



Département de Technologie chimique industrielle

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme

De Licence professionnelle en :

Génie chimique

Thème :

Fabrication et contrôle de qualité du médicament

«PARALGAN® 300mg en sachet »

Réalisé par :

DJILALI SAOU Nasrine

Encadré par :

Mme BETTAYB. S

M.A.A/ Institut de technologie

Mr TALBI Mohamed

sous-directeur production/ Entreprise ou Établissement

Soutenu devant le jury :

Examineur: Mr BELKACEMI.S

M.A.A/ Institut de technologie

Président : Mr ABDELBAKI

M.A.A/ Institut de technologie

Remerciements

Avant tout je remercie Dieu le Tout Puissant qui a eu la bonté de me garder jusqu'à ce jour si spécial et me permettre de faire part à la communauté scientifique cette modeste contribution.

Ensuite, je remercie mes parents qui se soucient tellement et sans cesse sur mon avenir, et bien particulièrement sur mon avenir universitaire.

*Tout le remerciement et la gratitude à ma promotrice **Mme BETTAYEB Souhila**, pour ses précieuses orientations pour surpasser les obstacles méthodologiques, ainsi qu'aux lectures répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de mon travail.*

Mes remerciements vont également aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

*Je remercie également monsieur **TALBI Mohamed** "sous-directeur production", pour sa collaboration en me fournissant des données précises sur le contrôle de qualité et processus de fabrication.*

Je remercie mes enseignants pour la période d'étude précédente, qui m'ont fourni des informations et un soutien complet afin d'atteindre le meilleur.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A toute ma famille

Mes parents

Mes grandes parents

Mon frère Adem

Mes sœurs

Safa, Romaisa, Fatima

A tous mes amis

Wiam, Linda, Mouna, Nabila, Chaima, Yousra,

Asma, Zahra

A toute ma promo de génie chimique

Nasrine

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

Chapitre I : Présentation du groupe SAIDAL

I.1.Généralité sur le groupe SAIDAL.....2

I.1.1. Présentation du site de travail SAIDAL :.....2

I.1.2. Historique de groupe SAIDAL2

I.1.3. Organigramme du groupe SAIDAL3

I.1.4. Filiales du groupe « SAIDAL » :.....4

I.1.5. Présentation de la filiale BIOTIC5

I.1.5.1. Situation géographique de l'unité BIOTIC.....5

I.1.5.2. Capacité de production de l'unité BIOTIC CHERCHELL6

I.1.5.3. Organigramme de BIOTIC CHERCHELL7

I.1.6. Généralités sur le médicament.....8

I.1.6.1. Définition d'un médicament8

I.1.6.2. Formes galéniques des médicaments8

I.1.6.3. Composition du médicament9

I.1.7. Procédés de fabrication des poudres et granulés en sachet10

I.1.8. Contrôle de qualité (CQ).....10

I.1.8.1. Définition du CQ.....10

I.1.8.2. Types de CQ11

Chapitre II : Procédé de fabrication de PARALGAN 300 mg sachet

II.1. Identification du médicament12

II.1.1. Principe actif de PARALGAN® 300mg sachet12

II.1.1.1. Définition12

II.1.1.2. Structure chimique.....12

II.1.2. Excipients de PARALGAN® 300mg sachet.....13

II.1.3. Procédés de fabrication14

II.1.3.1. Formule de PARALGAN® 300mg sachet14

II.1.3.2. Etapes de fabrication.....14

Chapitre III : Matériel et méthodes d'analyse

III.1. Contrôle physico-chimique17

III.1.1. Analyse de matière première (MP)	17
III.1.2. Analyse de l'eau purifiée	20
III.1.3. Produit au cours de fabrication	21
III.1.4. Analyse de produit fini	23
III.2. Contrôle microbiologique du produit fini	26

Chapitre IV : Résultats des contrôles de qualité

IV.1. Contrôle physico-chimique	27
IV.1.1. Résultats d'analyse de l'eau purifiée	27
IV.1.2. Produit au cours de fabrication	28
IV.1.3. Résultats des tests de produit fini :	29
IV.2. Contrôle microbiologique	31
Conclusion	32
Référence	33

Résumé

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I. 1: Historique de SAIDAL	2
Tableau I. 2: Capacité des produits	6

Chapitre II

Tableau II. 1: Quantités des matières premières de PARALGAN.....	14
---	----

Chapitre III

Tableau III. 1: Tests d'analyse de paracétamol.....	17
Tableau III. 2: Tests d'analyse de saccharose.....	18
Tableau III. 3: Tests d'analyse de benzoate de sodium	18
Tableau III. 4: Tests d'analyse de dioxyde de titane	19
Tableau III. 5: Tests d'analyse de Povidone K30.....	19

Chapitre IV

Tableau IV. 1: Résultats d'analyse de l'eau purifiée	27
Tableau IV. 2: Résultats du PARALGAN 300mg au cours de séchage.....	28
Tableau IV. 3: Résultats de l'étanchéité de sachet de PARALGAN 300mg.....	28
Tableau IV. 4: Résultats du masse moyenne (au début, au milieu et fin).....	29
Tableau IV. 5: Résultats de l'aspect et du dosage du produit fini.....	29
Tableau IV. 6: Résultats de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) du produit fini ...	30
Tableau IV. 7: Résultats d'analyse microbiologique	31

Liste des figures

Chapitre I

Figure I. 1: Organigramme de SAIDAL	3
Figure I. 2: Filiales du groupe SAIDAL.....	4
Figure I. 3: Forme sachet.....	6
Figure I. 4: Forme comprimée	6
Figure I. 5: Organigramme de BIOTIC CHERCHELL	7
Figure I. 6: Mise en forme d'un médicament.....	8
Figure I. 7: Différentes formes de médicament.....	9
Figure I. 8: Modes et étapes de fabrication d'un médicament forme sachet.....	10

Chapitre II

Figure II. 1: Etui de PARALGAN300mg sachet.....	12
Figure II. 2: Structure chimique de paracétamol	13
Figure II. 3: Schéma bloc des opérations de fabrication.....	16

Chapitre III

Figure III. 1: Conductimètre.....	20
Figure III. 2: Balance dessiccateur	21
Figure III. 3: Balance analytique avec imprimante	22
Figure III. 4: Cloche à vide avec pompe.....	22
Figure III. 5: Spectrophotomètre UV-visible	25
Figure III. 6: Chromatographie en phase liquide à haute Performance (HPLC).....	26

Liste des abréviations

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

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

EPE : Entreprise Publique Economique

GDC : Gué De Constantine

CQ : Contrôle de qualité

PA : Principe actif

PF : Produit fini

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute Performance (CLHP), en anglais High-performance liquide chromatography.

UV-VIS : Ultraviolet Visible

MP : Matière première

DGTA : Dénombrement des germes aérobie totaux

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totaux

LAF : LAF (sécheur) /lit d'air fluidisé

IR: Infrarouge

ppm: mg/L

Ufc/g: unité formant colonie/masse

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, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments pour la santé humaine et animale, C'est l'une des industries économiques les plus importantes au monde.

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire dans l'industrie, à tel point que des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue. Les entreprises pharmaceutiques notamment, doivent se conformer à un système d'assurance qualité strict pour être aux normes et répondre aux exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité [1].

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 [2].

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- CHERCHELL dans le but de suivre le procédé de fabrication du médicament PARALGAN®300mg sachet, antalgique, générique de la famille de paracétamol, et le contrôle de qualité du même médicament. Pour mener cette étude, le plan de travail suivant a été adopté :

- **Chapitre I :** Dans ce chapitre, Consacré à la présentation générale du groupe SAIDAL dans laquelle j'ai réalisé mon stage, et spécialement à l'unité de BIOTIC de CHERCHELL (le lieu de stage).
- **Chapitre II :** Dans ce chapitre, nous présentons le médicament Paracétamol-PARALGAN® 300mg sachet et nous expliquons son procédé de fabrication.
- **Chapitre III :** Dans ce chapitre, est réservé aux « Matériel et méthodes d'analyse » que nous avons réalisé au laboratoire pour surveiller la qualité des médicaments.
- **Chapitre IV :** Dans ce chapitre sont détaillées les expériences effectuées au niveau du groupe SAIDAL et résumés les résultats obtenus.

