



Département de Technologie chimique industrielle

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme
de Licence professionnelle en :
Génie de la formulation

Thème :

Caractérisation physico-chimique

Du PARALGAN®500 UI/CP

Réalisé par :

M^{elle} : Samira FENNI

Encadré par :

M^{me} : Kahina IGGUI

M^{me} : Naima CHEKOUFI

MCB / Institut de Technologie

Chef département de contrôle qualité / SAIDAL-DAR
EL BEIDA

Corrigé par :

M^{me} : Zohra HALEM

MCB / Institut de Technologie



Dédicaces

Pour chaque début il y a une fin, et ce que est beau dans toute fin c'est la réussite et l'atteinte du but.

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude :

À mes très chers parents

À Ma mère, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Merci à ma mère spécialiste des coquilles. Maman que j'adore..

À Mon père, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur

À mon frère : IMAD

À Mes chères sœurs : Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité

FATIMA ZOHRA ; SABAH ; FARIDA ; NASSIMA ; IMEN

À les maris de mes sœurs, chacun à son nom.

À mes neveux et nièces, WALID ; YOUSRA ; YACINE ; KARIMA.

À mon cher ange, Adam et Doaa.

À celui qui ; m'a soutenue ; encouragée tout au long de ce projet, qui était toujours à mon côté, mon fiancé MAHER

À MES deux personnes les plus chères de mon cœur : Qui m'a apporté tout le soutien et qui m'a fait confiance Monsieur RTIMA ABD LMALEK et Madame RIYACHE KAHINA.

Je n'oublierai pas mes amies : Islem ; Sabrina ; Sofia ; Sara ; Maissa ; Rokia ; Bicho ; Nina ; Imen ; Saliha ; koki ; Youcef et Younes, Merci !! Pour tous ces souvenirs inoubliables.

SAMIRA



Remerciement



Je tiens à remercier le Dieu tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté, et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je tiens à exprimer mes profondément et sincèrement remerciements.

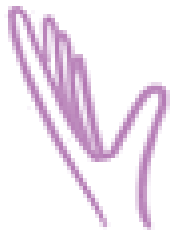
Je tiens à remercier sincèrement Madame **IGGUI Kahina**, Docteur à l'institut de Technologie de l'université de Bouira. Je vous remercie pour votre estimable participation dans l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes respectueuses considérations et ma profonde admiration pour vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

Mes remerciements vont également à tous les travailleurs de l'unité **SAIDAL –DAR EL BEIDA**, pour m'avoir chaleureusement accueillie au sein de cette usine. En particulier madame **Naima CHEKOUFI**, qui m'a aidé pour la réalisation de ce mémoire.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à mes amies et collègues de la promotion 2020 Génie de la formulation.

Je tiens enfin à remercier du fond du cœur les membres de ma famille, qu'ils trouvent ici mes remerciements les plus chaleureux pour leur soutien et leur présence.



Merci 

Résumé

Résumé

Ce travail porte sur la caractérisation physico-chimique du PARALGAN® 500UI /Cp, médicament antalgique sous forme sèche (comprimé);qui a été produit au niveau de l'unité pharma production de SAIDAL-DAR EL BEIDA. La qualité du produit pharmaceutique est assurée par un contrôle au cours de toute la chaîne de production : Contrôle des matières premières (substance (s) active (s)), Contrôle in-process des produits semi-finis, Contrôle du produit fini. Pour cela nous avons utilisé des tests décrits par la Pharmacopée Européenne, pour démontrer la conformité du produit. Les résultats de la caractérisation physico-chimique ont montré que le PARALGAN® est considéré comme médicament de bonne qualité pharmaceutique

Mot clés : Contrôle qualité, PARALGAN ® 500mg, caractérisation physico-chimiques, Comprimé, principe actif.

SOMMAIRE

Sommaire

Résumé

LISTE DES FIGURES.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES SCHEMAS ET ORGANIGRAMMES.....	iii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	iv
INTRODUCTION	1

Chapitre I:PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

I.PRESENTATION GENERALE DU GROUPE SAIDAL :.....	3
I.1. Historique du groupe SAIDAL :.....	3
I.2. Organigramme du groupe Saidal :.....	4
I.3. Filiales du groupe « SAIDAL » :.....	5
I.3.1. Autres participations :	6
I.3.2. Les entités de groupe SAIDAL :	6
I.4. La gamme des produits DU GROUPE SAIDAL :	7
I.5. Les principaux fournisseurs du groupe SAIDAL :	7
II.PRESENTATION DE LA FILIALE PHARMAL :.....	7
II.1. Situation géographique de l'unité PHARMAL :	8
II.2. Historique et activité de l'unité PHARMAL DE DAR El-Beida :	9
II.3. Infrastructure de l'unité Pharmal De Dar El-Beida :	9
II.4. Capacité et volume de produit de l'unité PHARMAL DAR EL BAIDA :	10
II.5. Structure de l'entreprise :.....	11
II.5.1. Organisation de l'entreprise :	13
II.5.2. Activité de l'établissement :	14
II.5.3. Les sections d'unité SAIDAL -Dar El Beida :	15
II.6. Démarche de production de PHARMAL.....	18
II.6.1. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL- DAR EL BEIDA :	19

Chapitre II :GENERALITES SUR LES MÉDICAMENTS

I.GENERALITE SUR LES MEDICAMENT:	20
I.1.Définition d'un médicament :.....	20
I.2.Origines des médicaments :.....	20
I.3. Type des médicaments :.....	21
I.3.1. Médicament princeps :	21
I.3.2. Médicament générique :	21

I.4.Composition des médicaments :	21
I.4.1. Principe Actif (P.A) :	21
I.4.2. Excipient (Adjuvant) :	21
I.5. Les formes galéniques des médicaments :	22
I.5.1. Les formes solides (sèches):	23
I.5.2. Les formes liquides :	24
I.5.3. Formes semi-solides	25
I.6. Voies d'administration des médicaments :	26
I.7. Description de processus de la production des produits pharmaceutiques de l'unité PHARMAL :	27
I.7.1. Fabrication :	27
I.7.2. Contrôle :	27
I.7.3. Conditionnement :	27
I.8.Qualité d'un médicament :	28
I.8.1. Définition de la qualité :	28
I.8.2. Assurance de la qualité :	28
II.PARACETAMOL -PARALGAN :	29
II.1. Présentation de Paracétamol :	29
II.1.1.Définition de paracétamol :	29
II.1.2.Histoire et découverte :	30
II.1.3.Origine et synthèse de PARACETAMOL :	30
II.1.4.Dénomination et Structure chimiques :	31
II.1.5.Mécanisme d'action :	32
II.1.6.Médicaments issues de paracétamol :	32
II.2. Présentation de PARALGAN® :	33
II.2.1.PARALGAN® (comprimé de 500 mg paracétamol) :	33
II.2.2.Propriétés pharmacologiques du PARALGAN :	33
II.2.3.Formulation chimique de PARALGAN®	34
II.2.4.Fabrication du PARALGAN :	35
II.2.4.1.Procédure de la fabrication :	36
II.2.5. Le contrôle du produit PARALGAN :	37
CHAPITRE III :PARTIE EXPERIMENTALE	
I. MATERIELS UTILISE EN COUR DE FABRICATION DU PARALGAN 500Mg :	39
II.ETAPES DE FABRICATION DU PARALGAN 500 Mg :	39

SOMMAIRE

II.1. Matières premières utilisé pour la fabrication du PARALGAN 500 mg :	41
III.CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DES PRODUITS :	41
III.1. Caractérisation physico-chimique du principe actif :	41
TEST 01 : contrôler la conformité du principe actif par dosage	41
III.2. Caractérisation physico-chimique du produit fini PARALGAN 500 mg :	43
TEST 01 : Contrôler l'uniformité de masse	43
TEST 02: Test de sécabilité.....	44
Test 03: Test de friabilité du PARALGAN 500 mg.....	45
Test 04 : Test de désagrégation du PARALGAN.....	46
Test 05 : Test de dissolution	47
Test 06 : Test de la dureté.....	48
IV.RESULTATS ET DISCUSSION :	48
IV.1. Contrôler la conformité du principe actif :	48
IV.1.1.Dosage du principe actif (Titre) :	48
IV.2. Contrôler la conformité du produit fini PARALGAN 500 mg :	49
IV.2.1.Contrôler l'uniformité de masse :	49
IV.2.2.Teste de sécabilité :	50
IV.2.3.Test de friabilité :	50
IV.2.4.Test de désagrégation :	51
IV.2.5.Test de dissolution :	51
IV.2.6.Test de Dureté :	52
CONCLUSION	53
REFERENCES	54
ANNEXE	57

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I :

Figure I- 1: Le signe du groupe SAIDAL.....	3
Figure I- 2: les participations de groupe SAIDAL.....	6
Figure I- 3: La carte topographique de l'entreprise PHARMAL.....	8
Figure I- 4:Activité de l'établissement	14
Figure I- 5: Démarche de production adoptée au niveau de l'unité Pharmal-DAR EL BEIDA	18
Figure I- 6: Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL Dar el Beida	19

CHAPITRE II :

Figure II- 1: Les différentes formes de médicament.....	23
Figure II- 2: Structure chimique du paracétamol.....	31
Figure II- 3:Médicaments issue du principe actif paracétamol.....	32

CHAPITRE III :

Figure III- 1: Les différentes étapes de fabrication des comprimés par la méthode de granulation humide	40
Figure III- 2:Spectrophotomètre UV VISIBLE.	42
Figure III- 3: Barre de sécabilité.....	44
Figure III- 4: Comprimé sécable.....	44
Figure III- 5:Friabilimètre.....	45
Figure III- 6: Testeur de désagrégation.....	46
Figure III- 7: Comprimés dans les tubes de désagrégation.....	46
Figure III- 8: Dissolutest.....	47
Figure III- 9 : D'uromètre (ERWEKA)	48

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I :

Tableaux I- 1: HISTORIQUE DE SAIDAL (1969-2014).....	3
Tableaux I- 2: Les principaux fournisseurs du groupe SAIDAL.....	7
Tableaux I- 3: Capacité et volume de produit.....	10
Tableaux I- 4: Implantation des activités de l'entreprise.....	12

Chapitre II :

Tableaux II- 1: Les origines des médicaments	20
Tableaux II- 2: Voies et formes d'administration des médicaments	26
Tableaux II- 3: Formulation chimique de PARALGAN®	34

Chapitre III :

Tableau III- 1 : Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN	41
Tableau III- 2: Matériels et réactifs utilisés pour le contrôle de la conformité de principe actif.	42
Tableau III- 3: Matériels et réactifs utilisés pour contrôler l'uniformité de masse.	44
Tableau III- 4: Matériels et réactifs utilisés pour test de sécabilité.	44
Tableau III- 5: Matériels et réactifs utilisés pour test de friabilité.....	45
Tableau III- 6: Matériels et réactifs utilisés pour test de désagrégation des formes solides.	46
Tableau III- 7: Matériels et réactifs utilisés pour test de dissolution.	47
Tableau III- 8 : Résultats obtenues de test de dissolution.....	51
Tableau III- 9: Résultats obtenues de critères d'acceptation du teste de dissolution...	52
Tableau III- 10: Résultats du test de dureté	52

LISTE DES SCHEMAS ET ORGANIGRAMMES

LISTE DES SCHEMAS ET ORGANIGRAMMES

Liste des schémas :

Chapitre I :

Schéma I- 1 : Plan de masse du site de production filiale PHRMAL De Dar El Beida.	
.....	11

Chapitre II :

Schéma II- 1 : Mise en forme d'un médicament	22
Schéma II- 2: Schéma des étapes de production des comprimés	28
Schéma II- 3 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol.....	30
Schéma II- 4 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol.....	31
Schéma II- 5 : Schéma de la réaction de synthèse du paracétamol	31
Schéma II- 6 : Procédure de la fabrication de comprimé	37

Liste des organigrammes :

Chapitre I :

Organigramme I-1: Organigramme du groupe SAIDAL.....	4
Organigramme I- 2: Les filiales du groupe SAIDAL	5
Organigramme I- 3: Organigramme de l'unité PHARMAL.....	13

LISTE DES ABREVIATIONS,
DES SYMBOLES ET
DES UNITES

LISTE DES ABREVIATIONS

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

°C : Température en Degré Celsius.

Cp : Comprimé(s)

CQ : Contrôle de qualité

DCI : Dénomination Commerciale International

EPE : Entreprise Publique Economique

g : gramme.

Kg : kilogramme.

L : litre.

mg :milligramme.

ml :millimètre

mm :millilitre.

nm :nanomètre.

OMS : l'Organisation mondiale de la Santé.

PA : Principe actif

PF : Produit fini

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [1]. Elle constitue l'une des industries les plus importantes économiquement au monde.

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale [2]. Cependant le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires.

En effet, le médicament est un produit industriel particulier de par la réglementation qui régit sa conception, fabrication, conservation, distribution et délivrance. Il est nécessaire à la santé des personnes par son rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations. Mais pour que le médicament puisse jouer pleinement son rôle, il faut qu'il parvienne au malade, il doit donc être disponible conforme aux normes et accessible.

En Algérie, les premières tentatives de coopération industrielle se sont produites dans le domaine du produit pharmaceutique généralement conclu par le groupe industriel SAIDAL dont les expériences se sont souvent soldées par un grand succès. SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien dont la mission principale est de produire, développer et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.[3].

Pour mieux assimiler le procédé de fabrication et contrôle de qualité des médicaments, et lier mes connaissances théoriques acquises au cours de ma formation avec le milieu industriel, j'ai effectué un stage pratique au sein de l'unité SAIDAL-DAR EL BAIDA. Ce travail vise à suivre le processus de fabrication et caractérisation physico-chimique du médicament PARALGAN[®] 500 UI/CP, antalgique, générique de la famille de paracétamol.

INTRODUCTION

La structure du présent mémoire se présente comme suit :

➤ **Le chapitre I :**

Consacré à la présentation générale du groupe SAIDAL et l'unité PHARMAL dans laquelle nous avons réalisé notre stage. Ce chapitre est consacré en premier lieu à la présentation générale du groupe pharmaceutique SAIDAL (Son historique, son organisation), et spécialement à l'unité de PHARMAL de DAR-EL-BAIDA (le lieu de stage).

➤ **Le chapitre II :**

Dans le quel nous avons synthétisé une recherche bibliographique dédié en premier lieu sur les généralités des médicaments. En suite une présentation du médicament Paracétamol- PARALGAN « définition, classe thérapeutique, effet secondaire..... » a été réalisée.

➤ **Le chapitre III :**

Concerne notre étude expérimentale, qui va résumer les expériences effectuées au niveau du groupe SAIDAL et les résultats obtenus

Chapitre I

PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

I. PRESENTATION GENERALE DU GROUPE SAIDAL :

Le groupe industriel SAÏDAL est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000 dinars algériens dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAÏDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché.[4].



