

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université A. M. OULHADJ - Bouira  
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées  
Département de Génie des Procédés



# Mémoire

Présenté par

**MADANI Somia Daouia**

**AOUADJ Hanine**

Pour l'obtention du diplôme de

# MASTER

Filière: Génie des Procédés

Spécialité : Génie Chimique

Suivi de fabrication et contrôle de qualité physico-chimique du PARALGAN 500mg

Soutenu le 30 /06 / 2022

Devant le jury:

Mr HAMADACHE	Abedrezak	MCA	UAMOB	Examineur
M <sup>me</sup> GHEBRID	Nassima	MCB	UAMOB	Examinatrice
EL HANAFI	Nawel	MCB	UAMOB	Encadrante

Année Universitaire : 2021/2022

## Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** qui nous Aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues Années d'étude. Nous souhaitons adresser nos remerciements Les plus sincères aux personnes qui nous apporté leur aide et qui Ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la Réussite de cette formidable année universitaire.

Ce travail ne Serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de madame **ELHANAFI Nawal**, on les remercie pour la qualité de L'encadrement exceptionnel, pour la patience et la disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier notre chef de département Mme **D. HADIOUCHE** ainsi que le directeur de site de production ; SAIDAL, Mr **M.A. TALBI** d'avoir accepté de nous accueillir au sein de son entreprise.

Nos vifs remerciements vont également à Mr A. El GUERRI, Mme SAMIA toute l'équipe du service de Production et le personnel du laboratoire de Contrôle de Qualité.

## D é d i c a c e

‘‘**A ma chère mère**, tu m’as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Rien au monde n’égale les efforts consentis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, Que dieu te préserve et te procure santé et longue vie.

**A mon père** l’épaule solide, l’œil attentif et la personne digne à mon estime et de mon respect. Ton affection et ton soutien m’ont été d’un grand secours au long de ma vie.

A mes adorables sœurs **Khadîdja** et **Sabrina**, et mes chers frères Khalil, hamza et Saïd je ne pourrais jamais exprimer l’attachement et l’affection que j’ai pour vous. Aucun mot ne pourrait exprimer la gratitude et l’amour que je vous porte.

**A mes grands-mères, mes oncles et mes tantes et mes cousins et toute la famille.**  
Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

Ma sœur et ma collègue de travail **Hanine**

A mes chers amis, **Zineb, Khawla, Asma, Ahlem(s)**, je vous remercie pour les moments inoubliables que nous avons partagés ensemble. Votre précieuse collaboration et votre soutien amical m’ont été source d’inspiration et d’encouragement, j’espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement. A vous tous, je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect de toute ma gratitude...’’

## D é d i c a c e

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

Ce modeste travail comme un geste de gratitude :

A mes très chers parents

**A Ma mère**, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore...

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

**A Ma très chère sœur Amira**, pour son soutien et sa générosité.

A Mes grands-mères, mes oncles et mes tantes, Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

**A Mes cousines et mes cousins**, Hana, Hala, Sabra, Hind,

Hasna, belkaisse.

A ma chère sœur avant d'être binôme **SOUMIA**, qui m'ont toujours aidé et accompagné, et A toute sa famille

A ceux que j'ai eu la chance de connaître dans les meilleurs moments de ma vie,

A Mes amies les plus fidèles et spécialement, **Zineb, Asma, khawla.**

A tous que j'aime.

LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES SCHEMAS	
LISTE DES ABREVIATIONS	
RESUME	

## Sommaire

INTRODUCTION GENERAL	02
<b>Chapitre I : Généralité sur les médicaments</b>	
I. Introduction	05
I.1.1. Définitions des médicaments	05
I.1.2. Origines des médicaments	05
I.1.3. Composition des médicaments	06
I.1.3.1. Le Principe actif	07
I.1.3.2. Les Excipients	07
I.1.3.3 Conditionnements	07
A. Conditionnements primaires	07
B. Conditionnements secondaires	07
I.1.4. Types des médicaments :	08
I.1.4.1. Médicament princeps	08
I.1.4.2.Médicament générique	08
I.1.5. Les formes galéniques des médicaments	08
I.1.5.1.Les formes solides (sèches)	08
A. Poudre orale	08
B. Formes obtenues par répartitions des poudres dans des enveloppes	08
C. Les sachets	08
D. Les gélules ou capsules dures	09
E. Comprimés (CP)	09
I.1.5.2 Les formes liquides	10
a. Sirops	10
b. Liquides pour admission orale	10
c. Ampoules buvables	11
I.1.5.3 Formes semi-solides	11

a. Pommade	11
b. Crèmes	11
c. Gels	11
I.1.6. Les Familles des médicaments	11
I.1.6.1. Les antalgiques (ou analgésiques)	12
I.1.6.2. Les antipyrétiques	12
I.1.6.3. Les anti-inflammatoires	13
I.1.6.4. Les antibiotiques	13
a. Les pénicillines	14
b. LES non-pénicillines	14
I.1.6.5. Les antiparasitaires	14
I.1.6.6. Les antiseptiques et désinfectants	15
I.2. Présentation du PARALGAN 500 mg	15
I.2.1. Définition de médicament PARALGAN 500 mg	15
I.2.2. Les données cliniques du PARALGAN 500 mg.	16
I.2.3. Composition du PARALGAN 500 mg	16
I.2.3.1. Principe actif	16
a. Définition de paracétamol	17
b. Caractères du paracétamol	17
I.2.3.2. Les excipients du PARALGAN 500 mg :	18
A. Les excipients	18
a. Carboxyméthyl amidon sodique	18
b. Amidon de maïs	18
c. Povidone (P.V.P k 30): (C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO) <sub>n</sub>	18
d. Stéarate de magnésium : (C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	19
e. Talc	19
f. Eau purifiée	19
B. Les rôles des excipients :	20
I.2.4. Fabrication	21
I.2.4.1. But de fabrication	21
I.2.4.2. Précautions	21
I.2.4.3. Matériels de fabrication	21

I.2.4.4. Les étapes de fabrication	21
A. salle de pesée	21
B. Préparation de Glatt	22
❖ Préparation de solution mouillage	22
❖ Tamisage des M.P	22
C. Mélange des poudres	22
D. Mouillage et granulation	22
E. Séchage	23
F. Calibrage	23
G. Compression	23
❖ Alimentation remplissage	24
❖ Arasage	24
❖ Compression	24
❖ Ejection	24
H. tests sur les comprimés	25
I. Conditionnement	25
❖ Conditionnement primaire	25
❖ Conditionnement secondaire	25
J. Tests sur le produit fini	26
Conclusion	26

## **Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL**

II. PRESENTATION GENERALE DU GROUPE SAIDAL	28
II.1. Historique du groupe SAIDAL	28
II.2. Organigramme du groupe SAIDAL	29
II.3. Filiales du groupe « SAIDAL »	30
II.3.1. Les entités de groupe SAIDAL	31
A. Les ateliers de production	31
B. Les laboratoires de contrôle	31
II.4. PRESENTATION DE LA FILIALE PHARMAL de Dar El-Beida	31
II.4.1. Situation géographique de l'unité PHARMAL de Dar El-Beida	31
II.4.2 Historique et activité de l'unité PHARMAL DE DAR EL-Beida	32

II.5. Infrastructure de l'unité PHARMAL De Dar El-Beida	33
A. Les zones de stockages	33
B. Zone de production	33
C. Une zone contrôle de qualité	34
D. Les zones annexes	34
II.6. Démarche de production de PHARMAL	35
II.7. Capacité et volume de produit de l'unité PHARMAL DAR EL BAIDA.	36

### **Chapitre III**

III. Introduction	38
III.1. Matières premières utilisé pour la fabrication du PARALGAN 500 mg	38
III. 2. Contrôle physico-chimique du produit semi finit	38
A. Contrôle des grains	38
➤ TEST : contrôler la conformité du grain par dosage	38
B. Contrôle du comprimé	40
➤ TEST 01 : Contrôler l'uniformité de masse	40
➤ TEST 02 : Test de friabilité du PARALGAN 500 mg	40
➤ TEST 03 : Test de désagrégation du PARALGAN	41
➤ TEST 04 : la dureté	42
➤ TEST 05 : Taux d'humidité	43
➤ TEST 06 : Test de sécabilité	43
III.3. Contrôle physico-chimique du produit finit	44
➤ TEST 01 : Contrôler l'uniformité de masse	44
➤ TEST 02 : Test de friabilité du PARALGAN 500 mg	44
➤ TEST 03 : Test de désagrégation du PARALGAN	44
➤ TEST 04 : Test de dissolution	44
➤ TEST 05 : l'Identification	46
✓ Dosage	46
✓ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	47
✓ Point de fusion	48
✓ Réaction chimique	48

Conclusion	49
------------	----

## **Chapitre IV**

IV. Introduction	51
------------------	----

IV.1. Contrôle physico-chimique	51
---------------------------------	----

IV.1.1. Contrôle du produit semi fini	51
---------------------------------------	----

