard de référence pour le PHB de méthyle (nipagine) et le PHB de propyle (nipazol). De plus, les résultats du dosage des conservateurs par HPLC sont de 97,5 % pour le nipagine et de 97,1 % pour le nipazol. Ces valeurs confirment la conformité du produit testé aux exigences de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**4.1.2.5.3- Substance apparentées (Impurétés)**

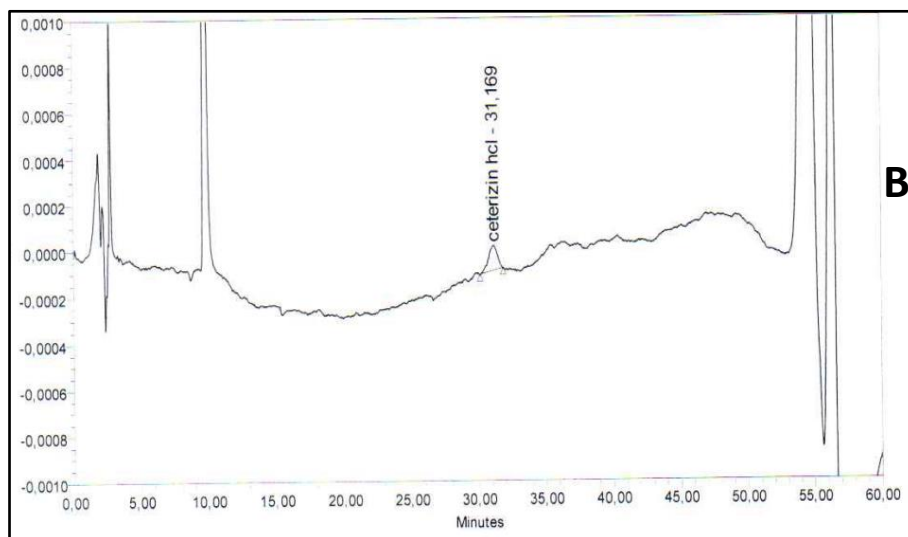
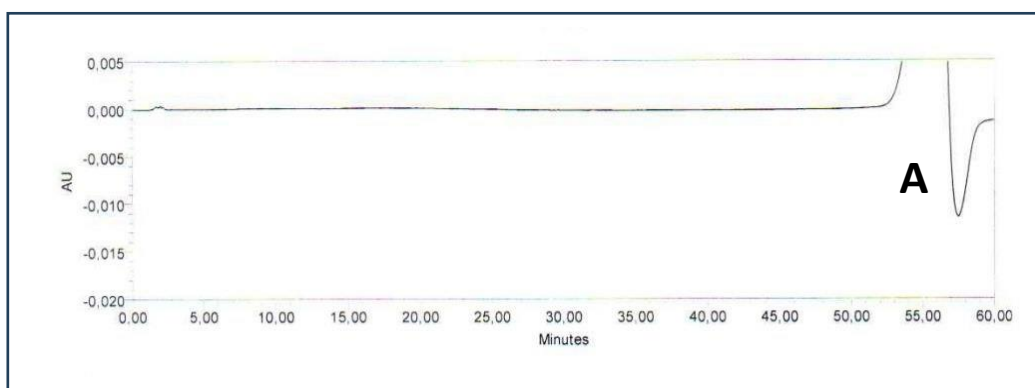
Les résultats du dosage des substances apparentées de Cetirizine GL10mg/ml sont indiqués dans le tableau 29.