Figure I- 1: Le signe du groupe SAIDAL

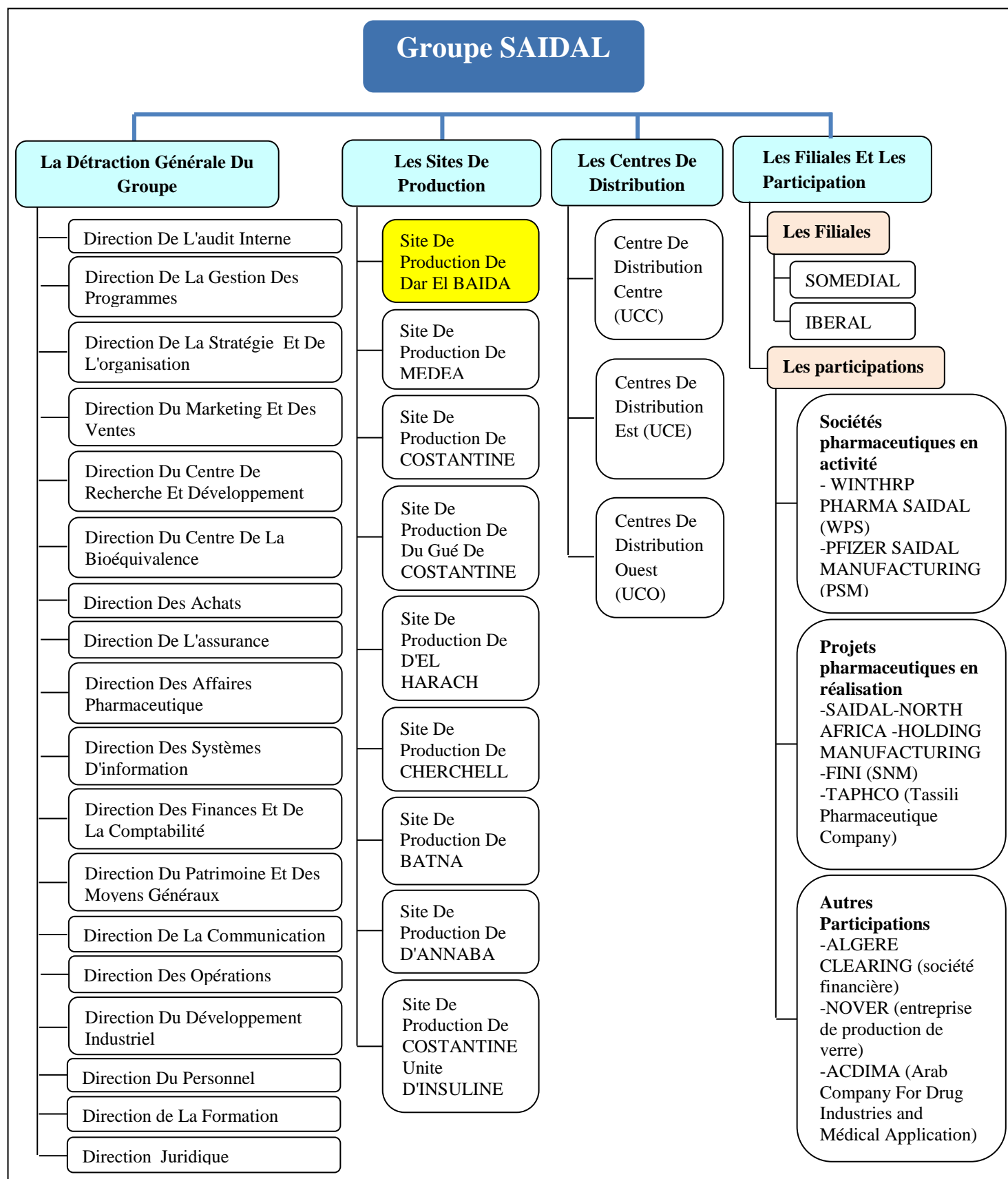
I.1. Historique du groupe SAIDAL :

Le tableau suivant représente la Historique du groupe SAIDAL [4].

Tableaux I- 1: HISTORIQUE DE SAIDAL (1969-2014)

1969	Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par ordonnance présidentielle et ayant pour mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.
1971-1975	Réalisation de l'unité de production d'EL HARRACH et rachat en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de biotique et pharmlal par la (PCA)
1982	Création de SAIDAL suite à la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL HARRACH, de DAR EL BEIDA et de GUE DE CONSTANTINE
1988	Intégration officielle du complexe antibiotique de MEDEA, qui appartenait alors à la SNIC (société national des industries chimiques).
1989	SAIDAL devint une EPE (entreprise publique économique) dotée d'autonomie de gestion suite à la mise en œuvre des réformes économiques
1997	Restructuration de l'entreprise SAIDAL
1998	La transformation en groupe industriel le auquel sont rattachées trois filiales (pharmlal, biotique et antibiotical)
2009	SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.
2010	Elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.
2011	SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.
2014	SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion, par voie d'absorption, des filiales antibiotical, pharmlal et biotique détenues à 100 %

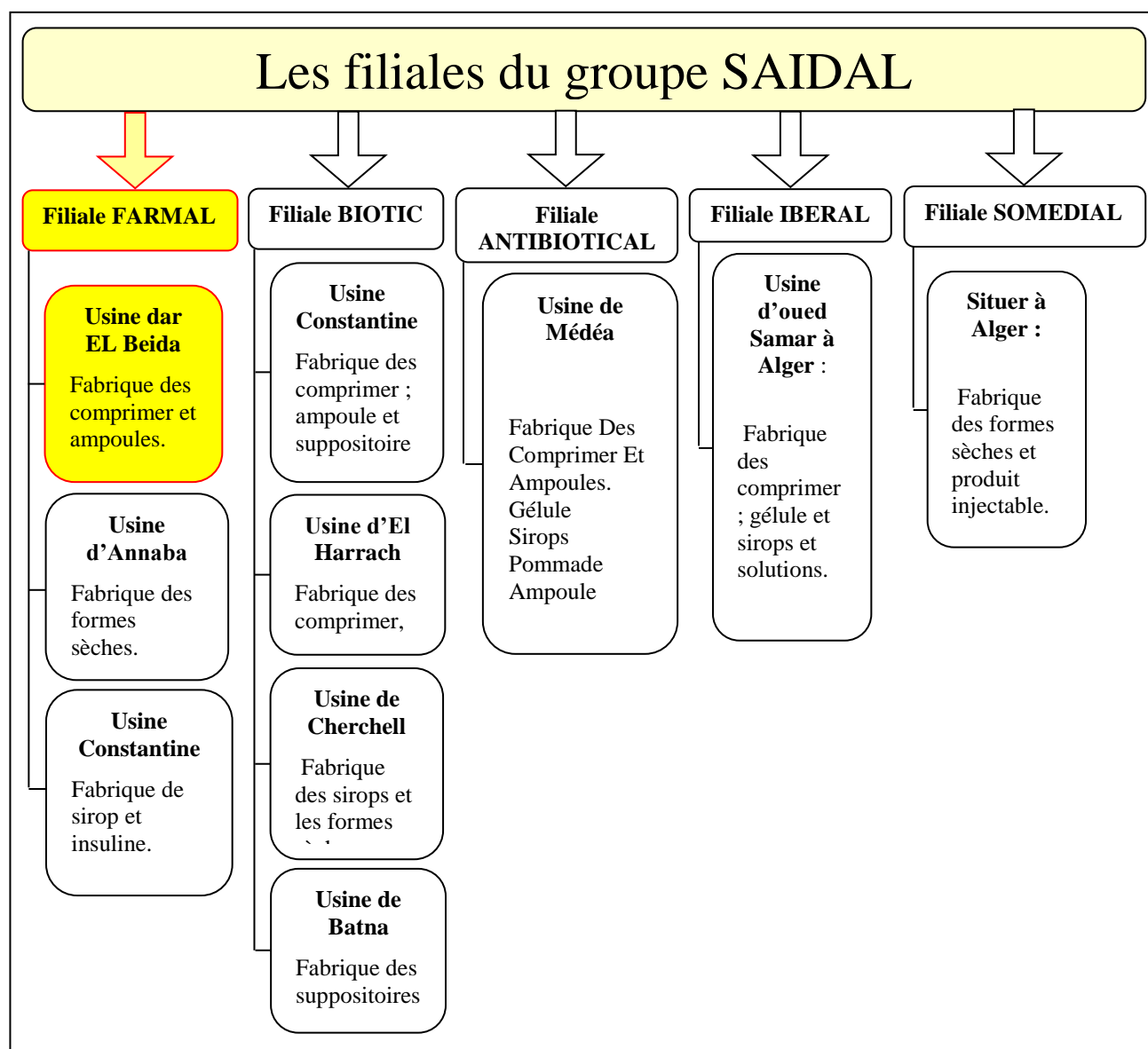
I.2. Organigramme du groupe Saidal :



Organigramme I-1: Organigramme du groupe SAIDAL

I.3. Filiales du groupe « SAIDAL » :

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national : filiale BIOTIC, filiale FARMAL, filiale ANTIBIOTICAL, et autres. La figure, ci-dessous représente les différentes filiales, leur emplacement et les médicaments fabriqués dans l'entreprise.[3].



Organigramme I- 2: Les filiales du groupe SAIDAL

I.3.1. Autres participations :

Le Groupe SAIDAL détient aussi des participations dans d'autres sociétés :

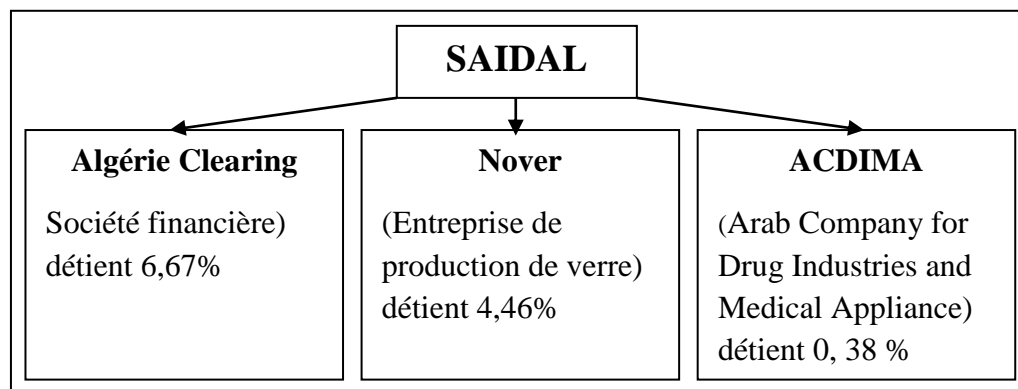


Figure I- 2: les participations de groupe SAIDAL

I.3.2. Les entités de groupe SAIDAL :

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

- Les ateliers de production.
- Les ateliers de contrôle.

1. Les ateliers de production

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer :

- Formes sèches (comprimés, gélules).
- Formes liquides (sirops, ...).
- Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

Des ateliers doivent être totalement séparés des autres. [5].

Des parties communes

- La centrale de pesée.
- La laverie.
- Le conditionnement secondaire.. [5].

2. Les laboratoires de contrôle

Comportent aussi plusieurs unités :

- Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.
- Le contrôle galénique.
- Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.

Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement.. [5]

I.4. La gamme des produits DU GROUPE SAIDAL :

Leader national du médicament générique, SAIDAL a pour mission de contribuer autant que possible à prévenir , traiter et améliorer la qualité de vie des citoyens en répondant aux besoins médicaux majeurs.

La gamme des produits SAIDAL comporte un total de 299 produits qui couvrent la majorité des classes thérapeutiques avec notamment des produits innovants comme l'insuline.

Leurs gamme comprend actuellement 215 médicaments toutes formes et dosages confondus, représentés dans 21 classes thérapeutiques. [6].

I.5. Les principaux fournisseurs du groupe SAIDAL :

La majorité des fournisseurs du groupe SAIDAL sont des étrangers [3].

Tableaux I- 2: Les principaux fournisseurs du groupe SAIDAL

FOURNISSEUR	PAYS	DESIGNATION
AXOPHARMA	ALLEMAGNE	MATIERES PREMIERS
POLYPHARA	ALLEMAGNE	
MEHECO	LA CHINE	
CARGILL	LA FRANCE	
LAMP	L'ITALIE	ARTICLES DE CONDITIONNEMENT
IMA	LA FRANCE	PIECES DE RECHANGE

II. PRESENTATION DE LA FILIALE PHARMAL :

Capital social : 800 millions DA

PHARMAL, est l'une des trois filiales issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL qui est transformée en GROUPE INDUSTRIE en 1988. [4].

PHARMAL se compose de trois usines de production dont l'une est équipée d'un laboratoire de contrôle ayant à fin d'assurer des prestations pour les unités de PHARMAL et pour les entreprises publiques et privée et elles sont :

- ❖ Usine de Constantine : qui se caractérise par la production des formes liquides.
- ❖ Usine d'Annaba : elle est spécifiée par la production des formes sèches.
- ❖ **Usine de DAR El-Beida** : qui se caractérise par la production des formes sèches et liquides.

II.1. Situation géographique de l'unité PHARMAL :

L'unité PHARMAL de Dar El Beida est située à l'Est de la zone industrielle d'Oued Smar elle située à 20 Km à l'Est d'Alger. [4].

Les coordonnées géographiques de l'unité sont : $X = 03^{\circ} 12' 11''$;

$Y = 36^{\circ} 42' 30''$

L'usine est limitée :

- Au Nord par : la société PFEIZER;
- Au Sud par : la route et l'autoroute;
- À l'Est par : le parc présidence;
- À l'Ouest par: la pharmacie ce centrale des hôpitaux (PCH).

Le site d'implantation de l'usine est bien desservi. Les principaux axes de communication sont :

- L'autoroute au sud de l'unité ;
- Route nationale N°18 au sud de l'unité ;
- L'aéroport Houari Boumediene à 1,25 km.