Chapitre I

Présentation du groupe SAIDAL

Chapitre I : Présentation du groupe SAIDAL

I.1. Généralité sur le groupe SAIDAL

I.1.1. Présentation du site de travail SAIDAL :

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2500.000.000 dinars algériens, dont l'objectif primordial est d'accroître, de créer et de distribuer des produits pharmaceutiques à usage humain. Le groupe SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien créé en 1982. Il est leader dans la production des médicaments en Algérie.

Sa vision demeure dans son habilité de voir le futur et garantir la position d'un laboratoire leader aux niveaux national et régional tout en perçant le marché international [3].

I.1.2. Historique de groupe SAIDAL [4,5]

Tableau I. 1: Historique de SAIDAL

1969	Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par un décret présidentiel, et ayant pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain.
1971	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et racheter en deux périodes (1971 puis 1975) les unités BIOTIC et Pharmal par PCA.
1982	Création de l'entreprise nationale de production pharmaceutique.
1985	Le nom de l'entreprise nationale de production pharmaceutique change pour devenir SAIDAL.
1989	SAIDAL devint une entreprise publique économique (EPE).
1993	Des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.
1997	La société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (pharmal, antibiotical et BIOTIC).

1.1.3. Organigramme du groupe SAIDAL

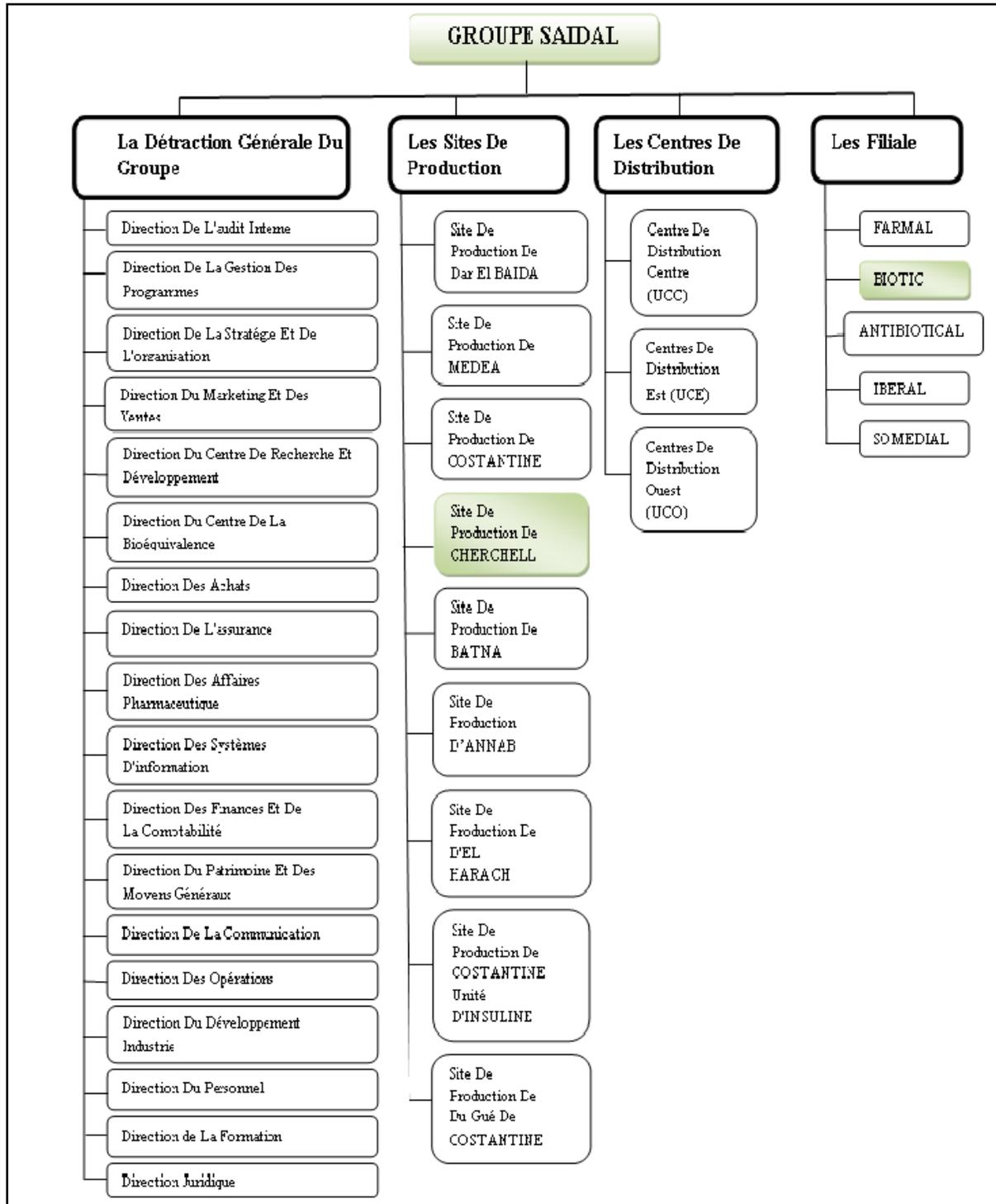


Figure I. 1: Organigramme de SAIDAL

I.1.4. 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 [2].