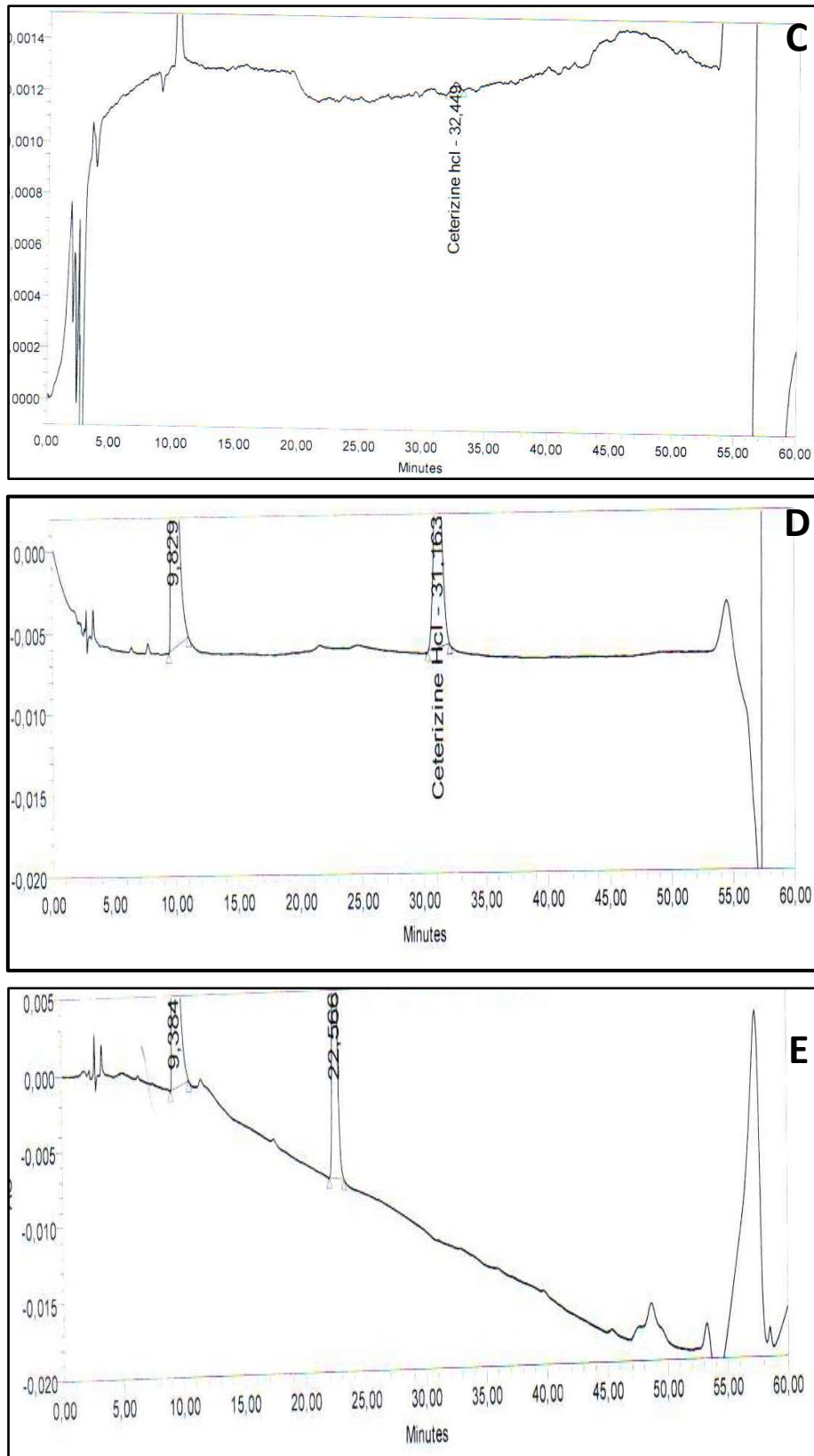
**Tableau 29** Dosage des substances apparentées de Cétirizine GI 10mg/ml

| Test                   | Lecture  | Norme   | Conformité |
|------------------------|--|---|------------|
| Substances apparentées | RSD : 0.2%   | ≤2%   | Conforme   |
|                        | T <sub>R</sub> de Cétirizine HCL : 31,163 min      | Identique ou proche du temps de rétention du standard (31,095min) |            |
|                        | % de l’impureté : aucune impureté n’a été détectée | Chaque impureté ≤ 0,3%<br>Total des impuretés ≤ 1%                |            |

Selon les données du tableau 29, le RSD est de 0,2 %, ce qui se situe en dessous de la limite de 2 %. Ce résultat confirme la conformité du système HPLC. De plus, le temps

de rétention de la solution Cétirizine GL 10 mg/ml est de 31,163 min (Figure 26C), tandis que celui de la solution standard est de 31,095 min (Figure 26B). Les deux valeurs sont proches, cela confirme l'identité du principe actif (Cétirizine dichlorhydrate). L'absence de détection d'impuretés inconnues dans le chromatogramme indique qu'il n'y a pas eu de dégradation du principe actif. Les pics du chromatogramme du principe actif présents dans les chromatogrammes d'effet gradient (Figure 26A) et de placebo (Figure 26D) sont négligés, car leur présence n'affecte pas la qualité du médicament. Ainsi, la Cétirizine GL 10 mg/ml est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.





**Figure 26** Chromatogrammes du dosage des substances apparentées de Ceterizine 10 mg/ml. **A**, la solution effet gradient ; **B**, Solution standard 1 **C**, solution standard 2 **D**; Solution essai **E**, Solution de placebo

Les résultats obtenus concernant le contrôle physico-chimique démontrent la qualité satisfaisante du principe actif Cétirizine dichlorhydrate. De plus, l'absence totale d'impuretés dans le produit fini confirme la pureté et la qualité du Cétirizine GL 10 mg/ml selon les normes de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Cette observation souligne l'efficacité des procédures de fabrication et de contrôle de qualité mises en place, garantissant un produit final conforme et de haute qualité. Ces résultats renforcent la confiance dans l'usage clinique de la Cétirizine GL 10 mg/ml, offrant ainsi une assurance supplémentaire quant à sa sécurité et à son efficacité pour le traitement des patients.

#### **4.2- Contrôle microbiologique du produit fini**

La lecture des résultats du contrôle microbiologique de Cetirizine GL 10 mg/ ml concernant le dénombrement des germes aérobies viables totaux, des levures et des moisissures a été effectuée par un compteur des colonies, alors que la lecture des résultats de la recherche des germes spécifique a été effectuée par observation à l'œil nu. Les résultats de l'analyse microbiologique du produit fini **Cétirizine GL 10 mg/ml** solution buvable présentés ci-dessous, permettent de vérifier sa conformité. La stérilité du produit traduite par l'absence de contamination microbiologique signifie qu'il est conforme et de bonne qualité hygiénique.

##### **4.2.1-Recherche des germes aérobies viables totaux, levures et moisissures**

La recherche des germes aérobies viable totaux, levures et moisissures effectuée par le dénombrement sur les milieux TSA et SDA, sont illustrés dans le tableau 30. Les résultats obtenus sont exprimés en unité formant colonie par ml de Cetirizine GL 10 mg/ ml (UFC/g).