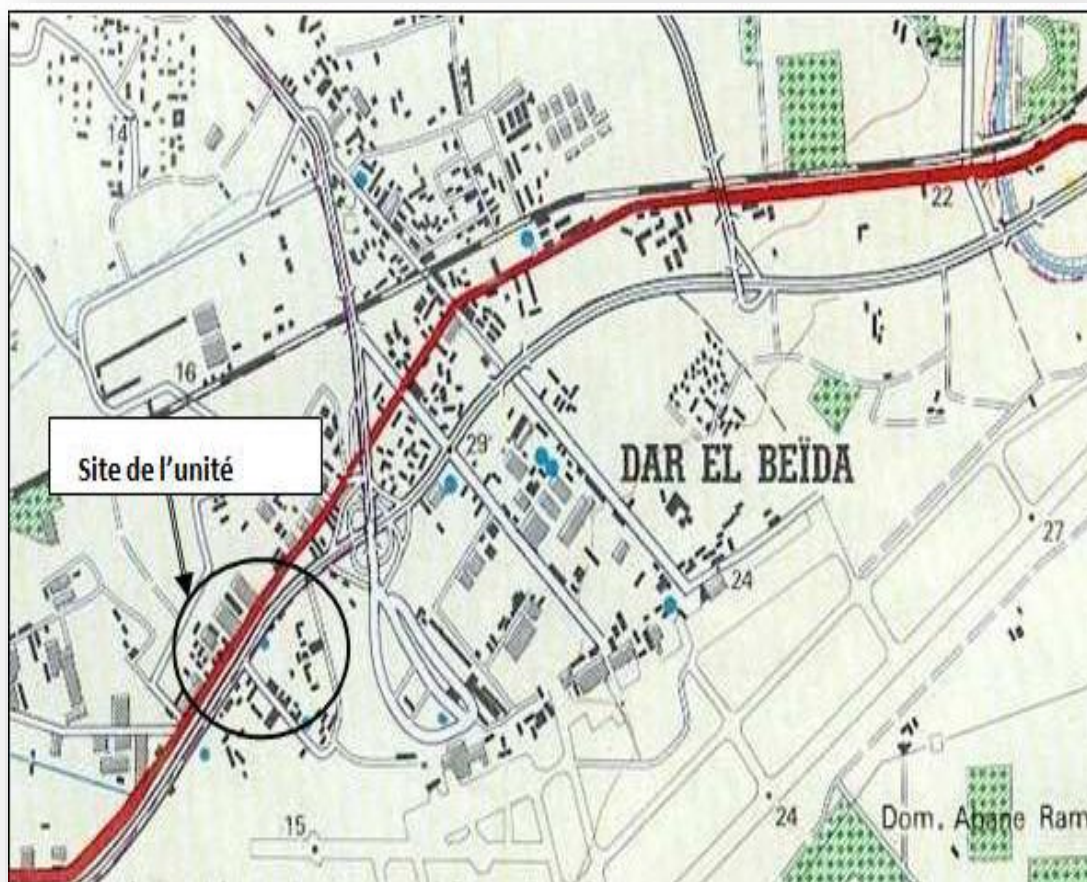


Figure I- 3: La carte topographique de l'entreprise PHARMAL

II.2. Historique et activité de l'unité PHARMAL DE DAR El-Beida :

L'unité PHARMAL de Dar el Beida est considérée comme l'unité la plus ancienne des unités de Pharmal. Cette unité existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA ce qui a donné lieu aux transformations suivantes : [4].

- Agrandissement de l'unité de 3600m² à 6600 m² ; (4.600 palettes)
- La mise au point des produits pharmaceutiques algériens ;
- Extension du magasin de stockage ;
- Modernisation des chaînes et des ateliers ;

L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques :

- Comprimés ;
- Gélules ;
- Sirops (solutés buvables) ;
- Forme pâteuses (pommades, gel, crème) ;
- Suspension buvable ;
- Sels ;
- Solution dermique.

II.3. Infrastructure de l'unité Pharmal De Dar El-Beida :

L'unité PHARMAL de DAR El-Beida se compose de :

- Un atelier des sirops avec une capacité de production de 40.000 U.V/ jour.
- Un atelier des secs avec une capacité de production de :
 - ➔ Gélules : 50.000 UV/ jour.
 - ➔ Comprimés : 74.000 UV/ jour.
- Un atelier des pâteux avec une capacité de production de :
 - ➔ Dentifrice : 50.000UV/ jour.
 - ➔ Autre : 22.500 UV/ jour.
- L'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique
- Un savoir-faire élevé dans le domaine de production ; du contrôle et analyse[5].

II.4. Capacité et volume de produit de l'unité PHARMAL DAR EL BAIDA :

Le tableau suivant illustre la capacité de produit de l'unité de DAR EL BAIDA :[3].

Unité : millions unités de vente /jour (uv/j)

Tableaux I- 3: Capacité et volume de produit

<div>Filiale et unité</div> <div>Forme de produit</div>		La Filiale Pharmal
		Unité de DAR EL BAIDA
Secs	Gélules	0.05
	Comprimés	0.074
Pâteux	Dentifrice	0.05
	Autres	0.0225
liquides	Sirops	0.004

Le site de production filiale PHARMAL De Dar El Beida est représenté selon le plan suivant : [5].

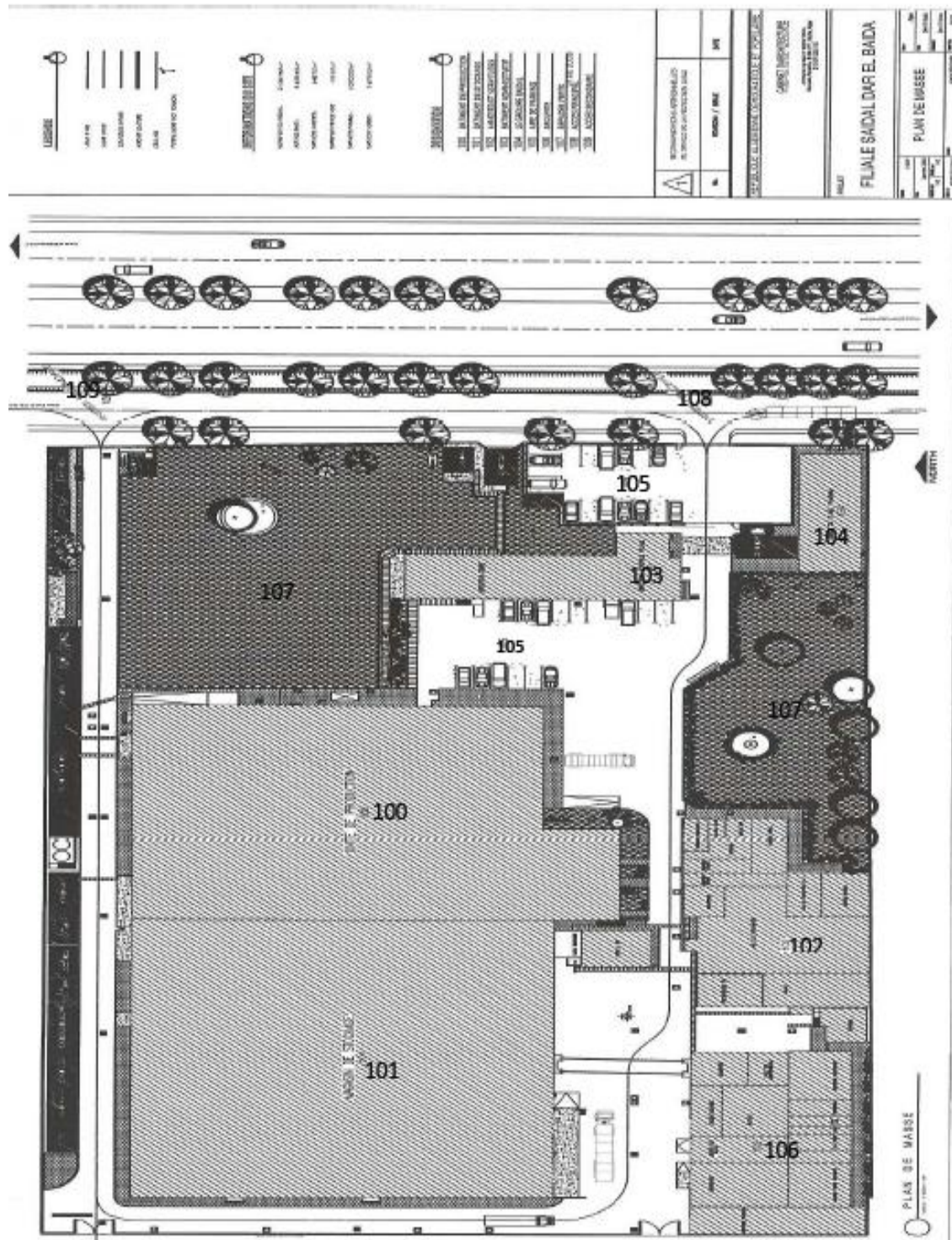


Schéma I- 1 : Plan de masse du site de production filiale PHRMAL De Dar El Beida.

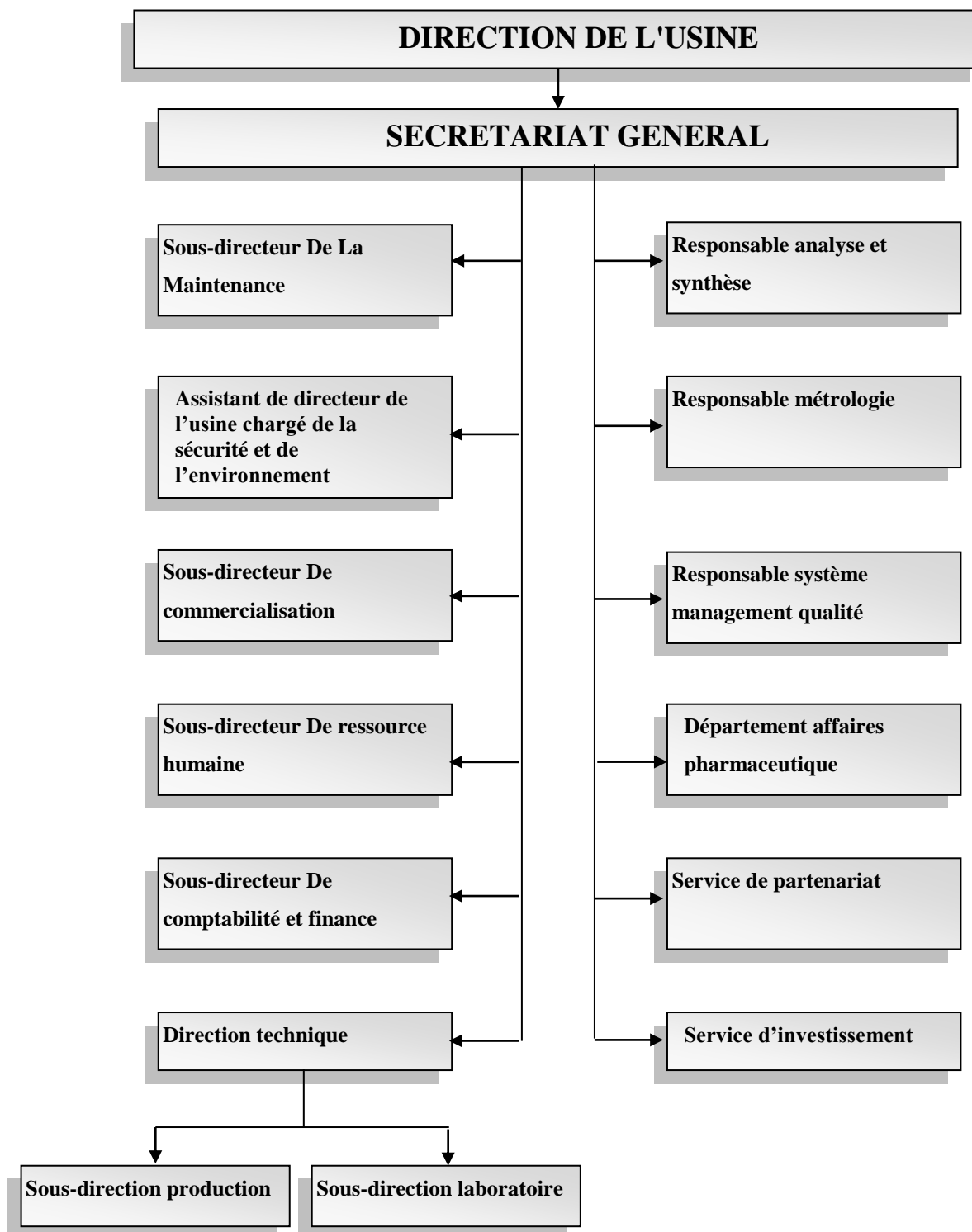
Le tableau (I-4) représente la répartition de différentes activités de l'entreprise.

Tableaux I- 4:Implantation des activités de l'entreprise

Bâtiment	Surface	Activités concernés
100	9609.30m ²	Production des médicaments
101		Stockage
103		Administration
104		Groupe SAIDAL
106		Sécurité
105	1000.00 m ²	Air de parking
102	648.70 m ²	Annexe et servitudes
107	4111.50m ²	Espace verts
108		Accès principal
109		Accès secondaire

II.5.1. Organisation de l'entreprise :

L'usine de production (GROUPE SAIDAL) s'organise selon l'organigramme suivant [4].



Organigramme I- 3: Organigramme de l'unité PHARMAL

II.5.2. Activité de l'établissement :

Le site de production PHARMAL est une entreprise spécialisée dans la fabrication et la commercialisation de médicaments et produits pharmaceutiques, la figure suivante représente l'activité de l'établissement [4].

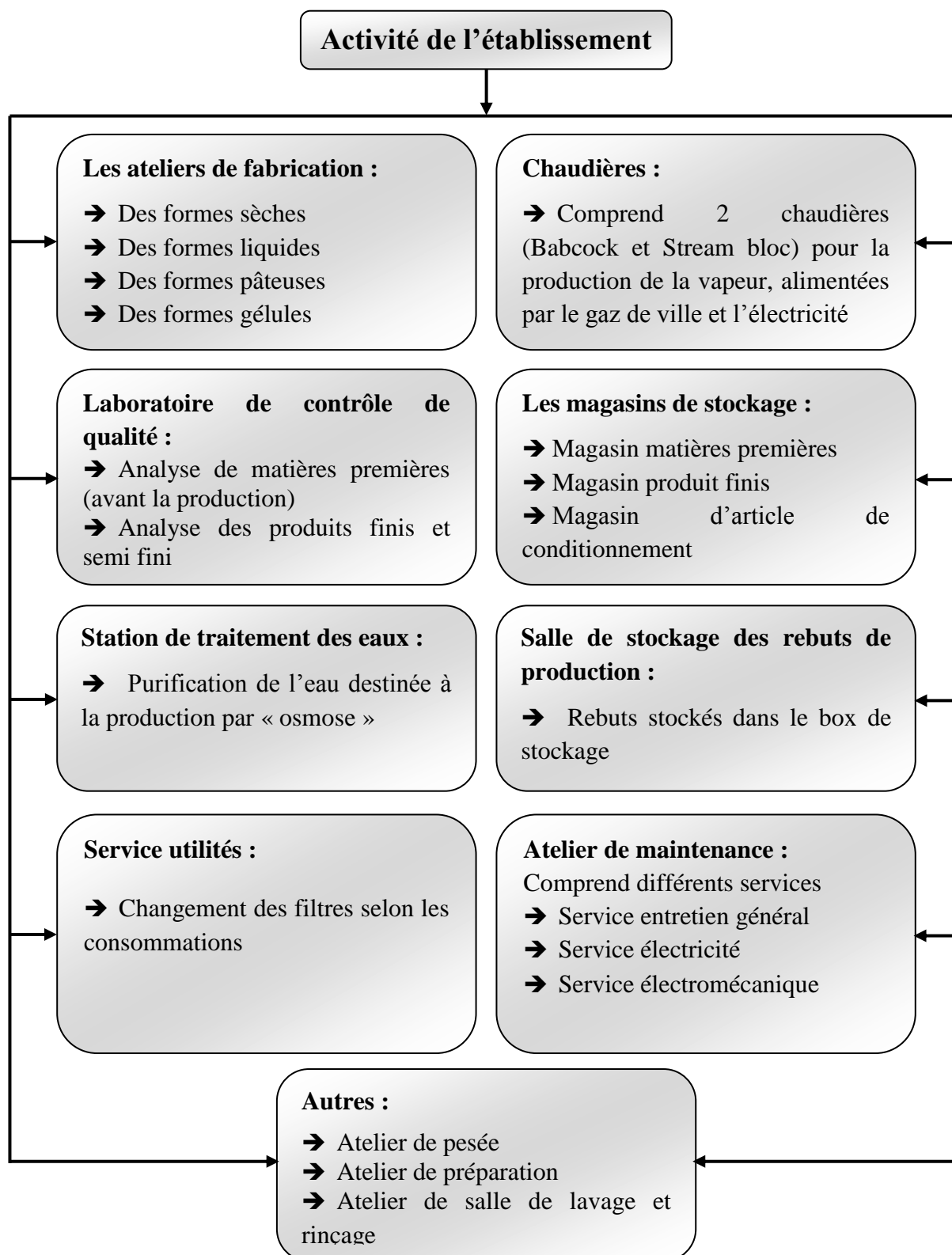


Figure I- 4:Activité de l'établissement

Chapitre II PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

II.5.3. Les sections d'unité SAIDAL -Dar El Beida :

Elle est constituée de 3 sections : [7].