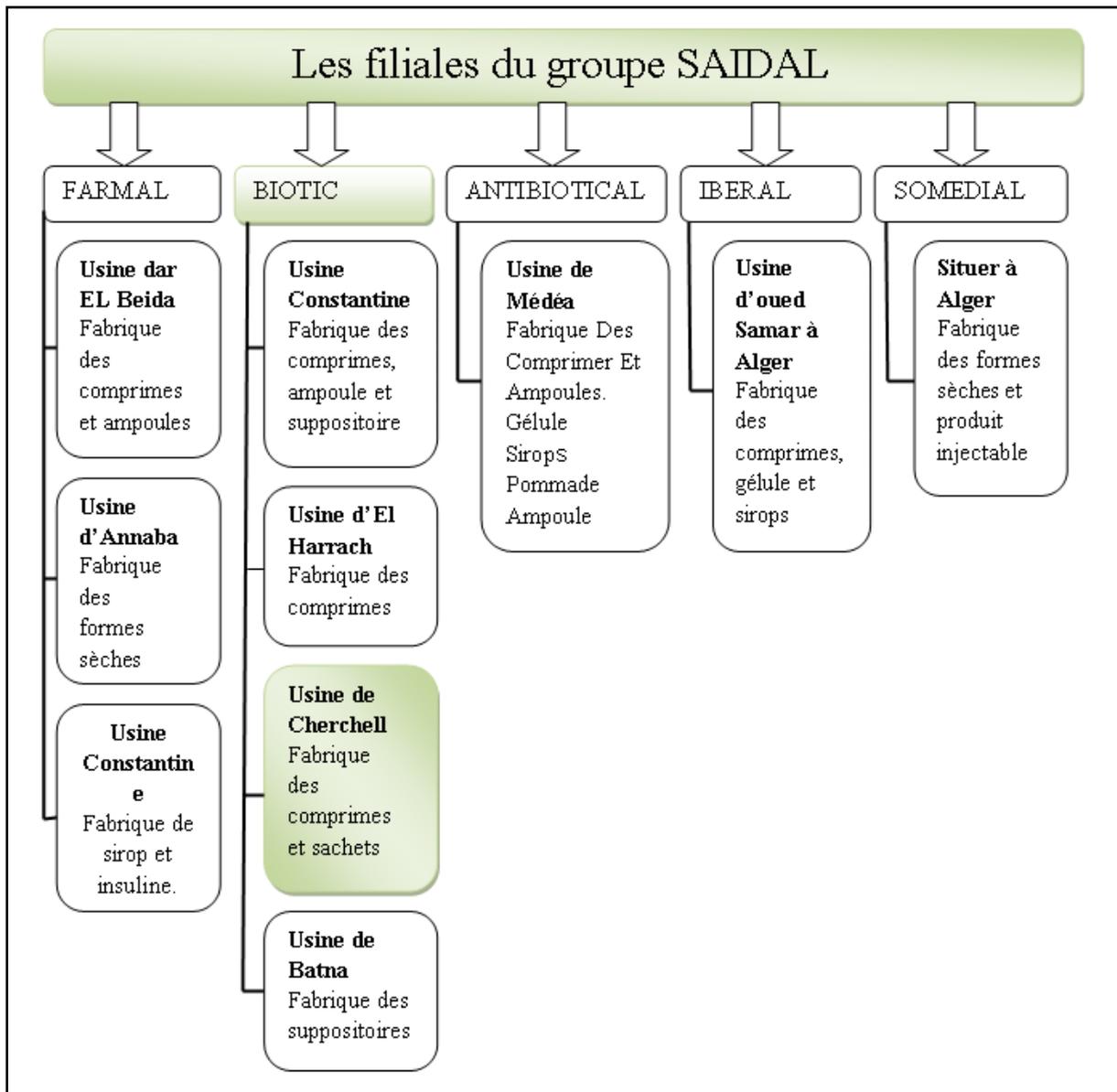


Figure I. 2: Filiales du groupe SAIDAL

1.1.5. Présentation de la filiale BIOTIC [6].

BIOTIC, créée en Algérie, est l'une des cinq filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie : le Groupe SAIDAL. Avec un capital de 590 millions, BIOTIC a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments génériques. L'entreprise répond aux besoins du marché pharmaceutique algérien avec différents produits de différentes formes pharmaceutiques (Sirop, comprimés, solution antiseptique) regroupant une large gamme de classes thérapeutiques parmi lesquelles :

- Allergologie
- Pneumologie
- Cardiologie/ Angéologie
- Rhumatologie
- Neurologie/Psychiatrie
- Endocrinologie Métabolisme.

Le siège social de BIOTIC est situé à Alger, au 35, avenue Ben Yousef KHETTAB-MOHAMMADIA. BIOTIC dispose par ailleurs de trois usines de productions :

- ❖ **Site de production Gué de Constantine GDC :** Il est spécialisé dans la fabrication et la commercialisation des comprimés, suppositoires, gélules, ampoules buvables et solutés massifs.
- ❖ **Site de production El Harrach :** Il est spécialisé dans la production et la commercialisation des sirops, des pommades, des solutions antiseptiques et des comprimés.
- ❖ **Site de production de Cherchell:** Cette unité est spécialisée dans les formes sèches (comprimée, sachets).

1.1.5.1. Situation géographique de l'unité BIOTIC

L'unité BIOTIC de Cherchell est située dans la zone industrielle OUED EL BELLAH, CHERCHELL Wilaya de Tipaza avec une surface de stockage de 3800 m² et un potentiel humain de 73 employés. Cette unité est spécialisée dans les formes sèches :

- **La forme comprimée par exemple**
 - Lamidaz250mg
 - Lavida (1, 2, 3,4) mg
 - Aceprale (100,500) mg

➤ **La forme Sachet par exemple**

- Paralgan (100, 200, 300, 500,1000) mg
- Rehydrax
- Calcium SAIDAL 500mg



Figure I. 3: Forme sachet



Figure I. 4: Forme comprimée

I.1.5.2. Capacité de production de l'unité BIOTIC CHERCHELL

Le tableau suivant illustre la capacité de production de l'unité de Cherchell, son unité est exprimée par : millions unités de vente/an.

Tableau I. 2: Capacité de production annuelle de l'unité BIOTIC

La filiale		BIOTIC, Unité DE CHERCHELL	
La forme	Comprimé		
Sèches	Comprimé	13	
	Sachet	8	

I.1.5.3. Organigramme de BIOTIC CHERCHELL

L'organigramme de BIOTIC CHERCHEL est donné dans la figure suivante :

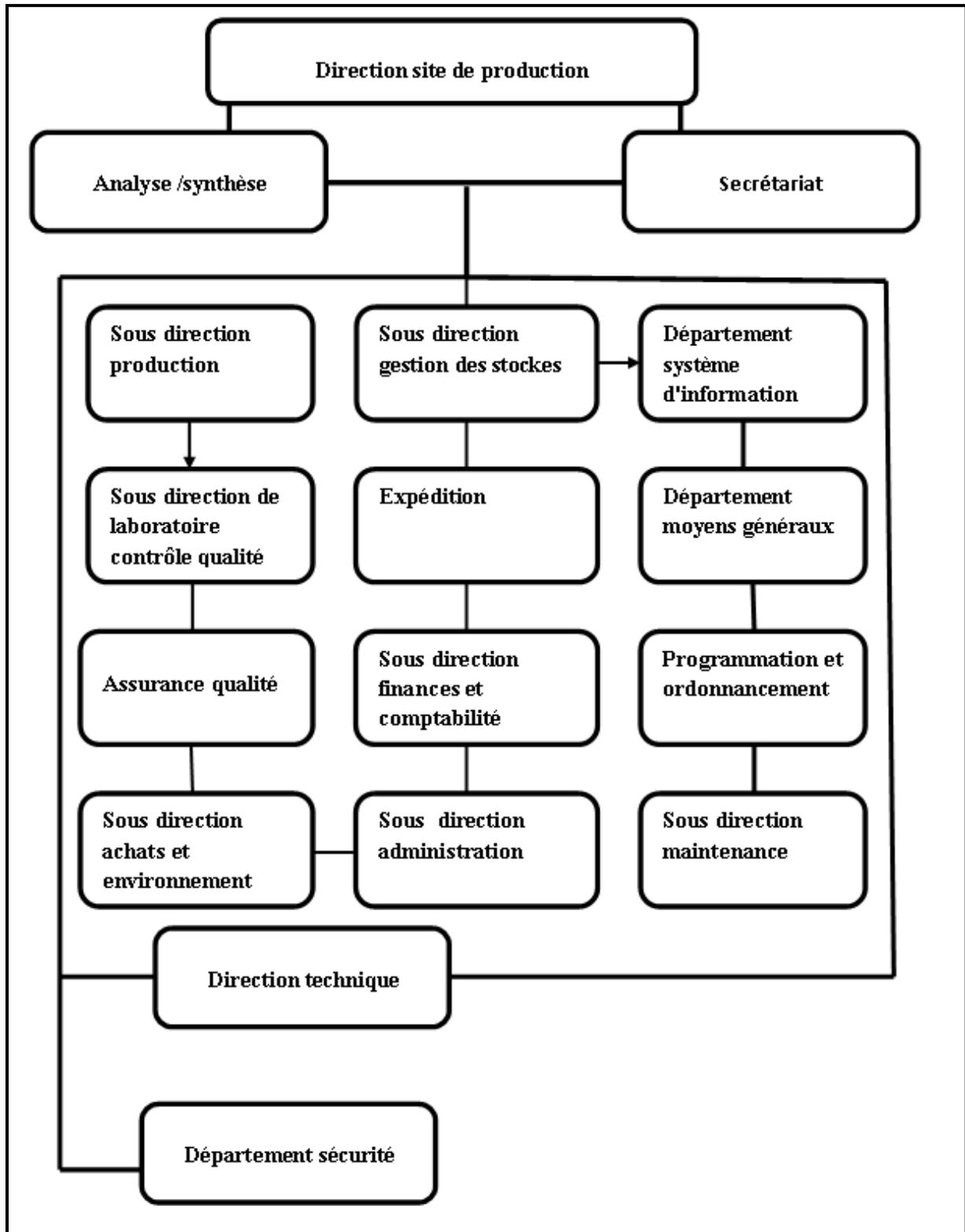


Figure I. 5: Organigramme de BIOTIC CHERCHELL

I.1.6. Généralités sur le médicament

I.1.6.1. Définition d'un médicament

Un médicament est une substance possédant des propriétés curatives ou préventives destinées à guérir, soulager ou prévenir les maladies. Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention [7].

