

M.F.H. Ahmed

**RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB DE BLIDA**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**SYNTHÈSE ET CONTRÔLE QUALITÉ D'UNE**  
**MATIÈRE PREMIÈRE PHARMACEUTIQUE :**  
**“ LE PHOSPHATE D'ALUMINIUM GEL “**

**Thèse d'exercice de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Septembre 2017**

**Présentée par :**

- ELKEFIF Mohamed
- RAMLA Ahmed

**Devant le jury :**

- Présidente : Dr. B. GUERFI, maître-assistante en chimie thérapeutique
- Membres : Dr. H. IMOUDACHE, maître-assistant en chimie minérale  
Dr. H. BENGUERGOURA, maître de conférences en chimie analytique
- Promoteur : Dr. A. BOUNAB, maître-assistant en chimie minérale

  
**EXCLU DU PRET**



## REMERCIEMENTS

*Nous remercions en premier lieu, Allah le tout puissant de nous avoir donné la volonté et le courage pour réaliser ce modeste travail.*

*Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profond respect ainsi que notre gratitude à notre promoteur Dr. A. BOUNAB, maître-assistant en chimie minérale, de nous avoir encadré durant la réalisation de ce travail. Ses conseils, sa patience, sa disponibilité et son aide nous ont été très précieux.*

*Nos remerciements s'adressent à la présidente du jury Dr. B. GUERFI, ainsi qu'aux membres du jury Dr. H. BENGUEGOURA et Dr. H. IMOUDACHE de l'intérêt et du temps qu'ils nous ont accordés en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous ne saurions remercier suffisamment la résidente en chimie thérapeutique : Ryma, et le résident en chimie analytique : Hamza ; pour leur encouragement et pour tous les efforts qu'ils ont fourni pour nous.*

*Nos vifs remerciements et gratitude vont également au personnel du laboratoire 4A Santé industrie - Oued El Fodda, Chlef spécialement Yacine, Hadjira, Fouzia et Kouki pour nous avoir accueillis, et aidés à réaliser notre travail.*

*Nous éprouvons notre vive reconnaissance à tout le corps enseignant du département de Pharmacie qui a contribué notre apprentissage durant les six années de formation que comprend le cursus d'études en Pharmacie.*

*Et enfin nous exprimons notre reconnaissance envers les amis et les collègues, qui nous ont apporté le support moral tout au long de notre démarche.*





---

## DÉDICACE

*À la mémoire des défunts ;  
Ma grand-mère et mon frère Takieddine  
« Qu'Allah vous accorde sa sainte miséricorde et vous accueille dans son vaste paradis »*

*Et parce que « L'art de la réussite consiste à s'entourer des meilleurs »  
Ainsi, je dédie cet humble travail avec grand amour, sincérité et fierté.*

*À ma source d'inspiration ; ma très chère et tendre mère qui n'a pas cessé de m'encourager et  
de prier pour moi.  
« Qu'Allah tout puissant te protège et te garde pour moi »*

*À mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est  
toujours sacrifié pour me voir réussir ; mon très cher Papa.  
« Tu as été le soutien le plus invisible mais le plus infailible »*

*À mes chers frères ; Abderrahmane, Abdelkader, Mohamed et Mustapha, et à mes adorables  
sœurs ; Selma, Safa, Chaima, Wissam, Amina, Asma, Hanane et Wafa en témoignage de  
mon affection fraternelle, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

*À ma grand-mère Zina qui me guide toujours par ses prières  
À ma chère Tante Zohra et mes chers oncles Mokdad et Djeloul  
À toute ma famille*

*À mes intimes ; Bilel, Rafik, Alaa et Houssam  
À mes chers ami(e)s ; Pato, Abdallah, Ahmed, Mohamed, Bahaa, Naziha, Asma et Mouna.*

*À ceux que j'aime et ceux qui m'aiment*

*À tous merci*

*Ahmed*





---

## DÉDICACE

*Je dédie ce travail :*

*À ma très chère et douce mère*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as pas cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*À mon très cher père*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*À mon cher frère et mes très chères sœurs*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

*À toute ma famille, mes neveux, mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.*

*À tous mes amis et mes collègues d'étude.*

*À la mémoire de mes deux grands-pères.*

*À la mémoire de mes deux grands-mères.*

*Mohamed*



# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : ANTIACIDES</b>	
I. Acidité gastrique .....	2
I.1 Anatomie .....	2
I.2 Physiologie .....	3
I.3 Pathologies liées à l'acidité gastrique .....	5
I.3.1 Ulcère gastro-duodéal .....	5
I.3.2 Gastrite .....	6
I.3.3 Reflux gastro-œsophagien.....	6
II. Les antiacides .....	7
II.1 Définition .....	7
II.2 Classification .....	7
II.2.1 Classification selon l'absorption digestive .....	7
II.2.2 Classification selon le mode d'action .....	7
II.2.3 Classification selon la réactivité vis-à-vis de l'acide chlorhydrique .....	8
II.3 Mécanisme d'action .....	8
II.4 Pharmacocinétique .....	9
II.5 Pharmacodynamique .....	10
II.6 Indications .....	11
II.6.1 Reflux gastro-œsophagien .....	11
II.6.2 Ulcères gastriques et duodénaux .....	12
II.6.3 Gastrite aiguë / Gastroduodénite aiguë .....	12
II.6.4 Gastrite chronique / Gastroduodénite chronique .....	12
II.6.5 Gastropathie causée par les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) .....	12
II.6.6 Douleurs et syndromes dyspeptiques.....	13
II.6.7 Cholécystite et dyskinésie biliaire .....	13
II.6.8 Pancréatite chronique en phase d'exacerbation .....	13
II.6.9 Ulcère de stress .....	13
II.7 Principes d'administration.....	14
II.8 Effets indésirables .....	14

II.9 Contre-indications .....	15
II.10 Interactions médicamenteuses .....	16
<b>CHAPITRE II : SYNTHÈSE PHARMACEUTIQUE</b>	
I. Généralités.....	17
I.1 Médicament .....	17
I.2 Matière première à usage pharmaceutique : .....	17
I.2.1 Définition .....	17
I.2.2 Différents types de matières premières à usage pharmaceutique.....	17
I.2.2.1 Substance active .....	17
I.2.2.2 Excipient.....	18
I.2.2.3 Article de conditionnement .....	18
II. Synthèse pharmaceutique.....	18
II.1 Historique .....	18
II.2 Procédés de synthèse pharmaceutique.....	19
II.2.1 Production des principes actifs .....	20
II.2.1.1 La fermentation .....	21
II.2.1.2 La synthèse chimique organique.....	22
II.2.1.3 L'extraction biologique et naturelle.....	25
II.2.2 Mise en forme pharmaceutique.....	25
<b>CHAPITRE III : CONTRÔLE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE</b>	
I. Généralités.....	28
I.1 Notion de la qualité .....	28
I.2 Assurance de la qualité .....	28
I.3 Bonnes pratiques de fabrication des médicaments BPF .....	28
I.4 Contrôle qualité.....	28
II. Contrôle qualité pharmaceutique .....	29
II.1 Définition.....	29
II.2 Référentiels .....	29
II.3 Contrôle qualité selon la pharmacopée européenne .....	30
II.3.1 Caractères organoleptiques .....	30
II.3.2 Identification.....	31
II.3.2.1 Identification par les méthodes spectroscopiques.....	31
II.3.2.2 Identification par les méthodes chromatographiques.....	32
II.3.2.3 Identification par détermination des constantes physiques.....	33

II.3.2.4 Identification par les réactions chimiques.....	34
II.3.3 Essais .....	34
II.3.3.1 Solution S .....	34
II.3.3.2 pH ou acidité/alcalinité .....	35
II.3.3.3 Pouvoir rotatoire .....	35
II.3.3.4 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible.....	35
II.3.3.5 Substance apparentées.....	35
II.3.3.6 Anions et/ou cations étrangers .....	35
II.3.3.7 Métaux lourds - Impuretés élémentaires.....	35
II.3.3.8 Perte à la dessiccation .....	36
II.3.4 Dosage .....	36
II.3.4.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le Visible .....	36
II.3.4.2 Analyse volumétrique .....	36
II.3.4.3 Méthodes chromatographiques .....	37
II.3.5 Contamination microbienne.....	37
II.3.6 Conservation .....	37
 <b>PARTIE EXPÉRIMENTALE</b>	
<b>I. SYNTHÈSE DU PHOSPHATE D'ALUMINIUM GEL .....</b>	<b>38</b>
I.1 Matériels et méthodes.....	39
I.1.1 Matériels .....	39
I.1.2 Méthodes.....	40
I.1.2.1 Première étape : Synthèse d'aluminate de sodium.....	40
A. Méthode à l'hydroxyde d'aluminium .....	40
B. Méthode à l'aluminium métallique .....	42
B.1 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:1.1.....	42
B.2 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:2.....	44
<b>RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>46</b>
A. Méthode à l'hydroxyde d'aluminium .....	46
B. Méthode à l'aluminium métallique .....	47
B.1 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:1.1.....	47
B.2 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:2.....	48
I.1.2.2 Deuxième étape : Réaction de précipitation entre l'aluminate de sodium et l'acide phosphorique .....	49
I.1.2.3 Troisième étape : lavage et filtration.....	52

<b>II. CONTRÔLE QUALITÉ DU PRODUIT DE SYNTHÈSE.....</b>	<b>53</b>
II.1 Caractères organoleptiques et solubilité .....	53
II.1.1 Aspect.....	53
II.1.2 Solubilité .....	53
II.2 Identification .....	55
II.2.1 Identification par la réaction (b) des phosphates.....	56
II.2.2 Identification par la réaction de l'aluminium : .....	58
II.3 Essais .....	59
II.3.1 Mesure du pH .....	59
II.3.2 Pouvoir neutralisant.....	60
II.3.3 Essai limite des chlorures .....	61
II.3.4 Essai limite des sulfates.....	63
II.3.5 Essai limite des métaux lourds .....	65
II.4 Détermination du titre du phosphate d'aluminium produit de synthèse.....	68
II.5 Contamination microbienne.....	71
II.5.1 Matériels .....	71
II.5.2 Examen microbien.....	73
II.5.2.1 Dénombrement des germes aérobies viables totaux et des levures et moisissures .....	73
II.5.2.2 Recherche d'Escherichia coli : .....	74
<b>RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>75</b>
I. Caractères organolertiques et solubilité .....	75
I.1 Aspect.....	75
I.2 Solubilité .....	75
II. Identification .....	76
II.1 Réaction (b) des phosphates.....	76
II.2 Réaction de l'aluminium.....	77
III. Essais .....	77
III.1 Mesure du pH .....	77
III.2 Pouvoir neutralisant.....	78
III.3 Essai limite des chlorures .....	79
III.4 Essai limite des sulfates.....	79
III.4 Essai limite des métaux lourds .....	80
IV. Détermination du titre du phosphate d'aluminium produit de synthèse .....	81



V. Contamination microbienne .....	82
V.1 Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux .....	82
V.2 Dénombrement des levures et moisissures .....	83
V.3 Recherche d'Escherichia coli .....	84
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>85</b>

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **ANNEXES**

## **RÉSUMÉ**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AFNOR** : Association française de normalisation.
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- ATP** : Adénosine Triphosphate.
- BPF** : Bonnes pratiques de fabrication.
- CAS** : Chemical Abstracts Service.
- CB** : Cellule bordante.
- CCM** : Chromatographie sur couche mince.
- CL** : Chromatographie Liquide.
- CM** : Cellule mucipare.
- CNA** : Capacité de neutralisation d'acide.
- CP** : Cellule principale.
- CPG** : Chromatographie en phase gazeuse.
- CQ** : Contrôle qualité.
- DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux.
- DMLT** : Dénombrement des levures et moisissures.
- EDTA** : Acide éthylène diamine tétracétique.
- G** : Gastrine.
- GIP** : Gastric Inhibitory Polypeptide.
- H** : Histamine.
- HP** : *Helicobacter pylori*.
- HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance.
- IP3** : Inositol Triphosphate.
- IPP** : Inhibiteur de pompe à proton.
- IR** : Infrarouge.
- ISO** : Organisation internationale de normalisation.
- JP** : Pharmacopée japonaise.
- N°** : Numéro.
- OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- PGS** : Prostaglandines.
- pH** : Potentiel Hydrogène.
- Ph. EUR** : Pharmacopée Européenne.
- P** : Pureté.

**R&D** : Recherche et développement.  
**RGO** : Reflux Gastro-Œsophagien.  
**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.  
**SA** : Substance active.  
**SIH** : Somatotropin release-Inhibiting Hormone.  
**SOI** : Sphincter Œsophagien Inférieur.  
**UGD** : Ulcère Gastroduodéal.  
**USP** : Pharmacopée Américaine.  
**UV** : Ultraviolet.  
**%** : Pourcent.  
**°C** : Degré Celsius.  
**d** : Densité.  
**g** : Gramme.  
**g/L** : Gramme par litre.  
**mg/L** : Milligramme par litre.  
**h** : Heure.  
**Kg** : Kilogramme.  
**L** : Litre.  
**m** : Mètre.  
**M** : Moles par litre.  
**m<sup>3</sup>** : Mètre cube.  
**mEq** : Milliéquivalent.  
**mg** : Milligramme.  
**min** : Minute.  
**ml** : Millilitre.  
**mm** : Millimètre.  
**mmol/h** : Millimole par heure.  
**mol** : Mole.  
**nm** : Nanomètre.  
**ppm** : Partie par million.  
**R** : Rendement.  
**s** : Seconde.  
**V** : Volume.  
**µg** : Microgramme.

<b>Figure 1</b> : Schéma représentant l'anatomie de l'estomac.....	3
<b>Figure 2</b> : Schéma de fabrication d'une présentation médicamenteuse.....	20
<b>Figure 3</b> : Schéma d'un processus de fermentation.....	22
<b>Figure 4</b> : Schéma d'un processus de synthèse organique .....	23
<b>Figure 5</b> : Schéma d'un réacteur chimique utilisé en synthèse organique .....	24
<b>Figure 6</b> : Fabrication de présentations pharmaceutiques .....	26
<b>Figure 7</b> : Mélange d'aluminium métallique et hydroxyde de sodium .....	43
<b>Figure 8</b> : Filtration de la solution d'aluminate.....	44
<b>Figure 9</b> : Mesure du pH initial de la solution d'aluminate.....	49
<b>Figure 10</b> : Réaction de précipitation entre l'aluminate et l'acide phosphorique.....	50
<b>Figure 11</b> : Phosphate d'aluminium gel obtenu.....	50
<b>Figure 12</b> : Filtration du phosphate d'aluminium gel.....	52
<b>Figure 13</b> : Phosphate d'aluminium gel après filtration (Produit final) .....	52
<b>Figure 14</b> : Solution S.....	57
<b>Figure 15</b> : Dosage du phosphate d'aluminium $AlPO_4$ dans le produit de synthèse .....	71
<b>Figure 16</b> : Le phosphate d'aluminium gel synthétisé.....	75
<b>Figure 17</b> : Solubilité du phosphate d'aluminium gel dans les différents solvants .....	76
<b>Figure 18</b> : Résultat de la réaction (b) des phosphates .....	76
<b>Figure 19</b> : Résultat de la réaction d'aluminium .....	77
<b>Figure 20</b> : pH du phosphate d'aluminium gel synthétisé.....	78
<b>Figure 21</b> : pH du mélange phosphate aluminium gel et HCl 0.1 M.....	78
<b>Figure 22</b> : Résultat de l'essai limite de détection des chlorures .....	79
<b>Figure 23</b> : Résultat de l'essai limite de détection des sulfates .....	80
<b>Figure 24</b> : Résultat de l'essai limite de détection des métaux lourds .....	80
<b>Figure 25</b> : Résultat du dosage du phosphate aluminium gel dans le produit de synthèse.....	81
<b>Figure 26</b> : Prolifération des germes aérobies mésophiles en milieu TSA.....	82
<b>Figure 27</b> : Prolifération des levures et moisissures en milieu Sabouraud Dextrosé-gélosé...	83
<b>Figure 28</b> : Prolifération d'Escherichia coli en milieu McConkey gélosé .....	84

<b>Tableau 1 :</b> Variation du pH en fonction du volume d'acide phosphorique .....	51
<b>Tableau 2 :</b> Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne .....	53
<b>Tableau 3 :</b> Milieux de culture utilisés pour l'analyse microbienne .....	72

Un médicament est tout produit destiné à être utilisé dans un but préventif, curatif ou de diagnostic. Il doit répondre aux trois exigences classiques qui sont : la qualité, la sécurité l'efficacité.

Afin d'assurer la qualité requise et éviter tous les risques possibles sur la santé du patient, la fabrication d'un médicament doit suivre un procédé bien défini en appliquant les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi en réalisant des contrôles qualité tout au long de son cycle de vie ; au cours de la fabrication des matières premières (substance (s) active (s) et excipients), au cours de la formulation (contrôle in-process) et avant la libération sur le marché.

Dans ces dernières années, l'industrie pharmaceutique algérienne a connu beaucoup de progrès dans la fabrication et le contrôle qualité des produits pharmaceutiques finis. Cependant, quant aux matières premières à usage pharmaceutique, notre industrie dépend quasi-totalement de l'importation.

Dans le cadre de cette thèse d'exercice, nous nous sommes intéressés à une substance active d'origine minérale : le phosphate d'aluminium gel. Cette substance est utilisée comme un principe actif dans la formulation d'un médicament antiacide largement utilisé, non seulement pour son effet neutralisant, mais aussi pour son effet protecteur de la muqueuse gastrique.

Notre travail comporte deux grands volets :

Le premier s'articule autour d'une étude bibliographique dans laquelle nous rapportons d'abord des rappels sur l'acidité gastrique et les antiacides y compris le phosphate d'aluminium gel, pour finir avec un aperçu sur la synthèse et le contrôle qualité pharmaceutiques en règle générale.

Le deuxième volet porte sur une étude expérimentale qui consiste à synthétiser le phosphate d'aluminium gel à l'échelle du laboratoire, puis en un contrôle qualité du produit de synthèse conformément aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

Digitized by Google

# *Chapitre I*

© 2010 Pearson Education, Inc. All rights reserved. This publication is protected by copyright. Any unauthorized use or distribution of this work is strictly prohibited. For more information, contact Pearson Education, Inc., 501 Boylston Street, Boston, MA 02116.

## *Antiacides*



L'acidité gastrique est une caractéristique clé de l'estomac : elle est même un acteur majeur du processus de digestion. Pour faciliter la digestion, la muqueuse de l'estomac sécrète des sucs gastriques, autrement dit des acides. Ils contiennent principalement : de l'acide gastrique, la lipase gastrique, la pepsine, l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque. Ces derniers vont réduire la taille des aliments digérés dans l'estomac pour qu'ils puissent prendre une forme assimilable par l'organisme. L'estomac possède un système de protection contre cette acidité : des cellules produisent un mucus (riche en bicarbonate) qui recouvre la surface de la muqueuse gastrique. En cas d'hyperacidité, qui est à l'origine de plusieurs facteurs tels que : le stress, les repas trop copieux, la consommation excessive de l'alcool et le tabagisme, cette muqueuse peut être altérée sous forme d'une inflammation ''gastrite'' ou une lésion ''ulcère''. Le traitement de cette hyperacidité repose principalement sur l'utilisation d'une classe de médicaments appelés : les antiacides.

## **I. ACIDITÉ GASTRIQUE :**

### **I.1 ANATOMIE :**

L'estomac est la première poche du tube digestif. Il est délimité par 2 systèmes sphinctériens : à son entrée, le sphincter œsophagien inférieur (SOI) et le cardia et à sa sortie, le pylore qui fait la jonction avec l'intestin grêle (Figure 1).

L'œsophage débouche dans le fundus, situé au niveau du cardia, le fundus est lui-même suivi du corps et de l'antré. L'extrémité inférieure de l'estomac (pylore) s'abouche au duodénum. D'un point de vue fonctionnel, on fait une distinction entre l'estomac « proximal » et l'estomac « distal ». La taille de l'estomac dépend de son remplissage, c'est surtout l'estomac « proximal » qui augmente de volume (sans que la pression ne s'élève beaucoup). La paroi gastrique est du même type que celle de l'intestin grêle. La muqueuse du fundus et du corps contient des cellules principales (CP) et des cellules bordantes (CB) qui produisent les constituants du suc gastrique. La muqueuse gastrique contient en outre des cellules endocrines qui sécrètent de la gastrine et des cellules mucipares (CM) qui sécrètent du mucus. Le système nerveux végétatif agit sur la motilité gastrique par l'intermédiaire des deux plexus autonomes de la paroi gastrique.

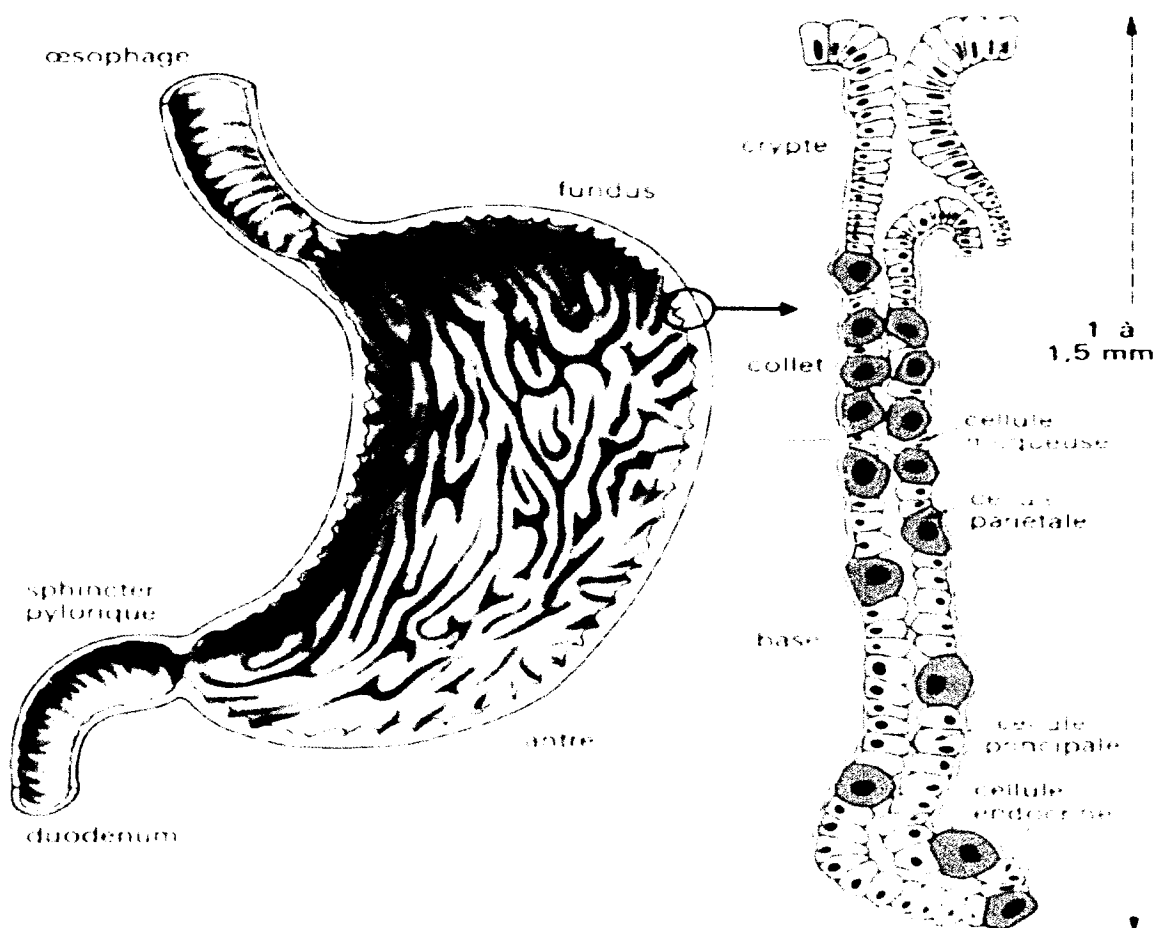


Figure 1 : Schéma représentant l'anatomie de l'estomac.

## I.2 PHYSIOLOGIE :

L'estomac sécrète jusqu'à 3 litres de suc gastrique par jour. Les principaux constituants du suc gastrique sont des pepsinogènes, du mucus (mucine), de l'acide chlorhydrique (HCl), le facteur intrinsèque et de la « gastroferrine ».

La sécrétion du suc gastrique s'effectue dans les glandes tubulaires ou dans les puits de la muqueuse gastrique ; les constituants du suc gastrique sont élaborés par différents types de cellules.

Les cellules dites principales du fundus sont le lieu de formation des pepsinogènes, alors que des cellules muqueuses spéciales (cellules mucipares) élaborent le mucus, dont la fonction essentielle est de protéger la surface de l'estomac contre le suc gastrique. Les cellules principales ou cellules bordantes du fundus et du corps gastrique constituent le lieu de formation de l'acide chlorhydrique.

Les pepsines sont formées par scission d'une fraction de molécule de leurs précurseurs, les pepsinogène, à pH 6. Une sécrétion maximale d'HCl donne un suc gastrique de pH égal environ à 1 qui est tamponné par le chyme pour atteindre un pH de 1,8 à 4 environ, ce qui constitue des valeurs voisines de celles du pH optimal d'action de la plupart des pepsines. Un pH bas contribue en outre à dénaturer les protéines à digérer et agit comme bactéricide.

- **Sécrétion d'acide chlorhydrique** : sous l'action de l'anhydrase carbonique, et d'une « pompe » entraînée par l'ATP ( $H^+, K^+, ATPase$ ), les ions  $H^+$  qui sont échangés contre des ions  $K^+$  voient multiplier leur concentration dans la lumière gastrique par  $10^7$  (transport actif). Le  $K^+$  retourne dans la lumière par un mécanisme passif (recirculation du  $K^+$ ). Le  $Cl^-$  entre également passivement dans la lumière. Pour chaque ion  $H^+$  sécrété, un ion  $HCO_3^-$  (provenant de  $CO_2 + OH^-$ ) quitte la cellule du côté sang (échange passif contre du  $Cl^-$ ). En outre, comme dans toute cellule, on trouve ici une « pompe » à  $Na^+/K^+$  active ( $Na^+-K^+-ATPase$ ).

L'ingestion d'aliments provoque une activation des cellules bordantes. Ici, des canalicules, dont les parois possèdent une bordure en brosse dense et qui s'enfoncent profondément à l'intérieur de la cellule, s'ouvrent dans la lumière gastrique. Cet énorme accroissement de la surface de la membrane cellulaire du côté luminal permet une augmentation maximale de la sécrétion gastrique d'ions  $H^+$  qui passe de 2 mmol/h environ au repos à plus de 20 mmol/h.

Du  $HCO_3^-$  est activement sécrété par la muqueuse afin d'assurer une autoprotection contre les ions  $H^+$  du suc gastrique, le  $HCO_3^-$  tamponne l'acide qui pénètre dans la couche muqueuse par la surface de la muqueuse sans pour autant influencer de façon sensible le pH du contenu gastrique. Les inhibiteurs de la sécrétion d' $HCO_3^-$  (comme les médicaments anti-inflammatoires) favorisent l'apparition des ulcères gastriques, alors que les activateurs de la sécrétion d' $HCO_3^-$  comme les prostaglandines  $E_2$  s'y opposent.