Section01 :

Description des locaux :

Selon les BPF, les locaux doivent être situés, conçus, construits et adaptés de façon à convenir au mieux aux opérations effectuées. Leur plan, leur agencement et leur conception doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage facile, en vue d'éliminer les sources de contamination croisées entre médicaments.

Les locaux sont séparés physiquement et chaque atelier est identifié par une inscription sur la(es) porte(s). Un système de sécurité d'ouverture des ports peut également être mis en place. [3].

L'unité SAIDAL de DAR EL BEIDA est une unité de production (fabrication et conditionnement) des médicaments elle est composée essentiellement de :

1. Une zone de stockage
2. Une zone de production
3. Une zone contrôle de qualité
4. Des zones annexes.

1. Les zones de stockages :

Elle est divisée en 3 magasins :

- Un magasin des matières premières
- Un magasin des articles de conditionnement
- Un magasin pour les produits finis

Elle est de superficie suffisante permettant un stockage ordonné des différentes catégories de produit : matières premières, articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaines, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

En particulier, elle est propre et sèche et maintenue dans des limites acceptables de température.

Chapitre II PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

Les prélèvements d'échantillons, des matières premières sont effectués dans une zone séparée de façon à éviter la contamination

Les articles de conditionnements imprimés sont stockés dans de bonnes conditions de sécurité [4].

2. Zone de production :

Elle est représentée par l'atelier de fabrications et deux lignes de conditionnements (pilulier et blister)

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations des fabrications effectué et selon les niveaux de propreté requise

Le matériel et le les produits sont arrangés de façon ordonnée et logique pour éviter toute confusion et de diminuer le risque d'omission ou l'erreur dans le déroulement de toute étapes de fabrication ou de contrôle Les surfaces intérieurs (murs, plafond et sols) sont lisses, exemptes de fissures et de joints ouvertes, et ne libèrent pas de particules, elles permettent un nettoyage aisé et efficace.

Les zones de productions sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (températures, humidités et filtrations) adaptés à la fois aux produits manipulés aux opérations effectuées et à l'environnement.

L'atelier de fabrication comporte plusieurs salles correspondant aux différentes étapes de la fabrication :

- ➔ Une salle de préparation
- ➔ Une salle de compression
- ➔ Une salle d'impression

Une salle laboratoire de contrôle in procès : laboratoire pharmaco-technique ou se fait le contrôle au cours de la fabrication [7].

3. Une zone contrôle de qualité :

Le laboratoire est séparé des zones de productions ils sont spacieux répondant des exigences des BPF.

A ce niveau se déroulent des analyses physico-chimiques :

- ✓ contrôle des matières premières et articles de conditionnement
- ✓ contrôle des produits (grain et comprime et PF)

Les appareils sensibles sont protégés dans des locaux distincts [4].

Chapitre II PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

3. Les zones annexes :

Les sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de production et les zones de stockage. Les ateliers d'entretien sont isolés des zones de production. Le service de maintenance est l'ensemble d'action permettant de maintenir ou de rétablir un bien ,dans un état spécifique ou en mesure d'assurer un service déterminé.

Les principaux domaines d'activité de responsable de la maintenance dans l'unité SAIDAL Annaba sont :

- Maintenance des équipements
- Amélioration de l'état du matériel
- Approvisionnement et gestion des pièces détachées et fournitures.

Les pièces détachées et les outils sont rangés dans des locaux. Cette politique de maintenance utilisée est préventive.[3].

Section02:

Le matériel de fabrication et de contrôle est installé et entretenu en fonction de sa destination. Il est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les produits.

- Les balances et le matériel de mesures sont qualifiés, ils sont portés, et de précision appropriée aux opérations de production et de contrôle
- le matériel défectueux est retiré des zones de production et de contrôle et étiqueté

Section03 :

Postes clés : 04 postes clés :

1. Le directeur de site
2. Le directeur technique : qui doit être un pharmacien
3. Les responsables des structures [3, 4,9].

II.6. Démarche de production de PHARMAL

Pour la production de ses médicaments, L'unité **PHARMAL** importe les matières premières de différents pays (**Chine et France**).L'unité suit une démarche générale pour leur fabrication, le contrôle et le stockage.la démarche est résumée sur la figure (04).

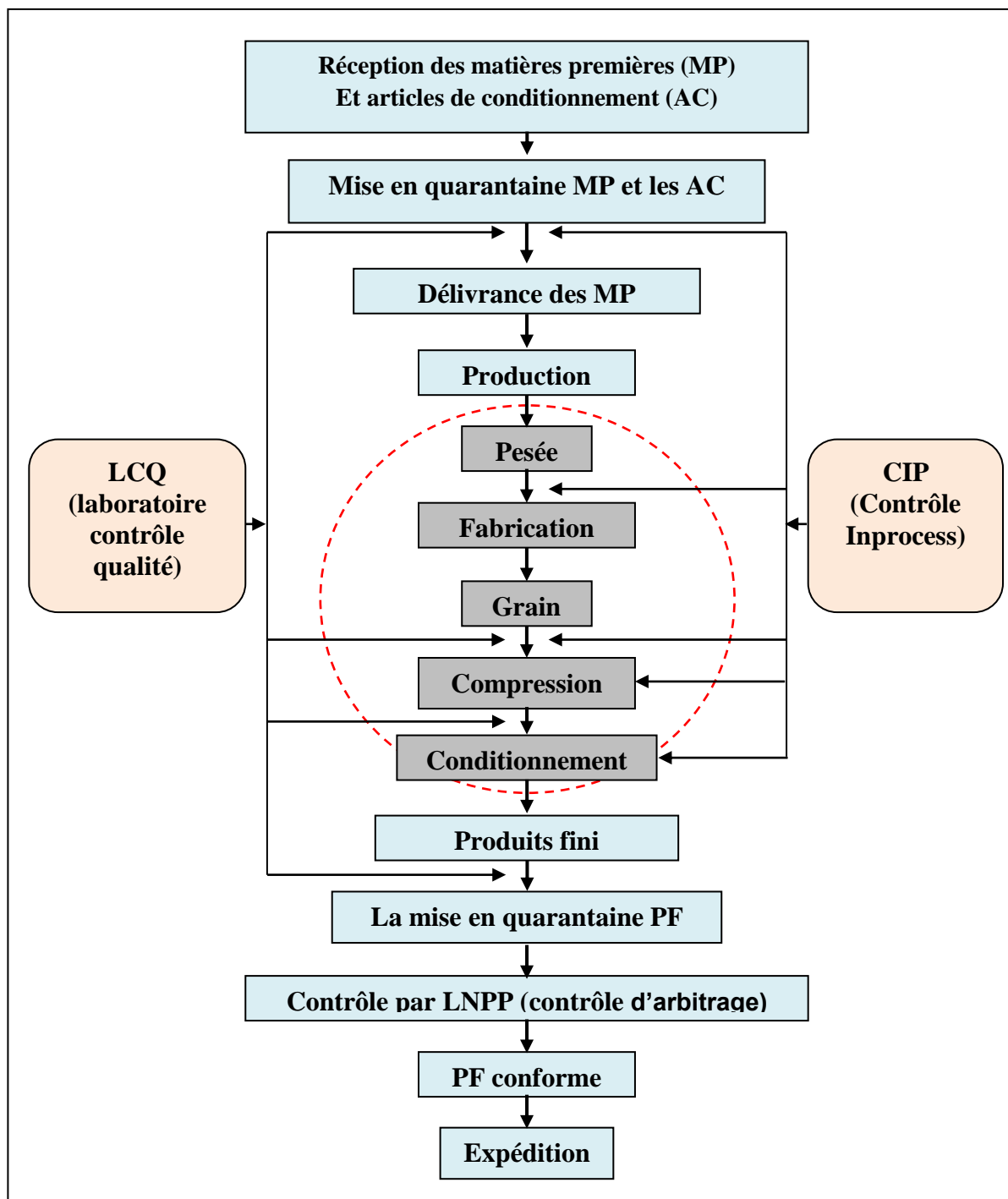


Figure I- 5: Démarche de production adoptée au niveau de l'unité Pharmal-DAR EL BEIDA

Chapitre II PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

II.6.1. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL- DAR EL BEIDA :

Les Activités résultants de la mise en œuvre d'un ensemble de systèmes, de procédures et de ressources selon une logique maîtrisée de conception, de réalisation, de vérification et d'amélioration continue. Le système de la qualité englobe notamment les systèmes de spécification, de documentation, de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité requis par les bonnes pratiques de fabrication [5]. Elle est basée sur la règle **de 5M**

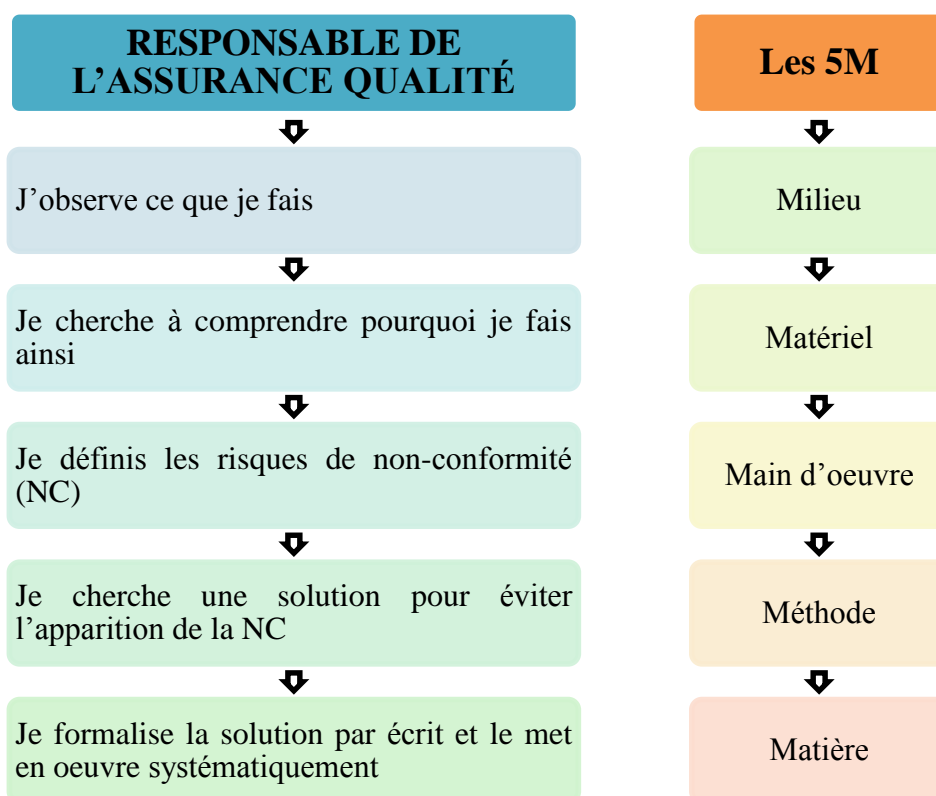


Figure I- 6: Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL Dar el Beida

Chapitre II

GENERALITES SUR LES MÉDICAMENTS



I. GENERALITE SUR LES MEDICAMENT:

I.1. Définition d'un médicament :

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » comme suit: «On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique[9].Le médicament peut être utilisé pour détruire des bactéries, pour soulager une douleur, pour diminuer un symptôme ou pour pallier une carence[10].

I.2. Origines des médicaments :

Les origines des médicaments sont regroupées dans le tableau (II-1)

Tableaux II- 1: Les origines des médicaments

Origines	Définition	exemples
Origine Végétale	L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière ; soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.	Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
Origine Animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.	Hormones polypeptidiques extractives ; l'insuline
Origine Minérale	Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments	Argiles ; Bicarbonate de sodium ; Sulfate de magnésium ; Calcium ; Fer
Origine Microbiologiques	Il s'agit essentiellement de : vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus.	Antibiotiques
Origine synthétique Hémi- synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.	Acide acétyl ; Salicylique
Origine Biotechnologique	Biogénétique : On utilisant les méthodes de « génie génétique » ; on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain	Hormones (hormone de croissance l'insuline)

I.3. Type des médicaments :

Les médicaments sont classés en médicament princeps et générique :

I.3.1. Médicament princeps :

Un princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique.

Il s'agit en quelques sortes du médicament "original", il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif). [11]

I.3.2. Médicament générique :

Un médicament générique utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé auparavant dans un princeps.

Lorsque le brevet accordé pour l'exploitation d'un princeps est expiré n'importe quel laboratoire peut mettre au point un médicament qui le "copie" et utilise le même principe actif. [11]

I.4. Composition des médicaments :

Généralement les médicaments sont composés d'un principe actif (P.A) et des excipients

I.4.1. Principe Actif (P.A) :

Substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curative ou préventif précis. P.A est susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [9].

I.4.2. Excipient (Adjuvant) :

Les excipients sont des substances auxiliaires, inertes sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament. Les excipients facilitent la préparation, l'emploi et le conditionnement du médicament. Ils sont utilisés pour améliorer l'aspect ou le goût du médicament et aussi pour assurer la conservation [9].

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manque [9].

✓ **Les diluants :**

Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue.

✓ **Les liants :**

Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.

✓ **Les lubrifiants :**

Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti adhérents.

✓ **Déliant :**

Les déliant sont généralement appelés désintégrant. Ceux sont le plus souvent des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du médicament (comprimé) ainsi que l'éclatement

I.5. Les formes galéniques des médicaments :

La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entre dans sa composition. Dans la formulation, on distingue deux sortes de composés le principe actif et les excipients qui peuvent être mélangés sous différentes forme.