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 [8].

I.1.6.2. 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.

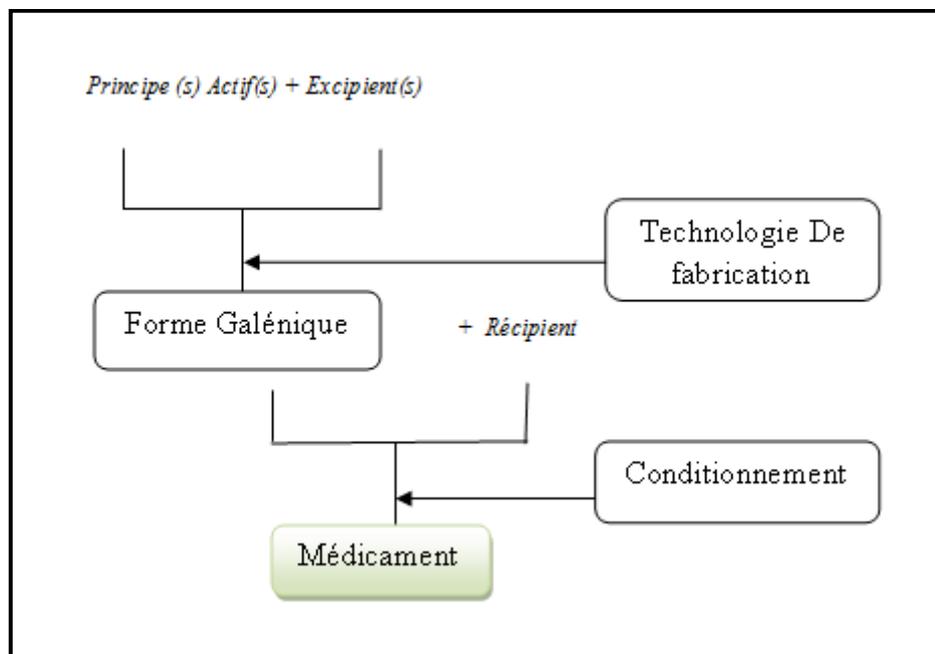


Figure I. 6: Mise en forme d'un médicament

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique, les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes illustrées en figure (I.6).

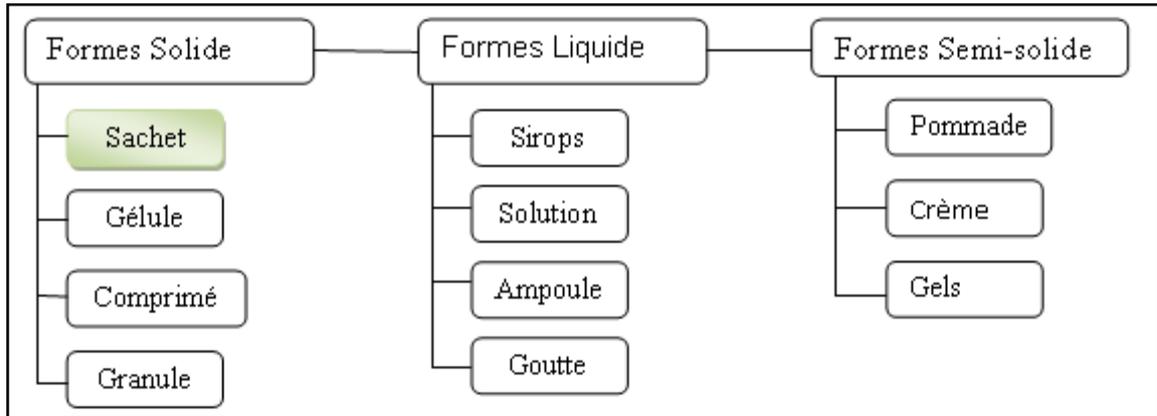


Figure I. 7:Déférentes formes de médicament

I.1.6.3. Composition du médicament

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs d'origine animale, végétale, minérale ou chimique, et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit[8].

A. Définition d'un principe actif

Le PA d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [8].

C'est une substance active douée de propriétés pharmacologique, et est donc à la base de l'effet thérapeutique.

B. Définition des excipients

Les excipients sont des composants différents du Principe Actif. Leur rôle est d'assurer l'efficacité, la stabilité et la conservation du produit, de faciliter sa fabrication, d'assurer son acceptabilité par le patient [9].

C. Différents types des excipients

➤ **Diluants**

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

➤ **Liant**

Ils améliorent la cohésion entre les particules.

➤ **Lubrifiants**

Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction adhérents. Pour faciliter l'écoulement et obtenir des produits uniformes (homogènes).

1.1.7. Procédés de fabrication des poudres et granulés en sachet

Les médicaments sont produits dans l'industrie pharmaceutique par deux (02) principaux modes de fabrication.

- Granulation par voie sèche
- Granulation par voie humide

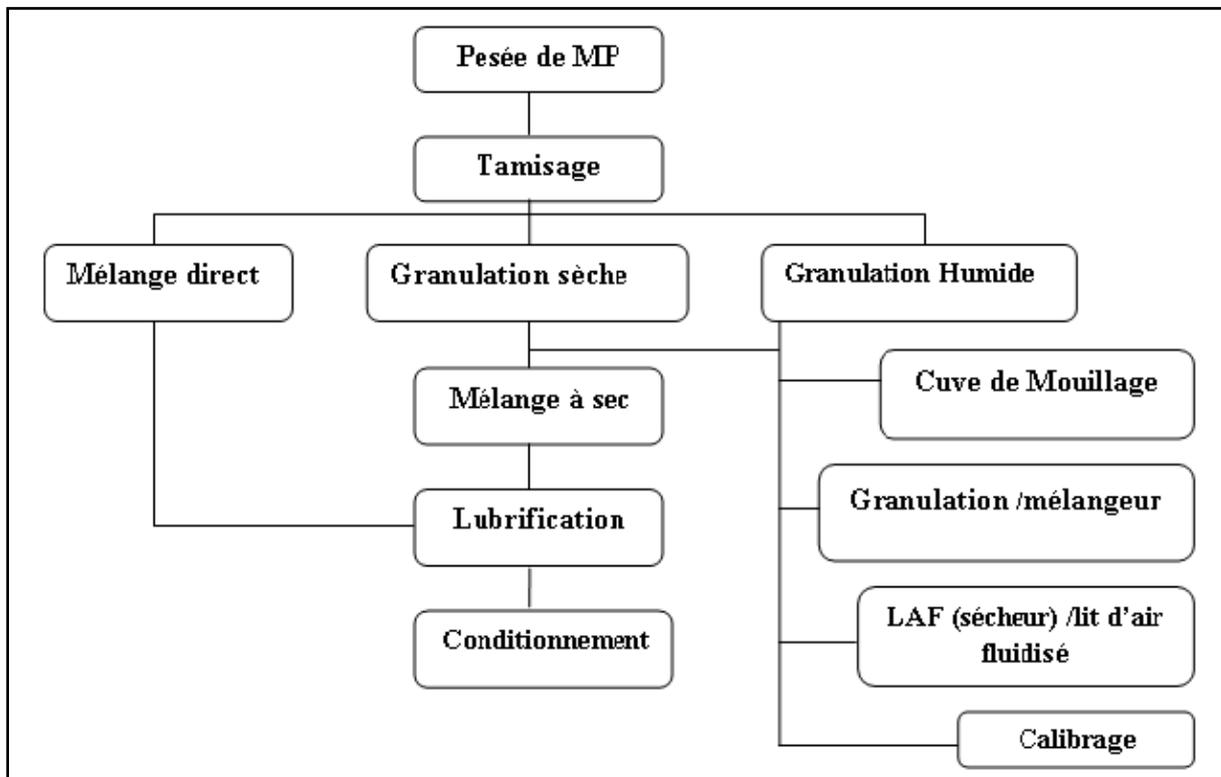


Figure I. 8: Modes et étapes de fabrication d'un médicament forme sachet

1.1.8. Contrôle de qualité (CQ)

1.1.8.1. Définition du CQ

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes :

- Aux exigences du marché

- A la demande du client
- Aux législations en vigueur
- Au cahier des charges de l'entreprise [10].