Le déclenchement de la sécrétion physiologique du suc gastrique permet de distinguer trois types d'influences « phases » :

**1. Influences psychonerveuses** : l'ingestion d'aliments conduit, par voie réflexe, à une sécrétion de suc gastrique, les nerfs gustatifs, olfactifs et optiques constituant les branches afférentes de ces réflexes en partie « conditionnés ». Une carence en glucose dans le cerveau peut aussi déclencher ce réflexe. D'autre part, certaines agressions peuvent avoir pour effet d'augmenter la sécrétion de suc gastrique alors que la peur l'inhibe. Le nerf efférent est dans tous les cas le nerf vague ; la section de ce nerf (vagotomie) a pour effet de supprimer toutes

ces influences (lors du traitement de l'ulcère). L'acétylcholine libérée par le nerf vague et les nerfs innervant l'estomac active (par l'IP3 et par un flux de  $\text{Ca}^{2+}$ ) non seulement les cellules principales mais aussi les cellules bordantes, les cellules H (histamine) voisines et les cellules G (gastrine) de l'antré; ainsi, le nerf vague déclenche aussi indirectement des influences paracrines (histamine) et endocrines (gastrine) sur la sécrétion de l'acide gastrique.

**2. Influences locales :** lorsque le chyme entre en contact avec des parties plus profondes de l'estomac (antré), il y a libération de gastrine à ce niveau avec intervention de facteurs mécaniques (dilatation) et chimiques (peptides, acides aminés,  $\text{Ca}^{2+}$  substances grillées, alcool, etc.). La gastrine parvient, par voie sanguine (activation endocrine), jusqu'à la partie supérieure de l'estomac où elle stimule la sécrétion d'acide gastrique. Un suc gastrique ayant un pH très bas inhibe la libération de la gastrine (rétroaction négative).

**3. Influences intestinales :** lorsque les premières fractions du chyme arrivent dans le duodénum, elles influencent, par rétroaction, la sécrétion du suc gastrique. La dilatation de la paroi intestinale stimule, par voie endocrine (entérooxytine, gastrine), la sécrétion du suc gastrique ; les acides aminés déjà absorbés ont une action similaire. Un pH bas et la présence de lipides dans le chyme duodénal inhibent la sécrétion du suc gastrique par libération de différentes hormones peptidiques (sécrétine, GIP, SIH). Ainsi, le duodénum adapte non seulement la quantité mais aussi la composition du chyme gastrique aux besoins de l'intestin grêle. La SIH a d'une façon générale un effet régulateur et retardé sur l'absorption alimentaire, la sécrétion de la SIH et celle de l'insuline dans le pancréas étant éventuellement réglées l'une sur l'autre.

### **I.3 PATHOLOGIES LIÉES À L'ACIDITÉ GASTRIQUE :**

#### **I.3.1 ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL :**

L'ulcère gastro-duodéal (UGD) se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale atteignant en profondeur la musculuse. Il se différencie des érosions qui sont des lésions limitées à la muqueuse et des ulcérations qui atteignent la sous-muqueuse sans la dépasser. L'UGD chronique se distingue de l'ulcère aigu par l'existence d'un socle scléro-inflammatoire contenant des névromes et des lésions d'endartérite.

L'UGD résulte du déséquilibre entre l'agression chlorhydropeptique et les mécanismes de défense (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse.

La barrière muqueuse a une composante pré-épithéliale (mucus, sécrétion de bicarbonates et phospholipides), épithéliale (cellules de surface) et sous-épithéliale (flux sanguin muqueux). Les prostaglandines (PGS) stimulent ces mécanismes de protection.

De multiples facteurs endogènes et exogènes modulent l'équilibre agression/défense. Schématiquement :

- les ulcères gastriques sont liés à une altération des mécanismes de défense (AINS, pangastrite à *H. pylori*) ;
- les ulcères duodénaux sont liés soit à une altération des mécanismes de défense (AINS) ou à des situations d'hypersécrétion acide (gastrite antrale à *H. pylori*).

### **I.3.2 GASTRITE :**

La définition de la gastrite est histologique : atteinte inflammatoire aiguë ou chronique de la muqueuse de l'estomac.

Il n'y a pas de corrélation entre l'atteinte histologique et une symptomatologie fonctionnelle ou un aspect endoscopique. Il est inapproprié de parler de gastrite pour décrire des symptômes ou un aspect endoscopique.

L'examen microscopique de biopsies antrales et fundiques permet d'évaluer la nature et le degré des lésions élémentaires de l'épithélium et du chorion ainsi que leur topographie. Ces données histologiques ainsi que le contexte étiologique permettent de classer les gastrites (système de Sydney).

### **I.3.3 REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN :**

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) désigne le passage, à travers le cardia, d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors de tout effort de vomissement.

Cette définition recouvre différentes entités :

- Le RGO physiologique qui existe chez tous les sujets, essentiellement après les repas et qui, par définition, ne s'accompagne ni de symptôme ni de lésion muqueuse œsophagienne ;
- Le RGO pathologique qui est caractérisé par des symptômes et/ou des lésions désignées sous le terme d'œsophagite. Le reflux du contenu gastrique est alors dans la majorité des cas anormalement fréquent et/ou prolongé. L'acidité du matériel qui reflue est variée selon les individus et dans le temps.

## II. LES ANTIACIDES :

### II.1 DÉFINITION :

Les antiacides ou les topiques antiacides sont des médicaments capables de neutraliser les ions  $H^+$  sécrétés par l'estomac sans interférer avec les processus sécrétoires. Ils sont destinés à protéger les muqueuses œsophagienne, gastrique et duodénale contre tout type d'agression.

### II.2 CLASSIFICATION :

#### II.2.1 CLASSIFICATION SELON L'ABSORPTION DIGESTIVE : On distingue :

- **Antiacides résorbables :**

- Carbonate de sodium
- Oxyde de magnésium (magnésie)
- Carbonate de magnésium
- Carbonate de calcium
- Mélange Bourget (bicarbonate de sodium, sulfate, phosphate)
- Mélange Rennie (carbonate de calcium, carbonate de magnésium)
- Mélange de Tums (carbonate de calcium, oxyde de magnésium)

- **Antiacides non résorbables :**

- Phosphate d'aluminium
- Hydroxyde d'aluminium
- Silicate de magnésium
- Hydroxyde de magnésium
- Combinaison aluminium-magnésium
- Combinaison aluminium-magnésium avec d'autres ingrédients actifs (anesthésiques, antifatulents, alginates, etc.).

#### II.2.2 CLASSIFICATION SELON LE MODE D'ACTION : on distingue :

- Les protecteurs de la muqueuse gastrique (cytoprotecteurs) : Ils sont censés exercer une action protectrice de surface, dont l'efficacité est, pour certains d'entre eux, non établie.  
Ex : Sucralfate, Bismuth et ses composés, Diméticone.
- Les adsorbants de l'acide chlorhydrique, Ex : Charbon végétal officinal

- Les antiacides neutralisants : ce sont préparations procurent une sensation de soulagement immédiat des « aigreurs » et de « l'acidité gastrique », sans efficacité réelle sur la maladie ulcéreuse. On distingue :
  - ✓ Les antiacides « systémiques » : Ce sont des préparations résorbables contenant le cation  $\text{Na}^+$ , Ex : Bicarbonate de sodium
  - ✓ Les antiacides « locaux » : Ce sont des préparations à base de cations  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  qui ne sont, en principe, que peu ou pas résorbés ; en fait, il existe toujours une résorption, suffisante pour être parfois la cause d'effets indésirables plus ou moins sévères, Ex : Carbonate de calcium, hydroxyde de magnésium (lait de magnésie), Carbonate de magnésium, Hydroxyde et sels d'aluminium (phosphate d'aluminium).
- Les anesthésiques locaux, Ex : Xylocaïne visqueuse
- Les adoucissants gastriques, Ex : Réglisse et Glycyrrhizine.

### II.2.3 CLASSIFICATION SELON LA RÉACTIVITÉ VIS-A-VIS DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE :

Les antiacides sont classés en deux groupes selon que leur réactivité dépend de la partie anionique de la molécule (carbonate monosodique, carbonate de calcium) ou de la partie cationique (sels d'aluminium et de magnésium). Il existe d'autres antiacides dont l'action et supportée par des effets plus complexes comme certains argiles.

### II.3 MÉCANISME D'ACTION :

À priori, les antiacides devraient agir comme une base vis-à-vis de l'acide avec formation d'eau et de sels. En réalité, deux mécanismes de neutralisation sont possibles:

- L'addition d'acide entraîne une variation concomitante du pH, correspondant à l'effet de neutralisation acide-base.
- L'addition d'acide n'entraîne pas de variation de pH dans certaines limites, il y'a pouvoir tampon, par définition, cet effet s'oppose à toute variation du pH du fait de la dilution ou de l'apport d'acide ou de base.

Les antiacides sont des bases particulières, car peu solubles et libèrent progressivement des sites de fixation des ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

Certains antiacides n'agissent que par neutralisation, il s'agit des antiacides **anioniques** (la partie anionique de la molécule supporte l'effet antiacide), qui peuvent exercer des effets métaboliques par suite de la réabsorption des bicarbonates pancréatiques non neutralisés,

comme le carbonate monosodique  $\text{NaHCO}_3$  ou le carbonate de calcium  $\text{CaCO}_3$ . Leur capacité de neutralisation est importante avec effet rapide et irréversible. Le premier est un antiacide puissant, mais son usage est déconseillé pour plusieurs raisons: effet très fugace entraînant un rebond de sécrétion acide avec production de gaz carbonique responsable d'une distension pariétale pouvant favoriser le saignement d'un ulcère. De plus l'apport sodé est généralement inopportun (1 g de  $\text{NaHCO}_3$  apporte 0,273 g de Na). L'utilisation du second repose sur son efficacité (1 g de  $\text{CaCO}_3$  neutralise plus de 20 mEq d'ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ ), et sa longue durée d'action.

Quant aux antiacides **cationiques** (sels d'aluminium ou de magnésium), ils agissent par un processus plus complexe car à côté d'une réaction de neutralisation irréversible avec formation de chlorures, des réactions d'hydrolyse apparaissent pour des niveaux de pH variables selon les antiacides. Les sels de magnésium souvent utilisés sont  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{MgO}$  et  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , ils sont efficaces (1 g de  $\text{MgO}$  neutralise 50 mEq d'ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ . 1 g de  $\text{MgCO}_3$  neutralise 20 mEq d'ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ ). Ils ont une longue durée d'action. Ils retiennent l'eau, d'où l'intérêt de les combiner avec les sels anioniques. C'est ainsi qu'on rencontre le carbonate de magnésium dans de nombreux médicaments. Cependant, leurs hydrolyses se produisent à des niveaux de pH assez éloignés des conditions physiologiques.

Par contre, les sels d'aluminium subissent des hydrolyses dans des zones de pH comparables avec celles du milieu gastrique. Leurs interactions avec les composantes du suc gastrique (chlorures, hydroxychlorures, hydroxydes complexes...) assurent le caractère tampon et supportent les zones de pouvoir tampon. L'hydroxyde  $\text{Al}(\text{OH})_3$  est généralement utilisé. C'est un colloïde minéral qui de ce fait est un adsorbant adhésif. Parmi les sels les plus utilisés, on cite l'acétate (glucollat ou glycinate), le phosphate  $\text{AlPO}_4$  et le salicylate basique. Tous sont plutôt constipants avec faible activité antiacide évitant une hypersécrétion réflexe des ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Avec l'hydroxyde  $\text{Al}(\text{OH})_3$  on assiste à la formation dans l'intestin de sels basiques et en particulier de  $\text{AlPO}_4$  insoluble et non réabsorbé, ce qui entraîne une déplétion en phosphate.

#### II.4 PHARMACOCINÉTIQUE :

Les antiacides résorbables sont des substances à dissolution rapide qui réagissent directement avec l'acide chlorhydrique dans l'estomac formant du dioxyde de carbone et de l'eau. Le dioxyde de carbone provoque une distension gastrique responsable du reflux gastro-œsophagien et stimule l'amélioration de la sécrétion gastrique. Le carbonate de sodium est



différent des autres antiacides par ses effets systémiques, comme il est absorbé dans le sang et affecte tout le pH de l'organisme. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, l'excès de bicarbonate est rapidement éliminé. En cas de malfonction, il peut être accumulé et peut provoquer une alcalose systémique.

## II.5 PHARMACODYNAMIQUE :

Les antiacides résorbables sont rarement utilisés dans la pratique clinique en raison de leur grand nombre d'effets secondaires systémiques. Ces antiacides entrent en réaction de neutralisation directe avec l'acide chlorhydrique dans l'estomac. Ils se caractérisent par l'apparition rapide de l'action thérapeutique et par leurs effets à court terme, car après leur administration, le niveau de pH intragastrique augmente jusqu'à 7 ou plus dans une courte période de temps (15 à 20 min) ce qui stimule une hypersécrétion secondaire d'acide, c'est le syndrome «rebond».

Les antiacides non résorbables ont moins d'effets indésirables systémiques que les antiacides résorbables. Leur principal mécanisme d'action est associé à l'absorption de l'acide chlorhydrique. Ces antiacides commencent à agir dans 10-30min, mais ils ont une durée d'action plus longue (environ 2.5-3h). Leur capacité de neutralisation est supérieure à celle des antiacides résorbables. Leur activité de neutralisation dure jusqu'à ce que le pH ne dépasse pas 3,0-4,0. Les antiacides non résorbables ont d'autres propriétés :

- Absorber la pepsine, ce qui entraîne une diminution de l'activité protéolytique de l'acide gastrique.
- Se combiner avec la lysolécithine et l'acide biliaire, qui ont un effet néfaste sur la muqueuse gastrique.
- Posséder une action cytoprotectrice par l'activation de la synthèse des prostaglandines ce qui stimule la sécrétion de la mucine et des bicarbonates et améliore la microcirculation.
- Former un film protecteur sur la surface de la muqueuse gastrique.
- Capable de se lier au facteur de croissance épithélial et le fixer dans la région ulcéreuse stimulant la prolifération des cellules, l'anagenèse et l'angiogenèse.

L'efficacité des antiacides est évaluée par leur capacité de neutralisation d'acide (CNA) qui est exprimée en mEq d'acide chlorhydrique neutralisé par une dose standard d'antiacides élevant le pH à environ 3,5 pendant un temps prédéterminé (généralement - environ 15 minutes). La CNA varie considérablement d'un antiacide à un autre. La dose quotidienne moyenne des antiacides

doit fournir 200 à 400 mEq de capacité de neutralisation. La CNA est considérée faible si elle est inférieure à 200 mEq/jour et élevée si elle est supérieure à 400 mEq/jour.

Les propriétés pharmacodynamiques des antiacides dépendent de leur composition cationique.

Les antiacides contenant des cations d'aluminium sont souvent les plus efficaces (avec leur neutralisation de l'acide chlorhydrique, tels antiacides possèdent une action cytoprotectrice très importante et se lient de manière efficace avec l'acide biliaire).

Cependant, ils favorisent un ralentissement de la motilité intestinale et peuvent causer la constipation contrairement aux sels de magnésium qui possèdent une faible action laxative.

L'administration des antiacides combinés contenant l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium assure une apparition plus rapide de l'effet thérapeutique (grâce à l'hydroxyde magnésium), et augmente la durée d'action (grâce à l'hydroxyde d'aluminium) et minimise les effets secondaires. L'effet du médicament sur la motilité gastrique dépend du ratio quantitatif aluminium/magnésium : plus ce ratio est proche de 1 plus l'effet est moindre.

## **II.6 INDICATIONS :**

Dans le traitement des troubles de l'acidité, l'efficacité est attribuée au premier lieu aux inhibiteurs des pompes à protons (IPP), aux antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et au traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* (Hp). À cet égard, les antiacides sont principalement employés comme un traitement d'appoint. Grâce à leur effet symptomatique rapide, leur forme galénique (suspensions, comprimés à croquer), leurs propriétés organoleptiques, leur haute sécurité, les antiacides sont les médicaments de choix pour l'automédication.

### **II.6.1 REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN :**

Les antiacides neutralisent l'acide chlorhydrique, inactivent la pepsine, absorbent les acides biliaires, stimulent la synthèse des bicarbonates, augmentent le tonus du sphincter œsophagien inférieur (au repos, son tonus diminue et permet au suc gastrique de remonter et la muqueuse œsophagienne est exposée à l'acidité de ce suc).

De plus, les antiacides possèdent un effet cytoprotecteur sur la muqueuse gastrique et œsophagienne. Lorsque le RGO est non-érosif, les antiacides peuvent être utilisés comme monothérapie. En cas d'échec de cette dernière, et dans un RGO érosif, les antiacides sont prescrits en association avec les IPP (co-médicament).

Il est préférable d'utiliser les antiacides combinés non-résorbables sous forme liquide tels que : les antiacides contenant du phosphate d'aluminium, d'aluminium et magnésium, et

les antiacides d'aluminium et magnésium avec l'acide alginique (dérivé des algues). L'acide alginique produit une couche de gel mousseuse au niveau du cardia. En cas de reflux, il pénètre dans l'œsophage et empêche l'action agressive de l'acide gastrique. En outre, l'acide alginique augmente le temps de séjour de l'antiacide dans l'œsophage et l'estomac, prolongeant ainsi leur effet cytoprotecteur sur la muqueuse.

### **II.6.2 ULCÈRES GASTRIQUES ET DUODÉNAUX :**

En cas d'un ulcère non associé à Hp, les antiacides sont administrés en association avec les IPP (afin d'améliorer l'effet cytoprotecteur).

En cas où l'ulcère est associé à Hp, avec une cicatrisation difficile, les antiacides (en combinaison avec les IPP) sont recommandés (le phénomène de fixation des facteurs de croissance) après un traitement d'éradication ou en cas de persistance des symptômes dyspeptiques. L'administration des antiacides pendant le traitement d'éradication est indésirable.

Les antiacides sont le traitement de choix en cas de :

- ✓ Contre-indications lors de l'administration des agents antisécrétoires.
- ✓ Effets indésirables liés aux IPP et aux antagonistes H2.

L'administration des antiacides à long terme est efficace comme traitement anti-rechute.

### **II.6.3 GASTRITE AIGUE / GASTRODUODÉNITE AIGUE :**

Les antiacides sont utilisés avec les IPP et les antagonistes H2 dans le traitement de la gastrite aiguë et la gastroduodénite en particulier avec douleur sévère et syndromes dyspeptiques.

### **II.6.4 GASTRITE CHRONIQUE / GASTRODUODÉNITE CHRONIQUE :**

Pour prévenir les récurrences, les antiacides sont utilisés seuls ou en association avec des antisécrétoires. Ce sont les médicaments de choix pour le traitement et la prévention de la gastrite par reflux où les acides biliaires et la lysoléthicine sont les principaux facteurs perturbants.

### **II.6.5 GASTROPATHIE CAUSEE PAR LES AINS (ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS) :**

Les antiacides peuvent être pris seuls ou en association avec les antisécrétoires afin de prévenir les gastro et duodénopathies causées par la prise des AINS.

**II.6.6 DOULEURS ET SYNDROMES DYSPEPTIQUES :**

Les antiacides sont prescrits pour les personnes souffrant d'inconfort, des douleurs épigastriques et de syndromes dyspeptiques (brûlures d'estomac, éructations, météorisme).

Les antiacides non résorbables sont utilisés essentiellement pour soulager les brûlures d'estomac au cours de la grossesse.

**II.6.7 CHOLÉCYSTITE ET DYSKINÉSIE BILIAIRE :**

Les antiacides sont inclus dans le schéma thérapeutique pour les patients atteints de cholécystite lithiasique et alithiasique afin d'éliminer les symptômes des reflux mixtes. En plus, ils ont la capacité d'absorber les acides biliaires et lysolécithine qui se trouvent au niveau de l'œsophage et l'estomac en cas de reflux gastroduodénal et gastroœsophagien. Ainsi, ils permettent de prévenir l'effet néfaste des acides biliaires sur la muqueuse gastrique et œsophagienne.

**II.6.8 PANCRÉATITE CHRONIQUE EN PHASE D'EXACERBATION :**

En tenant compte du rôle de l'acide gastrique dans la stimulation de la sécrétion pancréatique au cours de l'exacerbation de la pancréatite chronique, les IPP, les antagonistes H2 et les antiacides sont des éléments essentiels pour le traitement.

En augmentant le pH de l'estomac, les antiacides jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'évacuation, la réduction de la pression intragastrique et intraduodénale et empêchent la distension flatulente.

Les médicaments à base d'enzymes sont utilisés dans la pancréatite chronique afin de réguler la digestion et réduire le syndrome de la douleur, mais l'action de l'acide chlorhydrique conduit à l'inactivation des composants principaux de ces médicaments Lipase – trypsine. En outre, au cours d'une pancréatite chronique, l'alcalinité duodénale est perturbée et par conséquent, la libération et l'activation de ces enzymes (activés seulement en milieu alcalin) est également perturbée. Donc, pour améliorer l'efficacité de l'enzymothérapie, il est conseillé d'utiliser une association d'antiacides et/ou des antisécrétoires.

**II.6.9 ULCÈRE DE STRESS :**

Les antiacides sont utilisés dans les unités de soins intensifs pour prévenir ce qu'on appelle « Ulcère de stress » (chez les patients après une opération chirurgicale majeure, avec traumatismes craniocérébraux, ulcères de Cushing, ulcères de Curling.. etc.).

## II.7 PRINCIPES D'ADMINISTRATION :

Les antiacides sont utilisés sous forme de comprimés et de suspensions. Ces formes se différencient significativement dans leur capacité de neutralisation d'acide CNA. La solubilité affecte leur CNA, ils réagissent avec les ions hydrogènes seulement sous forme de soluté. En comparaison avec les comprimés, les suspensions sont constituées de plus petites particules, elles ont une plus grande surface et se dissolvent plus rapidement dans le milieu acide de l'estomac. Donc, les antiacides sont plus actifs sous forme de suspension.

La dose thérapeutique moyenne d'antiacide est de 10-15 ml (1 cuillère à soupe ou un sachet) du liquide ou 1-2 comprimés 3-4 fois par jour. Les comprimés doivent être croqués ou bien dissouts avant les avaler.

Il est recommandé de les prendre avant les repas. Cependant, lorsque les antiacides sont pris sur un estomac vide, ils passent rapidement dans le duodénum. En plus, ils perdent leur effet sous l'action des aliments qui agissent comme un tampon vis-à-vis des antiacides. Il est conseillé de prendre les antiacides 1-1.5 heures après les repas ou avant le coucher (afin de réduire l'action agressive de l'acide chlorhydrique sur la muqueuse gastrique pendant la nuit). Un apport supplémentaire 3-4 heures après les repas est recommandé dans des cas particuliers, par exemple quand il y a une longue durée entre les repas. Les antiacides peuvent être utilisés seuls comme un traitement symptomatique en cas de besoin, ou comme un traitement régulier sur une période de 1 à 3-4 semaines.

## II.8 EFFETS INDÉSIRABLES :

- Lors d'une administration des antiacides résorbables (Bicarbonate de sodium, rarement bicarbonate de calcium), après un effet de neutralisation d'acide à court terme, il se produit une hypersécrétion secondaire, ce qu'on appelle « phénomène rebond » qui est le résultat de l'augmentation du pH jusqu'à 7 et/ou de l'effet direct des ions de calcium.

Dans un traitement à long terme et à fortes doses, les antiacides peuvent provoquer une alcalose métabolique systémique (avec maux de tête, nausées et vomissements).

- Le bicarbonate de sodium peut affecter le métabolisme eau-sel. Chez les patients âgés présentant des maladies cardiovasculaires, il peut entraîner une augmentation de la pression artérielle en entraînant un gonflement des mains et des pieds et aggravation des signes d'une insuffisance cardiovasculaire.

- En réaction avec l'acide chlorhydrique, Les antiacides contenant des carbonates (bicarbonate

de sodium, carbonate de calcium et de magnésium) produisent du dioxyde de carbone qui provoque une distension gastrique, éructations et ballonnements qui sont indésirables en cas de RGO.

- Sous l'influence des bicarbonates de sodium et de magnésium, il se produit une alcalinisation urinaire qui conduit à la formation de calculs de phosphate.
- Les antiacides contenant du calcium peuvent provoquer une hypercalcémie, qui favorise la formation de calculs rénaux et réduit la production des parathormones. Par conséquent, l'excrétion du phosphore est retardée et le phosphate de calcium s'accumule, ce qui entraîne une calcification des tissus et progression d'une néphrocalcinose.
- La prise des antiacides contenant du calcium avec le lait est déconseillée, parce qu'un tel apport favorise le syndrome « lait et alcalins » (syndrome de Burnett) : Nausées, vomissements, polyurie et troubles mentaux.
- Les antiacides non résorbables ont moins d'effets indésirables que les antiacides résorbables, plus fréquemment ces effets sont dus à une administration non contrôlée et à long terme. Une administration à long terme d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'absorption intestinale du phosphate, ce qui peut entraîner une hypophosphatémie. Cette complication est plus fréquente chez les patients alcooliques. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, les antiacides peuvent entraîner une augmentation significative du taux d'aluminium et de magnésium dans le sang. Dans ce cas, l'accumulation de l'aluminium peut conduire à une encéphalopathie et une halistérèse. Durant un traitement antiacide, chez les patients avec une fonction rénale normale ou modérément réduite, il n'y a pas une augmentation du taux d'aluminium dans le sang.
- L'effet indésirable le plus fréquent lors de l'administration d'hydroxyde d'aluminium est la constipation, contrairement à l'hydroxyde de magnésium qui a un effet laxatif. L'effet des antiacides combinés (aluminium/magnésium) sur la motilité du tractus gastro-intestinal dépend du ratio quantitatif aluminium/magnésium. Si ce ratio est supérieur ou égal à 1, le médicament n'as pas d'effet sur la motilité, rarement il peut causer un effet laxatif (à forte dose).

## II.9 CONTRE-INDICATIONS :

À l'heure actuelle, l'administration des antiacides résorbables est indésirable. Les antiacides non résorbables sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère et de maladie d'Alzheimer. Le phosphate d'aluminium est notamment contre-indiqué en cas de grossesse.

## II.10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les antiacides contenant les ions calcium, magnésium et aluminium sont des chélateurs, ils interagissent avec plusieurs médicaments tels que : la digitoxine, la tétracycline, bishydroxycoumarine, l'indométacine, l'aspirine, la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, la théophylline etc. Ils diminuent également la biodisponibilité des acides faibles : barbituriques, sulfamides, pénicillines... etc. tandis qu'ils augmentent l'absorption des bases faibles (atropine, chlorpromazine, propranolol etc.).

Il est conseillé de combiner les antiacides avec les antimuscariniques afin de prolonger leur effet antiacide, et avec les IPP pour diminuer leur dégradation au niveau de l'estomac. Ils ne peuvent pas être associés avec le bismuth, subcitrate et sucralfate à cause de l'incompatibilité pharmacodynamique. [10]

Afin d'éviter toute interaction médicamenteuse, les antiacides doivent être administrés 2 heures avant ou après la prise de toute sorte de médication. [11]

# *Chapitre II*

## *Synthèse pharmaceutique*



## **I. GÉNÉRALITÉS :**

### **I.1 MÉDICAMENT :**

Dans la réglementation Algérienne, le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ».

### **I.2 MATIÈRE PREMIÈRE À USAGE PHARMACEUTIQUE :**

#### **I.2.1 DÉFINITION :**

On entend par matière première à usage pharmaceutique tous les composants d'un médicament, à savoir :

- la ou les substances actives ;
- le ou les excipients, y compris l'eau ;
- les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés chez l'homme. (Exemple : capsules dures ou gélules).