A. Contrôle des grains (dosage de principe actif)	51
---	----

B. Résultats de Contrôle du produit semi fini (comprimé)	52
--	----

➤ Uniformité de masse	52
-----------------------	----

➤ Friabilité	53
--------------	----

➤ Temps de désagrégation	53
--------------------------	----

➤ Dureté	54
----------	----

➤ Le taux d'humidité :	54
------------------------	----

➤ Sécabilité	55
--------------	----

C. Résultats de Contrôle du produit fini	55
--	----

➤ L'uniformité de masse	55
-------------------------	----

➤ Friabilité	56
--------------	----

➤ Test de désagrégation	56
-------------------------	----

➤ Test de dissolution	56
-----------------------	----

➤ L'identification	57
--------------------	----

❖ Dosage	58
----------	----

❖ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	59
---	----

❖ Point de fusion	60
-------------------	----

❖ Réaction chimique	60
---------------------	----

Conclusion	61
------------	----

<b>CONCLUSION GENERAL</b>	63
---------------------------	----

<b>Références</b>	65
-------------------	----

<b>Annexes</b>	
----------------	--

# **Listes des figures**

**Listes des figures :**

**Pages**

**Chapitre I :**

<b>Figure I.1 :</b> Médicament forme sachet	09
<b>Figure I.2 :</b> médicament forme capsules	09
<b>Figure I.3 :</b> Comprimé de paracétamol	10
<b>Figure I.4 :</b> Médicament forme liquide sirops	10
<b>Figure I.5 :</b> Médicament forme Liquides pour admission orale	10
<b>Figure I.6 :</b> médicament forme-Ampoules buvables	11
<b>Figure I.7 :</b> Médicament forme Pommade	11
<b>Figure I.8 :</b> médicament du Famille antalgiques (doliprane 1000 mg).	12
<b>Figure I.9 :</b> Médicament du Famille antipyrétiques (aspirine	13
<b>Figure I.10 :</b> Médicament du Famille anti-Inflammatoires(HISTAGAN)	13
<b>Figure I.11 :</b> Médicament du Famille pénicillines (CLAMOXYL)	14
<b>Figure I.12 :</b> Médicament du Famille non-pénicillines (TETRACYCLINE)	14
<b>Figure I.13 :</b> Médicament de la famille antiparasitaire (NIVAQUINE)	14
<b>Figure I.14 :</b> Médicament de la famille antiseptique et désinfectante (EAU OXYGENEE).	15
<b>Figure I.15 :</b> PARALGAN 500 mg.	15
<b>Figure I.16 :</b> Structure chimique du paracétamol	17
<b>Figure I.17 :</b> Paracétamol.	18
<b>Figure I.18 :</b> Mélangeur de GLATT.	22
<b>Figure I.19 :</b> la busse de granulation	23
<b>Figure I.20 :</b> Différentes phases de la compression sur machine alternative	24
<b>Figure I.21 :</b> Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative	24
<b>Figure I.22 :</b> Schéma de conditionnement	26

## **Chapitre II :**

<i>Figure II.1 : Logo du groupe industriel SAIDAL.</i>	28
<i>Figure II.2 : La carte topographique de l'entreprise PHARMAL.</i>	32
<i>Figure II.3 : Démarche de production adoptée au niveau de l'unité PHARMAL-DAR EL BEIDA.</i>	35

## **Chapitre III :**

<i>Figure III.1 : Spectrophotomètre UV visible</i>	39
<i>Figure III.2. Friabilimètre</i>	41
<i>Figure III.3 : Testeurs de désagrégation</i>	42
<i>Figure III.4 :D'uromètre.</i>	42
<i>Figure III.5 : Dessiccateur.</i>	43
<i>Figure III.6. Dissolutest</i>	45
<i>Figure III.7 : Infrarouge IR moyen</i>	47
<i>Figure III.8 : Fusiomètre</i>	48

## **Chapitre IV :**

<i>Figure IV.1. Spectre infrarouge du paracétamol</i>	59
<i>Figure IV.2. Identification du paracétamol par réaction de coloration : Résidu avant réaction coloration (A), Résidu après réaction de coloration(B).</i>	60

# **Liste des tableaux**

<i>Liste des tableaux :</i>	<i>Pages</i>
<b><i>Chapitre I :</i></b>	
<i>Tableau I.1 : Les origines des médicaments.</i>	06
<i>Tableau I.2 : les rôles des excipients du PARALGAN 500 mg</i>	20
<b><i>Chapitre II :</i></b>	
<i>Tableaux II.1: HISTORIQUE DE SAIDAL (1969-2014).</i>	28
<i>Tableaux II.2 Capacité et volume de produit.</i>	36
<b><i>Chapitre III :</i></b>	
<i>Tableau III. 1 : Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN</i>	38
<i>Tableau III.2 : Matériels et réactifs utilisés pour le contrôle de la conformité de principe actif.</i>	39
<i>Tableau III. 3 : Matériels et réactifs utilisés pour contrôler l'uniformité de masse.</i>	40
<i>Tableau III.4 : Matériels et réactifs utilisés pour test de friabilité</i>	41
<i>Tableau III.5 : Matériel et réactifs utilisé dans le test de désagrégation.</i>	41
<i>Tableau III.6 : Matériels et réactifs utilisés pour test de sécabilité.</i>	43
<i>Tableau III- 7 : Matériels et réactifs utilisés pour test de dissolution.</i>	45
<i>Tableau III.8 : Matériels et réactifs utilisé pour le dosage.</i>	46
<b><i>Chapitre IV :</i></b>	
<i>Tableau IV.1 : L'absorbance des grains en UV</i>	51
<i>Tableau IV.2 : La masse de 20 comprimés.</i>	52
<i>Tableau IV.3. Résultats de friabilité.</i>	53

<i>Tableau IV.4.résultat de délitement</i>	54
<i>Tableau IV.5.résultats de la dureté</i>	54
<i>Tableau IV.6.Taux d'humidité moyen.</i>	54
<i>Tableau IV.7. la masse de 20 comprimés.</i>	55
<i>Tableau IV.8.résultats de friabilité</i>	56
<i>Tableau IV.9.résultats de désagrégation</i>	56
<i>Tableau IV.10. : Les résultats du test de dissolution des comprimés de PARALGAN 500mg</i>	57
<i>Tableau IV.11.résultats de l'absorbance.</i>	57
<i>Tableau IV.12. résultats de variation de masse</i>	58
<i>Tableau IV.13 : les résultats des tests appliquer sur le PARALGAN 500mg</i>	61

# **Liste des organigrammes**

<b><i>Chapitre II :</i></b>	<b><i>Pages</i></b>
<b><i>Organigramme II. 1: Organigramme du groupe saidal.</i></b>	29
<b><i>Organigramm II. 2 : Les filiales du groupe SAIDAL</i></b>	30

# *Liste des abréviations*

Abréviation	Signification
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché.
<b>OMS</b>	l'Organisation Mondiale de la Santé
<b>PA</b>	principe actif
<b>CP</b>	Comprimés
<b>DCI</b>	La dénomination commune internationale
<b>°C</b>	Température en Degré Celsius
<b>P.V.P</b>	Povidone
<b>Mg</b>	Le milligram.
<b>ml</b>	Le Millilitre
<b>SPA</b>	société par action
<b>PCA</b>	Création de la pharmacie centrale algérienne
<b>SNIC</b>	société national des industries chimiques
<b>EPE</b>	entreprise publique économique
<b>(PCH).</b>	la pharmacie centrale des hôpitaux
<b>MP</b>	matières premières
<b>AC</b>	articles de conditionnement
<b>CIP</b>	Contrôle In-process
<b>LCQ</b>	Laboratoire Contrôle qualité
<b>NaOH</b>	hydroxyde de sodium
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	dihydrogénophosphate de potassium
<b>VA</b>	variation de masse
<b>IR</b>	Infrarouge
<b>ABS</b>	Absorbance
<b>DO</b>	Densité optique

<b>Pe</b>	Prise d'essai de l'échantillon
<b>KP</b>	Le kilogramme force
<b>Mm</b>	Le Millimètre.
<b>Nm</b>	Le nanomètre.

## ***Résumé :***

L'objectif de ce travail est de présenter dans un premier temps une étude complète sur la fabrication et le contrôle physico-chimique d'un médicament générique PARALGAN 500mg produit par le groupe Algérien pharmaceutique SAIDAL Unité -dar el Beida. Cette étude porte sur la connaissance des différentes étapes de fabrication de ce médicament qui se termine par l'obtention d'un produit pharmaceutique conforme aux normes internationales et sur le suivi de différentes techniques de contrôle des méthodes de dosage, précisément les techniques appliquées à la validation du PARALGAN.

**Mots clés :** PARALGAN ; contrôle ; validation ; principe actif.

## **ABSTRACT**

The objective of this work is to present as a first step a complete study on the manufacture and physico-chemical quality control of a generic drug PARALGAN produced by the Algerian pharmaceutical group SAIDAL Unite -Dar El Beida. This study focuses on the knowledge of the various stages of manufacture of this drug which ends with the obtaining of a pharmaceutical product in conformity with international standards and on the follow-up of different control techniques of the methods of dosage, precisely the techniques applied to the validation of PARALGAN.

**Key Word:** PARALGAN; control; validation; active ingredient.

# ***INTRODUCTION GENERAL***

L'industrie pharmaceutique constitue une partie importante des systèmes de santé à l'échelle mondiale. Elle comprend de nombreux services et entreprises qui découvrent, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments pour la santé humaine et animale [1].

Il s'agit de l'une des principales industries économiques dans le monde.

L'activité de l'industrie pharmaceutique est menée par des entreprises pharmaceutiques et biotechnologie et demeure un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale [2].

Toutefois le produit pharmaceutique doit garantir sa compétitivité au sein d'un marché en pleine expansion, sur lequel il ne peut être placé qu'après avoir obtenu l'autorisation des autorités sanitaires.

Le médicament est un produit industriel particulier à cause de la réglementation qui régit sa conception, sa fabrication, sa conservation, sa distribution et sa livraison. 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 nos connaissances théoriques acquises au cours de notre formation avec le milieu industriel, nous avons effectué un stage pratique au sein de l'unité SAIDAL- DAR EL BAIDA. Ce travail vise à suivre le processus de fabrication et le contrôle physico-chimique du médicament PARALGAN ®500 UI/CP, antalgique, générique de la famille de paracétamol.

La structure du présent mémoire se présente comme suit :

### ➤ **Le chapitre 1**

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

### ➤ **Le chapitre 2**

Consacré à la présentation générale du groupe SAIDAL 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 3** : ce chapitre est consacré au matériels et méthodes utilisés pour effectuer la fabrication et le contrôle de qualité du produit fini et semi-fini de PARALGAN 500 mg.

➤ **Le chapitre 4** : Concerne notre étude expérimentale, qui va résumer les expériences effectuées au niveau du groupe SAIDAL et les résultats obtenus.

Et nous terminerons ce travail par une conclusion générale.

# *Chapitre I*

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

## Introduction

L'individu a été exposé à plusieurs maladies dans sa vie, en raison desquelles il peut être incapable de pratiquer son activité normale, et pour que son corps dépasse le stade de la maladie, l'homme a, au fil du temps, découvert des substances naturelles et artificielles appelées médicaments qui aident dans son traitement.

### I.1.1. Définitions des médicaments

Le médicament possède une définition très précise commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne ; elle est donc primordiale car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, notamment en termes de réglementation et d'autorisation de Mise sur le marché, formalisé par le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme suit : « on entend par curatives ou médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés 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 [04].