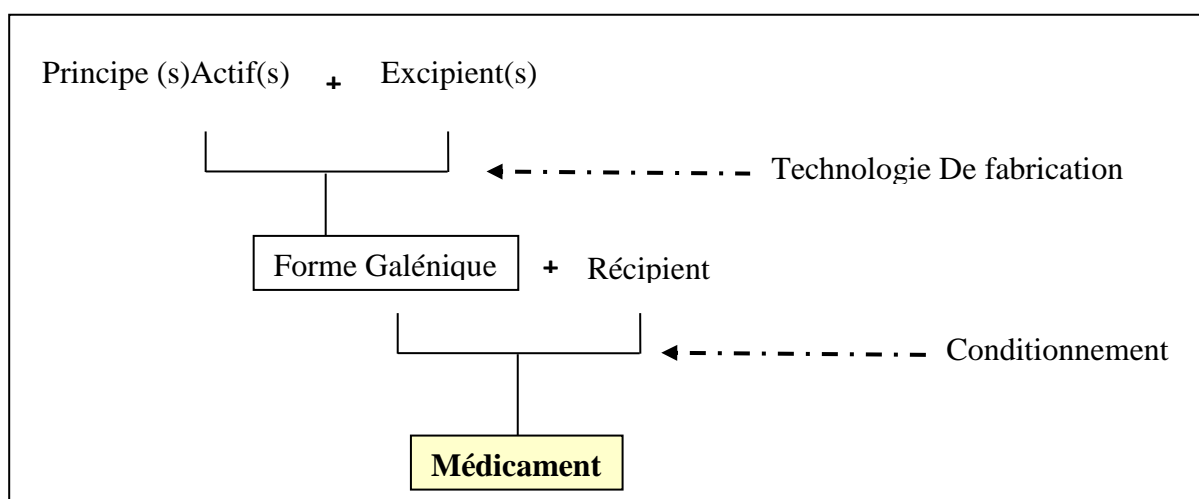


Schéma II- 1 : Mise en forme d'un médicament

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique [10]. Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes illustrés en figure (II-1)

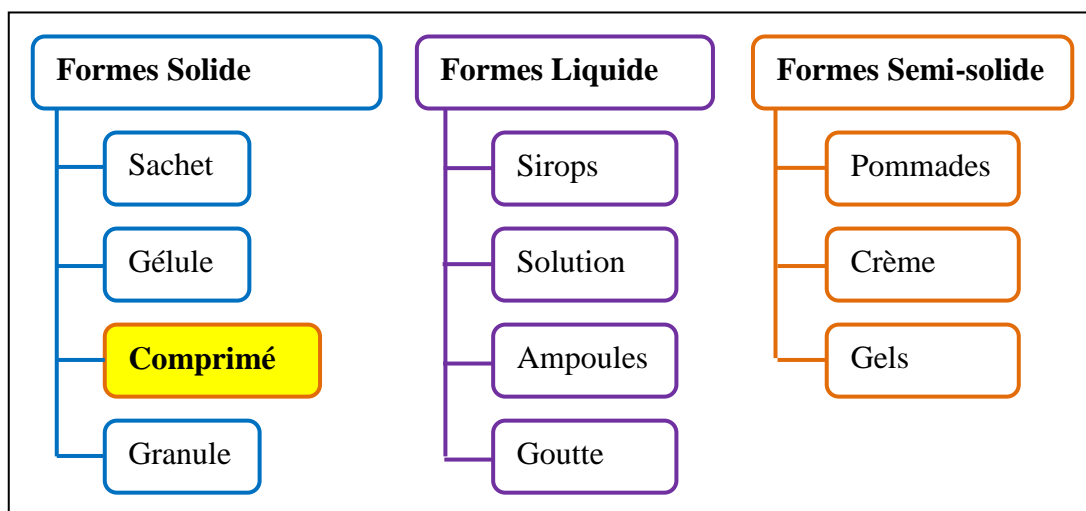


Figure II- 1: Les différentes formes de médicament

I.5.1. Les formes solides (sèches):

Elles constituent 55 % des médicaments ou la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs. On distingue : [11].

A. Poudre orale :

Ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles peuvent être effervescentes. Elles sont absorbées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau.

B. Formes obtenues par répartitions des poudres dans des enveloppes :

Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise.

1. Les sachets :

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie [10].

2. Les gélules ou capsules dures :

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de

deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisées. Leur avantage réside dans, la fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments. Il est possible de fabriquer des gélules gastro résistantes ou à libération modifiée [10].

C. Formes obtenues par traitement des poudres :

1. Comprimés (CP) :

Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle. Ce sont des préparations de consistance solide obtenue en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau. Les comprimés ont une solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés[10].

2. Granulés :

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagregés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multi-doses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. Fabrication industrielle [10].

3. Capsules molles :

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe = gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur. Fabrication industrielle [10].

I.5.2. Les formes liquides :

Représentent environ 12 % des médicaments, elles ont une action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif [7].

A. Formes multi-doses :**1. Sirops :**

Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre / L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Il se conserve dans une bouteille bien close. Fabrication officinale et industrielle [7].

2. Liquides pour admission orale :

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. Fabrication officinale et industrielle [10].

B. Formes unitaires :**1. Ampoules buvables**

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; ampoule injectable : verre incolore). Fabrication industrielle [10].

I.5.3. Formes semi-solides**1. Pommade :**

Ce sont des préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide [12].

2. Crèmes :

Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide [12].

3. Gels :

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'un agent approprié, la consistance est visqueuse [12].

I.6. Voies d'administration des médicaments :

Il existe différentes voies d'administration des médicaments qui dépendent de la forme galénique comme indiqué en tableau (II-2).

Tableaux II- 2: Voies et formes d'administration des médicaments

Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Orale	Solides : Comprimés ; Gélules ; Granules ; Poudres Liquides : Sirops ; Ampoules ; Suspensions Et Solutions Buvables ; Huiles
Parentérale (IV, IM, SC)	Solutions Et Suspensions Injectables : En Ampoules ; En Flacons ; Implants Préparations
Rectale	Suppositoires ; Capsules Rectales ; Pommades Rectales ; Lavements
Vaginale	Ovules ; Capsules Vaginales ; Comprimés Vaginaux ; Solutés ; Crèmes Et Gelées Vaginales
Ophtalmique	Collyres ; Pommades Ophtalmiques ; Bains Oculaires ; Solutés D'irrigation
ORL (Nasale, Bucco Pharyngée, Auriculaire)	Bains De Bouche ; Collutoires ; Pommades ; Aérosols ; Gouttes Nasales
Respiratoire	Inhalations ; Aérosols
Cutanée	Pommades ; Crèmes Lotions ; Liniments
Transdermique	Patchs Transdermique

I.7. Description de processus de la production des produits pharmaceutiques de l'unité PHARMAL :

Dans l'industrie pharmaceutique, de nombreux procédés de fabrication sont validés afin d'assurer la qualité des produits. Le procédé de fabrication de n'importe quel médicament peut contenir différentes étapes : la pesé, mélangeage, homogénéisation, compression, broyage, opération et laboratoire ...et autres [4].

L'unité **PHARMAL**, suit une démarche générale pour leur fabrication, le contrôle et le stockage : après importation des matières premières de différents pays (**Chine et France**), on procède à la fabrication des produits pharmaceutiques ; Les étapes de production sont au nombre de trois :

I.7.1. Fabrication :

Elle consiste à la préparation du produit (mélange du principe actif et des excipients après la pesé) et au contrôle des conditions de préparation (température, durée, etc....).

I.7.2. Contrôle :

Cette étape concerne des analyses physico-chimiques et microbiologiques qui se font au niveau du laboratoire de contrôle de la qualité ou dans le laboratoire in-process pour affirmer que le produit fabriqué est conforme aux normes exigées par la pharmacopée.

I.7.3. Conditionnement :

Le conditionnement des produits est partagé en deux étapes : conditionnement primaire et conditionnement secondaire.

Le conditionnement primaire consiste à présenter les produits dans des tubes en aluminium, des blisters ou des flacons en verre (articles de conditionnement préalablement contrôlés par le laboratoire) portant la date de péremption et le numéro de lot.

Le conditionnement secondaire consiste à introduire ces produits dans des étuis dans lesquels il y a des prospectus et sur lesquels sont collées des vignettes

Processus de fabrication des comprimés :

On procède par deux voies pour l'obtention des comprimés:

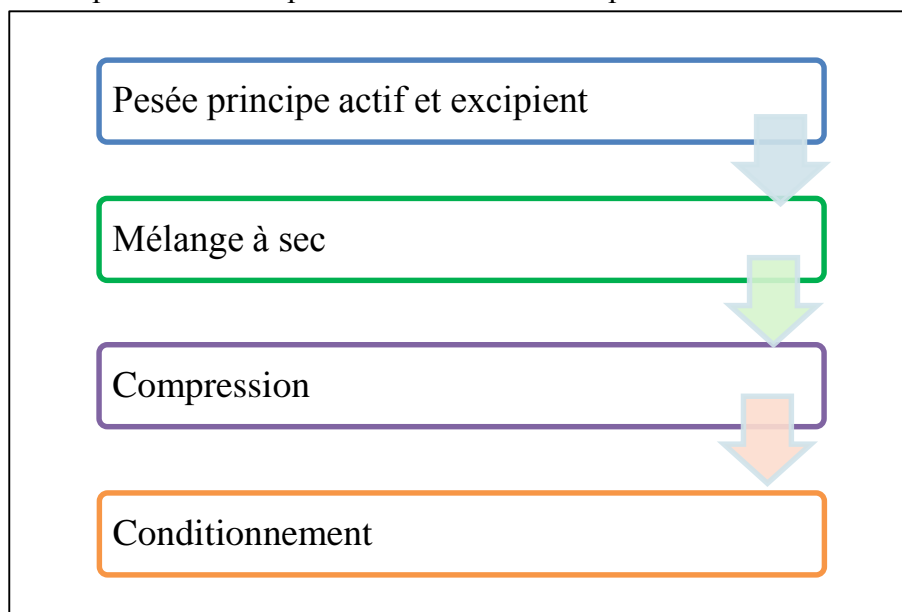


Schéma II- 2: Schéma des étapes de production des comprimés

I.8. Qualité d'un médicament :**I.8.1. Définition de la qualité :**

C'est l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit qui lui confère l'efficacité. Ou bien ; c'est l'aptitude d'un produit à satisfaire les besoins des utilisateurs [13].

I.8.2. Assurance de la qualité :

C'est la mise en œuvre d'un ensemble approprié des dispositions préétablies et systématiques nécessaire pour l'obtention de la qualité requise.

L'assurance de la qualité comprend donc :

- **Bonnes pratiques de fabrications (B.P.F) :**

Les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F) visent à promouvoir les dispositions prises pour que les produits soient constamment fabriqués et contrôlés selon les normes appropriées à leurs usages en conformité avec les exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le domaine pharmaceutique des règles de B.P.F ont été proposées afin de valoriser les études scientifiques destinées à définir les propriétés des produits pharmaceutiques.

Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et à l'importance des fabrications[13].

- **Contrôle de la qualité :**

Le contrôle des matières premières et des produits finis est obligatoire et pour qu'il puisse être exercé efficacement il faut que la conjugaison de laboratoire soit bien équipée, aminée par des pharmaciens analystes dans au moins deux départements de base :

- Département des essais physico-chimique.
- Département des essais microbiologiques [13].

Remarque :

Plusieurs contrôles et analyses sont effectués lors de la production. Ces opérations sont faites soit par le laboratoire in-process ou par le laboratoire central ;

➔ Un nettoyage des cuves de préparation et de stockage se fait chaque fois qu'on passe à la production d'un autre médicament ou chaque quatre lots lorsqu'il s'agit du même produit. L'opération se fait avec une eau brute chaude et froide puis avec de l'eau désilée pour le dernier rinçage. Cette opération est suivie d'un prélèvement d'eau de rinçage pour son analyse au laboratoire.

II. PARACETAMOL -PARALGAN :

II.1. Présentation de Paracétamol :

II.1.1. Définition de paracétamol :

Le **paracétamol**, aussi appelé **acétaminophène**, est une substance active aux propriétés analgésiques et antipyrétiques non salicylés qui rentre dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques, il est classé par l'OMS comme antalgique de palier 1 « analgésique non opioïde », utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques. Substances qui combattent la fièvre et des douleurs d'intensité faible et modérée. Il peut être seul ou en association à d'autres analgésiques. Il a (**para-acétyl-amino-phénol**) comme **principe actif** [14 ; 15].

II.1.2. Histoire et découverte :

Le **paracétamol**, utilisé au quotidien pour traiter la **fièvre** et la **douleur** a été découvert par hasard à la fin du XIX^{ème} siècle. Mais ce n'est que 60 ans plus tard que sa commercialisation débute, d'abord aux Etats-Unis, en 1955, puis en France deux ans plus tard.

Sa découverte découle d'une erreur d'approvisionnement. En effet, deux médecins Strasbourgeois qui étudiaient l'effet du naphthalène comme antiparasitaire, se trouvèrent en rupture de naphthalène. Pour poursuivre leurs études, ils décidèrent alors de passer commande chez un pharmacien de la ville. Or, à leur grande surprise, ce « naphthalène » ne présentait aucune propriété antiparasitaire. Ils testèrent alors ce « naphthalène » et découvrirent les propriétés **antipyrétiques** de cette molécule, qui s'avéraient être de l'acétanilide et non du naphthalène. L'acétanilide donna naissance à deux molécules, la phénacétine et le **paracétamol**. [16].

II.1.3. Origine et synthèse de PARACETAMOL :

Le **paracétamol** est un dérivé de l'aniline. C'est le principe actif du médicament le plus vendu et le plus prescrit au monde. Il est d'origine synthétique. Il peut être obtenu par l'acylation (Schéma II-3) du para-aminophénol en solution dans l'acide éthanóïque (acide acétique), par l'action de l'anhydride acétique à 100°C[17].

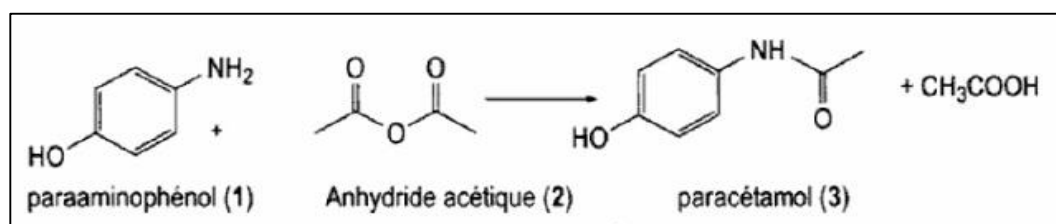


Schéma II- 3 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol

Le **paracétamol** peut être aussi obtenu suivant une autre voie comprenant d'abord une acylation de l'aniline (Appelée aussi phénylamine) au moyen de l'anhydride acétique (ou anhydride éthanóïque) (Schéma II-4). Suivie d'une hydroxylation de l'acétanilide obtenu sous l'action de l'acide ascorbique

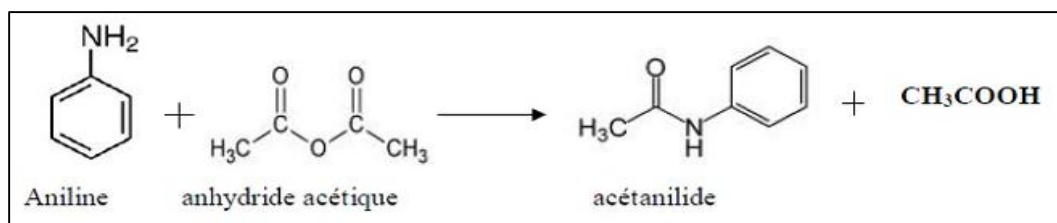


Schéma II- 4 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol

Équation de la synthèse

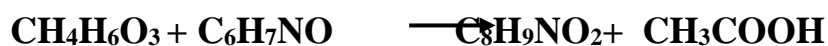


Schéma II- 5 : Schéma de la réaction de synthèse du paracétamol

II.1.4. Dénomination et Structure chimiques :

De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont :

- ✓ La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est : Paracétamol.
- ✓ La dénomination anglo-saxonne selon l'US Pharmacopeial Convention est : Acétaminophène,
- ✓ Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du paranitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique : c'est le N-acétyl-paranitrophénol.
- ✓ Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène
- ✓ Le nom chimique est : N-acétyl-para-aminophénol.