L'analyse des résultats a montré l'absence totale de germes aérobies viables totaux, de levures et de moisissures (figure 27). De ce fait, les résultats sont conformes aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**Tableau 30** Résultat de DGAVT et DMLT

| Test                                 | Réf   | Normes  | Résultats | Conformité |
|--------------------------------------|---|---------|-----------|------------|
| <b>Germes aérobie viable totaux</b>  | Pharmacopée Européenne 9 <sup>ème</sup> édition | absence | absence   | Conforme   |
| <b>Levures et moisissures totaux</b> |   | absence | absence   |            |



**Figures 27** Résultats de DGAVT et DMLT

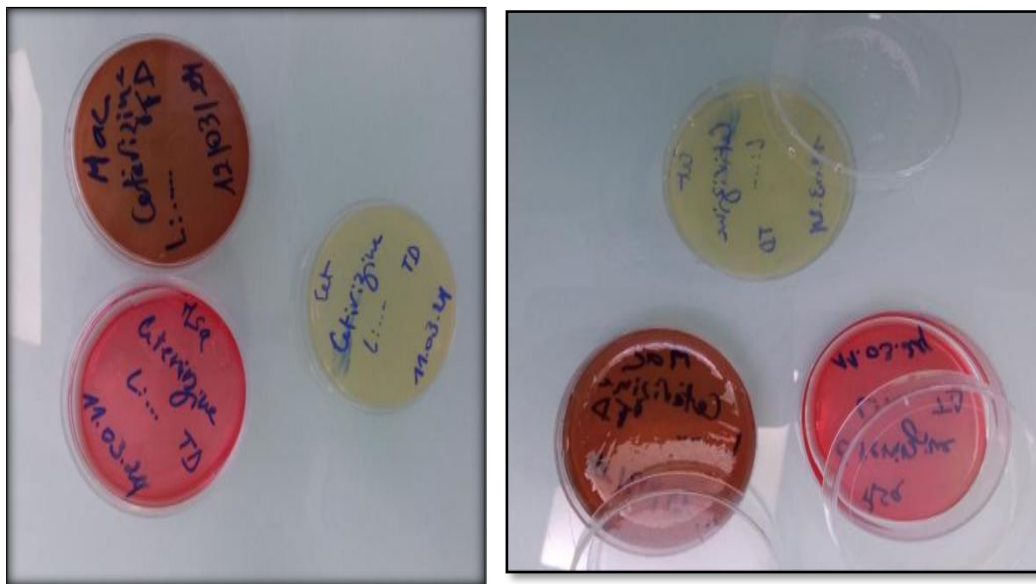
**4.2.2-Recherche des micro-organismes spécifiques *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa***

La recherche des micro-organismes spécifiques *E. coli*, *Staphylococcus*, et *Pseudomonas aeruginosa* repiqués sur les milieux gélosés appropriés (Mac Conkey, mannitol, et cétrimide) est présentée dans le tableau 31.

**Tableau 31** Recherche d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*

| Test  | Réf   | Normes  | Résultats | Conformité |
|---|---|---------|-----------|------------|
| Recherche d' <i>Escherichia coli</i>        | Pharmacopée Européenne 9 <sup>ème</sup> édition | Absence | Absence   | Conforme   |
| Recherche des <i>Staphylococcus</i>         |   | Absence | Absence   |            |
| Recherche des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |   | Absence | Absence   |            |

Les résultats obtenus ont montré une absence totale de germes spécifiques recherchés (*E. coli*, *Staphylococcus* et *Pseudomonas aeruginosa*) dans le produit Cétirizine GL 10mg/ml (Figure 28). Ces résultats répondent aux normes exigées par la PE 9<sup>ème</sup> édition.



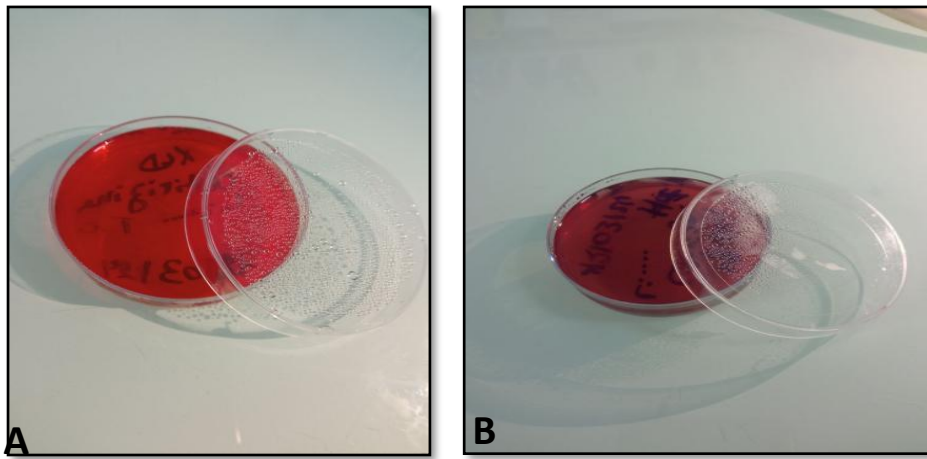
**Figures 28** Recherche des germes spécifiques (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*)

#### 4.2.3-Recherche des germes pathogènes : *Salmonelles* et *Entérobactéries*

La recherche des germes pathogènes, notamment *Salmonella* et *Entérobactéries*, réalisée sur les milieux XLD et bouillon Mossel, est présentée dans le tableau 32 et la figure 29.