### I.1.2. Origines des médicaments

Les molécules utilisées en thérapeutique sont issues soit de la synthèse chimique ou biochimique soit de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes vivants, éventuellement suivie d'une hémisynthèse, ainsi que de substances minérales naturelles. Les origines des médicaments sont regroupées dans le tableau I.1:

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

**Tableau I.1 : Les origines des médicaments [05]**

	<b>Origine</b>	<b>Définition</b>	<b>Exemples</b>
<b>naturel</b>	Origine végétal	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	Argile – Bicarbonate de sodium – sulfate de magnésium – calcium – fer
<b>Synthétique héli-synthétique</b>	Origine synthétique Héli-synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécule complexe obtenue par des méthodes de synthèse de chimie organique	Acide acétylsalicylique
<b>Microbiologique</b>	Origine Biotechnologique	Biogénétique : on utilise 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.1.3. Composition des médicaments

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

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

**I.1.3.1. Le Principe actif :** C'est une substance 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 [06].

- ✓ Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien Définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- ✓ Les substances extraites à partir des produits naturels végétaux, minéral, biologique [07].

**1.1.3.2. Les Excipients :** 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.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories :

- 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 [08].

**I.1.3.3 Conditionnements :** Destiné contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur. Il en existe deux types.

**A. Conditionnements primaires :** C'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est –à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.

**B. Conditionnements secondaires :** Il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade [06].

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

## 1.1.4. Types des médicaments :

Les médicaments sont classés en médicament princeps et générique :

**1.1.4.1.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 quelque sorte du médicament "original", il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui la dépose l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif) [09].

**1.1.4.2.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 [09].

**1.1.5. 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 formes.

**1.1.5.1.Les formes solides (sèches)** : Elles constituent 55 % des médicaments ou la conservation du principe actif est la meilleure Possible dans les produits secs [09]. On distingue à suivant :

- A. **Poudre orale** : ce sont des préparations constitués de particule 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. **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.
- C. **Les sachets** : petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferment une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie [10].

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.1 : Médicament forme sachet [11].*

D. **Les gélules ou capsules dures** : Constituées 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, la capsule peut être vidée dans la nourriture. Il est possible de rendre les capsules d'estomac résistantes ou modifiées [10].



*Figure I2 : médicament forme capsules [12].*

E. **Comprimés (CP)** : Formes pharmaceutiques 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, facilité de conservation, capacité à fabriquer de nombreuses variétés [10].

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.3 : Comprimé de paracétamol [35].*

**1.1.5.2 Les formes liquides :** Représentent environ 12 % des médicaments, elles ont une action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif [13].

- a) 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 [13].



*Figure I.4 : Médicament forme liquide sirops [14].*

- b) 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].



*Figure I.5 : Médicament forme Liquides pour admission orale [15].*

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

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



*Figure I.6 : médicament forme-Ampoules buvables [16].*

## I.1.5.3 Formes semi-solides

- a. **Pommade** : Ce sont des préparations composées d'un excipient monophasé hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides, leur consistance est semi-solide [17].



*Figure I.7 : Médicament forme Pommade [18].*

- b. **Crèmes** : ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide [17].
- c. **Gels** : ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse [17].

**I.1.6. Les Familles des médicaments** : Tous les médicaments n'agissent pas de la même manière, et ils ne traitent pas toutes les mêmes maladies. C'est pour cela qu'ils appartiennent à des familles de médicaments ou classes thérapeutiques [19].

**I.1.6.1. Les antalgiques (ou analgésiques)** : un analgésique (ou antalgique) est un médicament qui supprime ou diminue la douleur. Ils sont le plus souvent indiqués pour les

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

maux de tête, les douleurs dentaires et les états fébriles [19]. Les analgésiques les plus courants délivrés sans le paracétamol et l'ibuprofène. Ordonnance sont l'aspirine, les antalgiques sont divisés en trois classes définies par l'OMS, en fonction de leur puissance

- a. Les antalgiques de niveau I pour les douleurs légères à modérées : aspirine, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène ;
- b. Les antalgiques de niveau II, pour les douleurs modérées, sévères, qui ne sont pas soulagées par des antalgiques de niveau 1 : codéine, tramadol...;
- c. Les antalgiques de niveau III, pour les douleurs intenses qui résistent aux autres antalgiques : morphine, dérivés de l'opium (fentanyl, oxycodone etc.). Les opiacés agissent en se fixant sur les récepteurs opioïdes présents dans le système nerveux central [20].



*Figure I.8 : médicament du Famille antalgiques (doliprane 1000 mg).*

**I.1.6.2. Les antipyrétiques :** Sont des principes actifs utilisés pour lutter contre les états fébriles et certains syndromes inflammatoires aigus. Leur indication principale est la lutte contre l'hyperthermie de l'état fébrile.

Le traitement de la fièvre peut reposer sur deux principaux :

- La tolérance qui est subjective
- La valeur de la température qui est objective (on général à partir de 38.5 °C)

Chez le sujet adulte l'objectif de prescription d'un antipyrétique peut être basé sur la tolérance afin de traiter un inconfort mais il vaut mieux se tenir à la température chez le jeune enfant et le nourrisson en particulier l'augmentation sévère de la température peut s'accompagner : D'hydrorhées, D'une augmentation des mictions et de vomissements.

Pouvant provoquer une déshydratation rapide si la température ne descend pas rapidement. Les médicaments à privilégier sont le paracétamol et l'ibuprofène des mesures simples sont généralement associées. Comme l'hydratation et le déshabillage. En fonction de leur tolérance.

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.9 : Médicament du Famille antipyrétiques (aspirine) [21].*

**I.1.6.3. Les anti-inflammatoires :** L'inflammation est la réaction de l'organisme à une agression extérieure, et qui provoque une chaleur, une tumeur et une rougeur. Un anti-inflammatoire permet de diminuer le processus inflammatoire, d'en atténuer ou d'en supprimer les manifestations cliniques mais non d'en traiter la cause initiale. [19].



*Figure I.10 : Médicament du Famille anti-Inflammatoires (HISTAGAN) [34].*

**I.1.6.4. Les antibiotiques :** ce sont des médicaments qui détruisent les bactéries ou arrêtent leur multiplication. Les bactéries sont plus ou moins sensibles aux différents antibiotiques (chaque antibiotique est actif sur une ou plusieurs bactéries déterminées) pour être efficace, le traitement par un antibiotique doit respecter certaines règles [19] :

- ne pas être utilisé à n'importe quelle infection bactérienne (il faut préciser la nature de la bactérie
- respecter la posologie et la durée du traitement (le plus souvent, au moins cinq jours de traitement).
- pour les antibiotiques, l'ordonnance médicale est obligatoire.

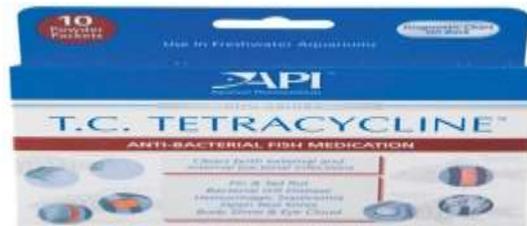
a. **Les pénicillines :** telles que Phénoxy méthyl pénicilline ou pénicilline et Amoxicilline

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.11 : Médicament de la Famille pénicillines (CLAMOXYL) [21].*

b. **LES non-pénicillines** : comme Tétracycline et Doxycycline.



*Figure I.12 : Médicament de la Famille non-pénicillines (TETRACYCLINE) [22].*

**I.1.6.5. Les antiparasitaires** : ce sont des médicaments qui tuent les parasites internes ou externes de l'homme. Parmi les antiparasitaires on a les antipaludéens : le paludisme est une maladie due à un parasite (le plasmodium) transmis à l'homme sain par la piqûre d'un moustique (l'anophèle femelle) infecté [07].

✓ La chloroquine (efficace en prévention et en traitement, bien respecter la posologie)



*Figure I.13 : Médicament de la famille antiparasitaires (NIVAQUINE) [23].*

## **I.1.6.6. Les antiseptiques et désinfectants**

Les antiseptiques sont des médicaments destinés à désinfecter la peau et les plaies ; est-à-dire à supprimer les bactéries sur un organisme vivant. Les désinfectants ont pour but de

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

débarrasser une surface inerte (sols, murs, matériel...) de ses bactéries. Certains produits sont à la fois antiseptiques et désinfectants [19].



*Figure I.14 : Médicament de famille antiseptiques et désinfectants (EAU OXYGENEE). [24].*

## I.2.Présentation du PARALGAN 500 mg

**I.2.1.Définition de médicament PARALGAN 500 mg :** est un médicament analgésique et antipyrétique que contenu de paracétamol (500mg par comprimé). Il est présenté sous forme des comprimés blancs non enrobé plat et sécable avec chanfrein Classe pharmacothérapeutique : Analgésique, antipyrétique [5].



*Figure I.15 : PARALGAN 500 mg.*

## I.2.2. Les données cliniques du PARALGAN 500 mg [25]

### (Annexe 1)

- Classe pharmaco-thérapeutique... Analgésique, antipyrétique.
- Médicament générique... .. PARALGAN 500 mg.

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

- Forme pharmaceutique... .. Comprimé.
- Voie d'administration... .. Orale.
- Condition de délivrance... .. disponible sur ordonnance simple
- Laboratoire..... SAIDAL groupe.
- Contre-indication : Ne prenez jamais PARALGAN 500 mg comprimé dans les cas suivants :
  - Allergie connue au paracétamol ou l'un des composants de ce médicament.
  - Maladie grave des foies.
- POSOLOGIE : cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (environ à partir de 8 ans).

Chez l'enfant : la dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant : elle est d'environ 60 mg/kg par 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. La posologie usuelle est de : pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour.

- ✓ Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.
- ✓ Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : La posologie usuelle est de 1 ou 2 comprimés par prise (selon l'intensité de la douleur), à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum [25].