- ✓ Formule brute : C₈H₉NO₂.
- ✓ La formule chimique du paracétamol est : CH₃-CO-NHC₆H₄-OH (6)
- ✓ Masse molaire : 151,2 g/mol.
- ✓ Le paracétamol est un dérivé phénolique. Sa structure comporte donc un cycle benzénique substitué par un groupement hydroxyle et un groupement acétamide en position para.

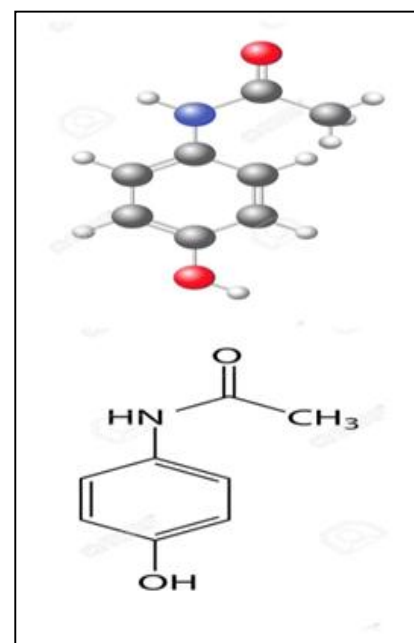


Figure II- 2: Structure chimique du paracétamol

II.1.5. Mécanisme d'action :

Cela fait plus d'un siècle que l'homme utilise le paracétamol en thérapeutique, pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques. Cela dit, son mécanisme d'action reste néanmoins un sujet controversé et au stade hypothétique [18 ; 19]. Cependant, de récentes études convergentes sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central [20].

II.1.6. Médicaments issues de paracétamol :

Le Paracétamol vient donc comme la substance active d'une large gamme de spécialités médicamenteuses telles que : **DOLIPRANE**, **EFFERALGAN**, **DAFALGAN**, **PARALGAN**.

De nos jours, il est devenu l'un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme, sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, Il est généralement disponible en divers forme galéniques : comprimés, sachets, comprimés effervescents, suppositoires, Il est même décliné sous forme des préparations liquides pour les jeunes enfants [20 ; 21].

 <p>DOLIPRANE® 500 mg 16 comprimés</p>	 <p>PARALGAN® 500 mg 20 comprimés</p>
 <p>DAFALGAN® 1 g 8 comprimés pelliculés</p>	 <p>EFFERALGAN® 1 g 8 comprimés pelliculés</p>

Figure II- 3:Médicaments issue du principe actif paracétamol

II.2. Présentation de PARALGAN® :**II.2.1. PARALGAN® (comprimé de 500 mg paracétamol) :**

Le PARALGAN est un médicament antalgique contenu de paracétamol .Il est présenté sous forme des comprimé blanc non enrobé plat et sécable avec chanfrein

Classe pharmaco- thérapeutique : Analgésique, antipyrétique

II.2.2. Propriétés pharmacologiques du PARALGAN :

Les informations sites ont été notées de la notice du médicament. [22].

- ✓ Dénomination commune internationale : Paracétamol
- ✓ Dénomination commerciale : PARALGAN ®
- ✓ Forme galénique : Comprimé blanc non enrobé, plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètres.
- ✓ Voie d'administration : Les comprimés de PARALGAN ® sont administrés par voie orale.
- ✓ Posologie : 1à 4 comprimés par jours, avalé sans croquer avec un verre d'eau.
- ✓ Contre-indications : Ne prenez jamais paracétamol en 500 mg, comprimé dans les cas suivants:

- Allergie Connue Au Paracétamol, Ou A L'un Des Constituants,
- Maladie Grave Du Foie.

- ✓ Effets indésirables :

- Affections du système immunitaire :

Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rares : réactions cutanées sévères.

- Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

II.2.3. Formulation chimique de PARALGAN®

Tableaux II- 3: Formulation chimique de PARALGAN®

Médicament	PARALGAN
Principe Actif (PA)	PARACETAMOL
Excipients	<ul style="list-style-type: none"> • CARBOXYMETHYL AMIDON SODIQUE • STEARATE DE MAGNESIUM • TALC • AMIDONS DE MAIS • PVP K30
Les Diluants	<p>Ils permettent de compléter le volume de particule, lorsqu'il est insuffisant pour parvenir à un Comprimé de taille convenable.</p> <p>Ex : Lactose</p>
Les Liants	<p>Leur rôle est de lier les particules entre elles, et de faire que, suite à la compression, l'agglomérat reste intact jusqu'à son utilisation par le malade.</p> <p>Ex : AMIDONS DE MAÏS, AMIDONS DE BLE, AMIDON PREGELATINISE, PVP K 30.</p>
Les Délitantes	<p>Leur rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé, (qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade.</p> <p>Ex : Produits gonflant en milieu aqueux (CARBOXYMETHYLCELLULOSE CMAS)</p>
Les Lubrifiants	<p>Ils sont destinés à faciliter les étapes de fabrication des comprimés, grâce à leur triple rôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rôle glissant : augmenter la fluidité des particules dans les tubulures des machines ✓ rôle anti-adhérent : empêcher que les particules ne collent aux matrices et poinçons après compression ✓ rôle antifriction : permettre une bonne répartition des forces de compression en réduisant les frictions entre les particules et donne aussi une poudre brillante, lisse et non poussiéreuse. <p>Ex : Stéarate de magnésium, talc</p>

II.2.4. Fabrication du PARALGAN :**✓ Précautions :**

- ➔ Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
- ➔ Le port de gants et de masques est obligatoire lors de la manipulation du produit. [23].

✓ Matériels utilisés :[23].**➔ Fabrication :**

02 balances de portée 16 Kg et 150 Kg type SARTORIUS QS Mettler Toledo 150.

- Mélangeur-Granulateur COLLETTE type GRAL 600 litres.
- Calibreux oscillant FREWITT.
- Grilles de 1.5 mm
- Presse à comprimer rotative KILIAN R T S 32 M
- Fûts en inox.
- Etuve OLSA type UPE/VS/FS.
- Papier blanc.

➔ Contrôle en cours de fabrication :

- 01 balance de porte 310 gr type SARTORIUS BL 310.
- Friabilimètre type Pharma test PTF IR.
- D'uromètre type ERWEKA TBH 30MD.
- Appareil de délitement type SOTAX D3.
- Pied à coulisse.
- Thermomètre.
- Balance SARTORIUS CP 323-S-OCE.
- Dessiccateur IR ARTORIUS

✓ Mode opératoire :**➔ Pesée des matières premières:**

- Vérifier la propreté des locaux.
- Vérifier la propreté et l'état du matériel.

- Peser le principe actif et les excipients à la centrale des pesées.
- Remplir les étiquettes de pesée et les attacher sur chaque sac pesé.

→ Sale de pesée

Les produits pesés sont conditionnés le plus souvent dans des sachets en plastique bien fermé étiqueté puis acheminé vers les ateliers de fabrication.

II.2.4.1. Procédure de la fabrication :

A. Le mélange :

Cette opération consiste pesée le principe actif et l'excipient puis on faire le mélange avec le mélangeur.

Granulation :

Le but de la granulation : est surtout de modifier la texture du mélange pour augmentation sa densité, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y'ait le moins d'air possible entre les particules. Elle consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grain .Les particules sont liées entre elles grâce au liant ajouté.

B. Séchage :

A pour dut d'enlever totalement ou partiellement l'eau contenue dans un produit solide. Dans ce cas cette opération parme d'éliminer tous les substances volatile présente dans un corps nom volatile. Les produit à sécher sont répartis sur des plateaux ente le quels l'air chaud. Il est laissé sécher dans l'étuve d'OLZA à 60°C pendant 24 heures.

C. Calibrage :

Le calibrage a pour but de concasse et broyer les cristaux après séchage, pour l'obtention d'une poudre de granulation homogène. Cette opération permet d'obtenue des grains de dimensions bien déterminées et séparer ceux qui ont pu se coller entre eux au cours du séchage. Le granulé séché est transféré sur le calibre oscillant ayant une ouverture de maille de 1.5mm.

D. La compression :

C'est l'étape qui nous donne les comprimés de PARALGAN. Elle se fait généralement à l'aide d'une presse à comprimés.

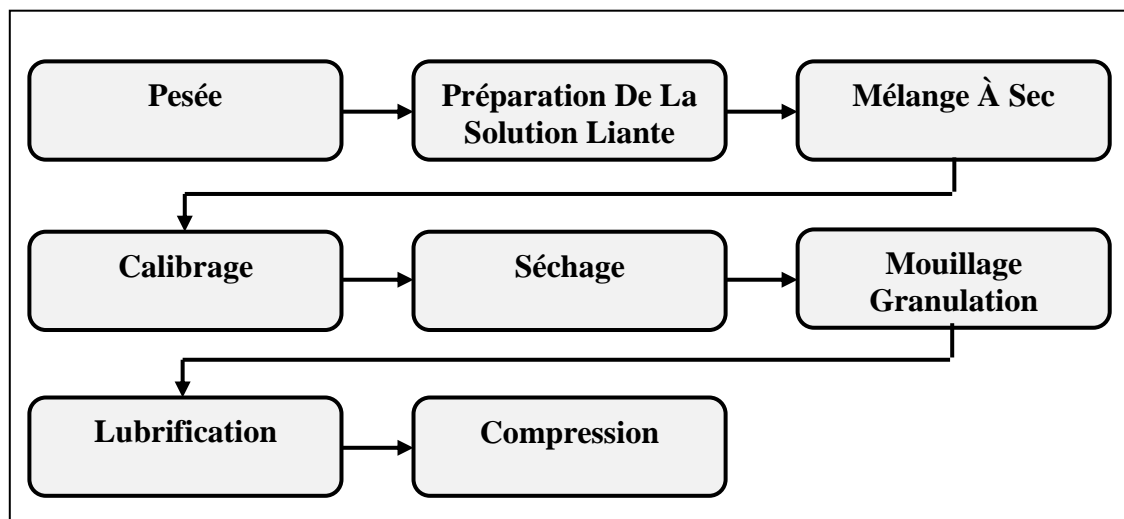


Schéma II- 6 : Procédure de la fabrication de comprimé

II.2.5. Le contrôle du produit PARALGAN :

Le contrôle de la PARALGAN est effectué au niveau de deux laboratoires de contrôle sont les suivants : [24].

A. Laboratoire in-process

Effectué les tests physicochimiques des comprimés du PARALGAN en cours de fabrication (contrôle INPROCESS), les paramètres étudiés sont :

1. Dureté.
2. Friabilité (chaque 30 minute pendant toute la durée de compression).
3. Poids (chaque 15 minute pendant toute la durée de compression).
4. Uniformité de masse (chaque 1 heure à toute la durée de compression).
5. Délitement.
6. Dimension (épaisseur, diamètre).

B. Laboratoire de qualité

Effectué les analyses chimiques sur le produit semi-ouvré (PSO) et sur les comprimés après compression (sur chaque lot), les analyses effectués sont :

1. Dosage des grains.
2. Dosage des comprimés.
3. Délitement.

4. Friabilité.
5. Poids.
6. Uniformité de masse.

CHAPITRE III

PARTIE

EXPERIMENTALE

I. MATERIELS UTILISE EN COUR DE FABRICATION DU PARALGAN**500Mg :**

Le procédé de fabrication du médicament PARALGAN (500 mg) nécessite l'utilisation des matériels suivants :

- ✓ BALANCE 'METLAIRE - TOLEDO' DE PORTEE 150 KG
- ✓ MELANGEUR –GRANULATEUR COLLETTE
- ✓ CALIBREUR OSCILLANT F
- ✓ REWITT
- ✓ COMPRIMEUSE ROTATIVE KILIAN RTS32
- ✓ GRILLE DE 1 ,5 MM
- ✓ SACS EN POLYETHYLENE
- ✓ FUTS EN INOX
- ✓ ETUVE TYPE BONAPATCHI ET OLSA
- ✓ PAPIER SULFURISE
- ✓ STATION D'EAU ALEX 35

II. ETAPES DE FABRICATION DU PARALGAN 500 Mg :

Le procédé de fabrication de PARALGAN nécessite plusieurs opérations :

1. La pesée,
2. le mélange,
3. le mouillage,
4. le séchage,
5. le calibrage,
6. la lubrification,
7. la compression
8. le conditionnement.

Ces opérations sont sommairement expliquées sur la figure (III-1) suivante :

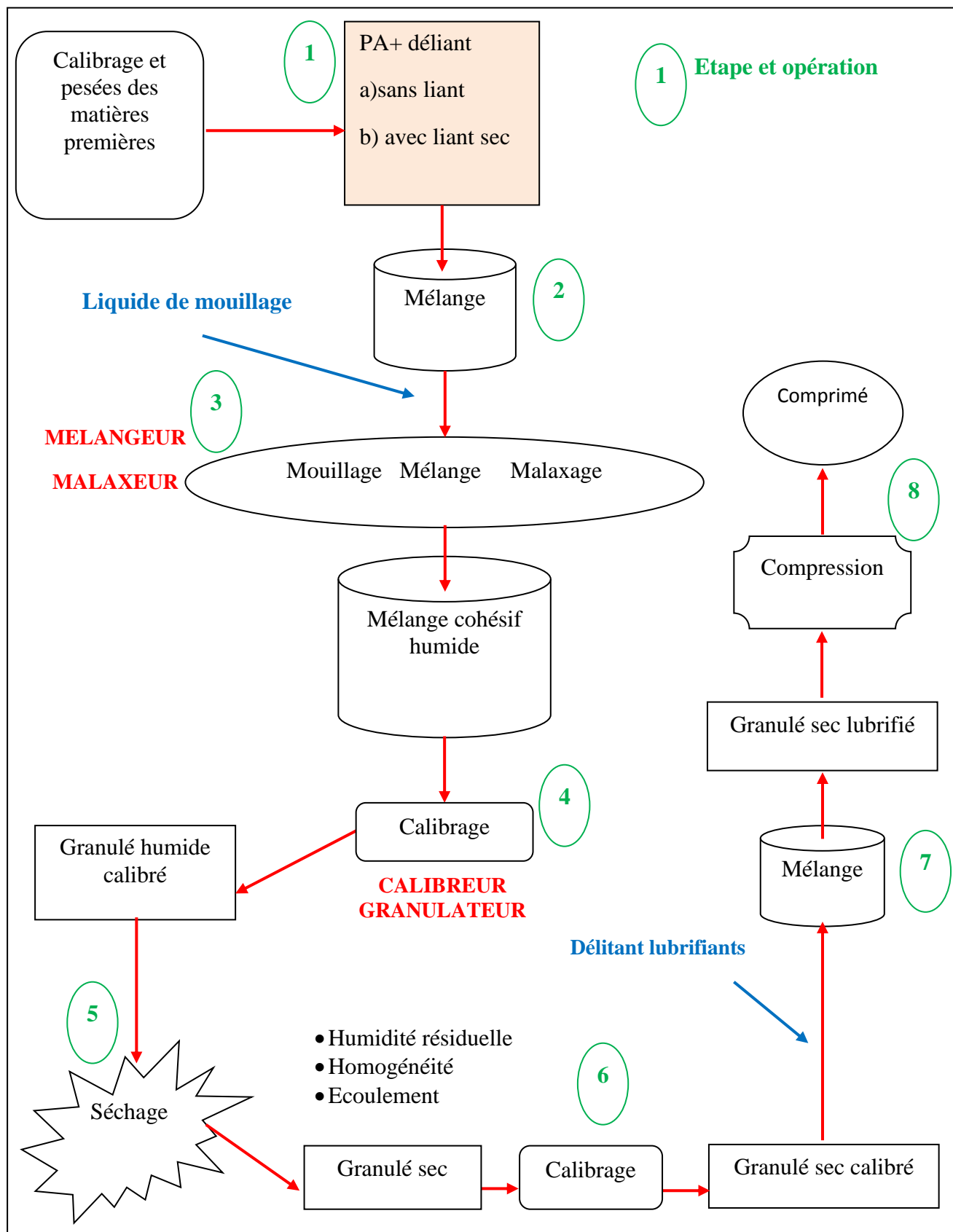


Figure III- 1: Les différentes étapes de fabrication des comprimés par la méthode de granulation humide

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

II.1. Matières premières utilisé pour la fabrication du PARALGAN 500 mg :

Différents matières premières sont utilisées pour la fabrication du PARALGAN. Le tableau (III-1) suivant montre la quantité prise de chaque matière pour un seul lot.