Une substance n'est pas par nature une matière première à usage pharmaceutique mais elle le devient en fonction de l'usage auquel elle est destinée. Les matières premières cédées à une pharmacie sont donc présumées à usage pharmaceutique.

Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent et sont conformes avec la monographie de la pharmacopée « substances pour usage pharmaceutique ». Les substances actives et certains excipients sont fabriqués et distribués en conformité avec des bonnes pratiques.

Pour l'exécution des préparations, seules les matières premières répondant aux spécifications de la pharmacopée sont utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant aux spécifications disponibles et adaptées à la réalisation de la préparation considérée.

#### **I.2.2 TYPES DE MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE :**

##### **I.2.2.1 Substance active :**

Est une substance active toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou

métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.

Selon l'origine de la substance active on distingue :

- SA obtenues par synthèse chimique ou hémisynthèse
- SA issues des plantes
- SA obtenues par un procédé biotechnologique (vaccins, anticorps ...)

**I.2.2.2 Excipient :** Est un excipient tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage.

Ce sont des constituants inertes incorporés à des substances médicamenteuses dans une présentation pharmaceutique. Les excipients peuvent influencer sur la vitesse d'absorption, la dissolution, la libération, le métabolisme et la distribution chez l'humain ou chez l'animal.

Les adjuvants de préparation (matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées dans une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini) sont à considérer comme des excipients.

**I.2.2.3 Article de conditionnement :**

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.

## **II. SYNTHÈSE PHARMACEUTIQUE :**

### **II.1 HISTORIQUE :**

L'art médical et l'art pharmaceutique ont longtemps été confondus. L'objectif de nos ancêtres était avant tout de trouver des remèdes permettant de guérir et de soulager, avec ce dont ils disposaient : plantes, animaux, minéraux ; mais au fil du temps la préparation de ces traitements a connu une véritable progression grâce à la recherche scientifique. Les trois périodes suivantes décrivent le développement des procédés de fabrication du médicament :

- De l'antiquité au moyen âge :

L'évolution des maladies dues aux changements climatiques durant cette période a poussé l'homme à exploiter la matière végétale dans un but curatif.

➤ Du moyen âge jusqu'au début de l'industrialisation

C'est la période où le métier d'apothicaire a fait son apparition. L'apothicaire exploitait son savoir-faire et toutes ses connaissances dans la préparation des remèdes ainsi que de veiller à la bonne qualité des drogues, et de protéger les patients en luttant contre les charlatans. La commercialisation de ces remèdes dans des boutiques spécialisées a permis l'apparition des nouveaux pharmaciens de l'époque. C'est grâce à la recherche scientifique que le développement de la chimie a contribué à la fabrication du médicament et à son industrialisation.

➤ Période de l'industrialisation mondiale

Avec l'industrialisation, le pharmacien n'est plus tenu uniquement de rester dans son officine, mais d'autres perspectives s'ouvrent à lui dans le domaine industriel, avec l'essor de la technologie, la chimie et la biologie.

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est devenue un élément important dans le système de santé, car elle repose principalement sur la recherche et développement (R&D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. De nos jours, la préparation du médicament se fait par diverses formes pharmaceutiques, répondant obligatoirement à des lois, à des règlements et aux politiques qui s'appliquent : à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays.

## II.2 PROCÉDÉS DE SYNTHÈSE PHARMACEUTIQUE :

Les opérations de synthèse pharmaceutique se subdivisent en production des principes actifs et en mise en forme pharmaceutique. **La figure 2** représente schématiquement le processus de fabrication.

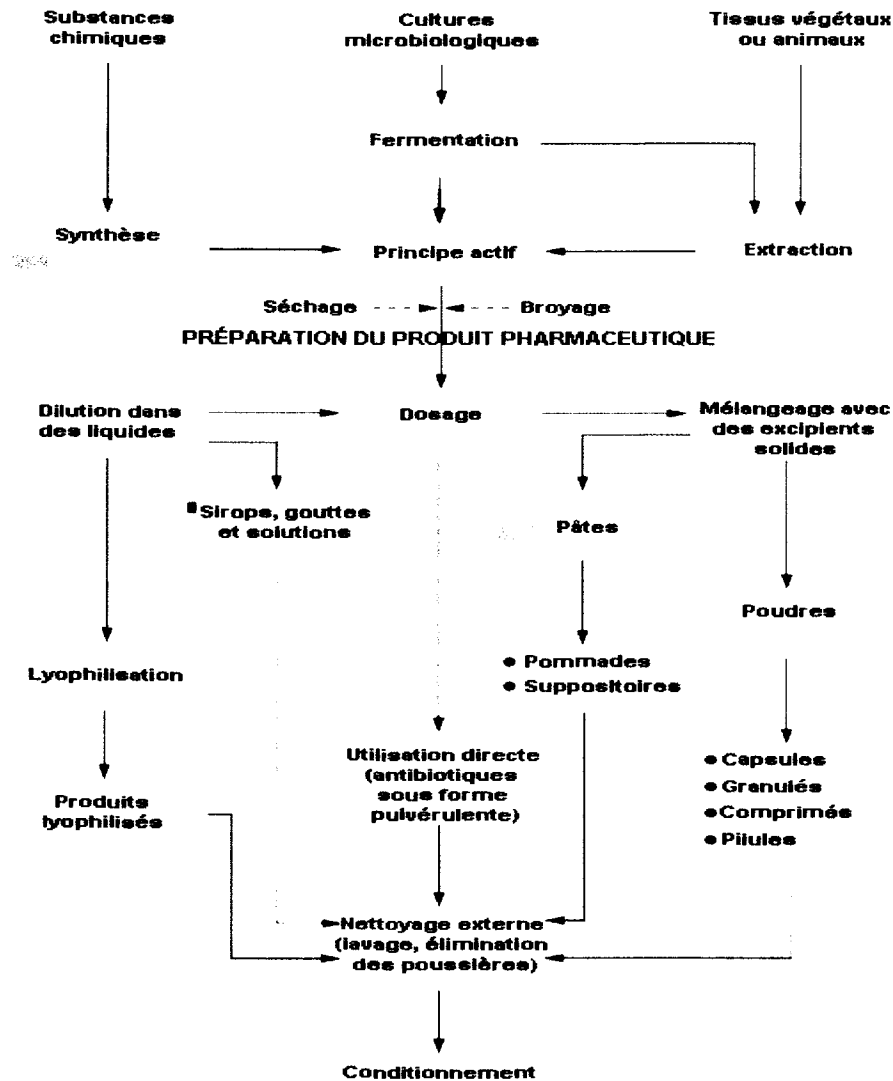


Figure 2 : Schéma de fabrication d'une présentation médicamenteuse.

### II.2.1 PRODUCTION DES PRINCIPES ACTIFS :

La production des principes actifs fait appel à trois grands types de procédés: la fermentation, la synthèse chimique organique et l'extraction biologique et naturelle. Les antibiotiques, les stéroïdes et les vitamines sont obtenus par fermentation, alors que de nombreux médicaments nouveaux sont préparés par synthèse organique. Dans le passé, la plupart des médicaments étaient issus de sources naturelles (plantes, animaux, champignons et autres organismes). Les médicaments naturels sont pharmacologiquement très divers et difficiles à produire à l'échelle industrielle, en raison de leur composition chimique complexe et de leur activité limitée. [1]

### II.2.1.1 La fermentation :

La fermentation est un processus biochimique utilisant des micro-organismes sélectionnés et des techniques microbiologiques pour obtenir un produit chimique. Les procédés de fermentation comportent trois étapes principales: la préparation de l'inoculum (produit introduit par inoculation) et de l'ensemencement, la fermentation et la récupération ou l'isolement du produit.

La **figure 3** représente schématiquement un procédé de fermentation. La préparation de l'inoculum part d'un échantillon de spore provenant d'une souche microbienne. Cette souche est cultivée sélectivement, purifiée et multipliée au moyen de techniques microbiologiques pour obtenir le produit désiré. Les spores sont activées en présence d'eau, d'éléments nutritifs et de chaleur. Les cellules issues de la culture sont multipliées par passage en série sur des plaques de gélose, dans des tubes à essai et des flacons, et cela dans des conditions d'environnement bien définies, afin d'obtenir une suspension dense.

Les cellules sont alors placées dans une cuve d'ensemencement, qui est une petite cuve de fermentation destinée à optimiser la croissance de l'inoculum. Les cellules provenant de cette cuve sont ensuite transférées dans un fermenteur stérilisé à la vapeur, où l'on ajoute des éléments nutritifs stérilisés et de l'eau purifiée pour déclencher le processus. Au cours de la fermentation aérobie, le contenu du fermenteur est chauffé, agité et aéré à l'aide d'un tube perforé ou aérateur permettant de maintenir une température et un débit d'air optimaux. Une fois les réactions biochimiques terminées, on filtre le bouillon de fermentation pour extraire les micro-organismes ou mycélium. La substance médicamenteuse présente dans le filtrat ou dans le mycélium est récupérée par des procédés tels que l'extraction par solvant, la précipitation, l'échange d'ions ou l'absorption.

---

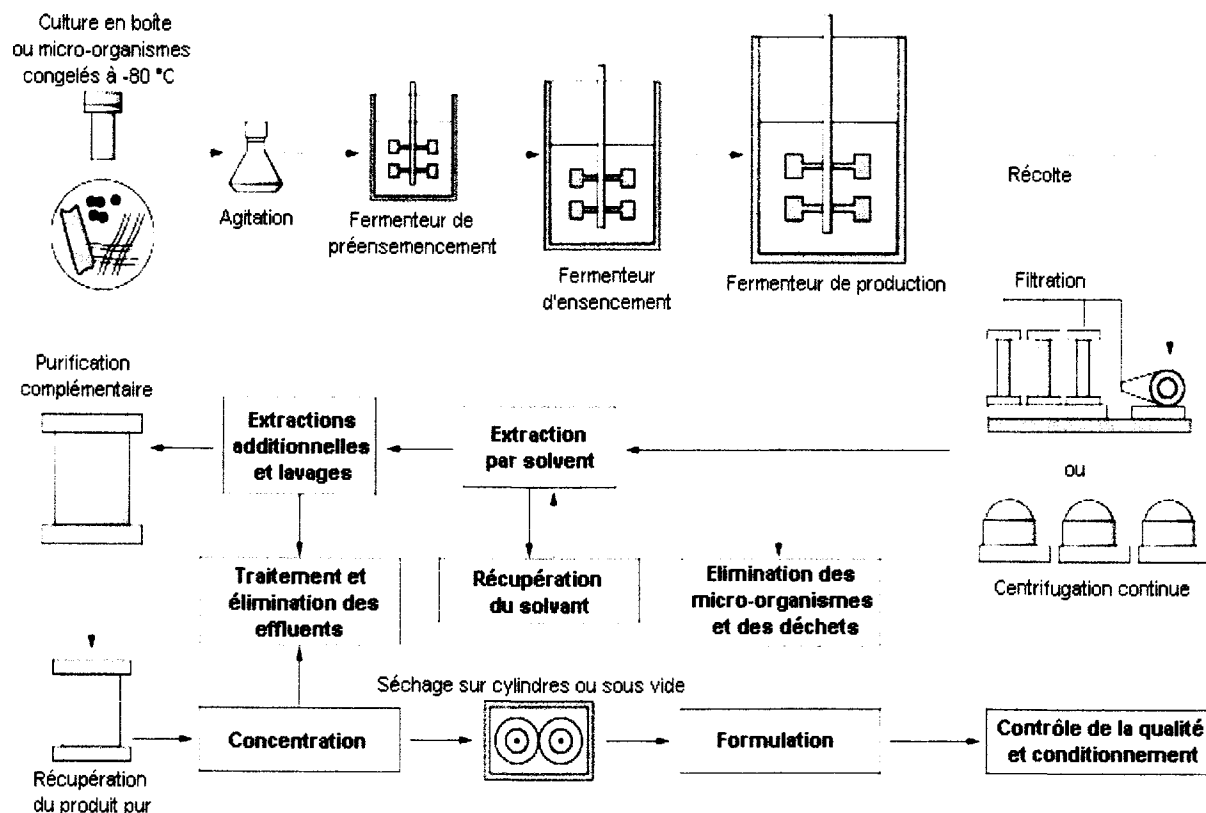


Figure 3 : Schéma d'un processus de fermentation.

### II.2.1.2 La synthèse chimique organique :

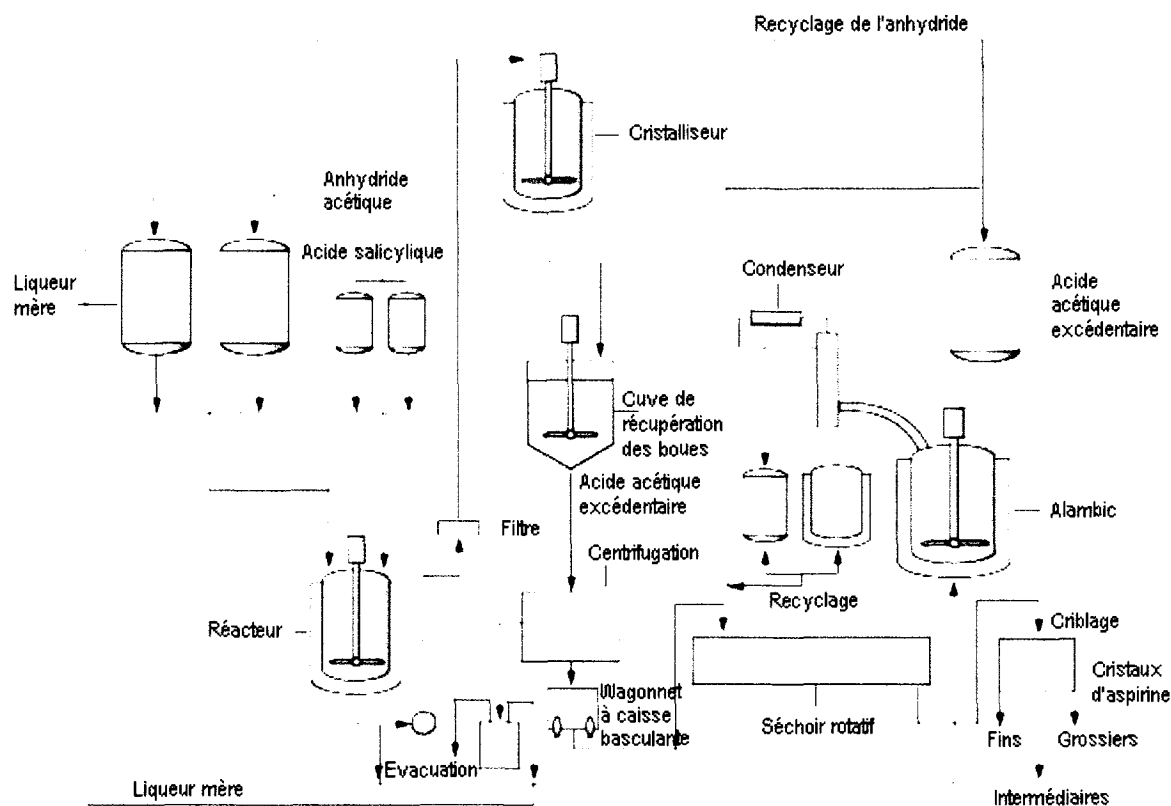
On appelle synthèse organique la préparation d'une espèce chimique à partir d'autres espèces chimiques, en faisant interagir des réactifs qui au contact forment un mélange réactionnel.

Parfois, on doit réaliser une succession de réactions chimiques dans des conditions particulières, pour aboutir au résultat souhaité.

Certaines espèces naturelles peuvent être synthétisées par l'homme. En revanche, il y'a des espèces chimiques qui n'existent pas dans la nature et qui ont été créées par synthèse, elles sont dites : artificielles.

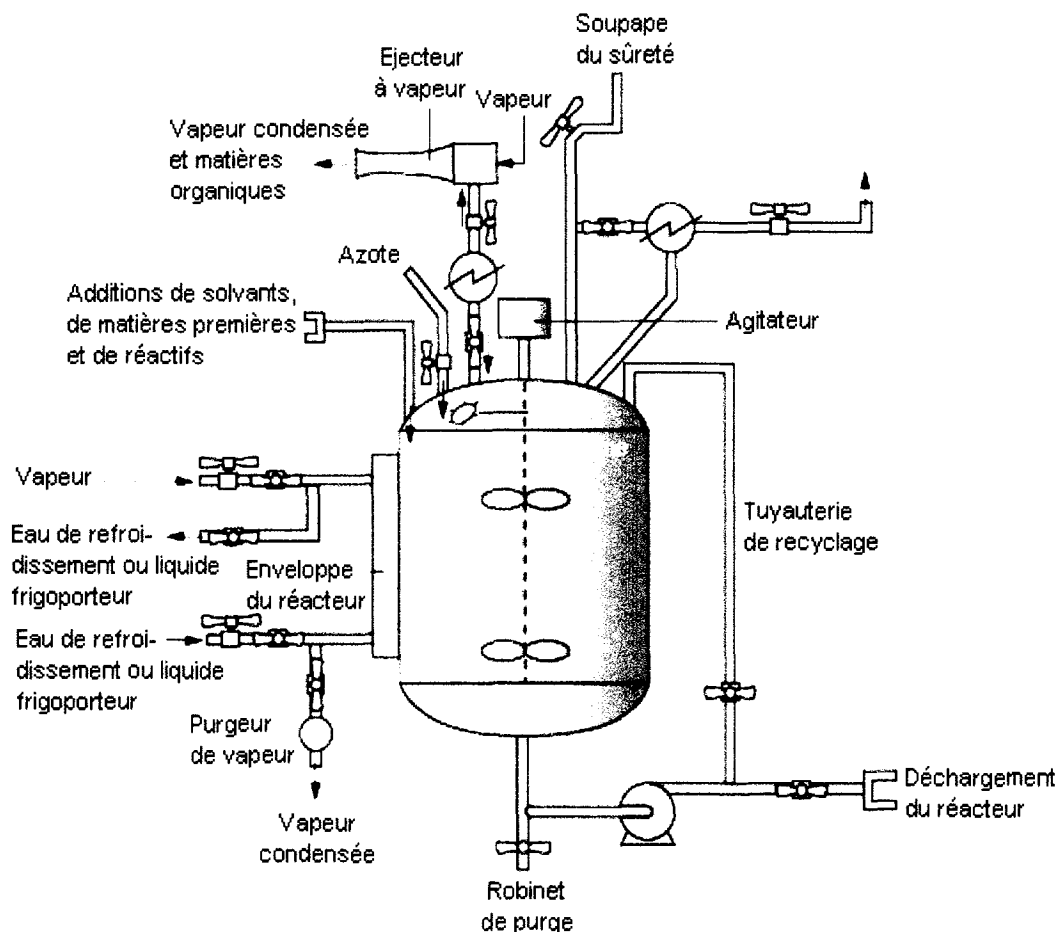
Les procédés de synthèse chimique organique font appel à des produits chimiques organiques et minéraux lors d'opérations destinées à produire des médicaments ayant des propriétés physiques et pharmacologiques spécifiques. En général, une série de réactions chimiques a lieu dans des **réacteurs polyvalents**, et les produits sont isolés par extraction, cristallisation et filtration. Les produits finis sont généralement séchés, broyés et mélangés. Les usines de synthèse organique, le matériel et les équipements employés dans l'industrie pharmaceutique

sont comparables à ceux de la chimie fine. La **figure 4** représente schématiquement un processus de synthèse organique.



**Figure 4 :** Schéma d'un processus de synthèse organique.

Les réacteurs multivalents constituent l'équipement de base pour les opérations de synthèse chimique (voir **figure 5**). Ce sont des cuves sous pression renforcées, garnies intérieurement d'acier inoxydable, de verre ou d'un alliage métallique. La nature des réactions chimiques et les propriétés physiques des matériaux (réactifs, corrosifs, inflammables) déterminent leur conception, leurs caractéristiques et leur construction. Les réacteurs multivalents ont une double paroi et des serpentins où circulent de l'eau de refroidissement, de la vapeur ou des fluides frigoprotecteurs. La cuve du réacteur est chauffée ou refroidie selon les cas. Un réacteur multivalent est équipé d'agitateurs, de chicanes et de plusieurs orifices d'entrée et de sortie qui permettent de le connecter à d'autres cuves ou appareils et de l'alimenter en matières premières. Des instruments de mesure de la température, de la pression et du poids contrôlent les processus chimiques au sein du réacteur. Selon sa conception et ses caractéristiques et selon les nécessités du processus chimique, un réacteur peut fonctionner sous pression élevée ou sous un vide peu poussé.



**Figure 5 :** Schéma d'un réacteur chimique utilisé en synthèse organique.

Des échangeurs de chaleur sont reliés aux réacteurs pour réchauffer ou refroidir le milieu réactionnel et condenser les vapeurs des solvants chauffés au-dessus de leur point d'ébullition, ce qui entraîne un reflux ou un recyclage des vapeurs condensées. Des dispositifs antipollution (épurateurs et impacteurs) peuvent être connectés aux soupapes d'échappement des cuves pour réduire les émissions de gaz, de vapeurs et de particules. Des solvants volatils et des produits chimiques toxiques risquent de s'échapper dans les ateliers ou dans l'atmosphère s'ils ne sont pas récupérés pendant la réaction par des échangeurs de chaleur ou des dispositifs antipollution.

Les produits chimiques de base sont récupérés ou isolés par séparation, purification ou filtration. Généralement, ces produits sont contenus dans des liqueurs mères, sous forme de solides dissous ou en suspension dans un mélange de solvants. Les liqueurs mères peuvent être transférées d'une cuve ou d'une installation à l'autre par des canalisations temporaires ou à demeure à l'aide de pompes, de gaz inerte sous pression, du vide ou de la pesanteur.



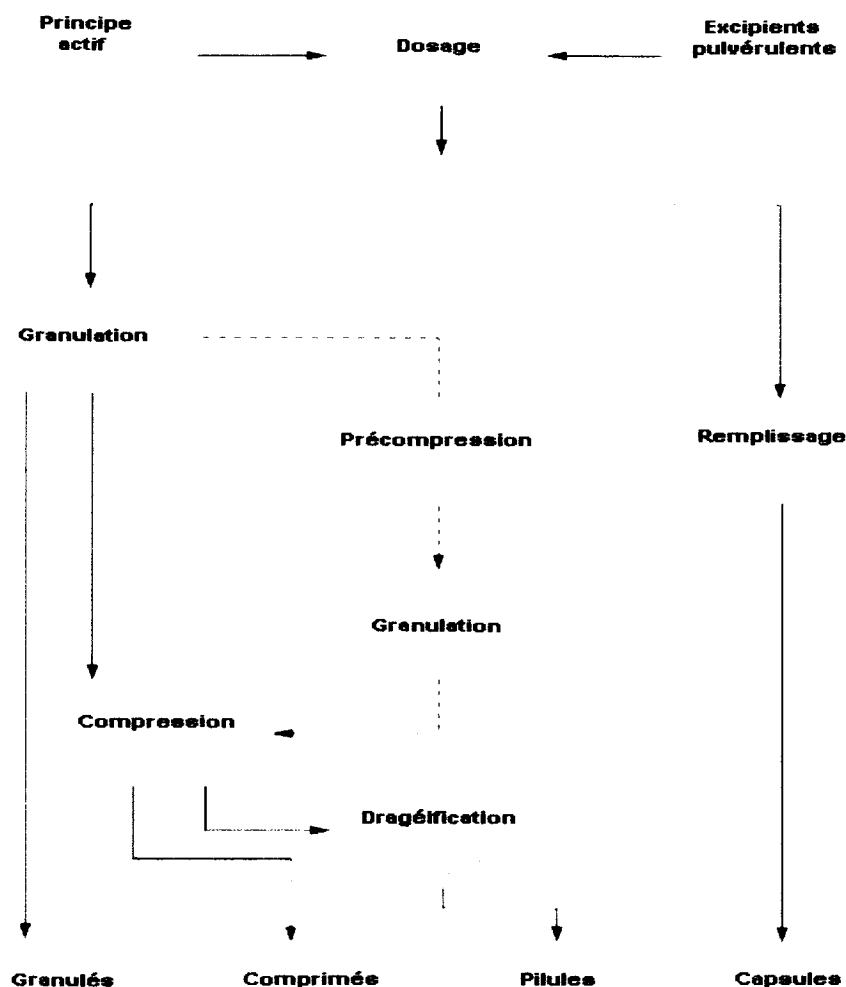
Les transferts sont délicats en raison des vitesses de réaction, des températures ou des pressions critiques, des caractéristiques des installations et du risque de fuites ou de déversement accidentel.

### **II.2.1.3 L'extraction biologique et naturelle :**

De nombreuses matières naturelles, comme celles d'origine végétale ou animale, peuvent fournir des substances pharmacologiquement actives. A chaque étape successive de leur traitement, ces matières sont réduites par une série d'opérations par lots qui durent en général quelques semaines, et cela jusqu'à l'obtention de la quantité voulue de produit final. Des solvants sont utilisés pour éliminer les graisses et les huiles insolubles, ce qui permet d'isoler le produit final. Le pH (acidité) de la solution d'extraction et des déchets peut être modifié en les neutralisant avec des bases ou des acides forts. Des composés métalliques sont fréquemment utilisés comme agents de précipitation, et des composés phénolés comme désinfectants.

### **II.2.2 MISE EN FORME PHARMACEUTIQUE :**

Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'humain ou à l'animal. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés: liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, etc. Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés, comprimés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée. Les comprimés et les gélules sont des formes très courantes pour l'administration par voie orale, de même que les liquides stériles pour l'administration parentérale ou l'usage ophtalmique. La **figure 6** illustre les opérations essentielles de préparation des formes pharmaceutiques.



**Figure 6 :** Fabrication de présentations pharmaceutiques.

Les mélanges pharmaceutiques peuvent être comprimés par granulation par voie humide, par compression directe ou par briquetage afin d'obtenir les propriétés physiques désirées avant d'être mis sous leur forme finale. Dans la granulation par voie humide, les ingrédients actifs et les excipients sont mouillés avec une solution aqueuse ou contenant des solvants pour donner des granulés grossiers à particules de grand calibre. Ces granulés sont séchés, mélangés à des lubrifiants (stéarate de magnésium), des désintégrant ou liants, puis transformés en comprimés par compression. Dans la compression directe, un poinçon comprime la quantité voulue de mélange contenu dans une matrice de métal. Les produits qui ne sont pas assez stables pour subir une granulation par voie humide ou une compression directe font l'objet d'un briquetage ou granulation par voie sèche. Ce procédé consiste à mélanger les constituants et à produire des comprimés relativement gros qui sont ensuite broyés et tamisés pour obtenir le calibre voulu.

Le granulé obtenu est soumis à une dernière compression pour donner le comprimé final. Les substances mélangées et granulées peuvent également être préparées sous forme de gélules. Les capsules de gélatine dure sont séchées, ébarbées, remplies et formées dans des remplisseuses.