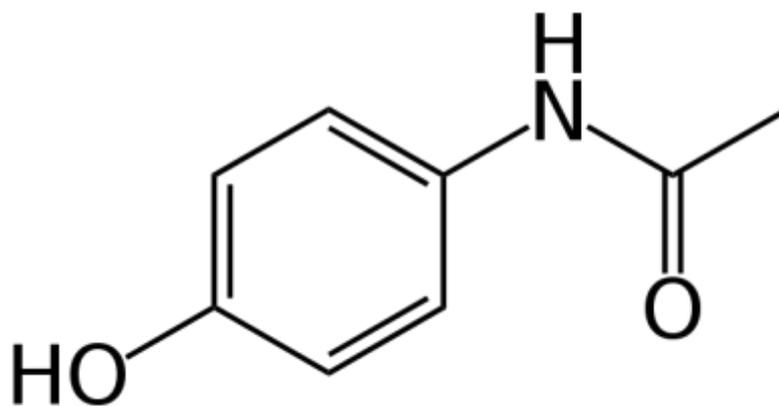
## I.2.3.Composition du PARALGAN 500 mg

### I.2.3.1.Principe actif

Le principe actif du PARALGAN 500 mg est paracétamol :

- a. **Définition de paracétamol** : le paracétamol, est une substance active aux propriétés analgésiques et antipyrétiques qui rentre dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques. Combatte la fièvre et des douleurs. D'intensité faible et modérée. Il peut être seul ou en association à d'autres analgésiques [26].

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.16 : Structure chimique du paracétamol [27]*

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

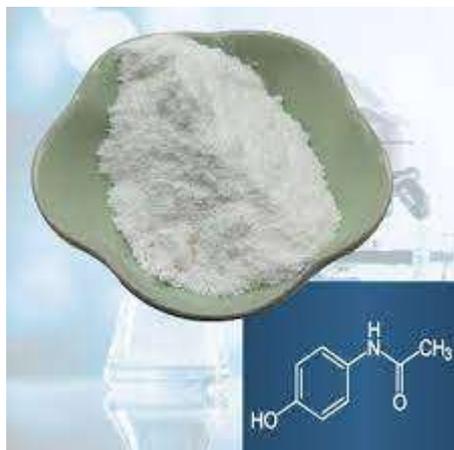
- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est : paracétamol
- Le nom chimique est N-(4-hydroxyphényl) acétamide
- Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.
- Masse molaire : 151.2 g/mol.
- Propriétés physiques :
- Point de fusion 168 C° à 172 C°
- 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 [28].

## **b. Caractères du paracétamol**

**Aspect** : poudre cristalline, Blanche ou sensiblement blanche.

**Solubilité** : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène [28].

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.17 : Paracétamol.*

## I.2.3.2. Les excipients du PARALGAN 500 mg :

### A. Les excipients

#### a) Carboxyméthyl amidon sodique

Le Carboxyméthyl amidon sodique est le sel sodique d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement O- carboxyméthylé. Il contient au minimum 2,8 pour cent et au maximum 4,2 pour cent de Na

#### b) Caractères

Poudre fine blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

#### c) Amidon de maïs

L'amidon de maïs, également appelé féculé de maïs au supermarché, est un glucide complexe contenu dans le grain du maïs. Une fois chauffé, il gonfle pour former un gel très épais. On l'utilise ainsi très largement dans l'industrie.

**Caractères :** la féculé de maïs se présente sous la forme d'une poudre blanche très fine, extraite de l'amidon du maïs. L'empois d'amidon de maïs n'est pas translucide mais blanc. L'amidon de maïs est insoluble dans l'eau.

#### d) Povidone (P.V.P k 30) : $(C_6H_9NO)_n$

Le P.V.P est un excipient utilisé largement pour la préparation de forme solide. Sa principale fonction est d'être un liant dans la granulation humide. Il est aussi utile pour la

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

préparation de tablettes effervescentes ou en compression directe. Beaucoup d'autres utilisations incluant des applications non parentérales ont été décrites au cours de la longue histoire de ce polymère.

## Caractères

La P.V.P est une poudre hygroscopique blanche au jaune pâle, soluble dans l'eau.

### e) Stéarate de magnésium : $(C_{18}H_{35}O_2)_2$ revoir c'est formule

Le stéarate de magnésium est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique et d'acide palmitique et en moindres proportions d'autres acides gras. Il contient au minimum 4.0 % et maximum 5.0 mg, calculé par rapport à la substance desséchée. La fraction des acides gras contient au minimum 40.0 % d'acide stéarique et la somme des acides stéariques et palmitiques ne sont pas inférieurs à 90.0 %.

## Caractères

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool

### f) Talc

Le talc est un silicate de magnésium hydraté, naturel, sélectionné et pulvérisé. Il peut contenir des magnésiums hydratés), la magnésite (carbonate de magnésium), la calcite (carbonate de calcium) et la dolomite (carbonate de calcium et de magnésium) prédominant. C'est un ingrédient utilisé pour la fabrication du savon, des lubrifiants, des bâtons de craie et comme pigment, mais il est surtout employé comme poudre de toilette. Les gisements principaux sont situés aux États-Unis.

## Caractères

Poudre légère, homogène, blanche ou sensiblement blanche, onctueuse (non abrasive), pratiquement insolubles dans l'eau, dans l'alcool et dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

### g) Eau purifiée

L'eau purifiée ne contient que des molécules  $H_2O$  et des ions ( $H^+$  et  $OH^-$ ) en équilibre. Il est obtenu par élimination des ions, soit par inter réaction avec des substances échangeuses

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

d'ions, soit par électro-osmose. Elle est souvent un stade intermédiaire intéressant, en vue de l'obtention de l'eau distillée.

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicament autre que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes [29].

## B. Les rôles des excipients :

Les excipients ont plusieurs fonctions et tiennent un rôle essentiel dans les médicaments :

*Tableau I.2 : les rôles des excipients du PARALGAN 500 mg*

Excipients	Catégorie	Rôle
Stéarate de Magnésium	Lubrifiant	Le stéarate de magnésium joue le rôle de lubrifiant qui empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement, ils donnent aussi au comprimé un aspect brillant, lisse et non poussiéreux, ils sont ajoutés dans des proportions limitées (1 à 2 %) juste avant la compression
Carboxyméthyl amidon sodique	Délitant	Leur rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé, (qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade.
Amidon de maïs	Délitant	Produits gonflants en milieu aqueux. Leur rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé (qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade.
Povidone (P.V.K 30)	Liant	Il est utilisé par voie humide. Joue le rôle d'un liant qui favorise l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

		compression
<b>Talc</b>	Lubrifiant	Le talc joue le rôle de lubrifiant qui facilite l'écoulement.

## I.2.4. Fabrication

### I.2.4.1. But de fabrication

Assure la fabrication des lots identiques aux lots de validations conformément aux exigences des BPF de dossier pharmaceutique en vigueur.

### I.2.4.2. Précautions

- Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
- Le port des gants et de masques est obligatoire lors de la manipulation du produit.
- Vérifier la propreté des locaux et matériel (joindre les bulletins d'analyses des eaux de rasage et les attestations de propreté)
- Vérifier l'étiquetage du matériel et des locaux.
- Fermer les ports de l'atelier au cours de la préparation

### I.2.4.3. Matériels de fabrication

- Lit d'aire fluidise type Glatt 520L.
- Cuve en inox pour la préparation de la solution de mouillage.
- Grille de 1.5 mm.
- Balances Sertorius.
- Un calibre oscillant type FREWITT.
- Machine rotative RTS, KILLIAN1 et KILLIANE2.
- Friabilimètre type ERWEKA TA et TA40.
- D'uromètre type ERWKA TBH30HD et TBH 125.
- Appareil de délitement type ERWKA ZT 32.

### I.2.4.4. Les étapes de fabrication

**A. salle de pesée :** On pèse le P.A et les excipients après l'étude de leur conformité (bien étanche pour éliminer l'entrée d'Aire avec l'étiquetage, numéro Lot, nom du médicament, date de fabrication ... etc.)

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

## B. Préparation de Glatt

Le Glatt est bien désinfecté de tous types des microorganismes.



*Figure I.18 : Mélangeur de GLATT.*

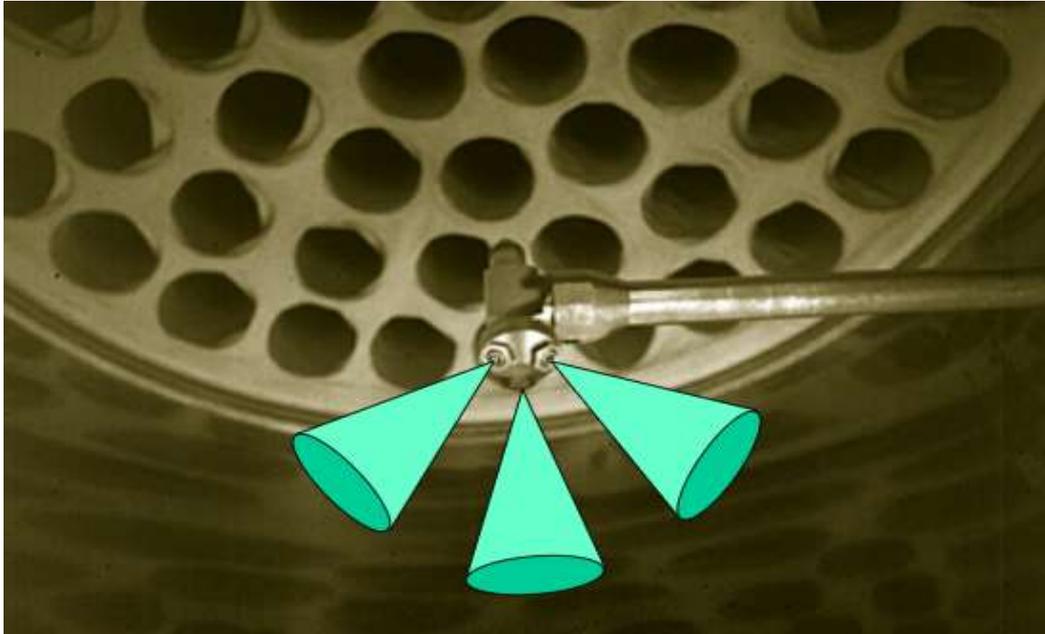
- ❖ **Préparation de solution mouillage :** dans un fut en inox de 100 introduire l'eau purifiée et P.V.P K30 (POVIDON). Agiter jusqu'à la dissolution parfaite à l'aide d'un agitateur électrique et laisse gonfler pendant 40 min. Cette solution est mélangé ensuite avec les grains.
- ❖ **Tamissage des M.P :** Tamis les matières premiers préalablement pesée.
  - Paracétamol.
  - Carboxyméthyle amidon sodique.
  - Amidon de maïs.