Tableau III- 1 : Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN

Compositions	Matières premières	Quantités (kg)
PRINCIPE ACTIF	PARACETAMOL	185.2
EXCIPIENTS	POVIDONE (P.V.P K 30) (LIANT)	10
	AMIDON DE MAIS	5.18
	CARBOXYMETHYL AMIDON SODIQUE	13.2
	STEARATE DE MAGNESIUM	2.2
	TALC	4.4

Il est important pour le procédé de fabrication des comprimés de vérifier que les propriétés physiques et chimiques des matières premières en particulier la nature, la pureté des principes actifs et des excipients, la forme cristalline, la finesse des poudre répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication et du mode d'action désiré.

III. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DES PRODUITS :

III.1. Caractérisation physico-chimique du principe actif :

Un préleveur du laboratoire physico-chimie procède à un prélèvement d'échantillon de la matière première (principe actif) pour donner son approbation et délivre un bulletin de déblocage.

TEST 01 : contrôler la conformité du principe actif par dosage

❖ Objectif :

Détermination du titre de principe actif (PARACETAMOL) par dosage.

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

❖ Principe de la méthode :

Assurer la qualité et la conformité des produits par rapport aux spécifications techniques préétablies par la pharmacopée



Figure III- 2: Spectrophotomètre UV VISIBLE.

❖ Matériels et réactif :

Tableau III- 2: Matériels et réactifs utilisés pour le contrôle de la conformité de principe actif.

Réactifs	Matériels
- Eau Purifié - Hydroxyde De Sodium - NaOH 0.1 N - 20 Comprimés De PARALGAN 500 Mg	- Mortier - Fiole Jaugée 200 ml - SPECTROPHOMETRE UV Visible 200 ml - Balance Electrique - Spatule - Coupelle - Pissette, Barreau Magnétique - Agitateur Magnétique

❖ Mode opératoire :

✓ Préparation de solution A :

A partir de la poudre de comprimé obtenue de 20 comprimés de Paracétamol de 500 mg.

- ➔ Peser 178.34 mg de paracétamol.
- ➔ Verser cette poudre dans une fiole jaugée de 200 ml.
- ➔ Dissolvez la prise d'essai dans 50 ml de NaOH 0.1 N.
- ➔ Ajouter 100 ml pure.
- ➔ Agiter la fiole pendant 15 min jusqu'à dissolution complète.
- ➔ Complété jusqu'à le trait de la jauge (200ml).

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

✓ Préparation de solution B :

- Prélever 10 ml de la solution A.
- Mettre dans une fiole de 100 ml.
- Compléter avec l'eau purifiée jusqu'à le trait de la jauge 100 ml.

✓ Préparation de solution C :

- Prélever 10 ml de la solution B.
- Mettre dans une fiole de 100 ml.
- Ajouter 10 ml de NaOH 0.1 N.
- Compléter avec l'eau purifiée jusqu'à le trait de la jauge.

✓ Solution de témoin S° :

- La solution témoin S° se prépare comme la solution S mais son échantillon (PA)
- Lire les densités optiques de chaque solution préparée au spectrophotomètre à une longueur d'onde (λ) égale à **257 nm** utilisant la solution témoin pour calculer le titre de Paracétamol dans la prise d'essai

III.2. Caractérisation physico-chimique du produit fini PARALGAN 500 mg :

La caractérisation physico-chimique a été effectuée sur le produit fini PARALGAN 500mg réalisé à l'échelle industriel avec l'excipient CARBOXYMETHYL AMIDON SODIQUE à 13, 2 Kg

TEST 01 : Contrôler l'uniformité de masse

❖ Objectif :

Vérifier l'uniformité de masse.

❖ Principe de la méthode :

La masse individuelle de deux au plus des vingt unités peuvent s'écarter la masse moyenne de $\pm 5\%$ mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de $\pm 10\%$.

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

❖ Matériels et réactif :

Tableau III- 3: Matériels et réactifs utilisés pour contrôler l'uniformité de masse.

Matériels	Réactifs
- Balance Electrique - Coupelle	- 20 Unités De PARALGAN 500mg

❖ Mode opératoire :

- ✓ Peser séparément vingt unités prélevées au hasard de PARALGAN 500mg.
- ✓ Déterminer leur masse individuelle et la masse moyenne.

TEST 02: Test de sécabilité

❖ Objectif :

Déterminer la sécabilité de PARALGAN 500 mg

❖ Principe de la méthode :

Le test de sécabilité est basé sur la possibilité de diviser les comprimés en fraction avec des quantités exactes.

❖ Matériels et réactif :

Tableau III- 4: Matériels et réactifs utilisés pour test de sécabilité.

Matériels	Réactifs
- Balance Electrique - Coupelle	-30 Unités de PARALGAN 500mg

❖ Mode opératoire :

- ✓ Prélever 30 comprimés au hasard et casser les en fraction à la main.
- ✓ A partir les fractions obtenues avec un comprimé, peser une fraction et rejeter la ou les autres fractions.
- ✓ Peser individuellement chacune des 30 fractions et calculer la masse moyenne.



Figure III- 3: Barre de sécabilité



Figure III- 4: Comprimé sécable.

TEST 03: Test de friabilité du PARALGAN 500 mg

❖ Objectif :

Contrôler la friabilité.

❖ Principe de la méthode :

Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

Cet essai peut estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport.

Ce test consiste à faire subir au 20 comprimés des frottements et des chutes pendant 4min dans un Friabilimètre les comprimés sont pesés avant et après ce traitement P_0 et P_f calculer le taux de friabilité F qui doit être inférieur a 1% par la relation 2 suivante :

$$F = [(P_0 - P_f) / P_0] * 100 \quad (2)$$

❖ Matériels et réactif :

Tableau III- 5:Matériels et réactifs utilisés pour test de friabilité

Matériels	Réactifs
<ul style="list-style-type: none">- Friabilimètre.- Balance Electrique.	<ul style="list-style-type: none">- 10Comprimés De PARALGAN 500mg.- Papier Josef.

❖ Mode opératoire :

- ✓ Elimination des poussières libre.
- ✓ Pesez les comprimés.
- ✓ Placez les comprimés à l'intérieur de tambour.
- ✓ Réglez l'appareil à 100 rotations pendant 4 min.
- ✓ Mettre l'appareil en marche.
- ✓ Récupérez les comprimés.
- ✓ Eliminez les poussières et repesez les comprimés.
- ✓ La perte maximale doit être $\leq 1\%$.



Figure III- 5:Friabilimètre.

TEST 04 : Test de désagrégation du PARALGAN

❖ Objectif :

Contrôler le temps délitement

❖ Principe de la méthode :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger.

❖ Matériels et réactif :



Figure III- 6: Testeur de désagrégation

Tableau III- 6: Matériels et réactifs utilisés pour test de désagrégation des formes solides.

Matériels	Réactifs
<ul style="list-style-type: none">- Dilatomètre.- Vase.	<ul style="list-style-type: none">- Eau purifié.- 6 comprimés de PARALGAN 500mg.

❖ Mode opératoire :

- ✓ Test s'effectue sur 6 unités 01 unité par tube.
- ✓ Placez 01 disque dans chaque tube.
- ✓ Remplir le vase de délitement 900 ml de l'eau purifié.
- ✓ Réglez la température 37°C.
- ✓ Lancer l'immersion de produit.
- ✓ Le temps de délitement est inférieur à 15 min.
- ✓ A fin du temps spécifiée.
- ✓ Remonter le porte tube hors du liquide et examiner les unités.
- ✓ Le produit est conforme si les 06 unités son désagréées.
- ✓ S'il y'a un ou deux unités qui ne sont pas désagréée refaire le test sur 12 unités supplémentaires.



Figure III- 7: Comprimés dans les tubes de désagrégation

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

TEST 05 : Test de dissolution

❖ Objectif :

Contrôler la dissolution de principe actif dans les comprimés.

❖ Principe de la méthode :

Cet essai permet à déterminer l'estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

❖ Matériels et réactif :

Tableau III- 7: Matériels et réactifs utilisés pour test de dissolution.

Matériels	Réactifs
<ul style="list-style-type: none">- DISSOLUTEST.- SPECTROPHOTOMETRE.- Fiole jaugée 100 ml.- Préleveuse.- Papier filtre.- Entonnoir.- Bécher.	<ul style="list-style-type: none">- KH_2PO_4- NaOH (0.1N)- NaOH (0.2N)- Eau purifié.

❖ Mode opératoire :

✓ Les conditions expérimentales :

- ➔ PH du milieu 5.8 (solution tampon).
- ➔ La température 37°C.
- ➔ Le volume des vases 900 ml.
- ➔ La vitesse d'agitation 50 tours par minutes.
- ➔ La durée d'agitation est 45 min.
- ➔ Le type de mobile : palette.

✓ Préparation du milieu :

- ➔ 1500ml de KH_2PO_4 (0.2 N).
- ➔ 108 ml de NaOH.
- ➔ Lancer l'opération de la dissolution en marche pendant 45 min.



Figure III- 8: Dissolutest.

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

- A fin de cette opération prélever 20 ml et filtrer.
- Prélever 1ml de filtra.
- Verser le dans une fiole jaugée et complété avec NaOH (0.1N) jusqu'à le trait de jauge.
- La longueur d'onde est 257 nm.
- Le blanc de cette expérience est NaOH (0.1N).

Test 06 : Test de la dureté

Le but est d'évaluer la résistance du comprimé. On peut tout simplement vérifier que les comprimés se cassent bien entre les doigts mais qu'ils résistent à une chute d'un mètre environ sur le sol.

L'unité SAIDAL de DAR EL BEIDA utilise pour contrôler la dureté des comprimés du PARALGAN, un D'uromètre« ERWEKA »qui affiche la valeur de la dureté et le diamètre et l'épaisseur du comprimé.

La dureté n'est pas constante, il faut effectuer un réglage des poinçons.



Figure III- 9 : D'uromètre (ERWEKA)

Les normes :

- ✓ Dureté $\geq 5\text{KP}$
- ✓ L'épaisseur [4.4mm-5.4mm]
- ✓ Diamètre 12 mm

IV. RESULTATS ET DISCUSSION :

IV.1. Contrôler la conformité du principe actif :

IV.1.1.Dosage du principe actif (Titre) :

1. Résultats :

Pour calculer le titre de paracétamol dans la prise d'essai on utilise la relation suivante :

$$T = \frac{D_0}{715} \times \frac{200}{P_e} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{PM}{500} \times 10 \times 100$$

Avec :

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

- **D₀ = 0.511:** Absorbance (Apparaître sur l'ordinateur Lié avec le SPECTROPHOMETRE UV visible)
- **P_e = 178.34mg** : la masse pesée de paracétamol.
- **P_M = 594.48 mg** : la masse pesée moyenne de paracétamol
- **Norme** : (75% - 105%).

Application numérique :

$$T = \frac{0.511}{715} \times \frac{200}{178.34} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{594.48}{500} \times 10 \times 100 = 95.2935\%$$

2. Interprétation :

Les résultats obtenus montrent que la valeur du titre (dosage) du principe actif utilisé (paracétamol) est conforme aux exigences de la norme pharmacopée européenne.

IV.2. Contrôler la conformité du produit fini PARALGAN 500 mg :

IV.2.1. Contrôler l'uniformité de masse :

1. Résultats :

- ✓ La masse moyenne est de : 595,7mg.
- ✓ Point moyen +5% =567.82mg.
- ✓ Point moyen 5% =623.58 mg.
- ✓ Point minimale de vingt comprimés est : 558 mg
- ✓ Point maximale de vingt comprimés est : 653 mg.
- ✓ Intervalle ± 5% est : (567.82mg 623.58 mg.).

2. Interprétation :

- ✓ La masse moyenne est 595,7mg
- ✓ La norme : la masse moyenne (564 à 624mg).
- ✓ D'après les résultats obtenus nous avons constaté que le résultat du test de conformité de masse du principe actif est conforme à la norme pharmacopée européenne

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

IV.2.2. Teste de sécabilité :

1. Résultats :

- ✓ La masse moyenne de 30 comprimés est : 544,7 mg.
- ✓ Le point moyen + 15% est : 462 ,995 .
- ✓ Le point moyen 15% est : 626,405 mg.
- ✓ Intervalle (462,995mg 626,405 mg).
- ✓ Point minimale de 30 comprimés est 515 mg.
- ✓ Point maximale de 30 comprimés est : 515 mg.
- ✓ Point maximale de 30 comprimés est : 568 mg.

2. Interprétation :

- ✓ D'après les résultats obtenus nous avons constaté que le résultat du test de sécabilité du produit réalisé est conforme à la norme pharmacopée européenne.

IV.2.3. Test de friabilité :

1. Résultats :

$$F = \frac{P_i - P_f}{P_f} \times 100$$

Avec :

- ✓ F : friabilité
- ✓ P_i : poids initiale de CP
- ✓ P_f : poids finale de CP

Application numérique :

$$F = \frac{6.440 - 6.412}{6.412} \times 100$$

$$F = 0.43\%$$

2. Interprétation :

- ✓ D'après les résultats obtenus nous avons constaté que le taux de friabilité=0.043 % ≤1%, donc le produit est dans les normes, c'est un produit conforme.