I.1.8.2. Types de CQ

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, animée par des pharmaciens analystes dans au moins deux départements de base [11].

- *Département des essais physico-chimique.*

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée [12].

- *Département des essais microbiologiques*

C'est des méthodes utilisées pour la détection ou le dénombrement des micro-organismes.

Chapitre II

Procédé de fabrication de PARALGAN[®]

300mg sachet

Chapitre II : Procédé de fabrication de PARALGAN 300 mg sachet

Ce travail a été réalisé au niveau du site de production Cherchell du groupe SAIDAL. Il consiste à suivre le procédé de fabrication de Paralgan 300mg sachet et à réaliser le contrôle de qualité de ce produit.

II.1. Identification du médicament

Le produit choisi pour notre stage est une poudre : une boîte de 12 sachets, C'est un médicament analgésique (anti-douleur) et antipyrétique (anti-fièvre) qui sert à soulager les douleurs d'intensité légère et modérée, portant l'inscription « PARALGAN® 300mg » comme le montre la figure ci-dessous :



Figure II. 1: Etui de PARALGAN300mg sachet

II.1.1. Principe actif de PARALGAN® 300mg sachet

II.1.1.1. Définition

Le principe actif de PARALGAN 300mg sachet est le paracétamol ou acetaminophen : c'est un composé chimique utilisé comme analgésique (anti –douleur) et antipyrétique (anti-fièvre), qui figure parmi les médicaments les plus communs, utilisés et prescrits au monde.

II.1.1.2. Structure chimique

- Formule brute : $C_8H_9NO_2$

- **Masse molaire** : 151.1626 ± 0.00078 (C63.56%, H6%, N9.27%, O21.17%)
- **Nom UICPA** : N-(4hydroxyphényl) acétamide [13].

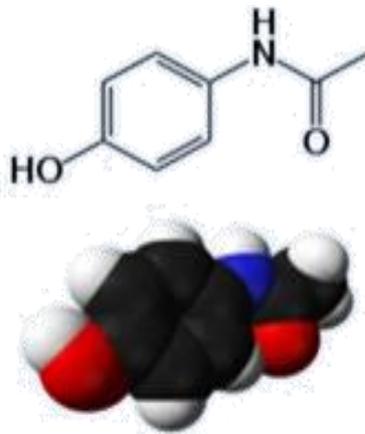


Figure II. 2: Structure chimique de principe actif du paracétamol

II.1.2. Excipients de PARALGAN® 300mg sachet

➤ **Saccharose**

Le saccharose est un glucide composé d'une molécule de glucose associé à une autre molécule de fructose, cette molécule est très utilisée comme excipient pour les médicaments.

➤ **Dioxyde de titane**

Le dioxyde de titane est un agent blanchissant utilisé dans de nombreux produits alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques. Sa formule chimique est TiO₂.

➤ **Benzoate de sodium**

Le benzoate de sodium provient de l'acide benzoate. L'acide est naturellement présent dans les fruits ou dans la fermentation du lait. Le benzoate de sodium est utilisé comme conservateur.

➤ **Povidone k30**

Le POVIDONE est un polymère synthétique, il est utilisé comme liant dans une solution de mouillage de médicament PARALGAN 300mg sachets.

II.1.3. Procédés de fabrication

La fabrication des médicaments comprend toute une série d'opérations de transformations et de conditionnements. La sélection des matières premières est la première étape de la fabrication.

Les matières premières sont choisies en fonction de nombreux critères, y compris leur sécurité pour les humains et pour l'environnement, leur coût, leur compatibilité avec d'autres excipients ainsi que la forme et les caractéristiques de performance du produit fini.

II.1.3.1. Formule de PARALGAN® 300mg sachet

Le pourcentage des différents excipients utilisés pour la fabrication du médicament PARALGAN est donné dans le tableau suivant :

Tableau II. 1: Quantités des matières premières de PARALGAN

Composition	Matière première	Quantités en kg
Principe actif	Paracétamol	30.864
EXCIPIENTS	Saccharose	83.333
	Benzoate de sodium	0.5
	Dioxyde de titane	0.812
	POVIDONEk30 (liant)	3.318
	Arome orange	6.173

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

II.1.3.2. Etapes de fabrication

a. Préparation du mélange à sec

Avant de faire le mélange, on réalise la pesée du principe actif et d'excipients dans la salle de pesée dans laquelle se trouvent des balances de petites et grandes tailles (selon la quantité de matière à peser) et une Hotte, son but est de protéger les produits de l'humidité et la personne qui réalise la pesée. Puis, on passe la matière dans un tamis afin d'obtenir des granulés de taille égale. Ensuite, on maintient le mélange sous agitation pendant 10min.

b. Préparation de la solution de mouillage

La préparation de la solution de mouillage consiste à dissoudre une masse de povidone k30 dans de l'eau distillée. Puis mettre la solution obtenue dans une cuve de mouillage et agiter le mélange après quoi on le laisse reposer pendant 24h.

c. Mouillage

Cette opération consiste à ajouter l'eau purifiée et la solution de mouillage préparée précédemment au mélange à sec qui se trouve dans le mélangeur sous agitation pendant 10min. La solution de mouillage préparée a permis de lier les grains du mélange à sec. C'est pour cette raison qu'on appelle cette méthode : la méthode de granulation par voie humide.

d. Granulation

C'est une opération qui consiste à transformer les grains obtenus de grande taille en une taille inférieure à 1.5 mm.

e. Séchage

Dans cette opération, le mélange est séché pendant 6 heures à une température 50 C° pour se débarrasser partiellement de l'excès d'eau. Par l'utilisation d'un LAF (sècheur), le but de ce séchage est de diminuer le taux d'humidité des grains.

f. Calibrage

Cette opération permet d'avoir des particules de taille inférieure à 1 mm par l'utilisation d'un Calibreur.

g. Conditionnement des sachets

Il se divise en deux classes :

➤ *Conditionnement primaire*

C'est « le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase d'ensachage, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, la poudre est placée dans des sachets en (polyéthylène glycol), qui sont thermo formés (sachet) et thermo-soudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés.

➤ *Conditionnement secondaire*

Consiste à mettre les sachets et la notice dans les étuis avec la vignette, mettre le N° de lot, la date de fabrication et la date de péremption. La figure suivante montre le schéma bloc des opérations de fabrication de Paralgan 300mg sachet.