**Tableau 32** Recherche des germes pathogènes

| Test                                | Réf   | Normes  | Résultats | Conformité |
|-------------------------------------|---|---------|-----------|------------|
| Recherche des <i>Entérobactérie</i> | Pharmacopée Européenne 9 <sup>ème</sup> édition | Absence | Absence   | Conforme   |
| Recherche des <i>Salmonelles</i>    |   | Absence | Absence   |            |



**Figure 29** Recherche des germes pathogènes : **A**, Selmonella ; **B**, Entérobactéries

Sur la base des résultats obtenus, le test microbiologique montre une absence totale de tous les germes : aérobies viables totaux, levures et moisissures, germes spécifiques et pathogènes. Cela nous permet de conclure que la solution buvable Cétirizine GL 10 mg/ml est de très bonne qualité microbiologique et conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Cette conformité est attribuable à plusieurs facteurs : l'efficacité des procédures de désinfection du matériel et des locaux, l'absence de contamination lors de la fabrication et du prélèvement d'échantillons, la pureté des matières premières utilisées, et le respect strict des bonnes pratiques d'hygiène. En résumé, la combinaison de ces pratiques rigoureuses a permis d'obtenir une solution buvable de Cétirizine GL 10 mg/ml de haute qualité microbiologique, conforme aux standards de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition, assurant ainsi la sécurité et l'efficacité du produit pour les utilisateurs.

# **Conclusion**

## **5- Conclusion**

Dans cette étude, nous avons réalisé un contrôle physico-chimique et microbiologique d'un antihistaminique sous forme de solution buvable, à savoir la Cétirizine GL 10 mg/ml, fabriquée par le laboratoire pharmaceutique Genericlub. L'objectif principal est de vérifier la conformité de toutes les substances, depuis le principe actif jusqu'au produit fini, aux normes de la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

Le contrôle qualité physico-chimique du principe actif concerne plusieurs paramètres, tels que l'aspect, la solubilité, le pH, l'identification par spectrométrie d'absorption infrarouge et la présence de chlorures. De même, le contrôle qualité physico-chimique du produit fini comprend divers paramètres essentiels, notamment l'aspect, la couleur, le pH, la densité, le dosage par chromatographie HPLC, ainsi que l'identification et le dosage des conservateurs utilisés (PHB de méthyle et PHB de propyle). De plus, le contrôle microbiologique du produit fini inclut la recherche des germes aérobies viables totaux, des levures et moisissures, ainsi que des micro-organismes spécifiques tels qu'*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, ainsi que d'autres agents potentiellement pathogènes. Les résultats obtenus sont en parfaite conformité avec les normes internationales définies par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition, démontrant ainsi une bonne qualité du produit tant sur le plan physico-chimique et microbiologique. Cette approche dans le contrôle qualité témoigne de l'engagement envers la sécurité et la qualité du médicament, renforçant ainsi sa fiabilité et sa confiance auprès des patients et des professionnels de la santé.

Dans cette perspective, Genericlub maintient son engagement inébranlable envers la santé et le bien-être des patients en proposant un médicament pharmaceutique réputé pour sa fiabilité et sa qualité irréprochable. En conclusion, la Cétirizine GL 10 mg demeure un choix fiable et de confiance pour le traitement des allergies et des symptômes associés.

# Résumés

## Résumé

Le présent travail a pour objectif d'évaluer le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la solution buvable **Cetirizine GL 10 mg/ml**, un antihistaminique. L'objectif principal est de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ce médicament.

Plusieurs paramètres ont été testés afin d'assurer une meilleure qualité physico-chimique du produit fini et de son principe actif. Ces paramètres concernent l'aspect du médicament, sa solubilité, ainsi que les tests d'identification par HPLC (chromatographie liquide à haute performance) et spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. Les résultats obtenus ont montré que Cetirizine GL 10 mg/ml présente une bonne qualité physico-chimique, confirmant ainsi la fiabilité et la conformité de ce médicament.

Le contrôle microbiologique du produit fini a été réalisé sur plusieurs germes, à savoir ; les germes aérobies viables totaux, les levures et moisissures, ainsi que les micro-organismes spécifiques (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) et les germes pathogènes pouvant altérer la qualité du médicament. Les résultats obtenus ont confirmé que le produit fini présente une absence totale de ces germes. Par conséquent, ce médicament joue un rôle crucial dans la garantie de la sécurité des médicaments et la prévention des risques d'infection chez les patients.

**Mots clés :** Cetirizine GL 10 mg/ml, Principe actif, antihistaminique, Contrôle qualité physicochimique et microbiologique, Pharmacopée Européenne.

## Abstract

The objective of this study is to evaluate the physicochemical and microbiological quality control of Cetirizine GL 10 mg/ml oral solution, an antihistamine. The primary goal is to ensure the quality, efficacy, and safety of this medication.

Several parameters were tested to ensure the highest physicochemical quality of the finished product and its active ingredient. These parameters include the appearance of the medication, its solubility, as well as identification tests using HPLC (high-performance liquid chromatography) and infrared absorption spectrophotometry. The results showed that Cetirizine GL 10 mg/ml has good physicochemical quality, confirming the reliability and compliance of this medication.

The microbiological control of the finished product was conducted on several germs, including total viable aerobic germs, yeasts and molds, as well as specific microorganisms (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), and pathogenic germs that could affect the quality of the medication. The results confirmed that the finished product is completely free of these germs. Consequently, this medication is crucial in ensuring the safety of pharmaceuticals and preventing infection risks in patients.