Les liquides peuvent être des solutions stériles injectables, des collyres, des solutés, des suspensions ou des sirops, ou encore des teintures à appliquer sur la peau. La préparation des liquides stériles requiert des conditions ambiantes bien définies, un équipement isolé et des matières premières très pures afin d'éviter la contamination microbienne et particulaire. Les installations et les surfaces de travail doivent être nettoyées avec soin pour prévenir et limiter la contamination le plus possible. L'utilisation d'eau à température et sous pression élevées permet de détruire et de filtrer les bactéries et autres contaminants de l'eau stérile utilisée entrant dans la préparation de solutés injectables. Les liquides destinés à l'administration parentérale (voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse) sont stérilisés à la chaleur sèche ou humide sous haute pression et filtrés pour retenir les bactéries. Les solutions à usage oral ou topique ne nécessitent pas de stérilisation, au contraire des collyres. On prépare les liquides buvables en mélangeant les matières actives avec un solvant ou un conservateur afin d'inhiber la croissance des moisissures et des bactéries. Les suspensions et les émulsions sont produites respectivement à l'aide de broyeurs colloïdaux et d'homogénéisateurs. Les crèmes et les onguents sont préparés par mélangeage ou incorporation des principes actifs à de la vaseline, des graisses lourdes ou des émoullients, avant d'être conditionnés dans des tubes de métal ou de matière plastique.



## **I. GÉNÉRALITÉS :**

### **I.1 QUALITÉ :**

Selon la norme AFNOR ISO 8402 : « La qualité est l'ensemble des propriétés d'un produit, processus ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites. »

Selon la norme ISO 9000 : 2000 : « La qualité est définie comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques satisfaire des exigences. »

### **I.2 ASSURANCE DE QUALITÉ :**

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

### **I.3 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS (BPF) :**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

### **I.4 CONTRÔLE QUALITÉ :**

La définition du contrôle qualité selon le guide des Bonnes pratiques de fabrication est la suivante :

« Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. »

## II. CONTRÔLE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE :

### II.1 DÉFINITION :

On entend par contrôle de la qualité, toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques.

### II.2 RÉFÉRENTIELS :

Les référentiels du contrôle qualité pharmaceutique sont :

- La réglementation et la législation en vigueur,
- La pharmacopée Européenne ou autres méthodes normalisées,
- Les dossiers d'enregistrement (AMM...).

#### ➤ La pharmacopée :

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant.
- les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

Les référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes en matière de CQ des médicaments sont :

- Pharmacopée américaine (ou USP)
- Pharmacopée japonaise (ou JP)
- Pharmacopée européenne

D'autres pharmacopées, sans avoir le même statut juridique, sont publiées par différents états du monde (British, Brésil, Inde, Chine...).

## II.3 CONTRÔLE QUALITÉ SELON LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE :

Le contrôle qualité est réalisé selon la monographie Ph. EUR. En vigueur qui comprend :

- Une numérotation : année, numéro
- La formule chimique brute et développée, moléculaire
- La définition
- Les caractères, non considérés comme des exigences analytiques
- Les tests d'identification, plusieurs techniques
- Les essais de pureté : recherche des impuretés organiques, inorganiques et solvants résiduels ; pureté biologique (contamination microbienne, endotoxine...)
- Le dosage
- Les conditions de conservation et de stockage
- La liste de transparence : décrit les impuretés identifiées.

### II.3.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES ET SOLUBILITÉ :

Généralement, les qualités organoleptiques sont définies comme étant l'ensemble des propriétés mesurées par les différents sens de l'individu. Jaugées dans le cadre d'une analyse sensorielle, ces propriétés peuvent permettre de dégager un profil sensoriel.

Les points principaux auxquels il peut être fait référence sous ce titre sont les suivants :

➤ **Aspect :**

La description de l'aspect porte normalement sur la couleur et la forme physique, Il faut veiller à ne pas utiliser le mot «blanc» sans autre précision car, par rapport à une substance témoin blanche, très peu de substances pharmaceutiques paraissent réellement blanches. Il convient donc d'employer l'expression « blanc ou sensiblement blanc ».

➤ **Saveur :** n'est pas un caractère à prendre en considération.

➤ **Odeur :** Il n'est pas fait référence à l'odeur en règle générale, et en particulier pour les substances qui présentent un risque à l'inhalation.

➤ **Solubilité :**

La solubilité d'un composé pur dans un solvant, est la quantité maximale pouvant passer en solution dans un volume donné. Au-delà, la solution est saturée et le composé ne se dissout plus. On a un équilibre entre une phase solide et une phase liquide. La solubilité est exprimée en g.l<sup>-1</sup> ou en mol.l<sup>-1</sup>.

La pharmacopée décrit une méthode recommandée pour l'estimation de la solubilité. Les solvants cités se limitent normalement à l'eau, un alcool et un solvant lipophile. La solubilité dans le chloroforme et dans l'éther n'est pas mentionnée.

### **II.3.2 IDENTIFICATION :**

L'objectif de l'identification est de confirmer l'identité de la substance, elle est réalisée par plusieurs méthodes, on distingue :

- Analyse spectrophotométrique, par exemple enregistrement de spectres infrarouges (IR) ou de spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN).
- Examen chromatographique par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou chromatographie liquide (CL).
- Détermination de constantes physiques telles que le point de fusion, le point de solidification, le point d'ébullition, le pouvoir rotatoire spécifique, l'angle de rotation optique, le spectre UV, l'absorbance spécifique, la densité, l'indice de réfraction et la viscosité.
- Réactions chimiques telles que réactions colorées ou précipitation (y compris la formation de dérivés ou de produits de dégradation, qui peuvent ensuite être soumis à un examen physique) et détermination de constantes chimiques (indice de saponification, d'esters, d'hydroxyle et d'iode).
- Examen chromatographique par chromatographie sur couche mince.

#### **II.3.2.1 IDENTIFICATION PAR LES MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES :**

La spectroscopie est une étude des interactions entre une matière et un rayonnement électromagnétique, elle s'agit d'une technique d'analyse d'un échantillon et d'identification d'une espèce chimique organique ou inorganique ; l'analyse des corps se fait par examen visuel de leur spectre d'absorption ou d'émission au moyen d'un spectromètre.

Les méthodes spectroscopiques permettent de :

- Mesurer les cinétiques des réactions ;
- Déterminer les structures des molécules ;
- Effectuer des dosages et des analyses médicales.

Selon le type de radiation utilisé on distingue :

- **La spectroscopie d'absorption moléculaire :**

- Spectroscopie micro-onde ;
- Spectroscopie infrarouge (IR) ;
- Spectroscopie ultraviolet-visible.



- **Autres méthodes :**

- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) ;
- Spectroscopie de masse.

- **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

La spectrophotométrie IR est généralement considérée comme une méthode autosuffisante pour vérifier l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques, cette méthode nécessite toujours l'utilisation d'une substance de référence ou d'un spectre de référence. L'emploi de substances de référence est aujourd'hui préféré à celui de spectres de référence. Ceux-ci sont utilisés lorsque la mise à disposition de substances de référence pose des difficultés pratiques.

Dans certains cas, le spectre IR seul ne suffit pas à confirmer l'identité de la substance et doit être complété par d'autres essais :

- Substance chimiquement apparentées
- Polymorphisme
- Isomères optiques

- **Spectrophotométrie d'absorption dans l'Ultraviolet et le Visible :**

A la différence de la spectrophotométrie IR, cette méthode est habituellement non spécifique (en tant qu'identification), à moins que la courbe d'absorption ne présente plusieurs maximums et minimums, des régions d'absorption inhabituellement fortes ou faibles, etc. Il est peu fréquent que des substances de référence soient utilisées.

Le spectre UV d'une substance peut donc rarement servir à lui seul de critère d'identification. La concentration de la solution à examiner est telle que l'absorbance déterminée sous une épaisseur de 1 cm, se situe de préférence entre 0,5 et 1,5.

Il est important de choisir avec soin les solvants prescrits pour la spectrophotométrie UV, et de veiller à leur pureté, afin d'éviter la présence d'impuretés susceptibles d'affecter l'absorbance des substances à examiner.

### **II.3.2.2 IDENTIFICATION PAR LES MÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES :**

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur les différentes affinités d'un ou plusieurs composés à l'égard de deux phases (stationnaire et mobile). L'échantillon est entraîné par la phase mobile au travers de la phase stationnaire qui a tendance à retenir plus ou moins les composés de l'échantillon à l'aide de différentes interactions.

La classification la plus fondamentale est basée sur la nature des phases mobile et stationnaire en présence et sur les types d'équilibres impliqués dans le transfert des solutés entre les phases.

On distingue donc :

- La chromatographie en phase liquide ;
- La chromatographie en phase gazeuse ;
- Et la chromatographie en fluide supercritique.

- **Chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC) :**

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) est un type de chromatographie en phase liquide, utilisée pour séparer et quantifier les composés qui ont été dissous dans une solution. Elle est utilisée pour déterminer la quantité d'un composé spécifique dans une solution. En raison de sa polyvalence et du vaste domaine de ses applications, la HPLC est actuellement la plus utilisée de toutes les techniques de séparation.

- **Chromatographie sur couche mince :**

Cette méthode d'identification requiert l'emploi de substances de référence. Il est possible d'améliorer la sélectivité en combinant chromatographie sur couche mince et réaction chimiques. Si un système CCM est utilisé dans la monographie pour un essai de pureté, il est recommandé de l'employer également pour l'identification, s'il est approprié. Pour l'identification, la concentration de la solution à examiner et de la solution témoin correspondante est généralement réduite de façon à ce que la quantité déposée sur la plaque soit de l'ordre de 5-20 µg.

- **Chromatographie en phase gazeuse et chromatographie liquide :**

Les principes de base présentés pour l'identification par chromatographie sur couche mince s'appliquent ici.

La chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie liquide sont rarement utilisées pour les identifications et, lorsqu'elles le sont, renvoient à un essai ou un dosage effectué par la même méthode dans la monographie. Ces techniques ne sont utilisées qu'en l'absence d'autre méthode appropriée, et jamais comme unique essai d'identification.

### II.3.2.3 IDENTIFICATION PAR LES CONSTANTES PHYSIQUES :

- **Point de fusion :**

Le point de fusion est la température à laquelle un corps passe de l'état solide à l'état liquide. Il s'agit d'une propriété physique caractéristique de la matière. Chaque substance pure solide

fond et devient liquide à une température précise. La détermination d'un point de fusion présente un double intérêt :

- d'abord identifier un produit inconnu ;
- mais aussi de vérifier le degré de pureté d'une substance connue.

La détermination du point de fusion, seule ou combinée à une réaction chimique, ne suffit pas à confirmer l'identité d'une substance. Néanmoins, il suffit souvent de le compléter par une autre identification, telle que la CCM.

- **Pouvoir rotatoire:**

Il est déterminé en cas de présence d'un énantiomère. Lorsque le racémate (ou le mélange racémiques) et l'énantiomère sont tous deux disponibles, la monographie du racémate contient un essai du pouvoir rotatoire auquel renvoie la rubrique identification. Lorsque seul le racémate est disponible, une détermination du pouvoir rotatoire est prescrite sous essai à condition que le pouvoir rotatoire spécifique de la forme chirale soit connu et suffisamment élevé pour permettre la confirmation du caractère racémique.

#### **II.3.2.4 IDENTIFICATION PAR LES RÉACTIONS CHIMIQUES :**

Plusieurs réactions d'identification de nature chimique couramment utilisées sont décrites dans les méthodes générales de la pharmacopée. Leur objectif est de démontrer la présence d'une partie différente de la molécule à identifier.

#### **II.3.3 ESSAIS :**

Ils visent essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques et assurer une pureté adéquate des substances.

##### **II.3.3.1 Solution S :**

Une solution de la substance à examiner, appelée « Solution S », est préparée lorsque la même solution est utilisé dans plusieurs essais (et/ou identifications). Pour les substances insolubles, la solution S peut être préparée par extraction. Le solvant utilisé dépend de la solubilité de la substance à examiner et de celle des impuretés potentielles ; il peut s'agir :

- D'eau (cas le plus générale)
- D'un acide dilué ou d'une solution alcaline
- Plus rarement, d'autres solvants (alcools, tétrahydrofurane, ...) qui fournissent des solutions de champ d'utilisation plus réduit que celui des solutions aqueuses.

**II.3.3.2 pH ou acidité/alcalinité :**

Cet essai permet de limiter les impuretés acides ou alcalines dues à la méthode de préparation ou de purification employée, ou résultant de la dégradation de la substance (par exemple dans des conditions de conservation inadéquates). Il peut également servir à vérifier la composition stœchiométrique de certains sels.

**II.3.3.3 Pouvoir rotatoire.****II.3.3.4 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible :**

L'absorption du rayonnement électromagnétique peut être utilisée pour les essais de pureté, dans le cadre d'essais limites portant sur certaines impuretés.

**II.3.3.5 Substance apparentées :**

Les impuretés à contrôler comprennent : Les intermédiaires et sous-produits de synthèse, les substances co-extraites dans les produits d'origine naturelle, les produits de dégradation.

La méthode privilégiée, et la plus couramment utilisée, pour contrôler les impuretés organiques est la chromatographie liquide ; la chromatographie en phase gazeuse ou l'électrophorèse capillaire peuvent cependant lui être préférées dans certains cas.

**II.3.3.6 Anions et/ou cations étrangers :**

Les bases et acides inorganiques forts étant d'un usage courant en synthèse, la teneur d'une substance en anions et/ou cations étrangers peut constituer un indicateur du niveau de purification assuré. Elle peut également révéler une éventuelle contamination par des substances étroitement apparentées. Par ailleurs, il est souvent possible d'éliminer les impuretés ioniques des substances faiblement hydrosolubles (par traitement par l'eau) sans pour autant éliminer les impuretés organiques. La recherche des anions et cations, sans remplacer un essai des substances apparentées dans les substances organiques, peut en revanche constituer un complément utile dans le cas de substances organiques hydrosolubles. Pour les substances inorganiques, habituellement préparées à partir d'autres substances inorganiques, une gamme plus étendue de recherches d'ions étrangers doit être envisagée.

**II.3.3.7 Métaux lourds - Impuretés élémentaires :**

Les métaux lourds peuvent être définis comme métal lourd tout métal de densité supérieure à 5, de numéro atomique élevé et présentant un danger pour l'environnement et/ou pour l'homme.

Les métaux lourds détectés par les différents essais décrits dans la méthode générale sont ceux

---

qui précipitent à pH 3,5 sous forme de sulfures colorés sous l'action d'ions sulfure ou de réactifs capables de les produire : plomb (Pb), cuivre (Cu), argent (Ar), mercure (Hg), cadmium (Cd), bismuth (Bi), ruthénium (Ru), or (Au), platine (Pt), palladium (Pd), vanadium (V), arsenic (As), antimoine (Sb), étain (Sn) et molybdène (Mo). L'agent de précipitation utilisé est le thioacétamide ; le sulfure de sodium est autorisé comme option alternative.

#### **II.3.3.8 Perte à la dessiccation :**

Cet essai mesure l'eau mais aussi les autres substances volatiles à la température de dessiccation prescrite. La perte à la dessiccation peut être déterminée par :

- Thermogravimétrie
- Karl Fischer volumétrique
- Karl Fischer coulométrique
- chromatographie en phase gazeuse

### **II.3.4 DOSAGE :**

#### **II.3.4.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le Visible :**

Les dosages spectrophotométriques peuvent être effectués soit :

- Par mesure directe : réalisée sans substance de référence : l'absorbance de la solution est mesurée au maximum d'absorption spécifié, puis la concentration de la substance à examiner est calculée sur la base de l'absorbance spécifique indiquée dans la monographie.
- Par mesure après réaction colorée : On opère par comparaison à une substance de référence.

#### **II.3.4.2 Analyse volumétrique :**

La quantité de substance utilisée pour le dosage doit être telle que le volume de réactif titrant consommé au point final soit inférieur à 10 mL (et de préférence compris entre 7 mL et 8 mL), afin de permettre l'emploi d'un équipement de titrage classique. Dans le cas d'un titrage en retour, le volume fixé pour le premier réactif titrant ajouté doit en outre être suffisamment important pour que le résultat du titrage ne soit pas fondé sur une trop faible différence de volumes. Le point de fin de titrage est déterminé soit par potentiomètre ou par observation visuelle du virage d'un indicateur coloré. La détermination du point de fin de titrage par potentiomètre est applicable dans la plupart des cas, et est à utiliser de préférence. Dans les essais à blanc doivent être prescrits chaque fois que nécessaire.

### II.3.4.3 Méthodes chromatographiques :

Les méthodes chromatographiques utilisées pour les dosages se limitent normalement à la chromatographie liquide (CL) et à la chromatographie en phase gazeuse (CPG). L'emploi d'un étalon externe en CL et d'un étalon interne en CPG est recommandé. Ces méthodes impliquent l'utilisation d'une substance chimique de référence ayant une teneur assignée en substance à doser.

### II.3.5 CONTAMINATION MICROBIENNE :

La pharmacopée européenne a défini des normes spécifiques concernant la qualité microbiologique des substances.

La présence de certains microorganismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constituer un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (biocharge) dans les matières premières et les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les bonnes pratiques de fabrication au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques.

- Pour les produits qui doivent être stériles : Essai de stérilité :
  - Recherche de microorganismes
  - Recherche d'endotoxines
- Pour les produits non stériles :
  - Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux (DGAT)
  - Dénombrement des levures et moisissures (DMLT)
  - Recherche de microorganismes spécifiés : E. coli, Salmonelles, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans.

### II.3.6 CONSERVATION :

La pharmacopée utilise une terminologie bien précise concernant la conservation des substances. Les récipients utilisés sont en fonction de la nature de la substance, et le comportement de la substance lors de l'exposition à l'atmosphère, à divers taux d'humidité, à différentes températures et à la lumière actinique. Lorsqu'une substance est décrite sous CARACTÈRES comme hygroscopique, déliquescente ou sensible à l'air, sa conservation en récipient étanche est prescrite. Lorsqu'une substance est sensible à la lumière actinique, elle est conservée « à l'abri de la lumière ».



Nous avons synthétisé le **phosphate d'aluminium gel** au sein du laboratoire de chimie minérale du département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida.

Le produit de synthèse a été soumis à un contrôle qualité selon la monographie « Phosphate d'Aluminium gel » décrite dans la pharmacopée européenne 8ème édition.

Les contrôles analytiques ont été réalisés au niveau de :

- Laboratoire de chimie minérale, département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida
- Laboratoire 4A Santé industrie - Oued El Fodda, Chlef.

## **I. SYNTHÈSE DU PHOSPHATE D'ALUMINIUM GEL :**

Le phosphate d'aluminium gel peut être synthétisé par les méthodes suivantes :

- ✓ **À partir de 5-hydroxychlorure d'aluminium  $\text{Al}_2\text{OH}_5\text{Cl}$  et dihydrogénophosphate de sodium  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  :**

Cette méthode permet d'obtenir un produit avec une capacité de liaison d'acide élevée (33-80 ml 0.1 N HCl/g) mais elle nécessite d'effectuer des lavages répétés afin d'éliminer les ions chlorures  $\text{Cl}^-$ .

- ✓ **À partir de l'aluminate de sodium  $\text{NaAl}(\text{OH})_4$ , l'acide orthophosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$  et le sulfate d'aluminium  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  en milieu aqueux :**

L'inconvénient de cette méthode est la faible capacité de liaison d'acide du produit (4 ml 0.1 N HCl/g) et la difficulté d'élimination des ions sulfates.

- ✓ **Par précipitation entre l'aluminate de sodium  $\text{NaAl}(\text{OH})_4$  et l'acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$  :**

Les avantages de cette méthode sont la capacité de liaison d'acide élevée et l'absence des ions chlorures et sulfates dans le produit.

Elle comprend deux étapes ; la synthèse de l'aluminate de sodium et la réaction de précipitation entre l'aluminate de sodium et l'acide phosphorique.

L'aluminate de sodium lui-même peut être synthétisé par plusieurs méthodes :

- À partir d'hydroxyde d'aluminium  $\text{Al}(\text{OH})_3$  dans une bombe à pression sous vide.
- Par dissolution du chlorure d'aluminium  $\text{AlCl}_3$  dans une solution concentrée d'hydroxyde de sodium  $\text{NaOH}$ .



- Par dissolution d'hydroxyde d'aluminium  $\text{Al(OH)}_3$  dans une solution concentrée d'hydroxyde de sodium  $\text{NaOH}$  sur une plaque chauffante sous pression atmosphérique au voisinage du point d'ébullition pendant 1h.
- Par dissolution d'aluminium métallique  $\text{Al}$  dans une solution concentrée d'hydroxyde de sodium  $\text{NaOH}$  avec agitation sous pression atmosphérique au voisinage du point d'ébullition pendant 1h selon la réaction suivante :



Parmi ces méthodes, on a utilisé deux méthodes en fonction de la facilité de réalisation et la disponibilité des moyens :

- **Première méthode** : Par précipitation entre l'acide phosphorique et l'aluminate de sodium obtenu à partir d'hydroxyde d'aluminium.
- **Deuxième méthode** : Par précipitation entre l'acide phosphorique et l'aluminate de sodium obtenu à partir de l'aluminium métallique.

## I.1 MATÉRIELS ET MÉTHODES :

### I.1.1 MATÉRIELS :

- **RÉACTIFS** :
  - Hydroxyde de sodium **BIOCHEM Chemopharma ®**
  - Hydroxyde d'aluminium **BIOCHEM Chemopharma ®**
  - Aluminium métallique **BIOCHEM Chemopharma ®**
  - Acide phosphorique à 85% **PRS Panreac ®**
  - Eau distillée
- **VERRERIE** :
  - Eprouvette graduée de 10 ml, 25 ml, 50 ml
  - Béchers de 100 ml, 250 ml, 600 ml
  - Erlenmeyers 100 ml, 250 ml
  - Burette de 25 ml
  - Fioles jaugée de 50 ml, 100 ml, 200 ml
  - Entonnoir
  - Filtre Büchner
  - Agitateur en verre

- **APPAREILLAGE :**
- pH-mètre **HANNA instruments ®**
  - Balance analytique **KERN ® AES**
  - Dispositif de filtration à pression réduite **Welch ® Riatchie Thomas**
  - Etuve de séchage avec régulateur de température **Memmert ®**
  - Hotte chimique
  - Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température **Stuart ® Heat-Stir CB 162**
  - Thermomètre
- **AUTRES :**
- Papier filtre
  - Pissette
  - Poire
  - Spatule
  - Grattoir

### I.1.2 MÉTHODES :

La synthèse du phosphate d'aluminium gel par la méthode de précipitation comprend trois étapes :

- Synthèse d'aluminate de sodium  $\text{NaAl(OH)}_4$
- Réaction de précipitation entre l'aluminate de sodium et l'acide phosphorique
- Lavage et filtration

#### I.1.2.1 PREMIÈRE ÉTAPE : SYNTHÈSE D'ALUMINATE DE SODIUM :

Nous avons utilisé deux méthodes : - Méthode à l'hydroxyde d'aluminium.  
- Méthode à l'aluminium métallique.

#### A. MÉTHODE À L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM :

- **Principe :** Dissolution d'hydroxyde d'aluminium  $\text{Al(OH)}_3$  dans une solution concentrée d'hydroxyde de sodium  $\text{NaOH}$  selon la réaction suivante :



- **Méthode :** L'hydroxyde d'aluminium est ajouté à une solution de NaOH de concentration 6M avec un ratio  $Al(OH)_3/NaOH$  égal à 1:1.37 puis chauffage au voisinage du point d'ébullition ( $T^\circ = 90-100^\circ C$ ) et agitation pendant 1h puis filtration.

- **Calculs :**

Quantité de la matière dans 50 ml de NaOH 6M :

$$n_{NaOH} = C.V = 6 \times 50 \times 10^{-3} = 0.3 mol$$

Le ratio  $Al(OH)_3/NaOH$  est égal à 1:1.37  $\Rightarrow \frac{n_{NaOH}}{n_{Al(OH)_3}} = 1.37$

Donc : La quantité de la matière de  $Al(OH)_3$  :

$$n_{Al(OH)_3} = \frac{0.3}{1.37} = 0.22 mol$$

Poids de  $Al(OH)_3$  correspondant à 0.22 mol :

$$M_{Al(OH)_3} = 78 g/mol$$

$$m_{Al(OH)_3} = n_{Al(OH)_3} \times M = 0.22 \times 78 = 17.2 g$$

- **Préparation des réactifs :**

**Solution de NaOH 6M :** Dans une fiole jaugée de 50 ml, nous avons introduit 12 g de pastilles de NaOH, et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée en agitant.

- **Mode opératoire :**

- Dans un erlenmeyer, nous avons introduit 17.2 g de  $Al(OH)_3$  et 50 ml de la solution de NaOH 6M.
- Nous avons mis le mélange sous agitation en chauffant sur une plaque chauffante munie d'un agitateur à une température de 90-100°C pendant 1h.
- Après 1h, nous avons arrêté l'agitation et le chauffage et nous avons laissé refroidir le mélange.
- Après refroidissement, nous avons procédé à la filtration en utilisant un dispositif de filtration à pression réduite.
- Après filtration, nous avons récupéré le filtrat et on l'a mis à l'étuve pour le séchage à 70°C pendant 1h.
- Après séchage, nous avons pesé le papier filtre afin de calculer le rendement.