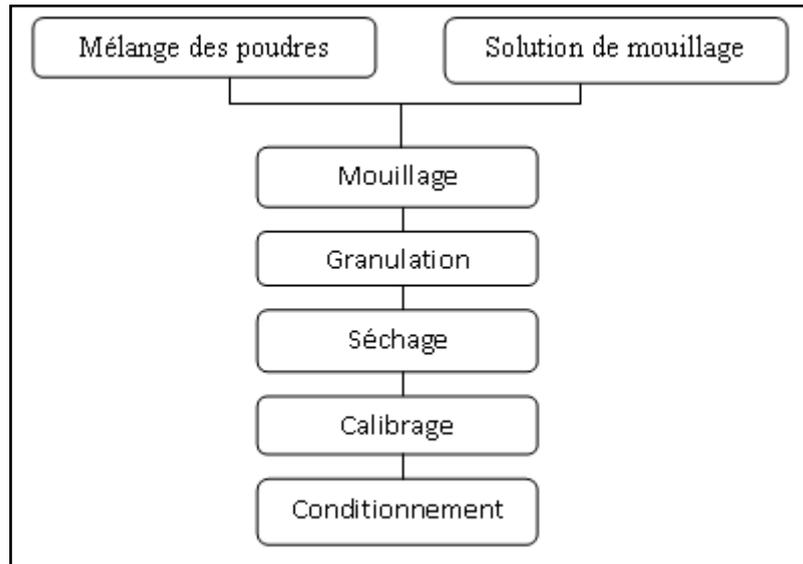


Figure II. 3:Schéma bloc des opérations de fabrication

Chapitre III

Matériel et méthodes d'analyse

Chapitre III : Matériel et méthodes d'analyse

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

III.1. Contrôle physico-chimique

III.1.1. Analyse de matière première (MP)

La matière première subit un nombre important d'analyses avant d'être utilisée dans la fabrication du Paralgan 300 mg. Certaines de ces analyses ressemblent à ceux réalisées au produit et d'autres sont différentes, mais le temps ne nous permettait pas de tout réaliser alors on s'est contenté du contrôle de qualité du produit. Néanmoins, on va citer les principales analyses qui se font aux matières premières et ce sans les détaillées.

III.1.1.1. PA (paracétamol)

Les contrôles effectués au paracétamol sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau III. 1: Tests d'analyse de paracétamol

Matière	Test d'analyse
Paracétamol (PA)	Aspect
	Solubilité
	Point de fusion
	Identification par spectroscopie Infrarouge
	Aspect de la solution
	Substance apparentées (impuretés) par HPLC
	Perte à la dessiccation
	Dosage par titrimétrie

III.1.1.2. Excipients

➤ **Saccharose**

Tableau III. 2: Tests d'analyse de saccharose

Matière	Test d'analyse
Saccharose	Aspect
	Solubilité
	Spectrophotomètre I.R (comparable au spectre de référence)
	Réaction colorée
	Aspect de la solution
	Conductivité
	Pouvoir rotatoire spécifique
	Indice de couleurs
	Dextrines
	Sucres réducteurs
	Sulfites (exprimés en SO ₂)
	Taux de Plomb
Perte à la dessiccation	

➤ **Benzoate de sodium**

Tableau III. 3: Tests d'analyse de benzoate de sodium

Matière	Test d'analyse
Benzoate de sodium	Aspect
	Solubilité
	Aspect da la solution
	Acidité alcalinité composés halogénés
	Détermination du clore ionisé
	Perte à la dessiccation
	Dosage par titrimétrie

➤ **Dioxyde de titane**

Tableau III. 4: Tests d'analyse de dioxyde de titane

Matière	Test d'analyse
Dioxyde de titane	Aspect
	Solubilité
	Aspect de la solution
	Acidité ou alcalinité
	Substances solubles dans l'eau (Antimoine, Arsenic, Baryum)
	Taux de Fer
	Métaux lourds
	Dosage

➤ **Povidone k30 (liant)**

Tableau III. 5: Tests d'analyse de Povidone K30

Matière	Test d'analyse
POVIDONE k30 (Liant)	Aspect
	Solubilité
	Spectrophotométrie I.R
	Réaction avec le diméthylamino-benzaldéhyde
	Réaction avec l'iode 0.05M
	Solubilité dans l'eau
	Aspect de la solution de PROVIDONE k30
	pH
	Viscosité,
	Aldéhydes
	Peroxydes
	Acide formique
	Hydrazine-CCM
	1-Vinylpyrrolodin-2-one (HPLC)
	Teneur en eau
Cendrer sulfuriques	

III.1.2. Analyse de l'eau purifiée

III.1.2.1. Caractère

- ✓ **Aspect** : l'eau à analyser doit être liquide limpide, inodore et incolore.

III.1.2.2. Essai

- ✓ **Conductivité** :

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de laboratoire. L'appareil est préalablement étalonné (chaque semaine) avec une solution de référence de 84 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Les résultats sont donnés en ($\mu\text{S}/\text{cm}$).

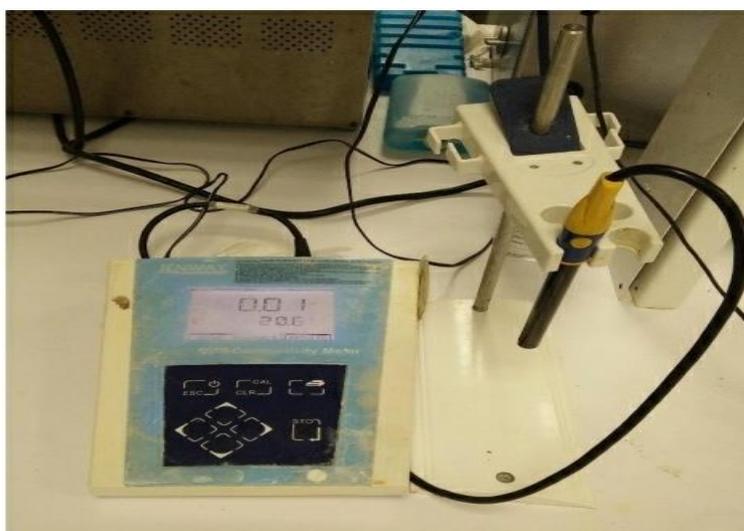


Figure III. 1: Conductimètre

- ✓ **Nitrate** :

Deux solutions sont préparées. Une solution essai et une solution témoin afin d'avoir une comparaison colorimétrique.

- **Solution essai** : un tube à essai contenant 5 ml d'eau analysée avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium et 0.1 ml de solution de diphénylamine, puis goutte à goutte on a rajouté 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.
- **Solution témoin** : contient 4.5 ml d'eau distillée et 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium.

- ✓ **Substances oxydables** :

Un mélange contenant 100 ml d'eau purifiée, 10 ml d'acide sulfurique dilué 0,01 M (H_2SO_4) et 0.1 ml de permanganate de potassium (KMnO_4), est chauffé à

ébullition pendant 5 min. si la solution reste légèrement rose après ébullition, donc elle est conforme et le test est validé.

III.1.3. Produit au cours de fabrication

III.1.3.1. Au cours de séchage

✓ **Humidité**

Le séchage du grain est confirmé par le test d'humidité. Prendre 5 g de la poudre (grains). Mettre cette masse dans le dessiccateur pendant 5 min à une température de 65°C, le résultat sera affichée sur l'appareil suivant :



Figure III. 2: Balance dessiccateur

III.1.3.2. Au cours du conditionnement

a. *Contrôle de conditionnement primaire (ensacheuse)*

✓ **Masse moyenne**

Peser 20 sachets ensemble et chaque sachet séparément, ces analyses se font chaque heure, au début, au milieu et en fin par l'utilisation d'une balance analytique connectée à une imprimante. La masse moyenne est calculée par la formule suivante :

$$M_m = \frac{\sum_{i=1}^{20} M_i}{20} \text{ --- --- --- 01}$$

Avec ;

M_m : masse moyenne (mg)

M_i : masse de chaque sachet (mg)

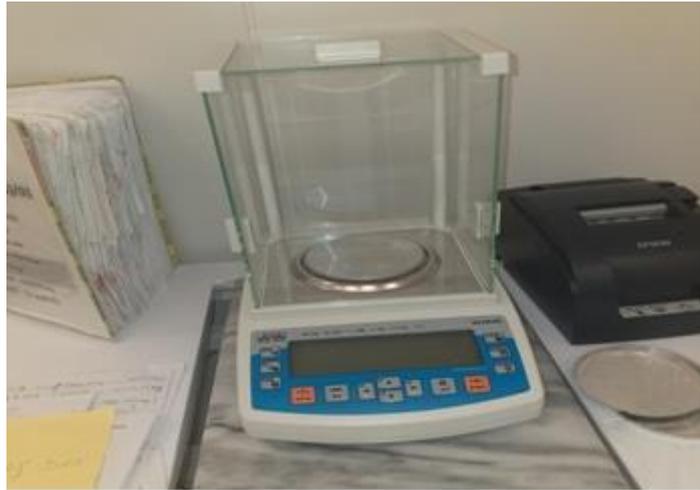


Figure III. 3: Balance analytique avec imprimante

✓ **Test d'étanchéité**

Ce test a pour objectif de contrôler la pénétration de l'air et de l'eau à l'intérieur des sachets.