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

IV.2.4. Test de désagrégation :

1. Résultats :

- ✓ Les 6 unités sont désagrégées complètement.
- ✓ Le temps de désagrégation est 11min.

2. Interprétation :

- ✓ D'après les résultats obtenus nous avons constaté que les 6 unités sont désagrégées.
- ✓ La norme : le temps de délitement ≤ 15 min donc le produit est conforme.

IV.2.5. Test de dissolution :

1. Résultats :

- ✓ L'absorption spécifique (ASP) = densité optique $\times 90 \times 100$.

Application numérique :

$$(\text{ASP}) = 0.66881 \times 900 = 668.81.$$

$$\text{Le Taux de dissolution} = \text{densité optique} \times 900 = A.$$

$$\begin{cases} 715 \rightarrow 100\% \\ \text{ASP} \rightarrow \dots\% \end{cases} \rightarrow \begin{cases} 715 \rightarrow 100\% \\ 668.81 \rightarrow \dots\% \end{cases}$$

$$\text{Taux de dissolution} = \frac{668.81 \times 100}{715} = 92.60$$

Tableau III- 8 : Résultats obtenues de test de dissolution

Les vases	Densité optique	L'absorption spécifique	Le taux de dissolution
V1	0.7537	668.81	92.60%
V2	0.7821	703.85	98.44%
V3	0.7749	697.41	97.53%
V4	0.7885	709.65	99.25%
V5	0.7481	673.29	94.16%
V6	0.7559	680.31	95.11%
La moyenne de dissolution			96.18%

Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

2. Interprétation :

Tableau III- 9: Résultats obtenues de critères d'acceptation du teste de dissolution

Niveau	Nombre d'unités	Critères d'acceptation
S1	6	aucun n'est $< Q+5\%$
S2	6	la moyenne des 12 unités $\geq Q$ et aucune unité n'est $< Q-15\%$
S3	12	La moyenne des 24 unités $\geq Q$ max 2 unités peuvent être $< Q-15\%$ et aucune unités n'est $< Q-25\%$

Remarque

- ✓ D'après les résultats obtenus nous avons constaté que la moyenne totale est $96.18\% > 85\%$ valeur comprise entre les limites de la norme, alors le produit PARALGAN est conforme à la pharmacopée européenne.

IV.2.6. Test de Dureté :

1. Résultats :

- ✓ Les tests effectués sur les comprimés par le d'uromètre est résumé dans le tableau 10 suivant.
- ✓ D'après les résultats du tableau on constate que la valeur de dureté de chaque comprimé testé est supérieure à 5 KP. Cela indique que le produit fini est conforme à la norme pharmacopée européenne.

Tableau III- 10: Résultats du test de dureté

Comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Propriété										
Epaisseur (mm)	4.40	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48
Diamètre (mm)	12.5	12.48	12.53	12.48	12.48	12.48	12.49	12.43	12.47	12.49
Dureté (KP)	9.82	8.57	10.63	10.3	10.38	8.76	11.26	9.88	9.76	11.01

CONCLUSION

CONCLUSION

Ce travail rentre dans le cadre de mon projet de fin d'étude pour l'obtention du diplôme licence Professionnalisant en Génie de formulation. Le séjour que j'ai passé au sein de l'unité SAIDAL- DAR EL BEIDA m'a donné l'opportunité de découvrir le milieu industriel d'une part, et d'autre part de consolider mes connaissances théoriques sur le procédé industriel de fabrication et caractérisation physico-chimique du PARALGAN® 500 mg, notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, réacteurs chimiques, et appareillage de laboratoire. J'ai pu mettre en pratique mes connaissances théoriques acquises durant ma formation.

Le PARALGAN® 500 mg fabriqué à partir d'un principe actif importé de Chine, passe par plusieurs étapes de mise en œuvre et subit diverses analyses physico-chimiques dont l'objectif est de vérifier la conformité du produit fabriqué par SAIDAL par rapport aux normes internationales relatives aux médicaments.

J'ai appris les techniques de validation des méthodes de dosage, précisément la technique appliquée au PARALGAN® 500 mg.

Les résultats du contrôle physico-chimique sont conformes aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne 2014. Ceci confirme la bonne qualité des produits.

Je pense que cette expérience en entreprise va contribuer à mon insertion dans le domaine professionnel, pour moi, je juge que cette expérience est enrichissante, complète et conforte à mes ambitions d'exercer mon futur métier dans le domaine pharmaceutique.

Enfin, je tiens à exprimer ma satisfaction d'avoir pu travailler dans de bonnes conditions matérielles et un environnement agréable.

LISTE DES
REFERENCES BIBLIO
GRAPHIQUES

REFERENCES

- [1].**N.Boukli-Hacene.** « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien ». s.l. : 44-54, 2011.
- [2].**Mars, A.** « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique ». PARIS : s.n., 2005.
- [3].**A.Ounissi,** « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments del'entreprise SAIDAL ».Université Abou-BekrBelkaid Tlemcen. Mémoire du Master.2014. pp16-21.
- [4].Site officiel du groupe SAIDAL :. [En ligne] <https://www.saidalgroup.dz..>
- [5].**web, site.** [En ligne] <http://saidalgroup.dz/partenariat/politique-partenariat>.
- [6].**M. Abdallah.** « fabrication et contrôle de NEUROVIT ». Université Constantine : Mémoire de master, 2014. pp. 1-4.
- [7].**Z.Samira.** « Processus de fabrication produit fini PARALGAN »... [éd.] Rapport de stage. s.l., Alger : Université Annaba, 2017. pp. 1-24.
- [8].**L. Benhamadi.** « L'Algérie importe 50% de sa consommation en médicaments ». Journal de L'Econews. 2016.
- [9].**H.Gherrarba, Z.Imoudane.** «Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nausedium». [éd.] Mémoire de master. Khemis Miliana. : Université Djilali Bounaâma, 2015. pp. 1-37
- [10].**Jeff.** santé médecine,. s.l. : édition juin, 2015
- [11].**Pharmacologie, Module de.** "forme pharmaceutique ". 2006.

LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [12].**M.BERROUAG, H.GANDI**, "Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique ettoxicologique de l'Acide folique", Mémoire de Master, Université M.BOUGARABoumerdes,(2017).
- [13].**Z.Orphee**. "contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry". [éd.] thèse de doctorat. s.l. : Université de Ghinia, 2008. pp. 44-54.
- [14].**Amira, BENMAADI**. Controle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimés. 2015/2016.
- [15].**Maroua, Mouamine**. OPTIMISATION D'UN DES COMPOSANTS (L'EXCIPIENT) D'UN ANTIPYRETIQUE ET ANTALGIQUE : LE PARALGAN. memoire de Master [éd.] UNIVERSITE BADJI MOKHTAR. 2018. pp. 5-8.
- [16].<https://www.pharmaservices.fr/le-conseil-de-votre-pharmacien/lhistoire-du-paracetamol>.
- [17].**C.L. Marec**.« Histoire du paracétamol ». . Le praticien en anesthésie-réanimation. 2005. pp. 321-328.
- [18].**J.Bonnefont, J.P.Courade, A.Allaoui,A.Eschalier**. « Mécanismes de l'actionantinociceptive du paracétamol ». Drugs,. 2003. pp. 1-4.
- [19].**B.B.Brodie, J.Axelrod**,.«The fate of acetanilide in man». J. Pharmacol.Exp. Ther. 1948-1994. pp. 29–38.
- [20].**A.J. Cummings M.L. King, B.K. Martin**. « A kinetic study of drug elimination: the excretion ofparacetamol and its metabolites in man. s.l. : Br. J.Pharm Chem, 1967. pp. 150-157.

LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [21] **S. Schüick, H .Allain,.** « La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques» . s.l. : La Revue du Praticien, 1997. pp. 555-569.
- [22]. Notice de médicament du paralgan 500 mg, . s.l. : 1, 2016. ot 2502.
- [23]. **S.ATOUI, I. MIDOUNA,** "*Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique*", Mémoire de Fin de Cycle du diplôme Master, Université A. Mira–Bejaia.
- [24]. **H.Gherrarba, Z.Imoudane.** «Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nausedium». [éd.] Mémoire de master. Khemis Miliana. : Université Djilali Bounaâma, 2015. pp. 1-37.

ANNEXE

ANNEXE 01 : la notice de paralgan 500mg en français

PARALGAN[®] 500 mg

PARACETAMOL

FORME ET PRÉSENTATION :

Comprimés sécables (blancs) .Boîte de 20

COMPOSITION :

Paracétamol (D C I) 500 mg
Excipients: amidon de maïs, carboxyméthyl amidon sodique, povidone, stéarate de magnésium, talc .

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :

Antalgésique , antipyrétique .

INDICATIONS :

Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles .

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**Posologie :**

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans).

Enfant :

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures, soit :

- de 27 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans) : 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour ;
- de 41 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour ;

Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans):

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum .

Mode d'administration :

Voie orale .

CONTRE - INDICATIONS :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au paracétamol .
- Insuffisance hépatocellulaire .
- Intolérance au gluten .

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN .

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:**Mise en garde:**

- Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments .

Précautions d'emploi :

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité .

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HÉSITER À DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

INTERACTIONS :

- Anticoagulants oraux .
- La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase et le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique .

AFIN D'ÉVITER D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTÉMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse: Ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse.

Allaitement: A dose thérapeutique, l'administration de ce médicament est possible .

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE OU DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN .

EFFETS INDÉSIRABLES :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané.

Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés .

- Très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie .

SIGNEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ OU GÉNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE .

CONSERVATION :

A Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de l'humidité .

Date de révision de la notice : Juin 2010

Médicament enregistré : 12/96/03B 005/003

CECI EST UN MÉDICAMENT

- Un médicament est un produit , mais non comme les autres.
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non conforme aux prescriptions vous expose à un danger .
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qu'il vous a prescrit
- Suivez les conseils de votre pharmacien.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ses indications et ses contre-indications
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite .
- Ne le reprenez pas, n'augmentez pas les doses sans consulter votre médecin.

NE LAISSEZ JAMAIS LES MÉDICAMENTS À LA PORTÉE DES ENFANTS



Fabriqué par Groupe Industriel SAIDAL - Site de production Dar EL-Belda - ALGERIE

ANNEXE 0 2: la notice de paralgan 500mg en arab

برالغان[®] 500 مغ

براسيتامول

تحذيرات و احتياطات الإستعمال :

تحذيرات :

- لتفادي الفرط في جرعة البراسيتامول، يجب مراقبة غيابها في الأدوية الأخرى.

احتياطات الإستعمال :

- عند الطفل المعالج بكمية 60 مغ/كغ/اليوم، لا يستعمل مضاد للحمى آخر إلا في حالة عدم تأثير البراسيتامول.

في حالة الشك، لا تتردد في إستشارة الطبيب أو الصيدلاني .

التداخلات الدوائية :

- مضادات تخثر الدم .
- أخذ البراسيتامول يؤثر على القياس النسبي للغلوكوز في الدم بطريقة الغلوكوز-أوكسيداز-بيروكسيداز و القياس النسبي لحمض الأوريك في الدم بطريقة حمض الفوسفوتانغستوك .

لتفادي أي تفاعلات محتملة ما بين عدة أدوية، يجب إبلاغ الطبيب أو الصيدلاني عن أي علاج آخر قيد الإستعمال .

الحمل و الرضاعة :

الحمل :

يوصف هذا الدواء أثناء الحمل في الشروط العادية للإستعمال .

الرضاعة :

يمكن تناول الجرعة العلاجية أثناء الرضاعة بشكل عادي .
عسوما ينصح إستشارة الطبيب أو الصيدلاني قبل إستعمال أي دواء أثناء فترة الحمل أو الرضاعة .

التأثيرات الغير مرغوب فيها :

- حالات نادرة للحساسية المفرطة مثل صدمة تأقية، ونمة كريك، طفح جلدي، حكة، التهاب الجلد، في هذه الحالة يجب إيقاف المعالجة بهذا الدواء و الأدوية المتشابهة .
- حالات إستثنائية يقع فيها إنخفاض نسبي للصفائح الدموية، و إنخفاض نسبي للكريات الدموية البيضاء و المعتلة

يجب إبلاغ الطبيب أو الصيدلاني عن أي تأثيرات غير مرغوب فيها أو مزعجة لم يتم ذكرها في هذه الإستمارة .

الحفظ :

يحفظ في درجة حرارة لا تتجاوز 25°م، بعيداً عن الرطوبة .

دواء مسجل تحت رقم 12/96/038 005/003

تاريخ مراجعة الإستمارة : جوان 2010 .

الشكل و التقديم :

قرص أبيض قابل للكسر : عتبة ذات 20 قرص .

التركيب :

براسيتامول (ت.م.ع) 500 مغ

سواغات :

نشاء الذري، كاربوكسي ميثيل نشاء الصودا، بوفيدون، ستيرات المغنزيوم، تالك .

القسم الصيدلاني العلاجي :

مسكن للألم - مضاد للحمى .

دواعي الإستعمال :

يستعمل هذا الدواء في الحالات التالية :
علاج أعراض الإصابات المؤلمة ذات شدة خفيفة أو معتدلة و/أو علاج حالات الحمى .

المقادير و كيفية الإستعمال :

المقادير :

هذا الدواء مخصص للكبار و الأطفال ابتداءً من 27 كغ (أي ابتداءً من 8 سنوات) .

الأطفال :

الجرعة اليومية التي ينصح بها : 60 مغ/كغ/اليوم، تنقسم إلى 4 جرعات أو 6 جرعات، أي حوالي 15 مغ/كغ كل 6 ساعات أو 10 مغ/كغ كل 4 ساعات :
- من 27 إلى 40 كغ (حوالي من 8 إلى 13 سنوات) : قرص ذو 500 مغ في الجرعة، تجدد عند الحاجة بعد 6 ساعات، دون تجاوز 4 أقراص في اليوم .
- من 41 إلى 50 كغ (حوالي من 12 إلى 15 سنوات) : قرص ذو 500 مغ في الجرعة، تجدد عند الحاجة بعد 4 ساعات، دون تجاوز 6 أقراص في اليوم .

الكبار و الأطفال من فوق 50 كغ :

الجرعة اليومية : 1 قرص إلى 2 أقراص ذو 500 مغ في الجرعة، تجدد عند الحاجة بعد 4 ساعات على الأقل .

كيفية الإستعمال :

عن طريق الفم .

مضادات الإستعمال :

- حساسية للبراسيتامول .
- قصور كيدي .
- عدم تحمل الغلوتين .

في حالة الشك، من الضروري إستشارة الطبيب أو الصيدلاني .

إن هذا دواء

- الدواء ليس كباقي المستحضرات .
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك وإستعماله خلافا للتعليمات يعرضك للخطر .
- إتبع بدقة وصفة الطبيب و طريقة الإستعمال المنصوص عليها و تعليمات الصيدلاني .
- إن الطبيب و الصيدلاني هما الخبيران بالدواء نفعه و ضرره .
- لا تقطع مدة العلاج من تلقاء نفسك .
- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية .

لا تتركوا الأدوية في متناول الأطفال

أنتجه المجمع الصناعي صيدال - مقر إنتاج دار البيضاء - الجزائر