**B. MÉTHODE À L'ALUMINIUM MÉTALLIQUE :****B.1 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:1.1 :**

- **Principe :** Dissolution de l'aluminium métallique Al dans une solution d'hydroxyde de sodium NaOH selon la réaction suivante :



- **Méthode :** L'aluminium métallique de pureté de 99 % est ajouté à une solution de NaOH 5M avec un ratio Al : NaOH égal à 1:1.1 sous agitation pendant 1h puis filtration.
- **Calculs :**

Quantité de la matière dans 100 ml de NaOH 5M :

$$n_{\text{NaOH}} = C.V = 5 \times 100 \times 10^{-3} = 0.5 \text{ mol}$$

Le ratio Al : NaOH est égal à 1:1.1  $\Rightarrow \frac{n_{\text{NaOH}}}{n_{\text{Al}}} = 1.1$

$$n_{\text{Al}} = \frac{0.5}{1.1} = 0.45 \text{ mol}$$

Poids d'Al correspondant à 0.45 mol :

$$M_{\text{Al}} = 27 \text{ g/mol}$$

$$m_{\text{Al}} = n_{\text{Al}} \times M_{\text{Al}} = 0.45 \times 27 = 12.15 \text{ g}$$

La pureté d'Al est égale à 99 % :

Donc : La quantité de Al à prendre  $M_{\text{Al}}$  :

1000g contient 990g d'Al pur

M contient 12.15 g

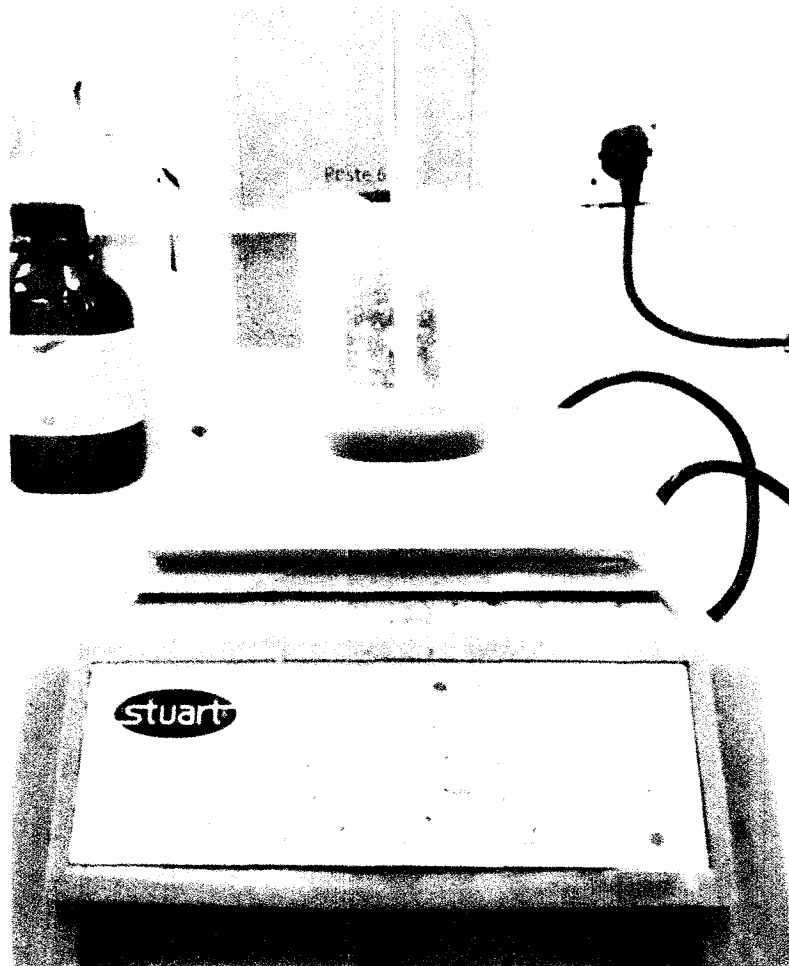
$$M_{\text{Al}} = \frac{12.15 \times 1000}{990} = 12.27 \text{ g}$$

▪ **Préparation des réactifs :**

**Solution de NaOH 5M :** En utilisant 20 g de pastilles de NaOH.

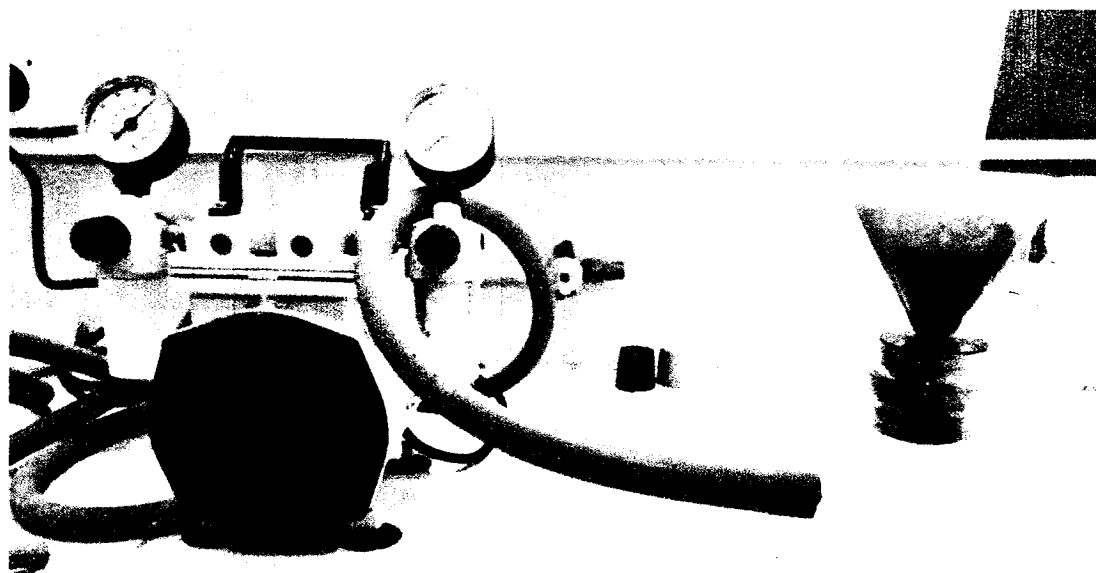
▪ **Mode opératoire :**

- Sous la hotte, nous avons ajouté soigneusement à l'aide d'une spatule 12.27 g de poudre d'Al à la solution de NaOH 5 M en mettant le mélange sous agitation pendant 1h.



**Figure 7 :** Mélange d'aluminium métallique et hydroxyde de sodium.

- Après 1h, nous avons arrêté l'agitation et puis nous avons laissé refroidir le mélange.
- Après refroidissement, nous avons procédé à la filtration en utilisant un dispositif de filtration à pression réduite.



**Figure 8 :** Filtration de la solution d'aluminate.

- Après filtration, nous avons récupéré le filtrat et on l'a mis à l'étuve pour le séchage à 70° pendant 1h.
- Après séchage, nous avons pesé le papier filtre afin de calculer le rendement.

### **B.2 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:2 :**

On a refait le même procédé avec les mêmes conditions et le même mode opératoire avec un ratio Al : NaOH de 1:2.

#### **▪ Calculs :**

Quantité de la matière dans 100 ml de NaOH 5M est égale à **0.5 mol**

Le ratio Al : NaOH est égal à 1 : 2  $\Rightarrow \frac{n \text{ NaOH}}{n \text{ Al}} = 2$

$$n_{Al} = \frac{0.5}{2} = 0.25 \text{ mol}$$

Poids d'Al correspondant à 0.45 mol :

$$M_{Al} = 27 \text{ g/mol}$$

$$m_{Al} = n_{Al} \times M = 0.25 \times 27 = 6.75 \text{ g}$$

La pureté d'Al est égale à 99 % :

Donc : La quantité de Al à prendre  $M_{Al}$  :

1000g contient 990g d'Al pur

M contient 6.75 g

$$M_{Al} = \frac{6.75 \times 1000}{990} = 6.82 \text{ g}$$

**❖ RÉSULTATS ET DISCUSSIONS :****A. MÉTHODE À L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM :****➤ Calcul du rendement R :**

Le filtrat correspond à la partie du  $\text{Al}(\text{OH})_3$  restante (qui ne s'est pas dissous dans le NaOH)

Poids du filtrat = Poids (papier filtre + filtrat) – Poids du papier filtre sec

$$\text{Poids du filtrat} = 19.40 - 6.95 = 12.45 \text{ g}$$

Poids de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  dissous :

$$P_r = P_i - P_f$$

$P_r$  : Poids de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  dissous

$P_i$  : Poids de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  initial

$P_f$  : Poids du filtrat

$$P_r = 17.2 - 12.45 = 4.75 \text{ g}$$

On a : 17.2 g correspond à 100 %

4.75 g correspond à R

$$\Rightarrow R = \frac{4.75 \times 100}{17.2} = 27.61 \%$$

**➤ Interprétation et Conclusion :**

- Le rendement de cette méthode était trop faible.
- La solution d'aluminate que nous avons obtenu était trop visqueuse, nous avons rencontré des difficultés lors de la filtration.

**✗ Pour ces raisons-là, nous n'avons pas travaillé avec cette méthode**



**B. MÉTHODE À L'ALUMINIUM MÉTALLIQUE :****B.1 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:1.1 :**

- Dégagement d'hydrogène qui est inflammable, explosif, cancérigène et présente un risque d'irritation des voies respiratoires.
- Diminution du volume de la solution d'hydroxyde de sodium.

**➤ Calcul du rendement :**

Le filtrat correspond à la partie de l'aluminium restante (qui ne s'est pas dissous dans le NaOH)

$$\text{Poids du filtrat} = \text{Poids (papier filtre + filtrat)} - \text{Poids du papier filtre sec}$$

$$\text{Poids du filtrat} = 15.65 - 6.95 = 8.7 \text{ g}$$

Poids d'Al dissous :

$$P_r = P_i - P_f$$

Pr : Poids d'Al dissous

Pi : Poids d'Al initial

Pf : Poids du filtrat

$$P_r = 12.27 - 8.7 = 3.57 \text{ g}$$

On a :

12.27 g	correspond à	100 %
3.57 g	correspond à	R

$$R = \frac{3.57 \times 100}{12.27} = 29.1 \%$$

**➤ Interprétation et conclusion :**

- Le rendement de cette méthode était trop faible.
- La solution d'aluminate que nous avons obtenu était trop visqueuse, nous avons rencontré des difficultés lors de la filtration.

**✗ Pour ces raisons-là, nous n'avons pas travaillé avec cette méthode**

**B.2 Méthode à l'aluminium métallique avec un ratio Al:NaOH égal à 1:2 :****➤ Calcul du rendement R :**

Le filtrat correspond à la partie de l'aluminium Al restante (qui ne s'est pas dissous dans le NaOH)

$$\text{Poids du filtrat} = \text{Poids (papier filtre + filtrat)} - \text{Poids du papier filtre sec}$$

$$\text{Poids du filtrat} = 2.8 - 1.34 = 1.46 \text{ g}$$

Poids d'Al dissous :

$$P_r = P_i - P_f$$

Pr : Poids d'Al dissous

Pi : Poids d'Al initial

Pf : Poids du filtrat

$$Pr = 6.82 - 1.46 = 5.36 \text{ g}$$

On a :                      6.82 g    correspond à    100 %

                                 5.36 g    correspond à    R

$$\Rightarrow R = \frac{5.36 \times 100}{6.82} = 78.6 \%$$

➤ **Interprétation et conclusion :** avec un ratio Al : NaOH de 1 : 2 nous avons obtenu une solution d'aluminate peu visqueuse et un bon rendement.

✓ **C'est la méthode la plus pratique.**

✓ On s'est basé sur cette méthode pour la deuxième étape qui est la réaction de précipitation entre l'aluminate de sodium et l'acide phosphorique.

### I.1.2.2 DEUXIÈME ÉTAPE : RÉACTION DE PRÉCIPITATION ENTRE L'ALUMINATE DE SODIUM ET L'ACIDE PHOSPHORIQUE :

- **Principe :** Précipitation entre l'aluminate de sodium et l'acide phosphorique jusqu'à atteindre une valeur de pH comprise entre 4 et 6.5 selon la réaction suivante :



- **Méthode :** L'acide phosphorique à 85% est ajouté à la solution d'aluminate sous agitation permanente jusqu'à atteindre un pH compris entre 4 et 6.5.
- **Préparation des réactifs :**

**Solution diluée d'acide phosphorique :** Nous avons fait une dilution à  $\frac{1}{4}$  : dans une fiole jaugée de 200 ml, nous avons introduit 50 ml de l'acide phosphorique à 85 % et on a ajouté 150 ml de l'eau distillée.

- **Mode opératoire :**

- Dans un bécher, nous avons introduit 100 ml de la solution d'aluminate préparée et on l'a mis sous agitation.
- Nous avons émergé les électrodes du pH-mètre après étalonnage à l'intérieur du bécher et on a noté le pH initial de la solution d'aluminate.

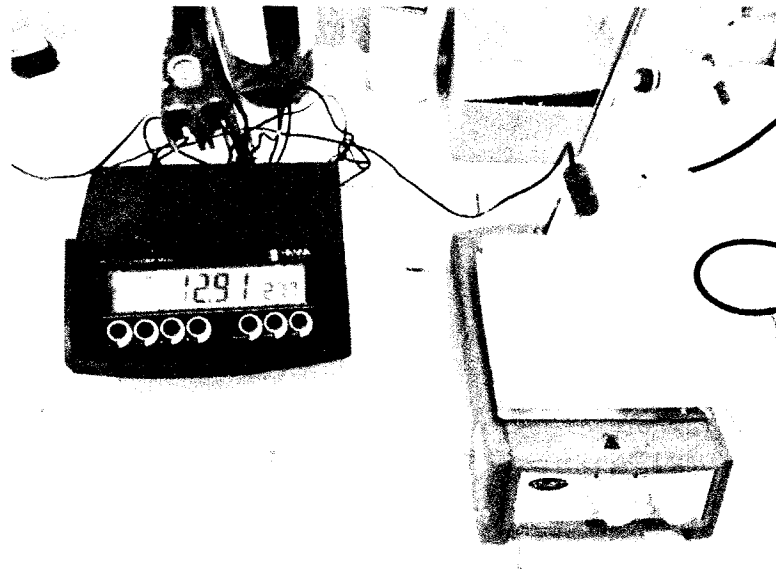
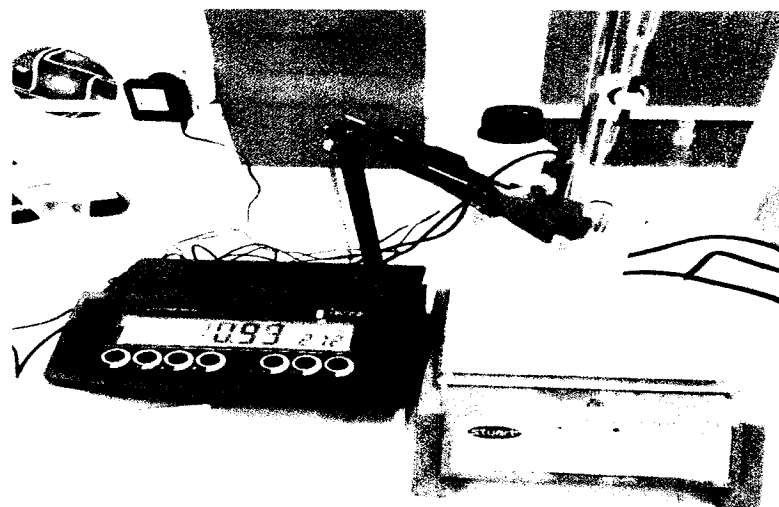


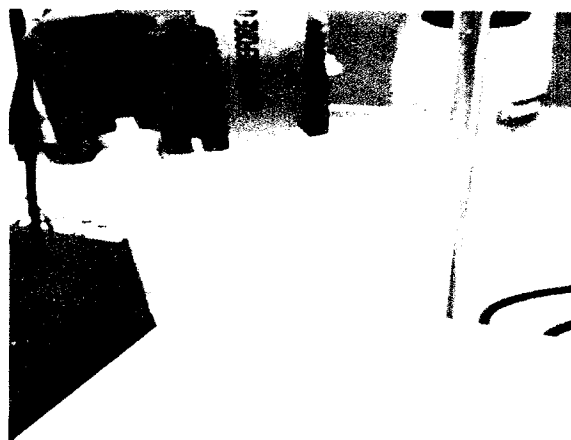
Figure 9 : Mesure du pH initial de la solution d'aluminate.

- Nous avons rempli la burette avec la solution diluée de l'acide phosphorique.
- Nous avons ouvert le robinet de la burette laissant s'écouler la solution d'acide phosphorique goutte à goutte.



**Figure 10 :** Réaction de précipitation entre l'aluminate et l'acide phosphorique.

- Nous avons noté les variations du pH en fonction du volume de la solution d'acide phosphorique.
- Lorsque le pH a atteint une valeur entre 4 et 6.5, on a fermé le robinet et noté la chute de burette.



**Figure 11 :** Phosphate d'aluminium gel obtenu.

**❖ Expression des résultats :**

Le tableau ci-dessous représente les variations du pH en fonction du volume de l'acide phosphorique :

**Tableau 1** : Variation du pH en fonction du volume d'acide phosphorique.

<b>Volume d'acide phosphorique (ml)</b>	<b>pH</b>
0	12.91
25	11.82
50	10.2
75	9.52
100	7.27
125	6.31
150	5.19

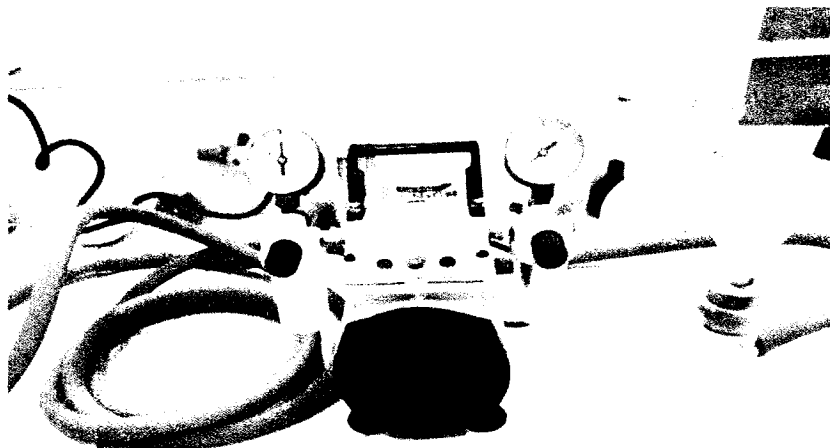
- Chute de burette : 150 ml
- Volume du gel obtenu : 250 ml
- pH de la solution d'aluminate (pHi) : 12.91
- pH final : 5.19

### I.1.2.3 TROISIÈME ÉTAPE : LAVAGE ET FILTRATION :

Nous avons effectué des lavages répétés avec de l'eau distillée avec un ratio gel/eau de 1 : 5.

▪ **Mode opératoire :**

- Dans un bécher de 600 ml, Nous avons introduit 100 ml du gel et 500 ml de l'eau distillée en mettant le mélange sous agitation.
- Nous avons procédé à la filtration en utilisant un dispositif de filtration à pression réduite.



**Figure 12 :** Filtration du phosphate d'aluminium gel.

- Nous avons récupéré le gel en grattant le papier filtre.



**Figure 13 :** Phosphate d'aluminium gel après filtration (Produit final).

## II. CONTRÔLE QUALITÉ DU PRODUIT DE SYNTHÈSE :

Le phosphate d'aluminium gel est une substance active inscrite à la pharmacopée européenne. Cette substance a été soumise à une caractérisation et identification par des réactions chimiques. Des essais de pureté ont été également réalisés ainsi une analyse microbienne suivant sa monographie dans la pharmacopée européenne huitième édition.

### II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES ET SOLUBILITÉ :

#### II.1.1 ASPECT :

Par une appréciation visuelle, nous avons testé l'aspect et la couleur de notre substance synthétisée, le phosphate d'aluminium gel, recueillie dans une boîte de pétri.

#### II.1.2 SOLUBILITÉ :

La solubilité d'une substance dans les différents solvants concernés est indiquée dans la pharmacopée européenne huitième édition, de façon à couvrir plusieurs classes de solubilité, comme présenté dans le tableau suivant :

**Tableau 2** : Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne.

<b>Classes de solubilité.</b>	<b>Volumes approximatifs de solvant en ml/g de substance.</b>
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	de 1 à 10
Soluble	de 10 à 30
Assez soluble	de 30 à 100
Peu soluble	de 100 à 1000
Très peu soluble	de 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

Nous avons testé la solubilité de notre phosphate d'aluminium gel produit de synthèse dans l'eau distillée, l'éthanol à 96°, le chlorure de méthylène et l'acide chlorhydrique dilué.

➤ **MATÉRIELS :**

- **RÉACTIFS :**
- Acide chlorhydrique à 37 %    **PA Panreac ®**
  - Ethanol à 96°    **BIOCHEM Chemopharma ®**
  - Chlorure de méthylène    **PRS Panreac ®**
  - Eau distillée
- **APPAREILLAGE :**
- Balance analytique    **KERN ® AES**
  - Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température    **Stuart ® Heat-Stir CB 162**
- **VERRERIE :**
- Fioles jaugées de 100 ml

▪ **Préparation des réactifs :**

**Solution d'acide chlorhydrique dilué :** contenant 73g/l d'HCl (environ 2M)

**Calcul de la concentration d'HCl utilisé :**

La solution d'HCl qu'on a utilisé est de densité de 1.19 g/cm<sup>3</sup> et de pureté de 37 %

D'après la densité, La masse de 1l de solution = 1190 g

$$\text{La masse d'HCl pur} = 1190 \times 0.37 = 440.3 \text{ g}$$

La concentration de la solution :

$$M_{\text{HCl}} = 36.46 \text{ g/mol}$$

$$C = \frac{n}{v} = \frac{m}{M \times V} = \frac{440.3}{36.46 \times 1} = 12.08 \text{ mol/l}$$

Pour obtenir une solution d'acide chlorhydrique dilué, nous avons fait une dilution de 1/6<sup>ème</sup>.

Nous avons préparé un volume de 1l pour l'utiliser dans les autres essais, nous avons pris 167 ml de l'acide et on a complété jusqu'à 1l avec de l'eau distillée.



**▪ Mode opératoire :****• Solubilité dans l'eau distillée :**

En se référant à la description de la solubilité du phosphate d'aluminium gel dans l'eau et au tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé **0.01g** du gel dans une fiole jaugée de **100 ml** à l'aide d'une balance analytique.
- Nous avons complété par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge en agitant afin d'y dissoudre la substance.

**• Solubilité dans l'éthanol à 96° :**

D'après le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé **0.01g** du gel dans une fiole jaugée de **100 ml** à l'aide d'une balance analytique.
- Nous avons complété par l'éthanol à 96° jusqu'au trait de jauge en agitant afin d'y dissoudre la substance.

**• Solubilité dans le chlorure de méthylène :**

D'après le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé **0.01g** du gel dans une fiole jaugée de **100 ml** à l'aide d'une balance analytique.
- Nous avons complété par le chlorure de méthylène jusqu'au trait de jauge en agitant afin d'y dissoudre la substance.

**• Solubilité dans l'acide chlorhydrique dilué :**

D'après le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé **0.01g** du gel dans une fiole jaugée de **100 ml** à l'aide d'une balance analytique.
- Nous avons complété par l'HCl dilué jusqu'au trait de jauge en agitant afin d'y dissoudre la substance.

**II.2 IDENTIFICATION :**

Le but de l'identification est de confirmer l'identité du phosphate d'aluminium gel synthétisé. Selon sa monographie, notre substance est identifiée par deux réactions chimiques :

- Réaction (b) des phosphates.
- Réaction d'aluminium

**➤ MATÉRIELS :**

- RÉACTIFS :**
- Molybdate d'ammonium **BIOCHEM Chemopharma®**
  - Vanadate d'ammonium **BIOCHEM Chemopharma®**
  - Acide nitrique **SIGMA-ALDRICH®**
  - Acide chlorhydrique à 37 % **PA Panreac®**
  - Thioacétamide **SIGMA-ALDRICH®**
  - Glycérol à 85 % **SIGMA-ALDRICH®**
  - Hydroxyde de sodium **BIOCHEM Chemopharma®**
  - Chlorure d'Ammonium **SIGMA-ALDRICH®**
  - Eau distillée
- APPAREILLAGE :**
- Balance analytique **KERN® AES**
  - Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température **Stuart® Heat-Stir CB 162**
  - Bain Marie **Memmert®**
- VERRERIE :**
- Bêchers de 100 ml, 250 ml
  - Pipettes graduées de 5 ml, 10 ml
  - Fioles jaugées de 100 ml
  - Vase cylindrique de 150 ml
  - Tubes à essai
  - Baguette de verre
  - Flacon en verre

**II.2.1 Identification par la réaction (b) des phosphates :****➤ Préparation de la solution S :**

Dans une fiole jaugée, Nous avons dissous 2g du gel dans 100 ml de l'HCl dilué 2M.



Figure 14 : Solution S.

➤ **Réaction (b) des phosphates :**

Mélanger 1ml de la solution prescrite (Solution S) avec 2 ml de réactif Molybdovanadique R. Il se développe une coloration jaune.

▪ **Principe :**

Dans un milieu acide, La solution diluée de phosphates réagit avec le molybdate d'ammonium et forment l'acide molybdophosphorique. En présence de Vanadium, l'Acide vanadomolybdophosphorique de coloration jaune se forme. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des phosphates.

▪ **Préparation des réactifs :**

**Réactif molybdovanadique :** Dans un vase cylindrique de 150 ml, Nous avons mélangé 4 g de molybdate d'ammonium finement pulvérisé et 0,1 g de vanadate d'ammonium finement pulvérisé. Nous avons ajouté 70 ml de l'eau distillée et on a broyé les particules avec une baguette de verre. Nous avons obtenu une solution limpide après quelques minutes. Nous avons ajouté 20 ml d'acide nitrique et on a complété à 100 ml avec de l'eau distillée.

▪ **Mode opératoire :**

- à l'aide d'une pipette, nous avons prélevé 1 ml de la solution S et on l'a introduit dans un tube à essai et on a ajouté 2 ml du réactif molybdovanadique préparé.

## II.2.2 Identification par la réaction de l'aluminium :

➤ **Réaction de l'aluminium :**

Dissolver 15 mg environ de la substance à examiner dans 2 ml d'eau R ou utiliser 2 ml de la solution prescrite (Solution S). Ajouter 0,5 ml environ d'acide chlorhydrique dilué R et 0,5 ml environ de réactif au thioacétamide R. Il ne se forme pas de précipité. Ajoutez, goutte à goutte, de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R. Il se forme un précipité blanc gélatineux qui se dissout par addition de solution diluée d'hydroxyde de sodium R. Ajouter progressivement de la solution de chlorure d'ammonium R ; le précipité blanc gélatineux réapparaît.

- **Principe :** En milieu acide, le thioacétamide libère les ions sulfures par hydrolyse en formant les sulfures d'aluminium qui sont caractérisées par une solubilité élevée donc il n'y a pas de précipitation. Après addition de NaOH dilué, il se forme un précipité gélatineux de coloration blanche, il s'agit d'hydroxyde d'aluminium. Selon la réaction suivante :



Le caractère amphotère des hydroxydes d'aluminium conduit à la dissolution du précipité formé par addition de NaOH selon la réaction :



Par addition du chlorure d'ammonium, il y a reformation du précipité qui est le résultat de la diminution du pH après addition du réactif acide selon la réaction :



**▪ Préparation des réactifs :****Réactif au Thioacétamide :**

- Nous avons préparé une solution de thioacétamide à 40 g/l par dissolution de 4 g de Thioacétamide dans 100 ml de l'eau distillée.
- Nous avons rajouté à 0.2 ml de cette solution 1 ml d'un mélange de : 5 ml d'eau distillée et 15 ml d'hydroxyde de sodium NaOH 1M et 20 ml de glycérol 85 %, puis nous avons chauffé au bain Marie pendant 20 secondes.
- On a préparé le réactif extemporanément et on l'a Stocké dans un flacon en verre ambré à température ambiante.

**Acide chlorhydrique dilué :** acide chlorhydrique 2M préparée précédemment.

**Solution diluée d'hydroxyde de sodium (environ 2M) :** dans une fiole jaugée, nous avons dissous 8,5 g de NaOH dans l'eau distillée et on a complété à 100 ml avec le même solvant.

**Solution de chlorure d'ammonium 2M :**

- Nous avons pesé 10.7 g du réactif de chlorure d'ammonium et on a ajouté 100 ml de l'eau distillée.

**▪ Mode opératoire :**

- Dans un bécher, nous avons introduit 2 ml de la solution S, et on a ajouté 0.5 ml De HCl dilué et 0.5 ml du réactif au thioacétamide.
- Nous avons ajouté au mélange la solution d'hydroxyde de sodium goutte à goutte jusqu'à formation du gel.
- Nous avons continué à ajouter de la solution d'hydroxyde de sodium jusqu'à disparition du précipité.
- Nous avons ajouté de la solution de chlorure d'ammonium jusqu'à formation du précipité de nouveau.

**II.3 ESSAIS :**

Ce sont des tests effectués afin d'évaluer la pureté de la substance à examiner. Ils permettent de quantifier les impuretés présentes dans la substance ou de vérifier une valeur limite.

**II.3.1 MESURE DU PH :**

Cet essai permet de limiter les impuretés acides ou alcalines dues à la méthode de préparation ou de purification employée, ou résultant de la dégradation de la substance (par exemple dans

des conditions de conservation inadéquates). Il peut également servir à vérifier la composition stœchiométrique de certains sels.

Nous avons effectué la mesure par potentiométrie à l'aide d'un pH-mètre.