**Keywords:** Cetirizine GL 10 mg/ml, Active ingredient, Antihistamine, Physicochemical and microbiological quality control, European Pharmacopoeia.

## ملخص

يهدف هذا العمل إلى تقييم مراقبة الجودة الفيزيائية-الكيميائية والميكروبيولوجية لمحلول سيتيريزين 10 ملغ/مل الفموي، وهو مضاد للهستامين. الهدف الرئيسي هو ضمان جودة وفعالية وسلامة هذا الدواء.

تم اختبار العديد من المعايير لضمان أفضل جودة فيزيائية-كيميائية للمنتج النهائي ومكونه الفعال. تشمل هذه المعايير مظهر الدواء، قابليته للذوبان، بالإضافة إلى اختبارات التعرف باستخدام قياس الطيف في الأشعة تحت الحمراء (Infra-rouge) والكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)، أظهرت النتائج أن سيتيريزين يتمتع بجودة فيزيائية-كيميائية جيدة، مما يؤكد على موثوقية وامتنال هذا الدواء.

تم إجراء الفحص الميكروبيولوجي للمنتج النهائي على عدة جراثيم، وهي؛ الجراثيم الهوائية (les germes aérobies viables totaux)، الخمائر العفن (les levures et moisissures)، بالإضافة إلى الكائنات الحية الدقيقة المحددة (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) والجراثيم الممرضة (*Salmonella*, *Entérobactéries*) التي قد تؤثر على جودة الدواء. أكدت النتائج أن المنتج النهائي خالٍ تماماً من هذه الجراثيم. وبالتالي، يلعب هذا الدواء دوراً حاسماً في ضمان سلامة الأدوية والوقاية من مخاطر العدوى لدى المرضى.

الكلمات المفتاحية: سيتيريزين 10 ملغ/مل، المكون الفعال، مضاد للهستامين، مراقبة الجودة الفيزيائية-الكيميائية والميكروبيولوجية.

# **Références bibliographiques**

## *Références bibliographiques*

**Abelli, C. Andriollo, O. Machuron, L. Videau, J.Y. Vennat, B. Pouget, M.P. (2001).** Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques.

**Aïache, J.M, Beyssac. E, Cardot. J M, Hoffart. V, Renoux. R. (2008).** « Initiation à la connaissance du médicament» Elsevier Masson.

**Allain, P. (2000).** Les médicaments, Généralités, Pharmacocinétique.

**Aveline, L.O. Cartier, P. Cuer, P. Daucé, C. March, E. Désévéday, P. Dovellez, N. Duchetet Autres, (2000).** "Gériatrie. Estem (éditions scientifiques, techniques et médicales)".

**Benmouloud, (2020).** Pharmacologie. Boumerdes : université M'HAMED BOUGARA.

**Bonnet, P.A. (2007).** Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Bouchard, J. (2009).** Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications.

**Boudendouna, A. (2010).** Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse.

**Caruba, T. et Jaccoulet, E. (2015).** Formes pharmaceutiques solides et liquides. En Pharmacologie et thérapeutiques.

**Charpentier, B. Hamon-Lorleac'h, F. Harlay, A. et Ridoux, L. (2008).** Guide du préparateur en pharmacie.

**Coudert, P. (2020).** Sources actuelles et futures des médicaments. Techniques de l'Ingénieur.

**Dangoumau, J. (2006).** Pharmacologie générale, Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie.

**Dessaigne, A. (2004).** Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament.

**Duguet, C. (2014).** Pharmacopée européenne. Faculté de pharmacie, Université Paris sud.

**Dutau, G. Micheau, P. Didier, A. Rancé, F. Brémont, F. et Murriss-Espin, M. (2001).** Antihistaminiques H1. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.

**Elmghari, G. Baki, S. et Elansari, N. (2014).** Histoire de l'insuline : Entre le biologique et l'artificiel. Hegel.

**Emaile, C. (2003).** Qualification d'une ligne de conditionnement, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Nantes, France,

**Faure, S. Mascret, C. et Lagarce, F. (2011).** Initiation à la connaissance du médicament, (6<sup>ème</sup> édition). Ellipses.

**Frérot, M. et Vierling, E. (2001)** Biochimie des aliments Diététique du sujet bien portant. 2<sup>ème</sup> Edition Doinéditeurs.

**Goethals, G, et Marcus, W. (2018).** Courrier hebdomadaire du CRISP.

**Goirand, F. et Bardou, M. 2011.** Pharmacologie et thérapeutique, (2<sup>ème</sup> édition). Elsevier Masson.

**Hulse, J.H. (2008).** Développement durable, un avenir incertain. Les presses de l'Université Laval.

**Keravec, Joël. (2004).** Assurance qualité des médicaments. Management science for health.

**Koissi joel, F. (2008).** Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse doctorat. Université MOHAMMED V, Rabat.

**Komguez, S. K (2005),** Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartemisinine) au Laboratoire National de la Santé. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bamako.

**Le Hir, A. Chaumeil, J.D. et Brossard, D. (2009).** Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. ELSEVIER/MASSON. 9<sup>ème</sup> édition.

**Leca, A. (2021).** Chapitre 2. Comment transcrire le droit tradimédical ? Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences.