Ce test consiste à mettre 10 sachets dans la solution bleue de méthylène, cela se fait trois fois (début, milieu, fin) en réglant la pression P à 650atm pendant 10min.

Cas spéciaux dans lesquelles nous faisons le test d'étanchéité :

- Arrêt de travail qui dure plus de 15 minutes
- A chaque changement de bobine de sachet

La figure suivante montre l'appareil utilisé pour faire le test d'étanchéité :



Figure III. 4: Cloche à vide avec pompe

b. Contrôle de conditionnement secondaire

Contrôler l'état général (visuellement) : La boîte (12sachet), la notice, N°de lot, la date de préparation et péremption, la vignette.

III.1.4. Analyse de produit fini

01) Aspect

Observation visuelle du produit fini qui doit être une poudre blanche à sensiblement beige.

02) Masse moyenne du produit fini

Peser individuellement 20 sachets de PARALGAN® 300mg, et déterminer la masse moyenne par la formule (01).

03) Uniformité des préparations uni doses

Nous faisons ce processus pour savoir que tous les sachets de PARALGAN® 300mg sont égaux.

- Enregistrer la masse moyenne précédemment calculée de 20 sachets PARALGAN 300 mg.
- Calculer le X_i par la formule suivante :

$$X_i = \frac{p_i T}{P_{\text{moy}}}$$

Avec :

P_i : la masse de chaque sachet séparé

T : dosage (Titre) de produit fini

P_{moy} =la masse moyenne de produit fini

- Calculer $\overline{X_{\text{moyenne}}}$
- En fin calculer le V_A par la formule suivante :

$$V_A = K. s$$

Avec :

V_A :Variation de masse

$K=2.4$ est une constante

S : écart type

04) Identification

Mesurer l'absorption du principe actif, par un spectrophotomètre UV-VIS

05) Dosage par Spectrophotomètre UV-VIS

- On fait la dilution de la solution témoin et on Mesure son absorbance par spectrophotomètre UV-VIS.
- On dilue la solution à examiner (essai) et on mesure son absorbance par spectrophotomètre UV-VIS

En fin, le dosage(Titre) est calculé par la formule suivante :

$$T = \frac{Ab_E}{Ab_T} \times \frac{d_T}{d_E}$$

Avec :

T : Dosage de produit fini

Ab_E : Absorption de la solution essai

Ab_T :Absorption de la solution témoin

d_T :Distilla de solution témoin

d_E :Distilla de solution essai



Figure III. 5: Spectrophotomètre UV-visible

06) Substance apparenté (impuretés) par HPLC

Solutions à préparer

➤ Phase mobile

Nous ajoutons une quantité de 10ml de méthanol +tétrobutyl ammonium, et on agite bien

➤ Solution standard (témoin)

- Dans une fiole de 500ml, introduire une prise d'essai pesée de 100mg du paracétamol
- Ajouter 10ml de méthanol puis compléter au volume avec de l'eau distillée. Agiter bien
- Prélever 5ml de la solution précédente et compléter à 100ml avec de l'eau distillée.

➤ Solution examiné (essai)

- Peser 20 sachets de PARALGAN® 300mg poudre, leur masse moyenne est de l'ordre de 1218.49mg.
- Introduire l'équivalent de 100mg du paracétamol par la formule suivante :

$$p_{moy} = 1218.49mg \rightarrow 300mg \text{ paracétamol}$$

$$p_e = ??? \rightarrow 100mg \text{ paracétamol}$$

$$\text{Donc ; } p_e = \frac{p_{moy} 100}{300} = 406.163 \text{mg}$$

- Ajouter 10ml de méthanol puis compléter à 100ml avec de l'eau distillée
- Prélever 5ml de la solution précédente et compléter à 100ml avec de l'eau distillée



Figure III. 6:Chromatographie en phase liquide à haute Performance (HPLC)

III.2. Contrôle microbiologique du produit fini

Les contrôles ont pour objectif de garantir la qualité microbiologique des médicaments et l'absence des micro-organismes. Notre test porte sur la recherche des micro-organismes visuellement par microscope optique, à travers trois étapes :

- ***Rechercher le dénombrement des germes aérobie totaux (DGTA) :*** Essai préconisé par la ph- EUR pour déterminer si la qualité microbiologique d'une substance ou d'une préparation est satisfaisante. La quantité des germes aérobie totaux doit être inférieure à 1000 ufc/g
- ***Rechercher le dénombrement des moisissures et levures totaux (DMLT) :*** Ce sont des organismes qui ne vivent pas dans l'oxygène, la quantité doit être inférieure à 100 ufc/g.
- ***Recherche des germes pathogènes :*** Ce sont des germes dangereux qui causent la mort et sont les suivants : Escherichia coli, Salmonelles, Staphylococcus autres, Pseudomonas aeruginosa, tous ces germes doivent être absents

Chapitre IV

Résultats et discussion

Chapitre IV : Résultats des contrôles de qualité

IV.1. Contrôle physico-chimique

IV.1.1. Résultats d'analyse de l'eau purifiée

Tableau IV. 1: Résultats d'analyse de l'eau purifiée

Tests	Résultats	Normes
Aspect	Liquide limpide, inodore et incolore	Liquide limpide, inodore et incolore
Conductivité	4.2 $\mu\text{S}/\text{cm}$	$\leq 4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$
Nitrates	Coloration bleue, moins intense que la coloration de la solution témoin	S'il apparaît une coloration bleue, celle-ci n'est pas plus intense que celle du témoin (≤ 0.2)
Substances oxydables	La solution reste légèrement colorée en rose	La solution reste légèrement colorée en rose

Pour l'aspect :

L'observation visuelle de l'aspect de l'eau purifié, a montré que le liquide est limpide, inodore et incolore. Cela veut dire que notre eau purifiée est propre parce qu'elle garde son aspect intact.

Pour la conductivité :

Les résultats obtenus lors de notre étude montrent que les valeurs de la conductivité sont inférieures à la valeur maximale recommandée ($\leq 4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$) par la pharmacopée européenne, ce qui indique la pureté de notre eau.

Pour les nitrates :

La coloration bleue constatée dans la solution témoin n'est pas plus intense que celle du témoin, alors le test est conforme.

Pour les substances oxydables :

La couleur rose légère observable, signifie que le test des substances oxydables est conforme selon la pharmacopée Européenne. La couleur est obtenue pendant toute la période des prélèvements, cela signifie le bon travail de la station de purification qui assure l'absence quasi-totale des substances oxydables.

IV.1.2. Produit au cours de fabrication

➤ **Au cours de séchage**

Tableau IV. 2: Résultats du PARALGAN 300mg au cours de séchage

Test	Lecture	Normes	Résultat
Humidité	0.46%	<0.5%	Conforme

Si la valeur du taux d'humidité est dans la norme **<0.5%**, le séchage doit être arrêté pour poursuivre l'étape de calibrage.

➤ **Au cours du conditionnement (primaire, secondaire)**

Tableau IV. 3: Résultats de l'étanchéité de sachet de PARALGAN 300mg

Conditionnement Primaire	Paramètre	Norme	Début de conditionnement	Milieu de Conditionnement	Fin de Conditionnement	Chaque changement de bobine
	Etanchéité sur 10 sachets	9/10 à 10/10	Conforme 10/10	Conforme 10/10	Conforme 10/10	Conforme 10/10
Conditionnement Secondaire	Contrôle de conditionnement secondaire est conforme visuellement					

Pour le conditionnement primaire, les résultats d'Etanchéité sont conformes à la norme 9 /10 à10/10.