▪ **Mode opératoire :**

- Nous avons plongé l'électrode dans le gel en attendant la stabilité et on a noté le pH.
- Nous avons rincé l'électrode avec l'eau distillée et on l'a plongé dans la solution S en notant le pH.
- A la fin de la mesure, nous avons rincé l'électrode avec de l'eau distillée et on l'a mis son bouchon de protection.

### II.3.2 POUVOIR NEUTRALISANT :

Le pouvoir neutralisant représente la capacité de la substance à élever le pH de l'acide chlorhydrique. Cet essai est réalisé dans des conditions de température et de pH similaires à celles du corps humain ce qui permet d'évaluer l'efficacité de la substance in vitro.

Nous avons déterminé le pouvoir neutralisant par mesure du pH d'une solution de HCl 0.1 M avant et après l'addition de notre substance.

➤ **MATÉRIELS :**

- **RÉACTIFS :**
  - Acide chlorhydrique à 37 % **PA Panreac**®
  - Eau distillée
- **APPAREILLAGE :**
  - pH-mètre **HANNA instruments**®
  - Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température **Stuart**® **Heat-Stir CB 162**®
  - Bain Marie **Memmert**®
- **VERRERIE :**
  - Bécher de 50 ml
  - Fioles jaugées de 100 ml

▪ **Préparation des réactifs :**

**Solution d'acide chlorhydrique 0.1 M :** nous avons effectué une dilution de  $1/20^{\text{ème}}$  de la solution de HCl 2M préparée précédemment.

Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons introduit 5 ml de la solution d'HCl 2M préparée précédemment et on a complété avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

▪ **Mode opératoire :**

- Dans une fiole jaugée, nous avons introduit 30 ml de HCl 0.1 M préalablement chauffé à 37° dans un bain marie et on a ajouté 2.0 g de notre substance.
- Nous avons mis le mélange sous agitation en chauffant à 37°C pendant 15 min.
- Après 15 min, nous avons déterminé la valeur du pH à l'aide d'un pH-mètre.

### II.3.3 ESSAI LIMITE DES CHLORURES :

▪ **Principe :** Le principe de cet essai est la formation de chlorure d'argent qui est très peu soluble dans l'eau. En solution diluée il n'y a pas de formation de précipité mais un trouble. L'acide nitrique est utilisé afin d'éviter la précipitation d'hydroxyde d'argent. Après addition de nitrate d'argent, il est nécessaire de laisser murir le trouble à l'abri de la lumière puisque le chlorure d'argent est photosensible (phénomène de noircissement). La comparaison de la solution à examiner avec une solution témoin permet de vérifier que la teneur en chlorures n'est pas supérieure à la limite prescrite.

➤ **MATÉRIELS :**

- **RÉACTIFS :**
- Acide nitrique  $\geq 69\%$                     **SIGMA-ALDRICH®**
  - Nitrate d'argent                                **SIGMA-ALDRICH®**
  - Chlorure de sodium                            **SIGMA-ALDRICH®**
  - Eau distillée
- **APPAREILLAGE :**
- Balance analytique                            **KERN ® AES**
  - Plaque chauffante avec                        **Stuart ® Heat-Stir CB 162**  
agitateur et régulateur de  
Température
- **VERRERIE :**
- Fioles jaugées de 100 ml,  
200 ml et 500 ml.
  - Tubes à essai
  - Pipettes de 1ml, 5 ml, 10 ml

**▪ Préparation des réactifs :**

**Solution à 5 ppm de chlorure :** dans une fiole jaugée de 500 ml, nous avons introduit 0.412 g de chlorure de NaCl et on a complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

Nous avons fait une dilution à 1/100<sup>ème</sup> : dans une fiole de 200 ml, nous avons introduit 2 ml de ce mélange et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

**Acide nitrique dilué :**

- Détermination du titre d'acide nitrique utilisé :  $P = 63 \%$ ,  $d = 1384 \text{ g/cm}^3$

$$\text{Dans 1l de solution : } m_{\text{HNO}_3} = 1384 \times 0.63 = 871.92 \text{ g} \quad M = 63 \text{ g/mol}$$

$$n_{\text{HNO}_3} = \frac{871.92}{63.0} = 13.84 \text{ mol}$$

$$C_M = 13.84 \text{ mol/l}$$

- Calcul du volume d'acide nitrique correspondant à 20g :

$$1000 \text{ ml correspond à } 1384 \text{ g}$$

$$V \text{ ml correspond à } 20 \text{ g}$$

$$V = 14.45 \text{ ml}$$

Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons introduit 20 g d'acide nitrique qui correspond à un volume de 14.45 ml, et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

**Solution de nitrate d'argent R2 :** Solution à 17g/l  $M = 169.9 \text{ g/mol}$

- Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons introduit 1.7g de nitrate d'argent et on a complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.



▪ **Mode préparatoire :**

**Préparation de la solution à examiner :**

- Dans une fiole jaugée de 200 ml, Nous avons introduit 1.3 g de notre substance et on a ajouté 5 ml de l'acide nitrique dilué, puis on a complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.
- A 15 ml de ce mélange, nous avons ajouté 1 ml de l'acide nitrique dilué et puis on a versé ce mélange dans un tube à essai contenant 1 ml de la solution de nitrate d'argent.

**Préparation de la solution témoin :**

- Nous avons préparé un mélange de 10 ml de la solution de chlorure à 5 ppm et 5 ml de l'eau distillée, et nous avons ajouté à ce mélange 1 ml de l'acide nitrique et puis nous avons introduit le mélange dans un tube à essai contenant 1 ml de solution de nitrate d'argent.
- Nous avons mis les 2 solutions à l'abri de la lumière pendant 5 min.

**II.3.4 ESSAIS LIMITE DES SULFATES :**

- **Principe :** précipitation de l'ion sulfate provenant d'une solution de sulfate de potassium ( $K_2SO_4$ ) par l'ion de baryum provenant d'une solution de chlorure de baryum formant le sulfate de baryum selon la réaction ionique suivante :



L'intensité de la coloration est comparée à une solution témoin pour vérifier que la teneur en sulfate de la solution à examiner n'est pas supérieure à la limite prescrite.

➤ **MATÉRIELS :**

- **RÉACTIFS :**
  - Ethanol à 96 ° **BIOCHEM Chemopharma ®**
  - Sulfate dipotassique  $K_2SO_4$  **SIGMA ALDRICH®**
  - Chlorure de Baryum **PA Panreac ®**
  - Acide acétique glacial **BIOCHEM Chemopharma ®**
  - Eau distillée

- 
- **APPAREILLAGE :**
- Balance analytique **KERN ® AES**
  - Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de Température **Stuart ® Heat-Stir CB 162**
- **VERRERIE :**
- Fioles jaugées de 100 ml
  - Pipettes de 5 ml, 10 ml
  - Bêchers de 100 ml, 250 ml
  - Eprouvette de 25 ml
  - Tubes à essai

▪ **Préparation des réactifs :**

**Alcool éthylique à 30° :** Nous l'avons préparé à partir de l'alcool éthylique à 96° :

Selon la table de Gay-Lussac (table de mouillage d'alcool) : Nous avons pris 100 ml d'éthanol à 96° et on a ajouté 227.7 ml de l'eau distillée.

**Solution à 10 ppm de sulfate (SO<sub>4</sub>) R1 :** Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons dissous 0.181 g de sulfate dipotassique K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dans l'éthanol à 30° et puis nous avons compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant en agitant. Ensuite, nous avons fait une dilution de 1/100<sup>ème</sup> avec le même solvant.

**Solution S :** préparée précédemment.

**Solution de chlorure de Baryum R à 250 g/l :** Nous avons dissous 25 g de chlorure de Baryum dans 100 ml de l'eau distillée.

**Acide acétique R à 290 g/l à 310 g/l:** Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons introduit 30 g de l'acide acétique glacial et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

- Volume de l'acide acétique glacial correspondant à 30 g : l'acide acétique glacial est considéré comme pratiquement pur, sa densité est de 1.05 g/cm<sup>3</sup>.

1000 ml d'acide correspond à 1050 g

V ml correspond à 30 g

$$V = 28.57 \text{ ml}$$

▪ **Mode opératoire :**

**Préparation de la solution à examiner :** Dans une fiole de 100ml, nous avons introduit 25 ml de la solution S et on a complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

- Dans un tube à essai, nous avons introduit 4.5 ml de la solution à 10 ppm de sulfate (SO<sub>4</sub>) et 3 ml de la solution de chlorure de Baryum en agitant le mélange et laissant reposer pendant 1min.
- A 2.5 ml de ce mélange, nous avons ajouté 15 ml de la solution à examiner et 0.5 ml de l'acide acétique.

**Préparation de la solution témoin :** Dans un tube à essai, nous avons introduit 2.5 ml du mélange de solution à 10 ppm de sulfate (SO<sub>4</sub>) et solution de chlorure de Baryum et 15 ml de la solution à 10 ppm de sulfates et puis on a ajouté 0.5 ml d'acide acétique.

### II.3.5 ESSAI LIMITE DES MÉTAUX LOURDS :

Les métaux lourds sont des impuretés élémentaires provenant des procédés de fabrication des substances pharmaceutiques. Elles ont pour origine les réactifs, les ligands ou les catalyseurs utilisés.

▪ **Principe :** Les métaux lourds réagissent avec la fonction thiol pour former des sulfures. Le thioacétamide s'hydrolyse lentement et libère les sulfures d'hydrogène H<sub>2</sub>S selon la réaction :



En présence de plomb, ce dernier réagit avec les sulfures d'hydrogène en formant le sulfure de plomb selon la réaction :



La coloration qui en résulte est comparée à une solution témoin.

---

**➤ MATÉRIELS :**

- RÉACTIFS :**
- Acide Chlorhydrique à 37% **PA Panreac®**
  - Nitrate de plomb **SIGMA-ALDRICH®**
  - Acide nitrique  $\geq 69\%$  **SIGMA-ALDRICH®**
  - Acétate d'ammonium **Riedel-de-Haën®**
  - Thioacétamide **SIGMA-ALDRICH®**
  - Eau distillée
- APPAREILLAGE :**
- Balance analytique **KERN® AES**
  - Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de Température **Stuart® Heat-Stir CB 162**
- VERRERIE :**
- Fioles jaugées de 20 ml, 50 ml et 100 ml
  - Bêchers de 100 ml, 250 ml
  - Eprouvettes de 10 ml, 25 ml
  - Erlenmeyers
  - Pipettes de 5 ml
  - Tubes à essai

**▪ Préparation des réactifs :**

**Acide chlorhydrique dilué (2M) :** Préparé précédemment.

**Solution à 2 ppm de plomb :** Préparée par une série de dilutions.

**Solution à 0.1 % (m/v) de plomb (Pb) :** Dans une fiole jaugée de 250 ml, nous avons dissous 0.4 g de nitrate de plomb dans l'acide nitrique exempt de plomb et puis nous avons complété au trait de jauge avec le même solvant.

**Solution à 100 ppm de plomb (Pb) :** Dans une fiole de 50 ml, nous avons **introduit** 5 ml de la solution à 0.1 % de plomb et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée. (Dilution à  $1/10^{\text{ème}}$ )

**Solution à 10 ppm de plomb (Pb) :** Dans une fiole de 50 ml, nous avons **introduit** 5 ml de la solution à 100 ppm de plomb et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée. (Dilution à 1/10<sup>ème</sup>)

**Solution à 2 ppm de plomb (Pb) :** Dans une fiole jaugée de 50 ml, nous avons **introduit** 10 ml de la solution à 10 ppm de plomb et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée. (Dilution à 1/5<sup>ème</sup>)

**Solution tampon à pH = 3.5 :** Dans une fiole, nous avons dissous 25 g d'acétate d'ammonium dans 25 ml de l'eau distillée et puis on a ajouté 30 ml d'acide chlorhydrique. Nous avons ajusté le pH en ajoutant de l'acide chlorhydrique dilué.

**Acide Chlorhydrique R1 :** 0.37 g/l

Dans une fiole jaugée de 200 ml, nous avons introduit 1 ml de l'acide chlorhydrique dilué préparé précédemment et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

**Réactif au thioacétamide :** Préparé précédemment.

▪ **Mode opératoire :**

**Préparation de la solution à examiner :** Dans une fiole jaugée de 20 ml, nous avons dissous 4 g de notre substance dans l'HCl dilué 2M et puis on a complété au trait de jauge avec le même acide. Dans un tube à essai, nous avons introduit 12 ml de cette solution.

**Préparation de la solution témoin :** Dans un tube à essai, nous avons préparé un mélange de 12 ml de la solution à 2 ppm de plomb et 2 ml de la solution à examiner.

**Préparation de la solution à blanc :**

- Dans un tube à essai, nous avons préparé un mélange de 10 ml de l'eau distillée et 2 ml de la solution à examiner.
- A chaque solution, nous avons ajouté 2 ml de la solution tampon à pH = 3.5, nous avons mélangé et puis on a ajouté 1.2 ml du réactif au thioacétamide.
- Nous avons mélangé et laissé reposer pendant 2 minutes.
- après 2 min, nous avons examiné les trois solutions.

## II.4 DÉTERMINATION DU TITRE DU PHOSPHATE D'ALUMINIUM PRODUIT DE SYNTHÈSE :

La pharmacopée européenne recommande pour le dosage du phosphate d'aluminium gel une méthode de titrage complexométrique.

Selon la pharmacopée, le dosage du phosphate d'aluminium gel se fait comme suit :

Dissolver en chauffant 0,300 g de substance à examiner dans 5 ml d'acide chlorhydrique dilué R. Ajouter 45 ml d'eau R, 10,0 ml d'édétate de sodium 0,1 M et 30 ml d'un mélange à volumes égaux de solution d'acétate d'ammonium R et d'acide acétique dilué R. Chauffer à ébullition pendant 3 min, puis refroidir. Ajouter 25 ml d'éthanol à 96 pour cent R. Titrer par le sulfate de zinc 0,1 M. Déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie.

Nous avons effectué le dosage par méthode volumétrique.

### ▪ Principe :

Formation d'un complexe par action du sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA) sur les ions aluminium suivant la réaction :



Après addition d'un excès de solution titrée de sel disodique de l'EDTA, dosage en retour de l'excès par une solution titrée de zinc.

### ➤ MATÉRIELS :

- |                     |                                    |                             |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| ➤ <b>RÉACTIFS :</b> | - Acide Chlorhydrique à 37%        | <b>PA Panreac®</b>          |
|                     | - Edétate de sodium<br>(disodique) | <b>SIGMA-ALDRICH®</b>       |
|                     | - Acétate d'ammonium               | <b>Riedel-de-Haën®</b>      |
|                     | - Acide acétique glacial           | <b>BIOCHEM Chemopharma®</b> |
|                     | - Ethanol à 96 %                   | <b>BIOCHEM Chemopharma®</b> |
|                     | - Sulfate de zinc                  | <b>Riedel-de-Haën®</b>      |
|                     | - Dithizone                        | <b>SIGMA-ALDRICH®</b>       |
|                     | - Eau distillée                    |                             |

- **APPAREILLAGE :**
- Balance analytique **KERN ® AES**
  - Plaque chauffante avec **Stuart ® Heat-Stir CB 162** agitateur et régulateur de Température
- **VERRERIE :**
- Bêchers de 100 ml, 250 ml
  - Burettes de 25 ml
  - Erlenmeyers
  - Eprouvettes de 10ml, 25 ml et 50 ml
  - Pipettes de 5ml, 10 ml
  - Fioles jaugées de 20 ml, 100 ml

▪ **Préparation des réactifs :**

**Acide chlorhydrique dilué (2M) :** préparé précédemment.

**Édetate de sodium 0.1 M :**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons pesé 3.722 g d'édetate de sodium et on a complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

**Solution d'acétate d'ammonium :** Nous avons dissous 155 g d'acétate d'ammonium dans l'eau distillée. On a ajouté 3 ml d'acide acétique glacial et on a complété à 1000 ml avec de l'eau distillée.

**Acide acétique dilué :** Nous l'avons préparé à partir de l'acide acétique glacial de densité de  $1.05 \text{ g/cm}^3$ , de pureté de 99.0-100.5 % et de  $M = 60.1 \text{ g/mol}$ .

Nous avons prélevé 12 g d'acide acétique glacial et on a complété à 100 ml avec de l'eau distillée.

L'acide acétique glacial est sous forme de solution donc on a convertit le poids 12g en volume :  
Considérant que la pureté de l'acide acétique glacial est de 100 % :

1000 ml correspond à 1050 g

V ml correspond à 12 g

$$V = \frac{12 \times 1000}{1050} = 11.42 \text{ ml}$$

Dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons introduit 11.42 ml de l'acide acétique glacial et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

**Sulfate de Zinc 0.1 M** : Pureté de 99.5 % et de  $M = 287.5 \text{ g/mol}$

On a :  $C_M = 0.1 \text{ M}$

$$C_p = C_M \times M = 0.1 \times 287.5 = 28.75 \text{ g/l}$$

Pour un volume de 20 ml :  $m = \frac{28.75}{50} = 0.575 \text{ g}$

Avec  $P = 99.5 \%$  :  $m = \frac{0.575 \times 100}{99.5} = 0.577 \text{ g}$

Dans une fiole jaugée de 20 ml, on a pesé 0.577 g de sulfate de zinc et on a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

#### **Solution de Dithizone :**

Elle est préparée en faisant dissoudre 0,25 g de Dithizone dans 1000 ml d'alcool éthylique.

#### ▪ **Mode opératoire :**

- Dans un bécher de 100 ml, nous avons dissous en chauffant 0.3 g de la substance à examiner dans 5 ml d'acide chlorhydrique dilué (2M).
- Nous avons ajouté au mélange 45 ml de l'eau distillée et 10 ml de solution d'édétate de sodium 0.1 M.
- Ensuite, nous avons ajouté 30 ml d'acétate d'ammonium et d'acide acétique à volumes égaux.
- Nous avons chauffé à ébullition pendant 3 minutes puis refroidissement.
- Nous avons ajouté 25 ml de l'éthanol à 96 % en mettant le mélange sous agitation.
- Dans une burette de 25 ml, nous avons introduit 20 ml de sulfate de zinc 0.1 M.
- Nous avons titré l'excès d'édétate de sodium par la solution de sulfate de zinc 0,1 M jusqu'au virage du gris vert au rose orangé franc.
- Nous avons noté la chute de burette.





**Figure 15 :** Dosage du phosphate d'aluminium  $AlPO_4$  dans le produit de synthèse.

## **II.5 CONTAMINATION MICROBIENNE :**

Nous avons réalisé un dénombrement des germes aérobies viables totaux et des levures et moisissures par la méthode de dénombrement sur plaque de gélose et une recherche d'*Escherichia coli*.

### **II.5.1 MATÉRIELS :**

- **APPAREILLAGE :**
  - Bain Marie **Memmert ®**
  - Etuve pour incubation **BINDER ®**
  - Compteur de colonie **FUNKE GERBER ®**
  - Balance analytique **KERN ® AES**
  - Bec Bunsen
  
- **CONSOMMABLES :**
  - Boites de pétri de 90 mm de diamètre
  - Pipettes graduées.
  - Flacons stériles

➤ **MILIEUX DE CULTURE :**

**Tableau 3 :** Milieux de culture utilisés pour l'analyse microbienne.

<b>Milieu</b>	<b>Usage</b>
<p><b>Milieu TSE</b> Solution tampon peptonée au chlorure de sodium à pH = 7</p>	Diluant
<p><b>Milieu TSA</b> milieu gélosé aux peptones de Caséine et de soja</p>	Milieu nutritif polyvalent servant à l'isolement et à la culture de microorganismes exigeants et non exigeants à partir des échantillons à contrôler ainsi qu'à la détection des réactions hémolytiques.
<p><b>Milieu TSB</b> Bouillon Trypto-caséine soja</p>	Milieu d'enrichissement liquide, utilisé pour le test de stérilité et pour l'enrichissement et la culture des microorganismes aérobies et anaérobies facultatives, modérément exigeants.
<b>Bouillon de McConkey</b>	Milieu sélectif et différentiel pour la détection des bactéries coliformes.
<b>Gélose de McConkey</b>	Milieu sélectif utilisé pour l'isolement des bactéries coliformes.
<b>Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé</b>	permet la culture, l'isolement et le dénombrement des levures et des moisissures

## **II.5.2 EXAMEN MICROBIEN :**

### **II.5.2.1 Dénombrement des germes aérobies viables totaux et des levures et moisissures :**

#### **➤ Préparation de l'échantillon :**

Notre produit est de nature non lipidique insoluble dans l'eau, nous avons préparé l'échantillon comme suit :

- Nous avons ajouté au milieu TSE un agent tensioactif le Polysorbate 80 (Tween 80) à concentration de 1g/l afin de faciliter la mise en suspension de notre substance.
- Nous avons préparé un mélange de 10 g du produit avec 90 ml de de solution tampon peptonée au chlorure de sodium à pH 7.

#### **➤ Examen de l'échantillon :**

##### **a. Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux (DGAT) :**

#### **➤ Ensemencement en profondeur :**

- Nous avons utilisé 3 boîtes de pétri pour chaque essai.
- Nous avons homogénéisé l'échantillon avant de prélever.
- Nous avons introduit 1 ml de l'échantillon préparé dans 2 boîtes, l'autre boîte a servi comme témoin.
- Nous avons coulé 15-20 ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja stérile liquéfié et maintenu à 45°C dans les trois boîtes.
- Nous avons mélangé uniformément par un lent mouvement horizontal en 8.
- Nous avons laissé les boîtes de pétri devant le bec bunsen jusqu'à refroidissement à la température de paillasse.
- Nous avons incubé les boîtes à l'étuve à 30-35°C pendant 3-5 jours.

##### **b. Dénombrement des levures et moisissures (DMLT) :**

#### **➤ Ensemencement en profondeur :**

- Nous avons ensemencé deux boîtes de pétri avec 1 ml de l'échantillon préparé dans chacune. La troisième boîte a servi comme témoin.
- Nous avons coulé 15-20 ml du milieu Sabouraud dextrosé-gélosé avec antibiotiques stériles, liquéfié et maintenu à 45°C dans les trois boîtes.
- Nous avons mélangé uniformément par un lent mouvement horizontal de 8.
- Nous avons laissé les boîtes de pétri devant le bec bunsen jusqu'à refroidissement à la température du paillasse.
- Nous avons incubé les boîtes à 20-25°C à l'étuve pendant 5 à 7 jours.

### **II.5.2.2 Recherche d'Escherichia coli :**

➤ **Préparation de l'échantillon et pré-incubation :**

- Nous avonsensemencé le milieu TSB avec 10 ml de l'échantillon préparé précédemment en mélangeant.
- Nous avons incubé le mélange à 30-35°C pendant 18 à 24 heures.

➤ **Sélection et subculture :**

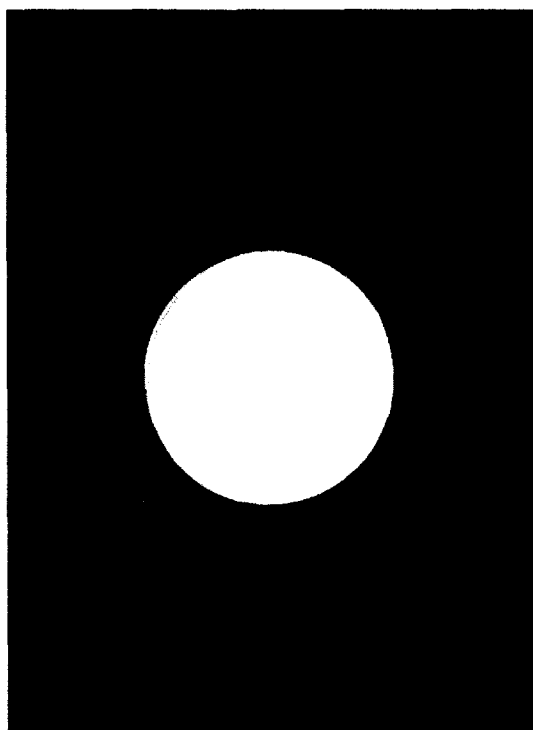
- Nous avonsensemencé 100 ml du milieu liquide de McConkey avec 1 ml du milieu TSB et on a incubé à 42 à 44°C pendant 24 à 48 heures.
- Nous avons repiqué sur milieu gélosé de McConkey dans une boîte de pétri et on a incubé à 30-35°C pendant 18 à 72 heures.

## ❖ RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

### I. CARACTÈRES ORGANOLERTIQUES ET SOLUBILITÉ :

#### I.1 ASPECT :

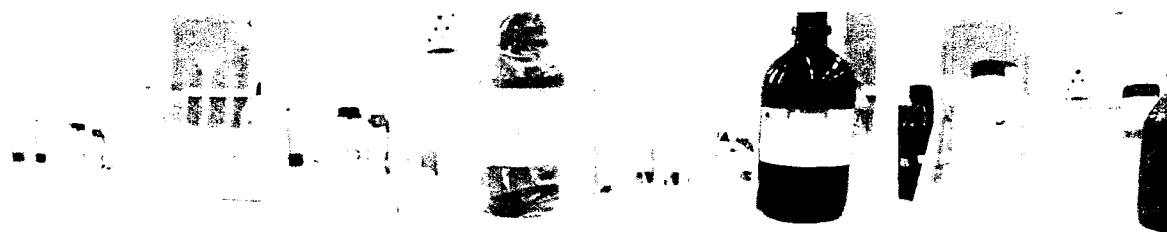
Le phosphate d'aluminium gel synthétisée se présente sous forme de gel blanc ou sensiblement blanc. Cet aspect est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 16).



**Figure 16 :** Le phosphate d'aluminium gel synthétisé.

#### I.2 SOLUBILITÉ :

Le gel du phosphate d'aluminium dont nous avons testé la solubilité est pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96° et dans le chlorure de méthylène. Il se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux, conformément à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 17).

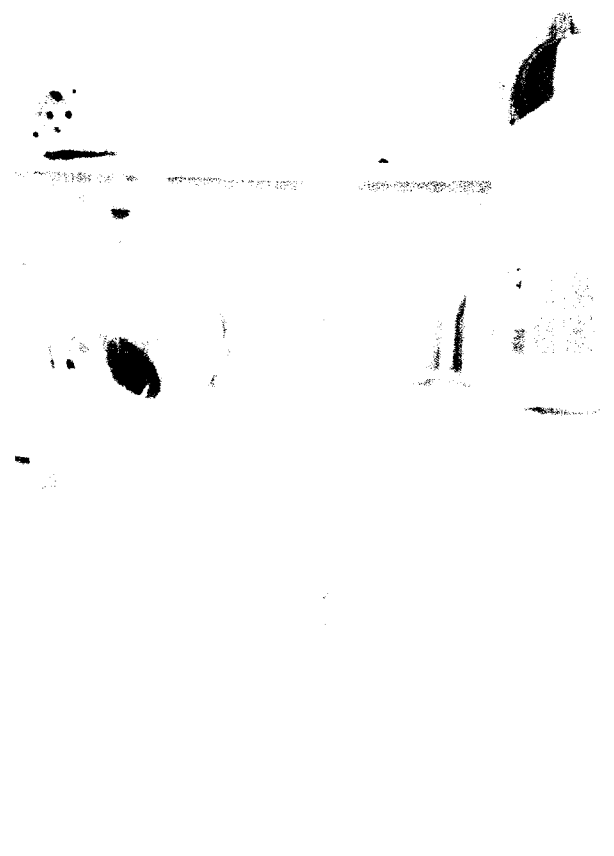


**Figure 17 :** Solubilité du phosphate d'aluminium gel dans les différents solvants

## **II. IDENTIFICATION :**

### **II.1 Réaction (b) des phosphates :**

La solution S préparée à partir du gel de phosphate d'aluminium synthétisé a donné la réaction (b) des phosphates, ce qui est conforme à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 18).