**Levasseur, L. (2018).** Médicaments, représentations et allergies. Revue Française d'Allergologie.

**Mertes, P. M. Guéant, J. L. & Demoly, P. (2007).** L'allergie aux antibiotiques.

**Naty-Daouin, P. (2020).** Chapitre 15. Le médicament. In Manuel de santé publique.

**Orphee, Z (2008).** these de doctorat en pharmacie , universite de GHINIA .

Pharmacologie et thérapeutiques

**Pharmacopée Européenne, (2013).** 8<sup>ème</sup> Edition.

**Pharmacopée Européenne, (2017).** 9<sup>ème</sup> édition.

**Pharmacopée Européenne, (2016).** 9<sup>ème</sup> édition.

**Pharmacopée Européenne (2014),** 8<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).

**Rageud, H. geurch, A. (2019).** these de doctorate en pharmacie ( contrôle physico- chimique des formes intermediaire des comprimés valstartan ) : Université saad dahleb blida.

**Sarr, D. (2002).** « Mise en place des bonnes pratiques de laboratoire dans une structure de recherche. » & Wilkins, Philadelphia. (2<sup>ème</sup> édition).

**Sébastien, M. Mathieu, G. et Nicolas C. (2014).** Bases fondamentales en pharmacologie: Sciences du médicament. Paris: Elsevier-Masson.

**Simpson, S (2016).** Validation, calibration and qualification are extremely critical in pharmaceutique processes. Understanding the necessary in order to meet cGMP guidelines.

**Tallbert, M, Willoquet G, Gervais R (2009).** le guide pharmaco clinique, walterskluwer France.

**Thibaut, C. et Emmamuel, J. (2018).** Pharmacologie et thérapeutiques, (3<sup>ème</sup> édition). Elsevier Masson.

**Thomas, B. (2014).** « Les formes pharmaceutiques et les voies d'administratiPharmacie galénique IFSI. Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).

**Touitou, Y. (2007).** Pharmacologie, (3<sup>ème</sup> édition). Elsevier Masson.

**Wahrlé, W. (2007).** Pharmacie galénique, (2<sup>ème</sup> édition). Maloine.

**WHO. (2000).** World Health Organization. Stratégie pharmaceutique de l'OMS : Cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques.

**WHO. (2006).** World Health Organization. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.

**Yekpe, K. (2014).** Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept du quality by design. Thèse doctorat. Université de Montpellier 1.

**Sites :**

**Anonyme 1.** laboratoire de GENERICLAB.

**Anonyme 2.** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248468/>

**Anonyme3.** <https://www.quechoisir.org/comparatif-additifs-alimentaires-n56877/e954-saccharine-et-ses-sels-de-sodium-et-de-calcium-p224221/>

**Anonyme 4.** <https://www.googlemaps.com>.

# **Annexes**

## Annexes 1

## Notice de cetirizine 10ml solution buvable

## CETIRIZINE GL® 10 mg/ml Solution buvable

Avec pipette graduée

Dichlorhydrate de cétirizine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

**1. QU'EST-CE QUE CETIRIZINE GL® ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

CETIRIZINE GL est un médicament antihistaminique utilisé dans le traitement de l'allergie chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. Il est indiqué dans :

- le traitement des symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle.
- le traitement des symptômes de l'urticaire.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CETIRIZINE GL® ?**

**Contre-indications :** Ne prenez jamais CETIRIZINE GL

- Si vous avez une maladie grave des reins.
- Si vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament (Voir composition), à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine (substances actives apparentées contenues dans d'autres médicaments).

**Mises en garde :** Faites attention avec CETIRIZINE GL et demandez conseil à votre médecin si :

- Vous avez une insuffisance rénale (le médecin adaptera votre posologie si nécessaire).
- Si vous avez des problèmes pour uriner (en raison de problèmes au niveau de la moelle épinière ou de problèmes de vessie ou de prostate).
- Si vous êtes épileptique ou si vous présentez des risques de convulsions.

**Précautions d'emploi :**

- Il est recommandé d'éviter la prise d'alcool avec CETIRIZINE GL.
- Si vous devez subir des tests pour le diagnostic de l'allergie (test cutané par exemple), il convient d'arrêter de prendre ce médicament au moins 3 jours avant leur réalisation car il peut en modifier les résultats.

Dans tous les cas, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

**Prise d'autres médicaments :**

Afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament y compris les médicaments achetés sans ordonnance.

**Grossesse et allaitement :**

Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse sauf si votre médecin vous le prescrit.

La cétirizine passe dans le lait maternel. C'est pourquoi vous ne devez pas prendre CETIRIZINE GL pendant l'allaitement sans avoir demandé l'avis de votre médecin.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

Si vous êtes susceptible de conduire un véhicule, de faire des activités potentiellement dangereuses ou d'utiliser des machines, vous devez évaluer au préalable votre réaction au traitement par CETIRIZINE GL.

**Excipients à effets notoires :**

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

**3. COMMENT PRENDRE CETIRIZINE GL® ?**

Veillez prendre ce médicament en respectant la prescription de votre médecin ou les indications de votre pharmacien.

Le volume prélevé à l'aide de la pipette doit être versé dans une cuillère ou dilué dans un peu d'eau et pris par voie orale. La solution sera prise immédiatement après dilution.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans: 10 mg une fois par jour, soit 1 ml.  
Enfants de 6 à 12 ans: 5 mg deux fois par jour, soit 0,5 ml deux fois par jour.  
Enfants de 2 à 6 ans: 2,5 mg deux fois par jour, soit 0,25 ml deux fois par jour.