## C. Mélange des poudres

Nous insérons les poudres après tamisage dans le mélangeur granulateur GLATT préalablement chauffée à température comprise entre 40 °C et 58 °C. Pendant 15 min.

## D. Mouillage et granulation

La solution mouillage est impulsée au mélange (P.A +excipient) sous forme des impulsions avec un débit bien précis et est mélangée très bien (bonne homogénéisation) avec le mélange.



*Figure I.19 : la busse de granulation [30].*

## **E. Séchage**

- Séchées le mélange obtenez en 45 °C-58 °C
- Arrête le séchage lorsque l'humidité résiduelle du grain sera comprise entre HR [2-3%]

On vérifiait visuellement les grains de mélange, ensuite on prend un échantillon de mélange on contrôle le taux de l'humidité s'il est en norme on stoppe le séchage et on ajoute les excipients suivants : (lubrification)

- Stéarate de magnésium.
- Talk

On les mélange pendant 15 min pour donner une bonne forme et texture de comprimés

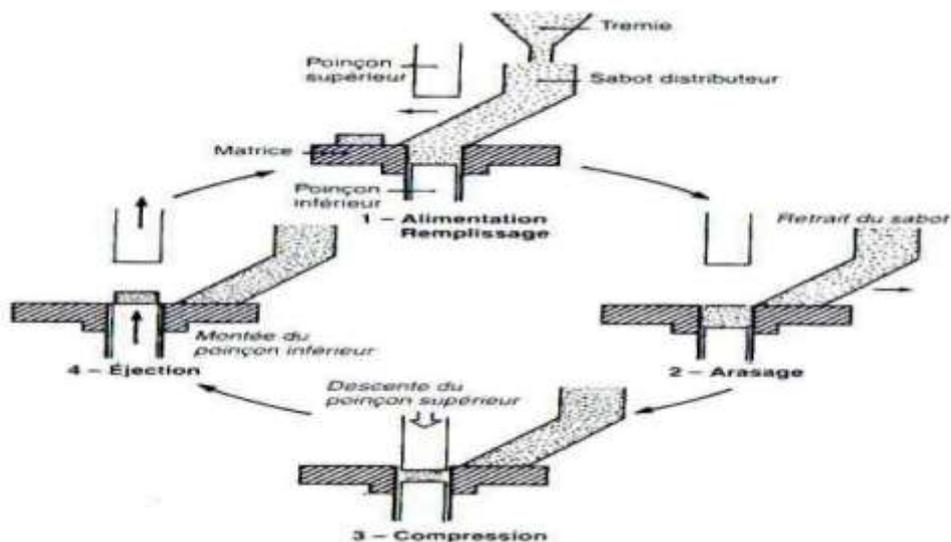
**F. Calibrage :** on extrait les grains séchés, on fait le dosage du P.A par U.V, si conforme on met les grains dans un calibre oscillant type FREWITT. Il contient un calibre qui broie bien les graines pour avoir une fine poudre de taille 1.5 mm (passage dans une grille 1.5mm)

**G. Compression :** On met la poudre dans un sec bien stérile, pour comprimer dans une machine rotative RTS, KILLIAN1, KILLIANE2 constituées par 32 poinçons de 12 mm du diamètre, en suivant les étapes suivantes :

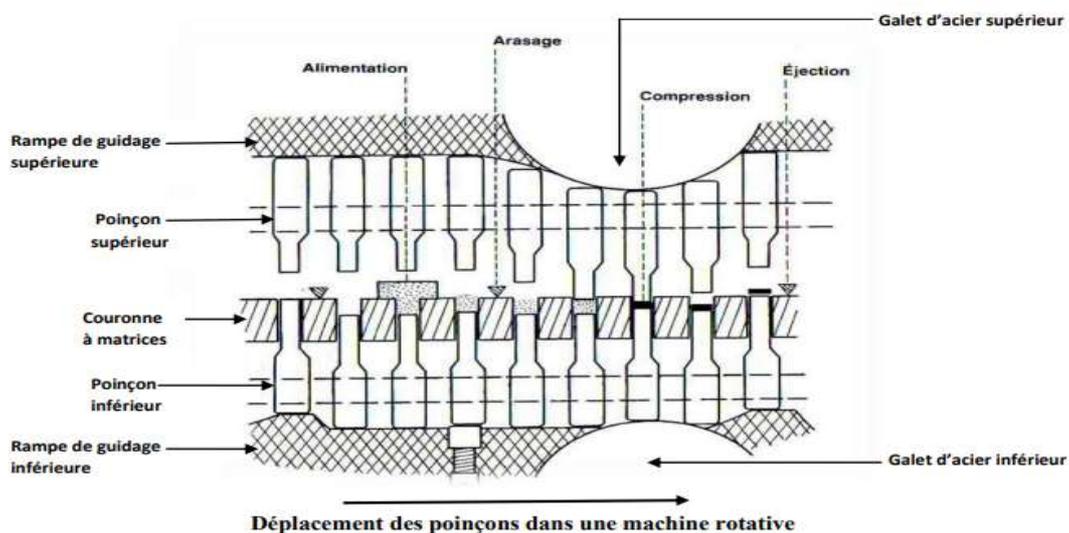
# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

- ❖ **Alimentation remplissage** : la poudre est mise dans la trémie ensuite descend dans le sabot distributeur pour être placés dans la matrice.
- ❖ **Arasage** : c'est pour remplir la matrice et aplatit la poudre.
- ❖ **Compression** : le poinçon inférieur fixe la poudre au dessous dans la matrice, le poinçon supérieur comprime la poudre au-dessus avec une épaisseur de comprimé qui doit être normalisée de 4.3-5.4mm.
- ❖ **Ejection** : c'est le comprimé est prête est injecté de la matrice par le montrée du poinçon inférieur

**Remarque** : à chaque 30 min on vérifie le poids et l'épaisseur du comprimé.



*Figure I.20 : Différentes phases de la compression sur machine alternative [31].*



**Figure I.21** : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative [32].

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments

**H. tests sur les comprimés** : pour confirmer la qualité des comprimés des tests sont effectués au niveau de département physico chimique et en in-process à titre d'exemple :

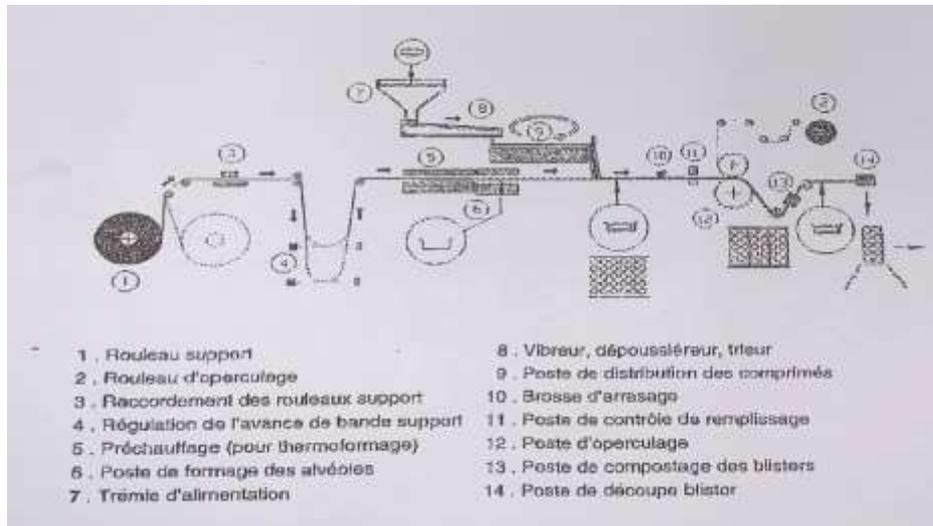
- Test de friabilité.
- Test de délitement.
- Test de dureté.
- Poids moyen.

**I. Conditionnement** : Avant de procéder au conditionnement on fait des tests des articles du conditionnement en département du physicochimique :

- test d'aluminium
- test de PVC
- **Conditionnement primaire** : Les comprimés sont mis dans la trémie, ensuite descend en bas, un fil de thermoformage transparent (PVC) de 106 mm de laize suivie par une plaque chauffante pour délater le PVC qui est contacté avec les comprimés pour former les blisters par un système de refroidissement (champ d'air froid). -un autre film d'aluminium d'opercule de 96 mm de laize est rencontré avec les blisters formés, les blisters sont collés avec l'Aluminium sous chaleur de 160°.
  - L'écriture de numéro de lot date d'expiration des fabrications sur les blisters.
  - Découpage les blisters.
  - Test d'étanchéité des blisters.
  - Les notices sont pliées et mettent dans les boîtes avec 2 blisters.
- **conditionnement secondaire**

Les boites sont étiquetées ensuite les mètres dans les cartonne (162 Boîtes dans cartonner) vérification du numéro de lot et date de fabrication.

# Chapitre I : Généralité sur les médicaments



*Figure I.22 : Schéma de conditionnement [33].*

## J. Tests sur le produit fini

Pour contrôler la qualité de médicament plusieurs tests sont effectués, à titre d'exemple : Au niveau du Département de physicochimique on réalise un test de dissolution et l'identification.

## Conclusion

Les médicaments sont nombreux, de plusieurs familles et de plusieurs effets, ils sont primordiaux dans la vie des êtres humains, PARALGAN avec ses différentes doses est un médicament de grande consommation par les citoyens notamment en Algérie, il est fabriqué par plusieurs laboratoires parmi eux SAIDAL Dar El-Beida, comme on a vu leur fabrication est très compliquée et nécessite plusieurs étapes.