Pour le conditionnement secondaire, les résultats sont conformes visuellement.

➤ *Masse moyenne (au début, au milieu et fin)*

Tableau IV. 4: Résultats du masse moyenne (au début, au milieu et fin)

Sachets	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	M _m
m (mg), début	1242.2	1197.7	1224.2	1206.1	1222.6	1221.4	1216.7	1167.4	1244.5	1184.5	1209.2	1205.5	1179.1	1235.5	1224	1207	1169.2	1233.9	1240.9	1182.3	1210.71
m (mg), milieu	1196.7	1250.5	1195.4	1173.8	1160	1218.3	1220.9	1177	1194.6	1186.2	1182.4	1185.3	1159	1211.7	1190.4	1211.3	1197.1	1191.2	1193	1195.8	1159
m (mg), fin	1186.5	1247.4	1202	1216.5	1218.2	1202.9	1205.9	1198	1239.5	1211.2	1167.8	1217.6	1230.9	1233.7	1338	1195.2	1233.6	1224	1205.8	1189.3	1167.8

Et on compare les résultats obtenus de la masse moyenne au début, en milieu et à la fin du conditionnement avec la norme qui est [1154.25-1275.75] mg. Toutes les valeurs des masses moyennes se situent dans l'intervalle de la norme, donc le produit est conforme.

IV.1.3. Résultats des tests de produit fini :

01) Aspect et dosage :

Tableau IV. 5: Résultats de l'aspect et du dosage du produit fini

Test	Lecture	Norme	Résultats
Aspect	Poudre blanche sensiblement beige	Poudre blanche sensiblement beige	Conforme
Dosage	99.54	90% à 110%	Conforme

Pour l'aspect, les poudres de PARALGAN sachets sont de couleur blanche à sensiblement beige. Un résultat qui est conforme aux normes.

Les résultats de dosage sont également conformes à la norme

02) Masse moyenne du produit fini :

La masse moyenne est : $M_m=1218.49\text{mg}$

On a trouvé une valeur de **1218.49mg** qui est dans la norme [1123.875mg-1306.125mg] ce qui veut dire que notre produit est conforme.

03) Identification

L'absorbance du principe actif est égale : $A=210\text{nm}$

On a trouvé une valeur de 210nm (maximum d'absorption à 244nm) ce qui signifie qu'il s'agit bien du paracétamol

04) Uniformité des préparations uni doses par UV-VIS

$V_A=4.38$

On a trouvé une valeur de 4.38 qui ne dépasse pas la norme $V_A=4.38$ ce qui confirme la conformité du produit.

05) Substance apparenté (impuretés) par HPLC :

Résultats de HPLC de produit fini

Tableau IV. 6: Résultats de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) du produit fini

Paramètre	Normes	Résultats
Substance apparentée par HPLC : 4-aminophénol	Dans le chromatogramme : La surface du pic correspondant au 4-aminophénol n'est pas plus importante que la surface du pic obtenu avec la solution témoin < 0.1%	0.022%
4'-chloroacétanilide	La surface du pic correspondant au 4'-chloroacétanilide n'est pas plus importante que la surface du pic principal dans la solution témoin < 10 ppm	00%

Toute autre impureté	Aucune autre impureté ne présente une surface plus importante que celle du pic principal obtenu avec la solution Essai<0.25%	0.18%
----------------------	---	-------

D'après ces résultats, on constate que le produit fini ne présente aucune anomalie (produit conforme).

IV.2. Contrôle microbiologique

Tableau IV. 7: Résultats d'analyse microbiologique

Tests	Normes	Résultats
DGTA	≤1000	05
DMLT	≤100	00
Les germes pathogènes	Absence	Absence

A partir de ces résultats, il est clair que le médicament produit ne contient aucun germe pathogène dangereux. Les résultats de DGTA ainsi que ceux de DLMT sont bien conformes à la norme de la pharmacopée européenne.

Conclusion

Conclusion

Ce travail rentre dans le cadre de mon projet de fin d'étude pour l'obtention du diplôme licence Professionnalisant en Génie chimique. Le séjour que j'ai passé au sein de l'unité **SAIDAL- CHERCHELL** 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 contrôle de qualité du médicament **PARALGAN® 300 mg**, notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, et appareillage de laboratoire. J'ai pu mettre en pratique mes connaissances théoriques acquises durant ma formation.

Le rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, 'comment fabriquer un médicament **PARALGAN® 300 mg** et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité ?

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de **PARALGAN® 300mg sachet**, d'acquérir des idées sur le contrôle de qualité de médicament et le renforcement de nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

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

L'ensemble des analyses et divers contrôle effectués ont révélé la conformité du **PARALGAN® 300mg**, un médicament générique sous forme sachet qui répond à toutes les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit.

Référence

- [1].**N. HAMADOU, A.MOKHNACHE**, « évaluation microbiologique (bioévaluation) et physicochimique dans l'industrie pharmaceutique, (2017) »
- [2].**Ounissi**, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen. Mémoire du Master.2014. pp16-21
- [3].**M.BERROUAG, H.GANDI**, "Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide folique", Mémoire de Master, Université M.BOUGARA-Boumerdes, (2017)
- [4].**A.OUNISSI**, "Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments d'entreprise SAIDAL", Mémoire de Master en Pharmacie Industrielle, Université Abou bekr BELKAID-Tlemcen, (2014)
- [5].<https://www.saidalgroup.dz/fr/note-groupe/historique>
- [6].<http://www.gazettelabo.info./archives/prives/2008/18SAIDAL.htm> mars 2008 N°18
- [7].**VANDAMME, RIVAL, PABST, HEITZ**, "Initiation à la connaissance du médicament", Lavoisier, (2010)
- [8].**S.MERSELLAB, H.ANGOUD**, « contrôle physico-chimique, microbiologique, et toxicologique d'une solution injectable clofenal 75mg/3ml,(2015)
- [9].**AGNES RESSAIGNE**, "Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/réponses pour percer les secrets du résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement ", (2004).
- [10]."**OPERATION DE GRANULATION**", formation en interne, groupe industriel SAIDAL Nov. /2015 (document SAIDAL)
- [11].**Z.Orphee**. "Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry». thèse de doctorat. s.l. Université de Ghinia, 2008. pp. 44-54
- [12].**S.ATOUI, I. MIDOUNA**, "Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique", Mémoire de Master, Université A.Mira Bejaia

[13]. Carlin, A., Debrauwer, L., Desprairies, M., Gros, V, Josèphe, M., Patrick, E., & Pierre, F. (2010). La chimie et l'alimentation. Paris : EDP Sciences et L'Actualité Chimique

Résumé

Le travail porte sur la fabrication et contrôle de qualité du PARALGAN® 300mg, médicament antalgique sous forme sèche (sachet), qui a été produit au niveau de l'unité BIOTIC production de SAIDAL-CHERCHELL. La qualité physico-chimique et microbiologique du produit pharmaceutique confirme la conformité du produit finaux normes de la Pharmacopée Européenne 2014.

Mots clé : médicament, paralgan 300mg, contrôle qualité.

Abstract

The work focuses on the manufacture and quality control of PARALGAN® 300mg, an analgesic drug in dry form (sachet), which was produced at the BIOTIC production unit of SAIDAL-CHERCHELL. The physic-chemical and microbiological quality of the pharmaceutical product is confirmed the conformity of the finished product with the standards of the European Pharmacopoeia 2014.

Keywords: medication, paralgan 300mg, quality control.

المخلص

يركز العمل على تصنيع ومراقبة جودة برالقان 300 ملغ، وهو دواء مسكن في شكل جاف (كيس)، والذي تم إنتاجه في وحدة إنتاج بيوتيك في سيدال-شرشال. تؤكد الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية للمنتج الصيدلاني توافق المنتج النهائي مع معايير دستور الأدوية الأوروبي 2014.

الكلمات المفتاحية: الدواء ، برالقان 300ملغ ، مراقبة الجودة