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, veuillez contacter votre médecin. Il adaptera votre posologie si nécessaire.

**Durée du traitement :**

La durée du traitement est déterminée par votre médecin. Elle dépend du type et de la durée de vos symptômes.

**Surdosage :** Si vous avez pris plus de CETIRIZINE GL que vous n'auriez dû,

contactez votre médecin. Il décidera alors des mesures à prendre.

En cas de surdosage, il a été rapporté des effets indésirables tels que confusion, diarrhée, sensations vertigineuses, fatigue, céphalée, sensation de malaise, dilatation des pupilles, démangeaison, agitation, sédation, somnolence, stupeur, augmentation anormale du rythme cardiaque, tremblements et rétention urinaire.

**Si vous oubliez de prendre CETIRIZINE GL :**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**4. QUELS SONT LES EVENTUELS EFFETS INDESIRABLES ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Les effets indésirables suivants sont rares ou très rares ; cependant, en cas d'apparition, vous devez arrêter immédiatement votre traitement et consulter votre médecin :**

- Réactions allergiques, y compris réactions graves et angioedème (réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage et de la gorge).

Ces réactions peuvent apparaître immédiatement ou de façon retardée par rapport à la prise du médicament.

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100)

- Agitation
- Paresthésie (sensation tactile anormale au niveau de la peau)
- Diarrhée
- Prurit (démangeaison), éruption cutanée
- Asthénie (fatigue intense), malaise

**Effets indésirables rares** (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Hypersensibilité
- Dépression, hallucinations, agressivité, confusion, insomnie
- Convulsions
- Tachycardie (battements du cœur trop rapides)
- Anomalies du fonctionnement du foie
- Urticaire, œdème (gonflement)
- Prise de poids

**Effets indésirables très rares** (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100 000)

- Thrombocytopénie (diminution des plaquettes sanguines)
- Tics (contractions musculaires involontaires répétées)
- Syncope, dyskinésie (mouvements involontaires), dystonie (contraction musculaire anormalement prolongée), tremblements, dysgueusie (altération du goût)
- Vision floue, troubles de l'accommodation (difficultés à voir de façon nette), crises oculogyres (mouvements circulaires incontrôlés des yeux)
- Angioedème (réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage et de la gorge), érythème pigmenté fixe
- Troubles de l'élimination de l'urine (incontinence nocturne, douleur et/ou difficultés à uriner)

**Effets indésirables de fréquence indéterminée**

- Amnésie, troubles de la mémoire
- Idées suicidaires
- Vertige (impression de rotation ou de mouvement)
- Rétention urinaire (incapacité à vider complètement la vessie)

**Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.**

**5. COMMENT CONSERVER CETIRIZINE GL® ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus.

**6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

Que contient CETIRIZINE GL ?

- La substance active est : le dichlorhydrate de cétirizine. Un ml contient 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine .

- Les autres composants sont : glycérol à %85, propylène glycol, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et de propyle (E216), acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, eau purifiée.

- Excipients à effets notoires : parahydroxybenzoate de méthyle (1,35 mg/ml), parahydroxybenzoate de propyle (0,15 mg/ml).

**Aspect et présentation :**

CETIRIZINE GL est un liquide limpide et incolore.

Boîtes de 1 flacon de 15 ml de solution.

Fabricant, conditionneur et détenteur de la DE : Genericlub. Zone industrielle de Rouiba, voie C, BP 73, Rouiba, Alger, Algérie.

Date de révision de la notice : Février 2016.

N° de la DE : 17/01A 041/065

Liste II : Médicament soumis à prescription.



## **Annexes 2**

### **Paramètre dans le laboratoire microbiologique**

#### **Matériel consommable microbiologique**

- Boîtes de pétri
- Gants stérile
- Seringues stériles

#### **Appareillage microbiologique**

- Balance analytique.
- Bec Bunsen.
- Incubateur : : 23°C, 33°C, 43°C.
- Agitateur vortex.
- Hotte à flux laminaire.
- Autoclave.

### **Paramètre dans le laboratoire physico-chimique**

#### **Matériel consommable physico-chimique**

- Vials.

#### **Appareillage physico-chimique**

- Spectrophotomètre IR.
- HPLC
- Balance à précision.
- pH mètre.
- Pycnomètres.

## Annexe 3

### Préparation des milieu de culture

#### 1. Solution tampon peptonée au chlorure de sodium « TSE »

|   |   |
|---|---|
| Phosphate monopotassique  | 3.6 g                                   |
| Phosphate disodique dihydraté   | 7,2 g équivalent à 0,067 M de phosphate |
| Chlorure de sodium  | 4,39 g                                  |
| Peptone de viande ou de caséine   | 10 g                                    |
| Eau purifiée  | 1000 ml                                 |
| Le pH a été ajusté à 7,0 , après une Stérilisation à l'autoclave selon un cycle validé. |   |

#### 2. Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja « TSB »

|  |         |
|--|---------|
| Peptone pancréatique de caséine                            | 17.0 g  |
| Peptone papaïque de soja                                   | 3.0 g   |
| Chlorure de sodium   | 5.0 g   |
| Phosphate dipotassique Glucose monohydraté                 | 2.5 g   |
| Eau purifiée   | 1000 ml |
| Le pH a été ajusté à 7,3 +0,2 à 25 °C après stérilisation. |         |