# ***Chapitre II***

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

### II. 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 [36].



*Figure II.1 : Logo du groupe industriel SAIDAL.*

#### II.1. Historique du groupe SAIDAL

<b>1969</b>	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.
<b>1971-1975</b>	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).
<b>1982</b>	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.
<b>1988</b>	Intégration officielle du complexe antibiotique de MEDEA, qui appartenait alors à la SNIC (société national des industries chimiques).
<b>1989</b>	SAIDAL devint une EPE (entreprise publique économique) dotée d'autonomie de gestion suit à la mise en œuvre des reformes économiques
<b>1997</b>	Restructuration de l'entreprise SAIDAL
<b>1998</b>	La transformation en groupe industriel le auquel sont rattachées trois filiales (pharmlal, biotique et antibiotical)
<b>2009</b>	SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.
<b>2010</b>	Elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital deTAPHCO est passée de

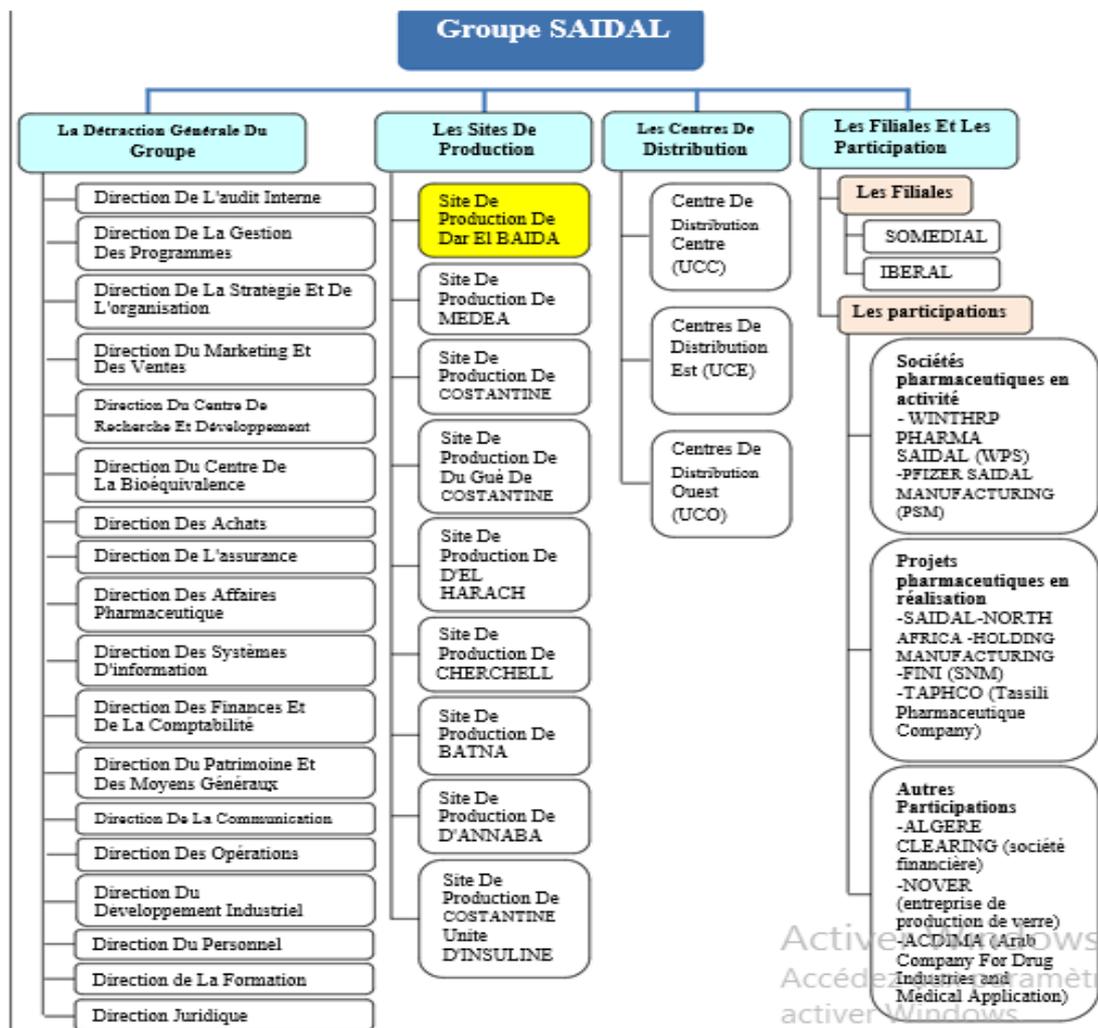
## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

	38,75% à 44,51%.
<b>2011</b>	SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.
<b>2014</b>	SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion, par voie d'absorption, des filiales antibiotical, pharmlal et biotic détenues à 100 %

Le tableau suivant représente la Historique du groupe SAIDAL [36].

*Tableaux II.1: HISTORIQUE DE SAIDAL (1969-2014).*

### II.2. Organigramme du groupe SAIDAL

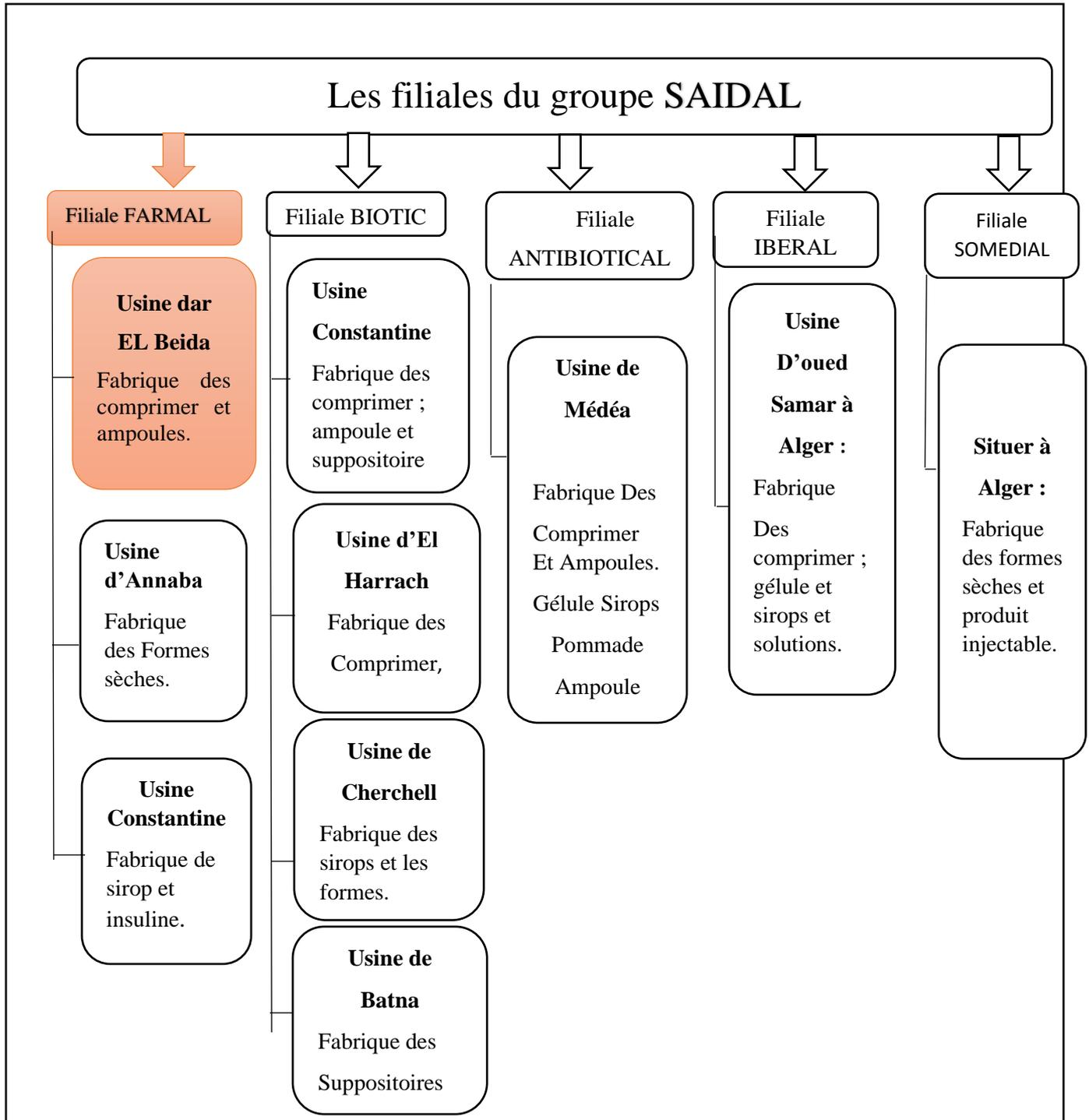


*Organigramme II. 1: Organigramme du groupe saidal.*

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

### II.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 [37].



Organigramm II. 2 : Les filiales du groupe SAIDAL.

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

### II.3.1. Les entités de groupe SAIDAL : [38]

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

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

#### A. 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 [39].

Des parties communes

- La centrale de pesée.
- La laverie.
- Le conditionnement secondaire [39].

#### B. 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 [39].

## II.4. PRESENTATION DE LA FILIALE PHARMAL de Dar El-Beida

### II.4.1. Situation géographique de l'unité PHARMAL de Dar El-Beida

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. L'usine est limitée :

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

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

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 [40].



*Figure II.2 : La carte topographique de l'entreprise PHARMAL.*

### II.4.2 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 : [36].

- Agrandissement de l'unité de 3600 m<sup>2</sup> à 6600 m<sup>2</sup> ; (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 ;

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

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

### II.5. Infrastructure de l'unité PHARMAL De Dar El-Beida

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

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

#### A. Les zones de stockages

Elle est devisée 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 article des conditionnements 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.

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 [36].

#### B. 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 effectuées et selon les niveaux de propreté requise. Le matériel et 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 toutes étapes de fabrication ou de contrôle. Les surfaces

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

intérieurs (murs, plafond et sols) sont lisses, exempts de fissures et de joints ouvertes, et ne libèrent pas de particules, elles permettent un nettoyage aisé et efficace. Les zones de production sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (températures, humidités et filtrations) adapté 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 process : laboratoire pharmaco-technique où se fait le contrôle au cours de la fabrication [39].

### C. Une zone contrôle de qualité

Le laboratoire est séparé des zones de productions ils sont spacieux répondant des exigences des BPF (Bonnes pratiques de fabrications). A ce niveau se déroulent des analyses physico-chimiques :

- contrôle des matières premières et articles de conditionnement.
- contrôle des produits (grain et comprimé et PF).