**Figure 18 :** Résultat de la réaction (b) des phosphates.

## II.2 Réaction de l'aluminium :

La solution S préparée à partir du gel de phosphate d'aluminium synthétisé a donné la réaction de l'aluminium, ce qui est conforme à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 19).

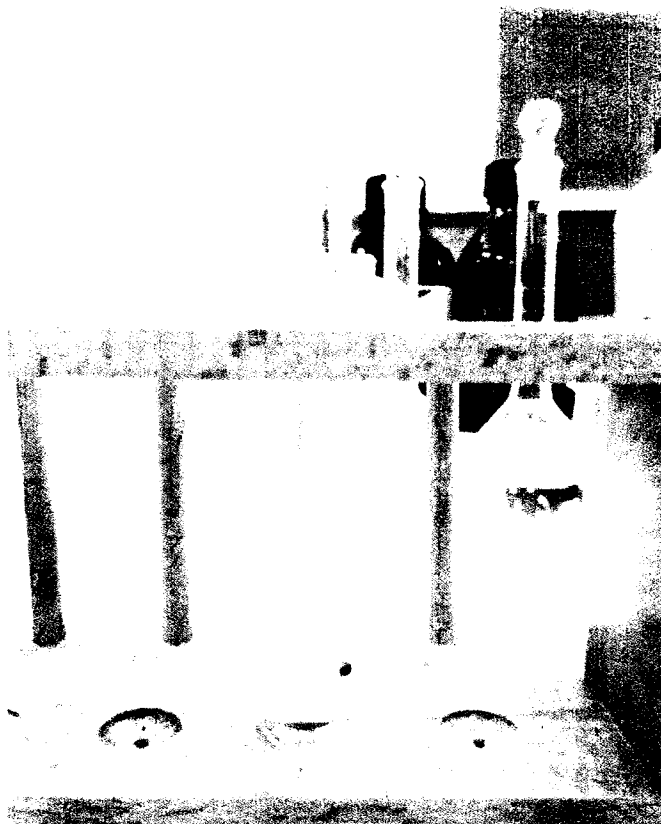


Figure 19 : Résultat de la réaction d'aluminium.

## III. ESSAIS :

### III.1 MESURE DU PH :

Le pH du phosphate d'aluminium gel synthétisé est de 7.33, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition qui exige une valeur de pH comprise entre 6 et 8 (Figure 20).

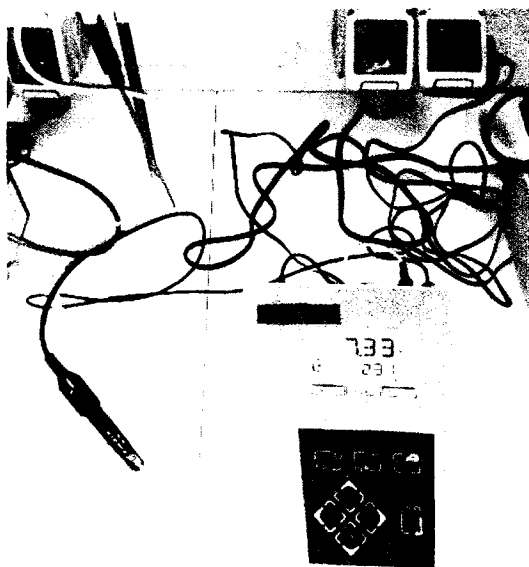


Figure 20 : pH du phosphate d'aluminium gel synthétisé.

### III.2 POUVOIR NEUTRALISANT :

Le pH du mélange est de 2.49 ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition qui exige une valeur de pH comprise entre 2 et 2.5 (Figure 21).

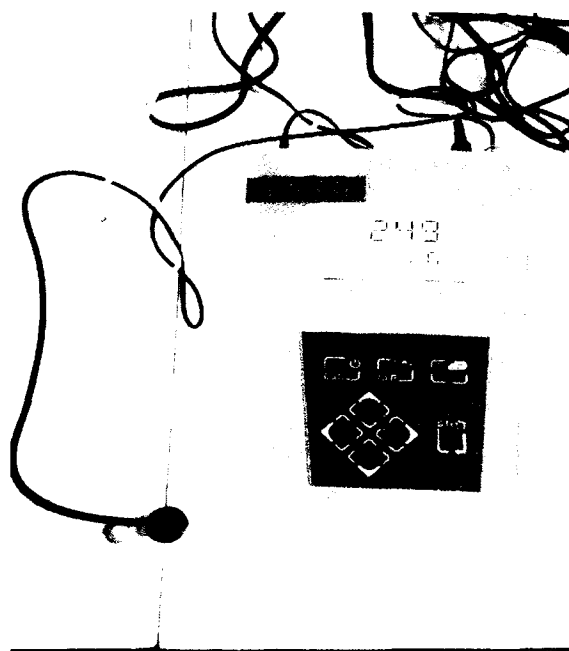


Figure 21 : pH du mélange du phosphate d'aluminium gel et HCl 0.1 M.



### III.3 ESSAI LIMITE DES CHLORURES :

La solution à examiner présente une opalescence contrairement à la solution témoin qui présente un aspect trouble, ce qui est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 22).

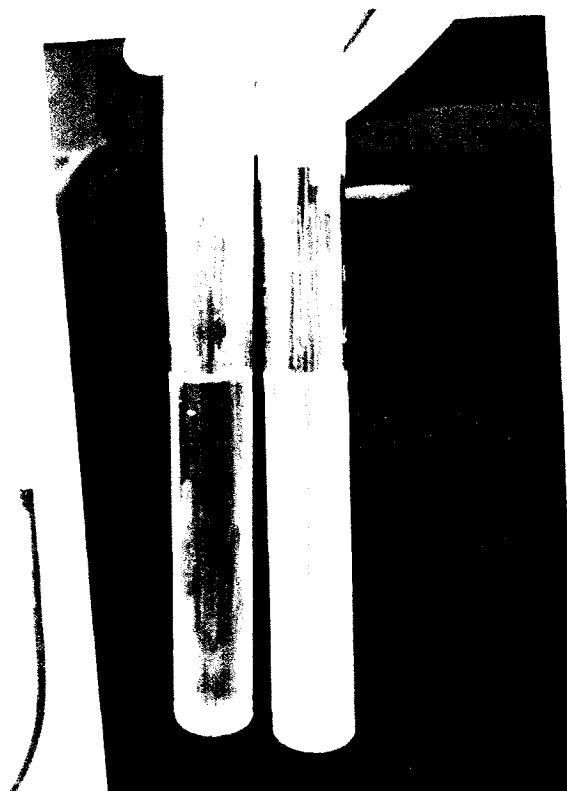


Figure 22 : Résultat de l'essai limite de détection des chlorures.

### III.4 ESSAI LIMITE DES SULFATES :

La solution à examiner présente une opalescence contrairement à la solution témoin qui présente un aspect trouble, ce qui est conformes aux exigences de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 23).

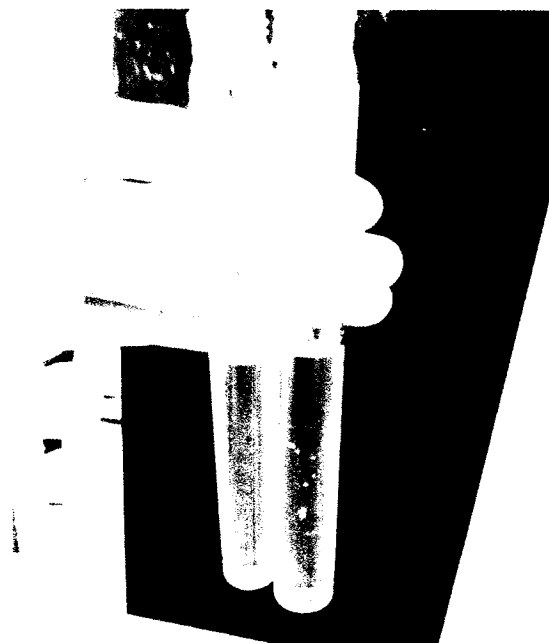


Figure 23 : Résultat de l'essai limite de détection des sulfates.

### III.5 ESSAI LIMITE DES MÉTAUX LOURDS :

La solution témoin a montré une coloration brune plus intense que celle de la solution à examiner, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (Figure 24).



Figure 24 : Résultat de l'essai limite de détection des métaux lourds.

**IV. DETERMINATION DU TITRE DU PHOSPHATE D'ALUMINIUM :**

A l'équivalence : Le volume de sulfate de zinc est égal à 4.75 ml.

La teneur du produit de synthèse en  $\text{AlPO}_4$  'T' :

Selon la pharmacopée :

1 ml de sulfate de zinc 0.1 M correspond à 12.2 mg d' $\text{AlPO}_4$

4.75 ml de sulfate de zinc 0.1 M correspond à T

La quantité de  $\text{AlPO}_4$  correspondant à 4.75 ml de sulfate de zinc est de :

$$4.75 \times 12.2 = 57.95 \text{ g}$$

La quantité du gel utilisée est de 312.2 mg :

$$T = \frac{57.95}{312.2} = 18.56 \%$$

La teneur en  $\text{AlPO}_4$  de notre produit de synthèse « phosphate d'aluminium gel » est égale à 18.56 % qui est proche aux normes exigés par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, qui donne un intervalle de 19.0 à 21.0 %.



**Figure 25 :** Résultat du dosage d' $\text{AlPO}_4$  dans le produit de synthèse.

## V. CONTAMINATION MICROBIENNE :

### V.1 Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux :

V.1.1 Examen macroscopique : Après incubation de 5 jours, nous avons fait un examen macroscopique du milieu de culture TSA, nous avons constaté une prolifération des germes aérobies mésophiles.

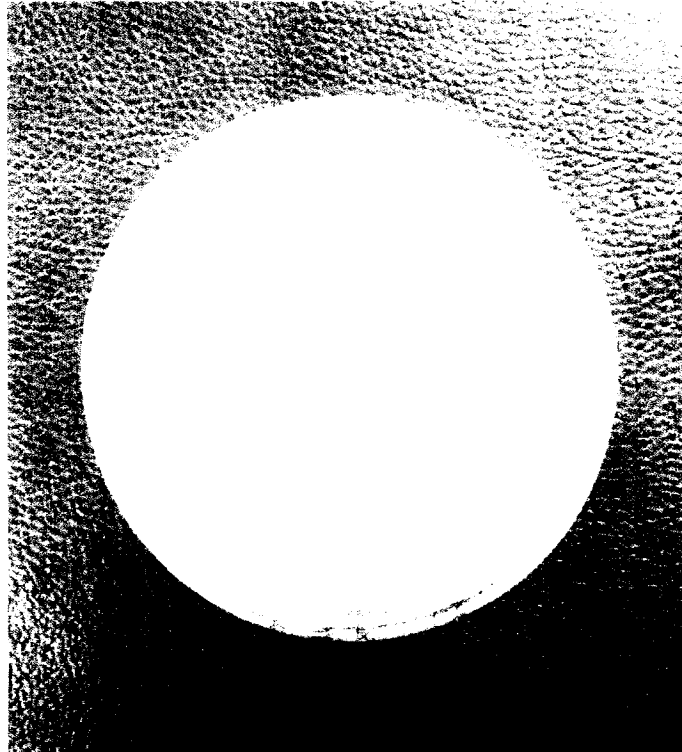


Figure 26 : Prolifération des germes aérobies mésophiles en milieu TSA.

### V.1.2 Lecture et calculs :

Le dénombrement des boîtes de pétri se fait avec le compteur de colonie et la moyenne arithmétique des colonies trouvées dans les 2 boîtes est calculée selon la relation :

$$N1 = \frac{\text{Nombre de colonies dénombrées sur la boîte 1}}{\text{dilution}}$$

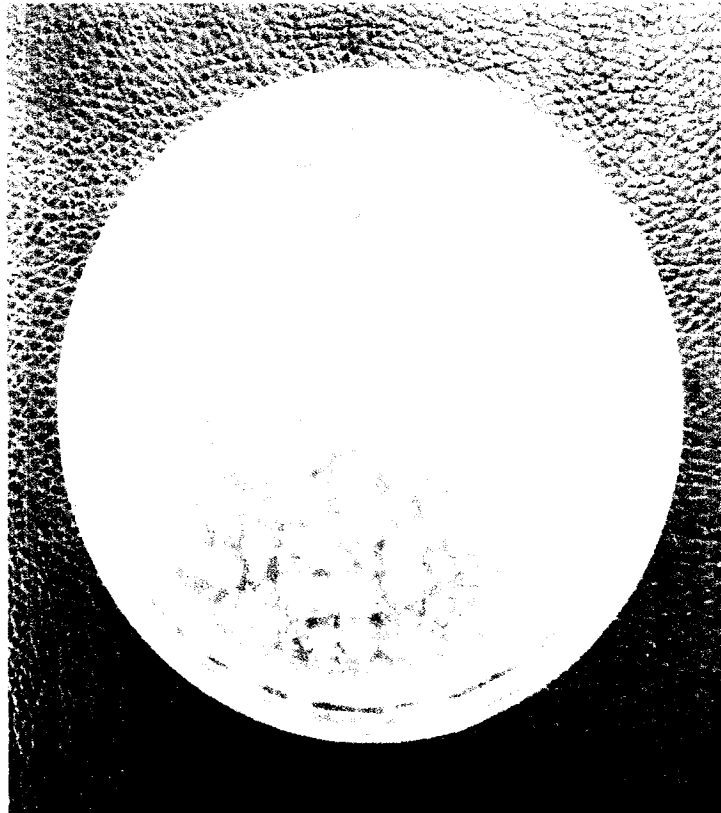
Le nombre d'UFC total est la moyenne calculée sur les deux boîtes :

$$\text{Nombre d'UFC /g ou /ml} = \frac{N1 + N2}{2}$$

Nous ne sommes pas arrivés à calculer le nombre d'UFC à cause de la prolifération excessive des germes aérobies. Donc, nous avons considéré le nombre d'UFC comme supérieur à  $10^3$  la valeur limite exigée par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

## V.2 Dénombrement des levures et moisissures :

**V.2.1 Examen macroscopique :** Après incubation de 7 jours, nous avons fait un examen macroscopique du milieu de culture Sabouraud dextrosé-gélosé, nous avons constaté une prolifération des levures et moisissures.



**Figure 27 :** Prolifération des levures et moisissures en milieu Sabouraud Dextrosé-gélosé.

### V.2.2 Lecture et calculs :

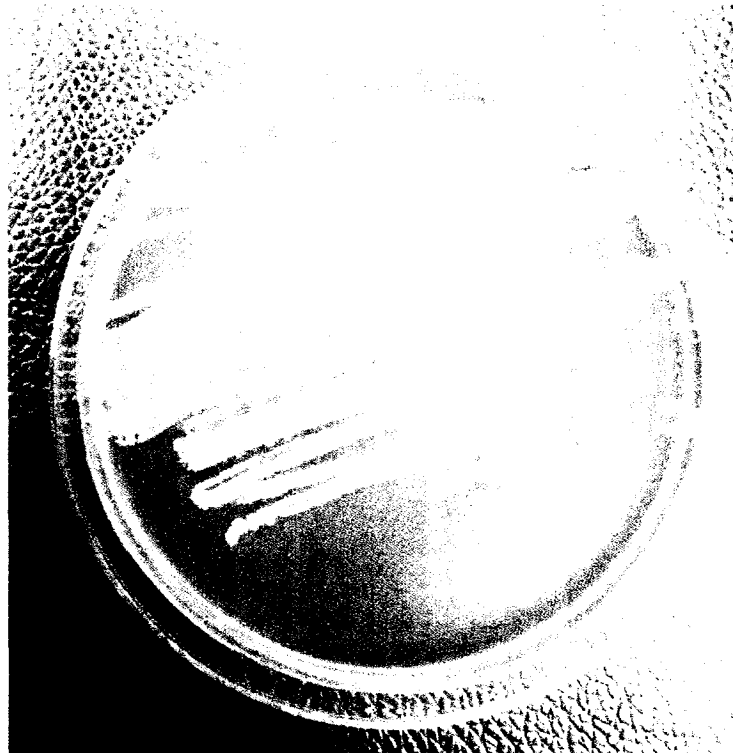
La moyenne arithmétique des colonies et le nombre d'UFC sont calculés de la même façon que les germes aérobies totaux.

Nous ne sommes pas arrivés à calculer le nombre d'UFC à cause de la prolifération excessive des levures et moisissures. Donc, nous avons considéré le nombre d'UFC comme supérieur à  $10^2$  la valeur limite exigée par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### V.3 Recherche d'Escherichia coli :

Après incubation de 3 jours, nous avons fait un examen macroscopique des milieux de culture :

- **Bouillon TSB** : Le bouillon TSB est d'aspect trouble signe de prolifération d'Escherichia coli
- **Bouillon McConkey** : Virage de la couleur du milieu acidifié ce qui indique la prolifération d'E. coli
- **McConkey gélosé** : présence des colonies rouges grenâtes, signe de positivité.



**Figure 28** : Prolifération d'Escherichia coli en milieu McConkey gélosé.

De ces résultats, on confirme la présence d'Escherichia coli dans notre produit de synthèse.

- Ces résultats traduisent une mauvaise qualité microbiologique du phosphate d'aluminium gel synthétisé selon les normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Notre travail a porté sur la synthèse au sein du laboratoire de chimie minérale d'une substance active " le phosphate d'aluminium gel " qui est un principe actif appartenant à la famille des antiacides topiques. Puis sa caractérisation et identification ainsi qu'une évaluation de sa pureté par des essais conformément aux exigences de la pharmacopée européenne.

La synthèse du phosphate d'aluminium gel a été effectuée par réaction de précipitation entre l'acide phosphorique et l'aluminate de sodium. Ce dernier a été obtenu selon deux schémas de synthèse : Le premier à partir de l'hydroxyde d'aluminium, le deuxième à partir de l'aluminium métallique. Nous avons évalué les deux méthodes en calculant le rendement de la synthèse qui s'est avéré nettement meilleur pour la deuxième méthode.

Un ensemble de tests a été réalisé à savoir ; les tests de solubilité dans les différents solvants, l'identification par des réactions chimiques, la détermination du titre phosphate d'aluminium et plusieurs d'autres essais physico-chimiques et de pureté décrits dans la pharmacopée européenne. La plupart des tests ont été conformes aux prescriptions de la monographie, quelques tests ont été hors spécifications, à savoir le test de la teneur dont le résultat était légèrement sous la norme ainsi que le test de contamination microbienne qui était non conforme.

Nous proposons de revoir la méthode avec l'hydroxyde d'aluminium et optimiser les conditions de l'attaque par la soude caustique vu que ce schéma de synthèse permet de contourner l'inconvénient de libération d'hydrogène gazeux.

Pour la teneur, nous proposons d'optimiser les conditions opératoires de l'étape de précipitation entre l'aluminate et l'acide phosphorique, ainsi que l'étape de filtration et lavage.

Pour la contamination microbienne, nous proposons d'améliorer les conditions de propreté en travaillant dans un environnement qui se rapproche d'un environnement BPF.

Ce travail mérite d'être enrichie par d'autres examens complémentaires et plus spécifiques tels que la détermination du profil des impuretés du phosphate d'aluminium gel ; l'aluminium soluble et le phosphate soluble qui sont très importants pour évaluer la qualité de la dernière étape de synthèse qui est la précipitation avec l'acide phosphorique.

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure que la synthèse phosphate d'aluminium gel était faisable avec une caractérisation positive mais qui présente quelques soucis de qualité.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

© 2000 Université de la Côte d'Ivoire. Tous droits réservés. Toute réimpression ou utilisation non autorisée sans la permission écrite de la Université de la Côte d'Ivoire est formellement interdite.



# ANNEXE 2 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## Travaux de stage et thèses

- 101 S. Silbernagl et A. Despopoulos - Chapitre 10 : Nutrition et digestion - Atlas de poche de physiologie. Flammarion, 3eme édition, 2008
- 102 Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE) - Abrégé d'hépatogastro-entérologie - partie « connaissances », 2012
- 103 M. Moulin et A. Coquerel - Médicaments utilisés en pathologies digestive et nutritionnelle - Abrégé de pharmacologie : connaissances et pratique, 2<sup>ème</sup> édition, 2002
- 104 M'hamed Boudraa - thèse de doctorat d'état en chimie : Synthèse et propriétés physicochimiques de phosphates mixtes de métaux transition - département de chimie, Université Mentouri de Constantine, 2007
- 105 Jeanne Mager Stellman - Chapitre 79 : L'industrie pharmaceutique : Encyclopédie de sécurité et de santé au travail, Volume 3, 2000
- 106 AIDJA Yasmine et AMRANDI Amira - Mémoire de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie : Évaluation du risque qualité en industrie pharmaceutique - Département de pharmacie, Université Saad Dahlab de Blida, 2015
- 107 Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé - Guide technique pour l'élaboration des monographies de la pharmacopée européennes, 7<sup>ème</sup> édition, 2015
- 108 Jean-Louis Brisset - Chimie analytique en solution: Principes et applications. Lavoisier, 26 août 2011
- 109 Douglas ArvidSkoog, F. James Holler et al - Principes d'analyse instrumentale. De Boeck Supérieur, 2003
- 110 Shirley Bayne, Michelle Carlin – Forensic : Applications of High Performance Liquid Chromatography. CRC Press, 15 Janvier 2010
- 111 Peter William Atkins, Loretta Jones - Chimie: molécules, matière, métamorphoses. De Boeck Supérieur, 1998
- 112 Pharmacopée Européenne 5<sup>ème</sup> édition
- 113 Groupement régional des établissements pharmaceutiques et industriels du Centre. La qualité. John Libbey Eurotext, 2000
- 114 Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition, 2014.
- 115 Ole Pedersen - Pharmaceutical Chemical Analysis: Methods for Identification and Limit Tests. CRC Press, 2006

## Bibliographie

- [10] Tomina O.E et al - Journal of V. N. Karazin` KhNU. № 1141: Antacids clinical pharmacology, Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, 2014
- [11] Miguel J.M. Lewin - Programme médecine/sciences n°5 : La sécrétion acide de l'estomac : un mécanisme biologique peu commun - Unité de recherches de gastroentérologie de l'Inserm (U10), Septembre 1985
- [12] OMS - Série de rapports techniques, N° 957, 2010.
- [13] Aboli Thierry - Contrôle de qualité des médicaments, Laboratoire national de la santé publique LNSP.
- [14] Pr Denat F - Cours : Spectroscopie. ICMUB UMR 52609, AV - Alain Savary.
- [15] Thème 1 : observer : ondes et matière - Chapitre 4 : analyse spectrale. La spectroscopie UV-Visible.
- [16] Zaydoun S - Cours de méthodes spectroscopiques d'analyse - Science de la matière Chimie. Um5a, FSR.
- [17] Efimia Misheva - Preparation and Investigation of Dry Aluminum Phosphate Gels with Antacid Properties. Chemical Pharmaceutical Research Institute, Bulgaria, 2 Mars 1988
- [18] James Counter, Andrea Gerson et al - Caustic aluminate liquors : preparation and characterization using static light scattering and in situ X-ray diffraction - Ian Wark Research Institute, University of South Australia, Australia, 1996

## Liens Internet

- [19] Hyperacidité gastrique : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie:\\_hyperacidit%C3%A9\\_gastrique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie:_hyperacidit%C3%A9_gastrique) .consulté le 01.08.2017
- [20] Cours de pharmacologie : Antiacides et antiulcéreux : [http://univ-grenoble-s Образование.com/uploads/1/3/3/1/133102001 pharmacologie\\_antiacides\\_antiulcereux.pdf](http://univ-grenoble-s Образование.com/uploads/1/3/3/1/133102001 pharmacologie_antiacides_antiulcereux.pdf) - Consulté le 05.04.2017
- [21] Physiologie de la sécrétion gastrique : [http://www.scm2.org/wp-content/uploads/2011/02/Physiologie\\_16-03-8h09h-CR1.pdf](http://www.scm2.org/wp-content/uploads/2011/02/Physiologie_16-03-8h09h-CR1.pdf) . Consulté le 15.5.2017
- [22] L'estomac : anatomie fonctionnelle et motricité : <http://www.scribd.com/doc/213576874/estomac-anatomie-fonctionnelle-et-motricite>
- [23] Cours de physique et de chimie – les étapes d'une synthèse chimique : [www.les-cours.com/les-etapes-dune-synthese-chimique](http://www.les-cours.com/les-etapes-dune-synthese-chimique)
- [24] Cours de physique et de chimie – synthèse d'une espèce chimique : [www.les-cours.com/les-etapes-dune-synthese-chimique](http://www.les-cours.com/les-etapes-dune-synthese-chimique)





## LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : Monographie du phosphate d'aluminium gel .....	I
ANNEXE II : Certificat d'analyse du produit par le laboratoire Hysa .....	III
ANNEXE III : Réactifs utilisés lors de la synthèse .....	IV
ANNEXE IV : Réactifs utilisés lors du contrôle qualité .....	V
ANNEXES V : Tableau de réactifs utilisés pour la synthèse .....	VIII
ANNEXES VI : Tableaux de réactifs utilisés pour le contrôle qualité .....	IX
ANNEXE VII : Milieux de culture utilisés pour l'analyse microbienne .....	XIII



pH 2,2 à 3,0 (3,5 à 5,0)

**Peroxydes** — 100 maximum 130 ppm, exprimé en peroxyde d'hydrogène.

*Solution de référence* — Dissolvez en totalité 0,10 g de substance à examiner dans 7 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure*.

*Solution témoin* — Préparez 10 mL de solution diluée de *permanganate de potassium* et complétez à 200 mL avec de l'eau R. Ajoutez à cette solution 1 goutte de *Liquide R* et 2 mL de solution salanique de moutarde de bromochlorure. La solution à examiner n'est pas plus colorée que la solution témoin.

**Chlorures** (2,7) — 10 maximum 500 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 7 mL de *Liquide de précipitation de moutarde de bromochlorure* et complétez à 200 mL avec de l'eau R.

**Phosphates solubles** — 10 maximum 105 pour cent (SPU) ou 10.

*Solution de référence* — Certifiez 100 g de substance à examiner jusqu'à obtention d'un résidu de 10 mL de *Liquide de séchage* et ajoutez 20 mL d'une solution d'*Acide nitrique* R et 10 mL d'une solution d'*Hydroxyde de sodium* R. Ajoutez à cette solution 100 mL d'eau de l'eau R. Ajoutez à cette solution 1 goutte de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et complétez à 500 mL avec de l'eau R. Laissez déposer et filtre le filtrat par filtration.

*Solution témoin* — Ajoutez 100 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et 100 mL d'une solution de *nitrosobenzène* R et complétez à 500 mL avec de l'eau R. Laissez déposer et filtre le filtrat par filtration.

Mesurez 1 mL de filtrat et ajoutez 5 mL de solution S. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

**Sulfates** (2,7) — 10 maximum 102 pour cent.

Préparez 25 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'eau R.