#### 3. Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja « TSA »

|  |         |
|--|---------|
| Peptone pancréatique de caséine                            | 15.0 g  |
| Peptone papaïque de soja                                   | 5.0 g   |
| Chlorure de sodium   | 5.0 g   |
| Agar   | 15.0 g  |
| Eau purifiée   | 1000 ml |
| Le pH a été ajusté à 7,3 +0,2 à 25 °C après stérilisation. |         |

**4. Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel « EE-Mossel »**

|   |          |
|---|----------|
| Hydrolysats pancréatique de gélatine  | 10.0 g   |
| Phosphate disodique dihydraté   | 6.45 g   |
| Bile de bœuf déshydratée  | 20.0 g   |
| Phosphate monopotassique  | 2.0 g    |
| Vert brillant   | 0.0135 g |
| Eau purifiée  | 1000 ml  |
| Le pH a été ajusté à 7,2 +0,2 à 25 °C, chauffage à 100 °C pendant 30 min et refroidissez immédiatement. |          |

**5. Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé « SDA »**

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| peptone pancréatique de caséine  | 5.0 g   |
| peptone peptique de tissu animal | 5.0 g   |
| Dextrose                         | 40.0 g  |
| Agar                             | 15.0 g  |
| Eau purifiée                     | 1000 ml |

**6. Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose « VRBG »**

|   |         |
|---|---------|
| Hydrolysats pancréatique de gélatine                  | 7.0 g   |
| Sels biliaires  | 1.5 g   |
| Violet cristallisé                                    | 0.002 g |
| Glucose monohydraté                                   | 10.0 g  |
| Rouge neutre  | 0.03 g  |
| Chlorure de sodium                                    | 5.0 g   |
| Agar  | 15.0 g  |
| Eau purifiée  | 1000 ml |
| Le pH a été ajusté à 7,4 +0,2 à 25 °C après chauffage |         |

**7. Milieu liquide de MacConkey « MCB »**

|   |         |
|---|---------|
| Peptone   | 20.0 g  |
| Lactose   | 10.0 g  |
| Sels biliaires  | 5.0 g   |
| Chlorure de sodium  | 5.0 g   |
| Rouge neutre  | 0.075 g |
| Eau purifiée  | 1000 ml |
| Le pH a été ajusté à 7,3 + 0,2 à 25 °C après stérilisation. |         |

**8. Milieu gélosé de MacConkey « MCA »**

|   |         |
|---|---------|
| Peptones de viande et de caséine                          | 1.5 g   |
| Hydrolysate pancréatique de gélatine                      | 17.0 g  |
| Lactose monohydrate                                       | 10.0 g  |
| Chlorure de sodium  | 5.0 g   |
| Sels biliaires  | 1.5 g   |
| Rouge neutre  | 0.03 g  |
| Violet cristallisé  | 0.001 g |
| Agar  | 15.0 g  |
| Eau purifiée  | 1000 ml |
| Le pH a été ajusté à 7,1 0,2 à 25 °C après stérilisation. |         |

**9. Milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis « RVB »**

|  |          |
|--|----------|
| Phosphate dipotassique   | 0.18 g   |
| Chlorure de magnésium hexahydraté  | 13.4 g   |
| Vert malachite   | 0.0036 g |
| Phosphate monopotassique   | 1.26 g   |
| Chlorure de sodium   | 7.2 g    |
| Peptone de soja  | 4.5 g    |
| Eau purifiée   | 1000 ml  |
| Le pH a été ajusté à 5,2 0,2 à 25 °C après chauffage et passage à l'autoclave. |          |

**10. Milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycholate « XLD »**

|  |         |
|--|---------|
| Xylose   | 3.75 g  |
| Lactose monohydrate                                    | 7.5 g   |
| Saccharose   | 7.5 g   |
| L-Lysine   | 5.0 g   |
| Thiosulfate de sodium                                  | 6.8 g   |
| Citrate ferrique et d'ammonium                         | 0.8 g   |
| Rouge de phénol  | 0.08 g  |
| Désoxycholate sodique                                  | 1.0 g   |
| Eau purifiée   | 1000 ml |
| Le pH a été ajusté à 7,4 +0,2 à 25 °C après chauffage. |         |

**11. Milieu gélosé-cétrimide**

|   |         |
|---|---------|
| D-Mannitol  | 10.0 g  |
| Chlorure de sodium  | 75.0 g  |
| Peptone peptique de tissu animal  | 5.0 g   |
| Peptone pancréatique de caséine   | 5.0 g   |
| Extrait de viande de bœuf   | 1.0 g   |
| Rouge de phénol   | 0.025 g |
| Agar  | 15.0 g  |
| Eau purifiée  | 1000 ml |
| Un Chauffage à ébullition pendant 1 min en agitant. Le pH a été ajusté à 7,2 – 0,2 à 25 °C après stérilisation. |         |

**12. Milieu gélosé mannitol-sel « Chapman »**

|   |         |
|---|---------|
| Peptone pancréatique de caséine   | 5.0 g   |
| Peptone peptique de tissu animal  | 5.0 g   |
| Extrait de viande de bœuf   | 1.0 g   |
| D-Mannitol  | 10,0 g  |
| Chlorure de sodium  | 75,0 g  |
| Gélose  | 15,0 g  |
| Rouge de phénol   | 0,025 g |
| Eau purifiée  | 1000 ml |
| Un Chauffage à ébullition pendant 1 min en agitant. Le pH a été ajusté à 7,4 +0,2 à 25°C après stérilisation. |         |