Les appareils sensibles sont protégés dans des locaux distincts [36].

### D. 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 DAR EL BEIDA 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 [37].

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

### 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 [36].

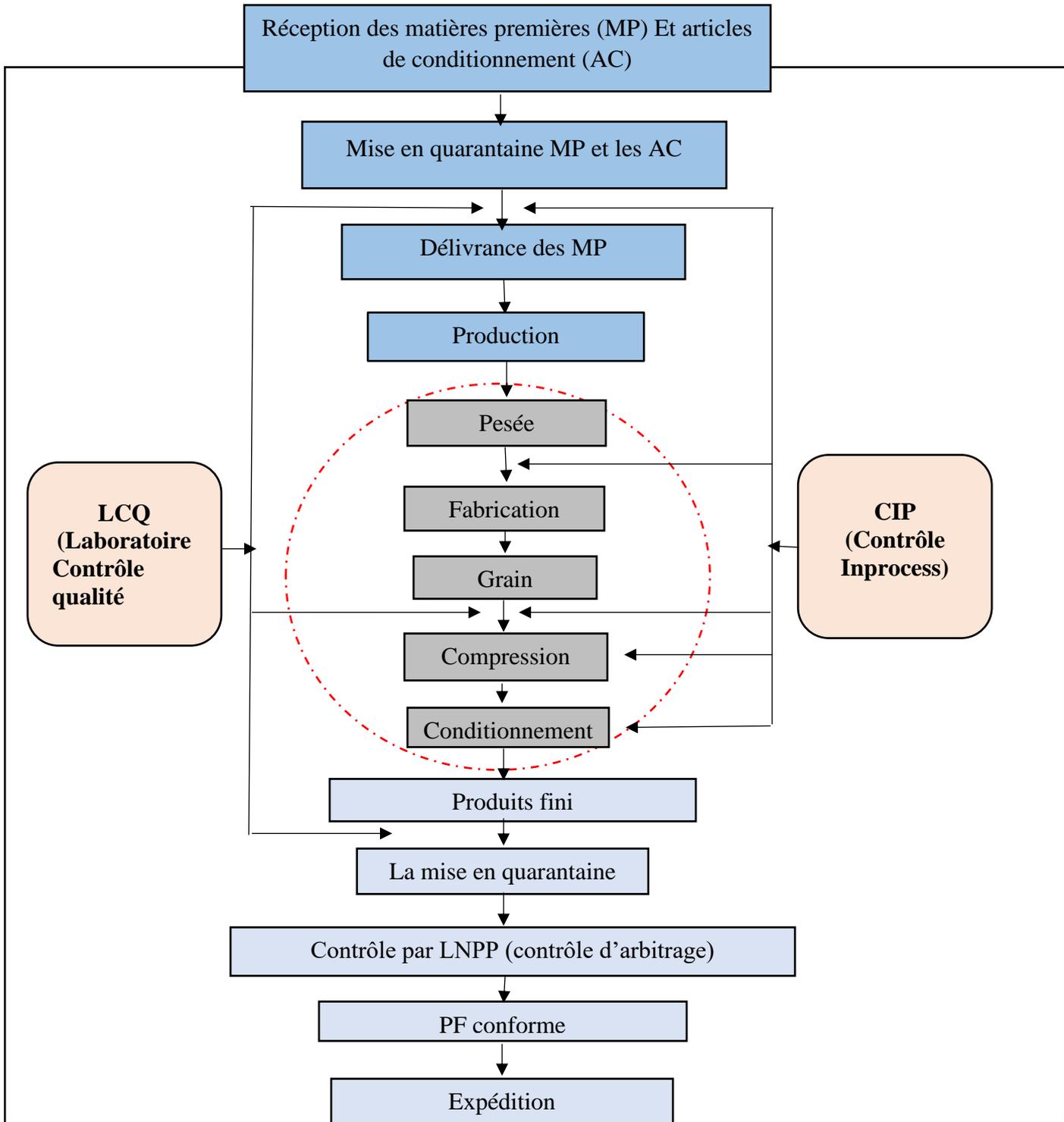


Figure II.3 : Démarche de production adoptée au niveau de l'unité PHARMAL-DAR EL BEIDA.

## Chapitre II : Présentation du groupe SAIDAL

### II.7. 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 : [37]. Son unité est exprimée par Unité : millions unités de vente /jour (UV/j).

*Tableaux II.2. Capacité et volume de produit.*

Forme de produit		Filiale et unité		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

# *Chapitre III*

### III. Introduction

Dans ce chapitre nous allons présenter les différentes techniques d'analyses physico-chimique de produit semi finit et finit, les matériels, la quantité de la matière première pour fabriquer PARALGAN 500mg.

#### III.1. Matières premières utilisé pour la fabrication du PARALGAN 500 mg

Dans le but de s'assurer la qualité d'un produit pharmaceutique PARALGAN 500mg, des analyses physicochimiques ont été réalisé au niveau du groupe SAIDAL DAR EL BEIDA ALGER pendant une durée de 1 mois allant de **Février au Mars 2022**.

Ces analyses ont été complies selon un protocole exigé par *la pharmacopée européenne*

Différents matières premières sont utilisées pour la fabrication du PARALGAN 500 mg.

Le tableau III.1 suivant :

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

Compositions	Matières premières	Quantités (kg)
Principe actif	Paracétamol	185.00
Excipients	Povidone (p.v.p k 30) (liant)	10.00
	Amidon de maïs	05.00
	Carboxymethyl amidon Sodique	13.00
	Stearate de magnesium	02.00
	Talc	04.00

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. 2. Contrôle physico-chimique du produit semi finit

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

**A. Contrôle des grains :** C'est une poudre granuleuse blanche.

**TEST : contrôler la conformité du grain par dosage**

- ❖ **Objectif :** Détermination du titre de principe actif (PARACETAMOL) par dosage.
- ❖ **Principe de la méthode**

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



*Figure III.1 : Spectrophotomètre UV visible*

#### ❖ Matériels et réactif

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

Réactifs	Matériels
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eau Purifié</li> <li>- Hydroxyde de Sodium</li> <li>- NaOH 0.1 N</li> <li>- 20 Comprimés De PARALGAN 500 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortier, - Fiole Jaugée 200 ml</li> <li>- SPECTROPHOMETRE UV Visible 200 ml</li> <li>- Balance Electrique,- Spatule, - Coupelle</li> <li>- Pissette, Barreau Magnétique</li> <li>- Agitateur Magnétique</li> </ul>

#### ❖ 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 à 0.1,
- Ajouter 100 ml d'eau purifiée,
- Agiter la fiole pendant 15 min jusqu'à dissolution complète,
- Complété jusqu'à le trait de la jauge (200 ml).

##### ✓ 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 à 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 A mais son échantillon principe actif (PA).
  - Lire les densités optiques de chaque solution préparée au spectrophotomètre à une longueur d'onde ( $\lambda$ ) égale à **257** nm utilisant la solution témoin pour calculer le titre de Paracétamol dans la prise d'essai

#### B .Contrôle du comprimé

**Aspect :** Comprimé blanc, rond, plat avec barre de cassure.

##### TEST 01 : Contrôler l'uniformité de masse

❖ **Objectif :** Vérification de l'uniformité de masse.

##### ❖ **Principe de la méthode**

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

##### ❖ **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

##### TEST 02 : 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 aux 20 comprimés des frottements et des chutes pendant **4** min dans un Friabilimètre les comprimés sont pesées avant et après ce traitement  $P_i$  et  $P_f$ , le taux de friabilité F qui doit être inférieur à 1% est calculé à partir de la relation suivante :

$$F = [(P_i - P_f) / P_i] * 100 \quad (III.1)$$

Avec :

$P_i$  : poids initiale de CP

$P_f$  : poids finale de CP

Norme  $\leq 1$

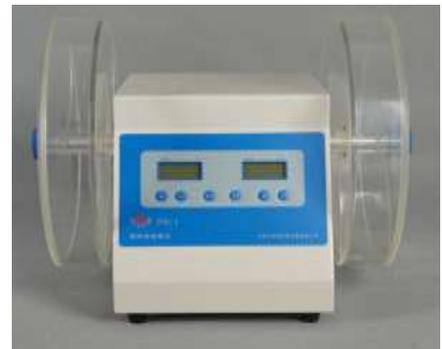
❖ **Matériels et réactif**

*Tableau III.4 : Matériels et réactifs utilisés pour test de friabilité*

Matériels	Réactifs
- Friabilimètre. - Balance Electrique.	- 10 Comprimés De PARALGAN 500mg.

❖ **Mode opératoire**

- Elimination des poussières libres,
- 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.2. Friabilimètre*

**TEST 03 : 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**

*Tableau III.5 : Matériel et réactifs utilisé dans le test de désagrégation*

Matériels	Réactifs
- Dilatomètre. - Vase.	- 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



*Figure III.3 : Testeurs de désagrégation*

- 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 désagrégées,
- S'il y'a un ou deux unités qui ne sont pas désagrégée refaire le test sur 12 unités supplémentaires.

### TEST 04 : 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 de marque « ERWEKA » qui affiche la valeur de la dureté, le diamètre et l'épaisseur du comprimé.

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



*Figure III.4 :D'uromètre.*

### Les normes :

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

### TEST 05 : Taux d'humidité

Avant l'étape de la compression : deux échantillons doivent être prélevés : un échantillon par laboratoire de contrôle de qualité service physicochimie pour le dosage du grain et un échantillon pour le laboratoire in processus pour contrôler le taux d'humidité.

#### ❖ Mode opératoire

Le taux d'humidité est réalisé sur une prise d'essai de 10 g à 105°C pendant 15 min à l'aide d'un dessiccateur infrarouge.

**Norme :** La valeur du taux d'humidité résiduelle obtenue doit être comprise dans les limites exigées (2-4).



*Figure III.5 : Dessiccateur.*

### TEST 06 : 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.6 : Matériels et réactifs utilisés pour test de sécabilité.*

Matériels	Réactifs
- Balance Electrique	-10 Unités de PARALGAN
- Coupelle	500mg

#### Mode opératoire

- Prélever 10 comprimés au hasard et casser les en fraction à la main,
- À partir les fractions obtenues avec un comprimé, peser une fraction et rejeter la ou les autres fractions,
- Peser individuellement chacune des 10 fractions et calculer la masse moyenne.