**Aluminium soluble** — 10 maximum 50 ppm.

A 100 g de substance à examiner, ajoutez 50 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure*. Chauffez à ébullition pendant 5 min. Refroidissez. Centrifugez puis séparez le surnageant. À partir du résidu avec 20 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et séparez le surnageant et centrifugez à nouveau. Aux surnageants réunis, ajoutez 5 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et 20 mL de l'eau R. Installez un litre de cette solution dans un récipient capable de 500 mL puis ajoutez le filtrat de l'Aluminium par précipitation (2,7) et ajoutez 1 mL de *Liquide de séchage* (2,7).

**Arsenic** (2,7) — *Préparez* 100 maximum 1 ppm. Déterminez sur 1,0 g de substance à examiner.

**Métaux lourds** (2,7) — 10 maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'eau R. *Solution de référence* — 10 mL avec le même acide. 12 mL de solution saturée de *Sulfate de fer* et préparez la solution témoin avec la solution à examiner et le *Liquide R*.

**Pouvoir neutralisant** — Ajoutez 2,0 g de substance à examiner à 20 mL de *Liquide salanique de moutarde de bromochlorure* et précipitez le précipité. Déterminez le pH après 15 min. Le pH (2,2) obtenu n'est pas inférieur à 2,5.

**Résidu à la calcination** — 100 pour cent à 120 pour cent. Calcinez 0,500 g de substance à examiner à 700 °C pendant 3 h puis calcinez à 900 ± 50 °C jusqu'à masse constante.

**Contamination microbienne** — Le produit de germe aérobie et des totaux (2,6) (2,6) n'est pas supérieur à 1,00 x 10<sup>6</sup> organismes par gramme, déterminé par la méthode sur plaque. La substance à examiner est testée aux essais des et tardobactéries, certains autres bactéries gram négatives et *Clostridium botulinum*.

**POUSSES**

Dissolvez en totalité 0,200 g de substance à examiner dans 7 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et complétez à 200 mL avec de l'eau R. Déterminez la teneur en *Sulfate de fer* et 30 mL d'une solution d'*Hydroxyde de sodium* R et ajoutez à ce mélange 1 goutte de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et chauffez à ébullition pendant 2 min puis refroidissez. Ajoutez 25 mL de *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et filtre par filtration. Déterminez le pourcentage de filtrat par potentiométrie (2,2) (2,2).

1 mL de solution (2,2) (2,2) correspond à 1,2 mg de  $FePO_4$ .

**CONSERVATION**

En récipient étanche.

01-2008-1598  
corrigé 6.0

## ALUMINIUM (PHOSPHATE D') HYDRATE

### Aluminium phosphas hydricus

AlPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 122,96 substance séchée

**DÉFINITION**

*Titre* — 99,0 pour cent à 100,0 pour cent de  $AlPO_4$  (M 122,96) substance séchée.

**CARACTÉRIS**

Aspect — poudre fine et non soluble et blanche.

**Solubilité** — Très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol. Le phosphate d'aluminium hydraté se dissout dans les solutions diluées d'acide nitrique et d'hydroxyde de sodium.

**IDENTIFICATION**

A — La solution S donne la réaction B des phosphates (2,7) (2,7).

B — La solution S donne la réaction D de l'aluminium (2,7) (2,7).

**ESSAI**

**Solution S** — Dissolvez 2,00 g de phosphate d'aluminium hydraté dans de l'eau R. *Solution de référence* — 100 mL avec le même acide.

**Aspect de la solution** — La solution S est limpide (2,2) (2,2) incolore (2,2) (2,2) (2,2) (2,2).


**pH** (2,2) (2,2) (2,2)

Ajoutez 1,0 g de phosphate d'aluminium hydraté avec de l'eau R au *Liquide de précipitation salanique de moutarde de bromochlorure* et complétez à 100 mL avec le même soluté.

**Chlorures** (2,7) — 10 maximum 100 pour cent.

Dissolvez 500 mg de phosphate d'aluminium hydraté dans 100 mL de *Liquide salanique de moutarde de bromochlorure* et complétez à 200 mL avec de l'eau R. 15 mL de solution est testé. L'absorbance des chlorures.

# ANNEXE II : CERTIFICAT D'ANALYSE DU PRODUIT PAR LE LABORATOIRE HYSA

h y s a		<h2 style="margin: 0;">HYSA S.A.R.L</h2> <p style="margin: 0; font-size: small;">N° 007 Zéro commercial: Sid Bou Arredj, Algérie BP 182 S. 22008 Algérie Tel: 00 213 48 70 34 15 / Tel Fax: 00 213 48 55 34 31 / Mobile: 00 213 555 933 444 E-mail: hysa@hysa.dz / hysa@hysa.dz</p>
Hygiène-Santé		

Decision de validation N° 06 MSPRH/ENCPP/DC/13 du 18 Août 2013

Référence : PC/CA/002      Date de mise à jour : 05/11/2013      Page : 1

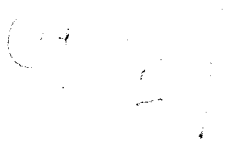

## LABORATOIRE DE PHYSICO-CHEMIE

### CERTIFICAT D'ANALYSE

Produit : Phosphate d'aluminium gel	N° d'ordre : CA060-17
N° du lot :	Date d'analyse : 08-06-2017
Date de Lab :	Referentiel : Methode interne
Date d'Exp :	
Provenance : RAMHA AHMED	

Tests	Specifications	Resultats
Aspect	Gel	Gel
Couleur	Blanche	Blanche
Odeur	Caracteristique au produit	Caracteristique au produit
pH suspension de 1% $AlPO_4$	6,0 - 7,2	6,7
Identification du phosphate d'aluminium ( $Ph_3Al$ )	Positive	Positive
Teneur en $AlPO_4$		18,54 %

Conclusion : Le produit analysé est conforme à l'étiquetage et aux spécifications du fabricant. 17

	Responsable du laboratoire de contrôle qualité	Directeur technique
Nom	MERKAL HAYAT	AGUELS NADIA
Date	08/06/2017	08/06/2017
Visa		



## ANNEXE III : RÉACTIFS UTILISÉS LORS DE LA SYNTHÈSE

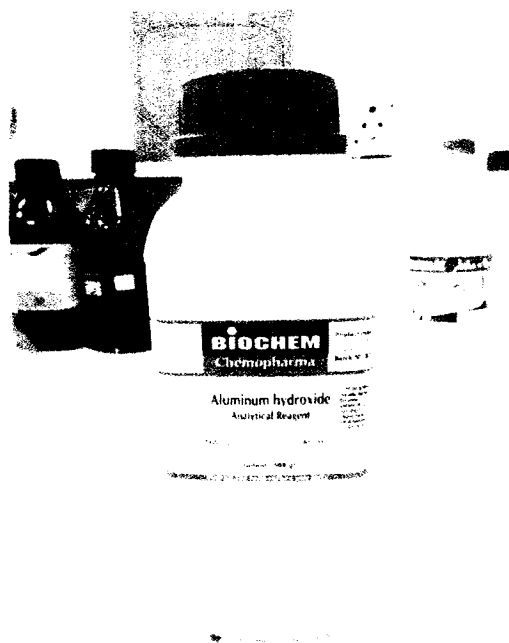


Figure 01 : Hydroxyde d'aluminium

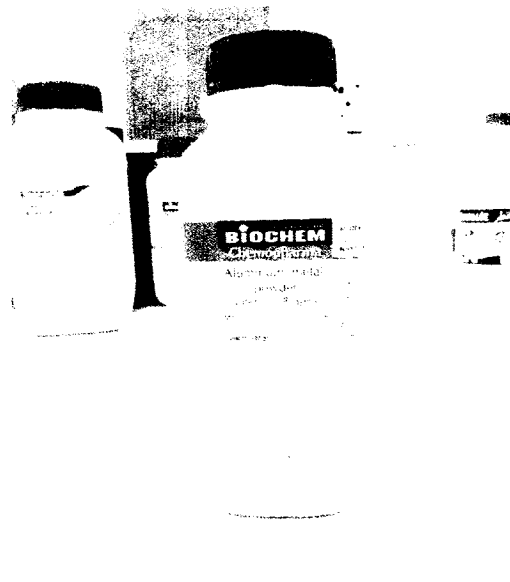


Figure 02 : Aluminium métallique



Figure 03 : Acide phosphorique à 85 %

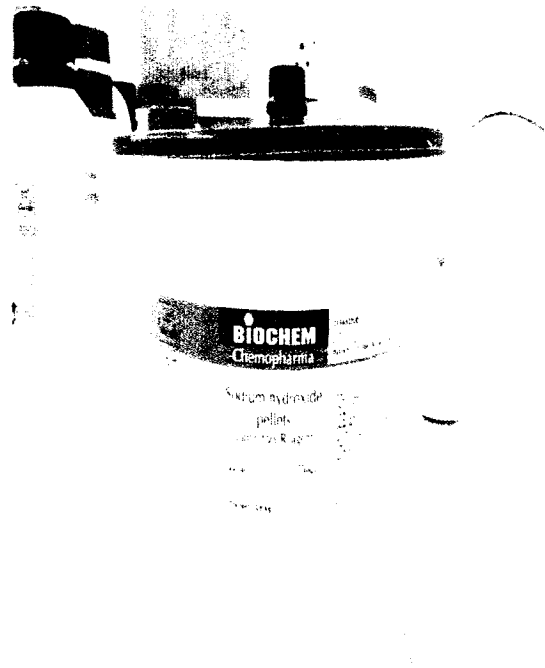


Figure 04 : Hydroxyde de sodium

## ANNEXE IV : RÉACTIFS UTILISÉS LORS DU CONTRÔLE QUALITÉ

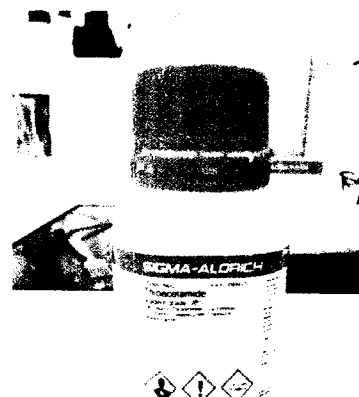
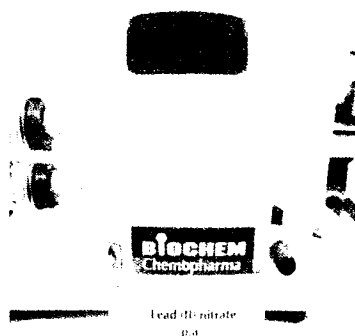
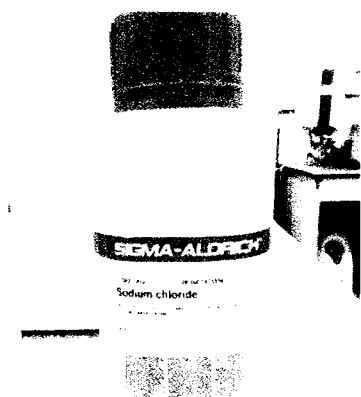


Figure 01 : Chlorure de sodium    Figure 02 : Nitrate de plomb    Figure 03 : Thioacétamide

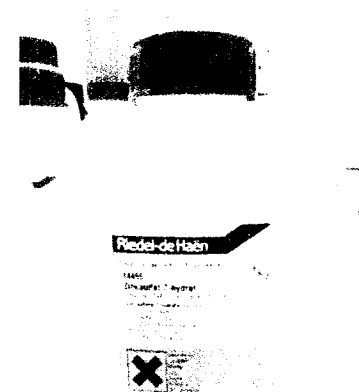
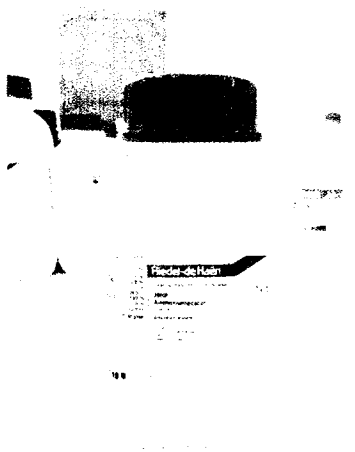
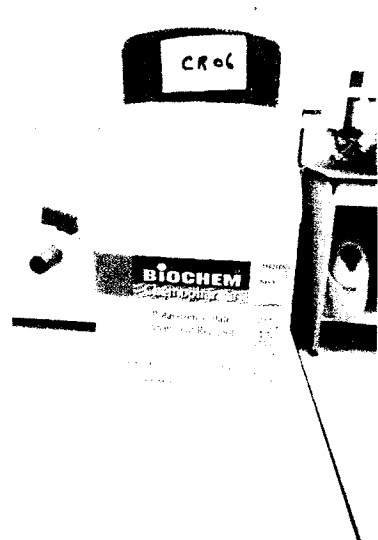
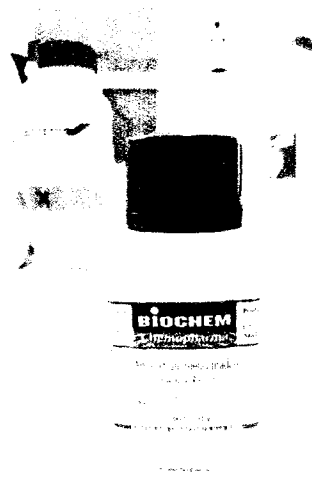


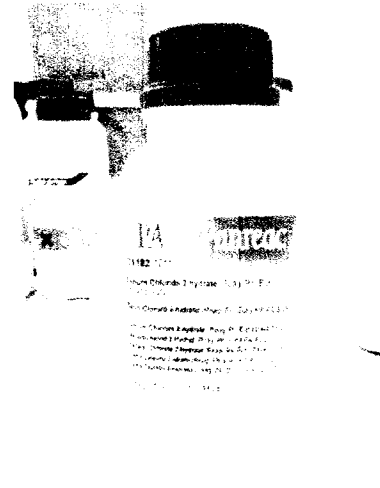
Figure 04 : Sulfate de potassium    Figure 05 : Acétate d'ammonium    Figure 06 : Sulfate de zinc



**Figure 07 :** Molybdate  
d'ammonium



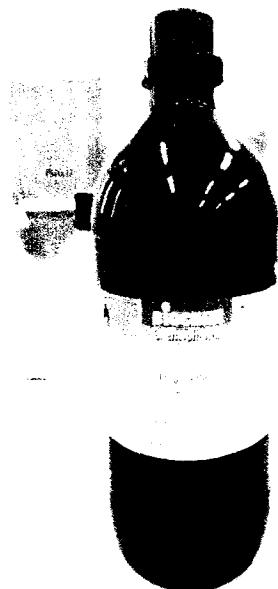
**Figure 08 :** Vanadate  
d'ammonium



**Figure 09 :** Chlorure de  
baryum



**Figure 10 :** Chlorure de  
méthylène



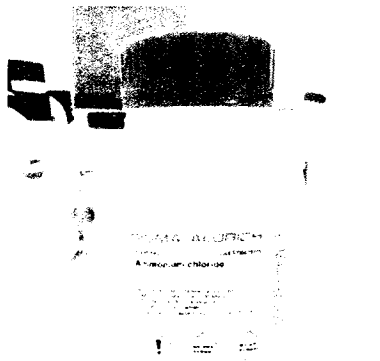
**Figure 11 :** Éthanol à 96°



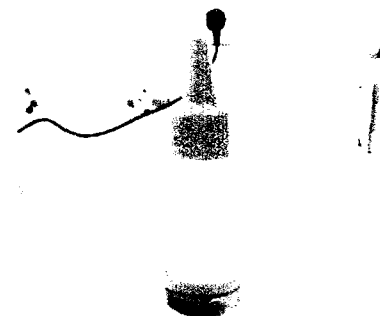
**Figure 12 :** Acide  
acétique glacial



**Figure 13 : Acide nitrique  $\geq 69\%$**



**Figure 14 : Chlorure d'ammonium**



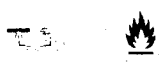


**Figure 15 : Solution de dithizone**

## ANNEXE V : TABLEAU DE RÉACTIFS UTILISÉS POUR LA SYNTHÈSE












Réactifs	Formule chimique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	N° de CAS	Pictogramme de sécurité
<b>Hydroxyde de Sodium</b>	NaOH	Pastilles blanches	39.997	1310-73-2	
<b>Hydroxyde d'aluminium</b>	Al(OH) <sub>3</sub>	Poudre fine blanche	78.003	21645-51-2	
<b>Aluminium métallique</b>	Al	Poudre fine grise	26.982	7429-90-5	
<b>Acide phosphorique à 85 %</b>	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Solution aqueuse liquide transparente	97.994	7664-38-2	

## ANNEXE VI : TABLEAUX DE RÉACTIFS UTILISÉS POUR LE CONTRÔLE QUALITÉ

**Tableau 01 : Réactifs utilisés pour les tests de solubilité**

Réactifs	Formule chimique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	N° de CAS	Pictogramme de sécurité
Ethanol à 96°	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	Liquide incolore volatil	46.07	64-17-2	
Chlorure de Méthylène	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Liquide incolore volatil	84.93	75-09-2	
Acide chlorhydrique 37 %	HCl	Liquide incolore	36.46	7647-01-0	

**Tableau 02 : Réactifs utilisés pour l'identification**

Réactifs	Formule chimique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	N° de CAS	Pictogramme de sécurité
<b>Molybdate d'Ammonium</b>	$H_{24}Mo_7N_6O_{24} \cdot 4H_2O$	cristaux légèrement jaunes	1235.86	12054-85-2	
<b>Vanadate d'Ammonium</b>	$NH_4VO_4$	cristaux légèrement jaunes	116.98	7803-66-6	 
<b>Acide nitrique ≥ 69%</b>	$HNO_3$	Liquide incolore à jaune d'odeur acre	63.012	7697-37-2	  
<b>Thioacétamide</b>	$C_2H_5NS$	cristaux incolores, avec une petite odeur de mercaptan	75,133	62-55-5	 
<b>Chlorure d'Ammonium</b>	$H_4ClN$	Solide blanc	53.49	12125-02-9	
<b>Glycérol à 85 %</b>	$C_3H_8O_3$	liquide incolore, hygroscopique, visqueux	92,0938	56-81-5	 

**Tableau 03 : Réactifs utilisés pour l'essai des chlorures**




Réactifs	Formule chimique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	N° de CAS	Pictogramme de sécurité
Nitrate d'argent	AgNO <sub>3</sub>	Cristaux blanches	169.872	7761-88-8	
Chlorure de sodium	NaCl	Cristaux blanches	58.44	7647-14-5	

**Tableau 04 : Réactifs utilisés pour l'essai des sulfates**

Réactifs	Formule chimique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	N° de CAS	Pictogramme de sécurité
Sulfate dipotassique	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Poudre cristalline blanche	174.26	7778-80-5	
Chlorure de Baryum	BaCl <sub>2</sub>	Cristaux transparentes	208.227	10361-37-2	



**Tableau 05 : Réactifs utilisés pour le dosage**

Réactifs	Formule chimique	Aspect	Masse Molaire (g/mol)	N° de CAS	Pictogramme de sécurité
Edétate de sodium	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$	Poudre cristalline blanche	336.208	139-33-3	! 
Sulfate de zinc	$ZnSO_4$	Cristaux transparentes	161.436	7733-02-0	!  
Dithizone	$C_{13}H_{12}N_4S$	Solide	256.327	60-10-6	!

## ANNEXE VII : MILIEUX DE CULTURE UTILISÉS POUR L'ANALYSE MICROBIENNE

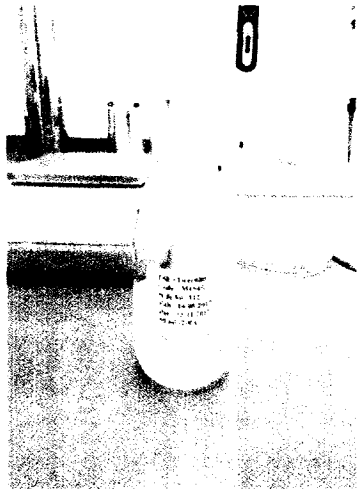


Figure 01 : Milieu TSE

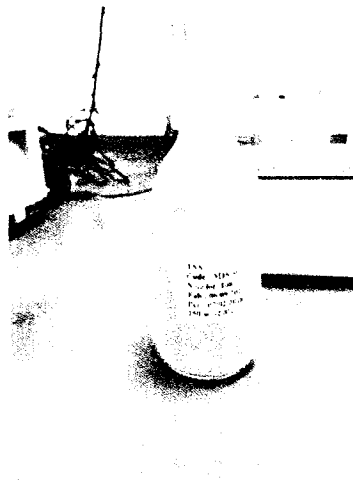


Figure 02 : Milieu TSA

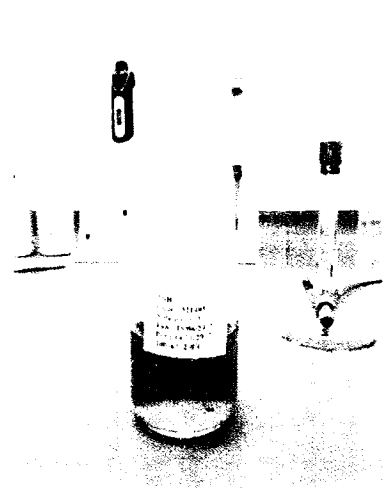


Figure 03 : Milieu TSB

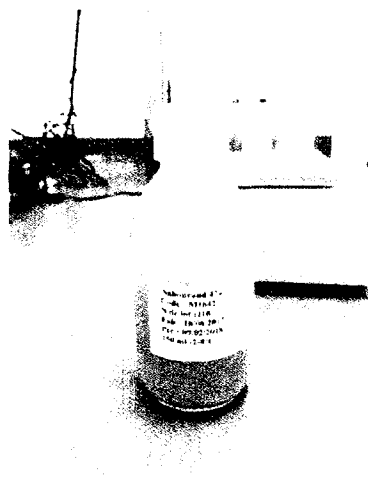


Figure 04 : Milieu Sabouraud

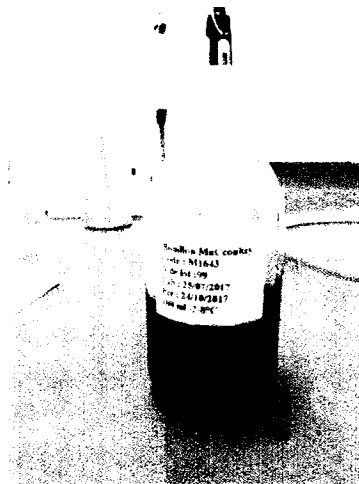


Figure 05 : Bouillon McConkey

Le phosphate d'aluminium gel est un antiacide non résorbable d'action locale. Il appartient à la classe des antiacides topiques indiqués au traitement des troubles de l'acidité gastrique. Il est caractérisé non seulement par son effet neutralisant mais aussi par son effet protecteur de la muqueuse gastrique. C'est pour cela qu'il est l'une des substances actives les plus employées pour le traitement des troubles gastro-intestinaux.

Notre travail porte sur la synthèse du phosphate aluminium gel au sein du laboratoire de chimie minérale en trois étapes ; la synthèse d'aluminate de sodium, la réaction de précipitation entre l'aluminate et l'acide phosphorique et lavage et filtration. Pour la synthèse d'aluminate nous avons utilisé deux méthodes ; la première à l'hydroxyde d'aluminium et la deuxième à l'aluminium métallique. Les résultats obtenus étaient significativement différentes d'une méthode à l'autre : pour la méthode à l'hydroxyde d'aluminium le rendement était trop faible contrairement à la deuxième méthode qui a donné un bon rendement. Donc, on s'est basé sur la deuxième méthode pour les autres étapes.

Le phosphate d'aluminium gel synthétisé a été soumis à un contrôle de qualité à savoir : caractérisation, identification et d'autres essais qui ont montré une conformité avec les données référentielles pour la plupart des tests et une non-conformité pour les autres.

Notre antiacide synthétisé a été donc de qualité acceptable.

**Mots clés :** Antiacide, topique antiacide, phosphate aluminium gel, synthèse, contrôle qualité.

Aluminum phosphate gel is a non-absorbable antacid. It belongs to topical antacids class which are indicated for the treatment of gastric acid disorders. It is characterized not only by its neutralizing effect but also by its protective effect of the gastric mucosa. This is why it is one of the most widely used active substances for the treatment of gastrointestinal disorders.

Our work focuses on the synthesis of phosphate aluminum gel in the mineral chemistry laboratory, in three steps; synthesis of sodium aluminate, precipitation reaction between aluminate and phosphoric acid and washing and filtration. For the synthesis of aluminate we used two methods; the first with aluminum hydroxide and the second with aluminum metal. The results obtained were significantly different from a method to other: for the aluminum hydroxide method the yield was too low, contrary to the second method which gave a good yield. So the second method was used for the other steps.

The aluminum phosphate gel synthesized was subjected to a quality control namely: characterization, identification and other tests which showed conformity with the referential data for most tests and a non-conformance for others.

Our antacid synthesized was therefore of acceptable quality.

**Key words :** Antacid, topical antacids, aluminum phosphate gel, synthesis, quality control.

Le phosphate d'aluminium gel est un antiacide non résorbable d'action locale. Il appartient à la classe des antiacides topiques indiqués au traitement des troubles de l'acidité gastrique. Il est caractérisé non seulement par son effet neutralisant mais aussi par son effet protecteur de la muqueuse gastrique. C'est pour cela qu'il est l'une des substances actives les plus employées pour le traitement des troubles gastro-intestinaux.

Notre travail porte sur la synthèse du phosphate aluminium gel au sein du laboratoire de chimie minérale en trois étapes ; la synthèse d'aluminate de sodium, la réaction de précipitation entre l'aluminate et l'acide phosphorique et lavage et filtration. Pour la synthèse d'aluminate nous avons utilisé deux méthodes ; la première à l'hydroxyde d'aluminium et la deuxième à l'aluminium métallique. Les résultats obtenus étaient significativement différentes d'une méthode à l'autre : pour la méthode à l'hydroxyde d'aluminium le rendement était trop faible contrairement à la deuxième méthode qui a donné un bon rendement. Donc, on s'est basé sur la deuxième méthode pour les autres étapes.

Le phosphate d'aluminium gel synthétisé a été soumis à un contrôle de qualité à savoir : caractérisation, identification et d'autres essais qui ont montré une conformité avec les données référentielles pour la plupart des tests et une non-conformité pour les autres.

Notre antiacide synthétisé a été donc de qualité acceptable.

**Mots clés :** Antiacide, topique antiacide, phosphate aluminium gel, synthèse, contrôle qualité.

Aluminum phosphate gel is a non-absorbable antacid. It belongs to topical antacids class which are indicated for the treatment of gastric acid disorders. It is characterized not only by its neutralizing effect but also by its protective effect of the gastric mucosa. This is why it is one of the most widely used active substances for the treatment of gastrointestinal disorders.

Our work focuses on the synthesis of phosphate aluminum gel in the mineral chemistry laboratory, in three steps; synthesis of sodium aluminate, precipitation reaction between aluminate and phosphoric acid and washing and filtration. For the synthesis of aluminate we used two methods; the first with aluminum hydroxide and the second with aluminum metal.

The results obtained were significantly different from a method to other: for the aluminum hydroxide method the yield was too low, contrary to the second method which gave a good yield. So the second method was used for the other steps.

The aluminum phosphate gel synthesized was subjected to a quality control namely: characterization, identification and other tests which showed conformity with the referential data for most tests and a non-conformance for others.

Our antacid synthesized was therefore of acceptable quality.

**Key words:** Antacid, topical antacids, aluminum phosphate gel, synthesis, quality control.