### III.3. Contrôle physico-chimique du produit fini

- ✓ **Aspect** : Comprimé blanc, rond, plat avec barre de cassure.

#### TEST 01 : Contrôler l'uniformité de masse

- ✓ **Mode opératoire** :

- Pesez individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminez la masse moyenne, calculez le poids moyen rapporté à l'unité, il devra être compris entre 564 mg et 624 mg.
- La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 5% de la masse moyenne mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10%.

#### TEST 02 : Test de friabilité du PARALGAN 500 mg

- Peser un nombre des comprimés entiers correspondants d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g ( $P_1$ ) et placez dans le tambour du friabilimètre, procédez à 100 rotations pendant 4 minutes, puis sortez-les du tambour, éliminez les poussières libres et pesez à nouveau exactement ( $P_2$ ).

#### TEST 03 : Test de désagrégation du PARALGAN

- Effectuer l'essai sur 6 comprimés en suivant le mode d'utilisation de l'appareil de délitement. Placez 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion (eau), le milieu maintenu à  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Après 15 minutes, remontez le porte-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées. Si 1 ou 2 d'entre elles ne sont pas désagrégées, répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

#### TEST 04 : 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	Réactif
- DISSOLUTEST.  -  SPECTROPHOTOMETRE.  - Fiole jaugée 100 ml,- Préleveuse, - Papier filtre, - Entonnoir, - Bécher.	- $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - NaOH (0.1N) - NaOH (0.2N)  - Eau purifié.

❖ **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.



**Figure III.6.**Dissolutest

❖ **Préparation de dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  à 0,2M**

Dans une fiole de 2L dissoudre 54,44 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , compléter avec de l'eau purifiée.

- **Préparation d'hydroxyde de sodium NaOH à 0,2 M**

Dissolvez 8,4 g d'hydroxyde de sodium R dans l'eau exempte dioxyde de carbone R et complétez à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

- **Préparation du milieu de dissolution pH=5,8**

Dans une fiole de 200 ml, mettre 50 ml de dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2M, puis ajouter 3,6 ml d'hydroxyde de sodium NaOH 0,2M compléter à 200 ml avec de l'eau purifiée.

**Mode opératoire**

- ✓ Utilisez 900 ml de milieu de dissolution tampon phosphate à pH 5.8,
- ✓ Placer un comprimé dans chaque vase et actionner l'appareil pendant 45 minutes,
- ✓ Faire tourner l'appareil à 50 tours par minute,
- ✓ Prélever un échantillon de 20 ml du milieu et filtrer,
- ✓ diluer le filtrat avec de l'hydroxyde de sodium 0,1 M jusqu'à l'obtention d'une solution d'environ 0.00075% de paracétamol (soit 0.68 ml dans 50 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M),
- ✓ Mesurer l'absorbance de cette solution au maximum à une longueur d'onde 257 nm. Au moyen d'hydroxyde de sodium 0,1 M dans la cellule de référence,
- ✓ Calculer la teneur totale en paracétamol CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, dans le milieu en prenant 715 comme valeur de A (1%, 1cm), au maximum à une longueur d'onde 257 nm.

Formule de Calcul :

$$T = \frac{Ae \times 900 \times 100}{715 \times 0.68} \quad (III.2)$$

Avec :

T : Taux de dissolution (%),

Ae : Absorbance de la solution échantillon (à examiner).

**Norme :** T ≥ 75 % en 45 minutes

**TEST 06 : l'Identification**

Plusieurs méthodes d'identification du paracétamol sont recensées et recommandées par la « Pharmacopée Européenne », dans le but de démontrer la présence réelle du paracétamol dans les différentes formes pharmaceutiques fabriquées [42].

➤ **Dosage**

**Matériels et produits**

*Tableau III.8 : Matériels et réactifs utilisé pour le dosage.*

Produits	Matériels
- 10 comprimées	Fiole 200 ml, 3 Fiole 50ml
- NAOH 0.1N, L'eau	Balance, Papier filtre, Pro-pipette

### Mode opératoire

#### ✓ Solution 1

- Mesurer 10 comprimées pour **lot** 4482 on trouve  $m=588.98\text{mg}$ ,
- Broyer les 10 comprimées dans un mortier,
- Après le broyage on mesure **178.34mg** de PARALGAN,
- Met la masse 178.34mg dans une fiole 200 ml,
- Prendre 50ml de NaOH, verser dans la fiole 200 ml après agité puis compléter avec l'eau,
- Fait la filtration avec le papier filtre dans une fiole 100ml.

#### ✓ Solution 2

- Prélever avec pro-pipette 5 ml de **solution 1** après la filtration,
- Compléter avec l'eau jusqu'à très de jaugé.

#### ✓ Solution 3

- Prélever 5ml de **solution 2** et verser dans une fiole de 50 ml,
- Ajouter 5ml de NaOH à 0.1,
- Compléter avec l'eau.

Calculer l'absorbance, Puis calculer **VIA** (variation de masse).

#### ➤ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Les spectrophotomètres infrarouges utilisés pour l'enregistrement des spectres comprennent une source de lumière appropriée, un monochromateur ou un interféromètre, et un détecteur. Les spectrophotomètres peuvent avoir pour but de suivre un processus réactionnel par l'observation de la disparition ou l'apparition de bandes caractéristique d'un groupement fonctionnel. [41]



*Figure III.7 : Infrarouge IR moyen*

Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre  $12800\text{ cm}^{-1}$  et  $10\text{ cm}^{-1}$ . La fenêtre spectrale de l'IR, se

décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen Infrarouge (MIR), qui s'étend de  $4000\text{ cm}^{-1}$  à  $400\text{ cm}^{-1}$  ( $2,5\text{ }\mu\text{m}$  à  $25\text{ }\mu\text{m}$ ). Ce domaine correspond aux transitions moléculaires de type vibration et rotation, lesquelles conduiront à des absorptions. [42]

### Mode opératoire

Peser 1.5mg de PARALGAN broyer, ensuite on prépare un disque ou une pastille, à l'aide d'une presse ; les pastilles sont placées dans le spectrophotomètre d'absorption infrarouge. On compare le spectre de transmission du paracétamol à tester dans une plage de nombre d'onde entre  $650\text{cm}^{-1}$  et  $3800\text{cm}^{-1}$  avec celui du paracétamol standard préparé dans les mêmes conditions.

#### ➤ Point de fusion

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide. Il est possible de déterminer la nature d'une substance par la mesure de sa température de fusion.[43]



*Figure III.8 : Fusiomètre*

### Mode opératoire

La technique consiste à utiliser des tubes capillaires d'un diamètre de 1mm environ et d'une épaisseur de 0.1 mm / 0.2 mm. On remplit par la suite le tube à hauteur de 2 – 3 mm du matériel testé à l'état solide. Puis dans une dernière étape, on chauffe et on observe la réaction. On introduit les tubes dans le fusiomètre et on augmente progressivement la température. On détermine la  $T^\circ$  à laquelle le Paracétamol passe de l'état solide à l'état liquide c'est-à-dire la  $T^\circ$  de début de fusion (selon la norme :  $T^\circ$  de  $168^\circ\text{C}$  à  $172^\circ\text{C}$ ).

#### ➤ Réaction chimique

##### ❖ Principe

La pharmacopée indique plusieurs réactions chimiques permettant d'identifier la substance active afin de s'assurer que le composé correspond bien à la structure du médicament.

### ❖ Mode opératoire

- ✓ Porter à ébullition 0.1g du résidu dans 1ml d'acide chlorhydrique pendant 03 minutes,
- ✓ Ajouté 10ml d'eau et laisser refroidir. Pas de formation de précipité,
- ✓ Ajouter 0.05ml de dichromate de potassium á 0.0167 M,

### Conclusion :

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.

# *Chapitre IV*

**Introduction**

Ce chapitre contient tous les résultats des différents le suivi et contrôles effectués de toutes les étapes sur notre produit fini PARALGAN 500 mg, et leurs matières premières. Le contrôle se fait par des méthodes physico-chimiques, du médicament, L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par une comparaison avec les normes de la pharmacopée Européenne.

**IV.1. controle physico-chimique**

**IV.1.1. Controle du produit semi finit**

**A. Contrôle des grains (dosage de principe actif)**

Des tests de contrôle de qualité de la matière première (paracétamol) sont nécessaires afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes.

**Résultats :** on a fixé la longueur d'onde à  $\lambda=257$  nm

*Tableau IV.1 : L'absorbance des grains en UV.*

Les échantillons	Absorbance (cm <sup>-1</sup> )
<b>E1</b>	0.5372
<b>E2</b>	0.5369

**Avec :**

**E1 et E2** sont des échantillons.

❖ **Absorbance moyen**

$$ABS\ moyen = \frac{E1 + E2}{2}$$

$$ABS\ moyen = \frac{0.5372 + 0.5369}{2}$$

$$ABS\ moyen = \mathbf{0.5371}$$

❖ **Dosage**

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

$$T = \frac{Ae}{715} \times \frac{200}{Pe} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{PM}{500} \times 10 \times 100$$

$$T = \frac{0.5371}{715} \times \frac{200}{178.71} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{594.48}{500} \times 10 \times 100$$

T=99.95%

Avec :

T : Titre en %,

Ae : Absorbance de la solution échantillon (à examiner),

Pe : Prise d'essai de l'échantillon,

PM : poids moyen théorique comprimés en mg (594.48 mg/CP),

Norme : Dossier pharmaceutique format CDT, 95% à 105%.

❖ **Discussion**

Le but de ce dosage par UV est de déterminer la concentration de principe actif dans les grains, d'après les calculs effectués nous atteignons un pourcentage de l'ordre 99,95%. Le résultat obtenu est conforme aux exigences de la norme (95-105%) pharmacopée européenne, ce qui nous confirme la présence normalisée de principe actif dans les grains.

**B. Résultats de Contrôle du produit semi fini (comprimé)**

Après avoir confirmé la conformité de la matière première (paracétamol) aux normes exigées, on passe maintenant au contrôle de qualité du produit semi-fini (comprimés de PARALGAN). Pour se faire, différentes méthodes ont été employées.

➤ **Uniformité de masse**

Les résultats obtenus de l'uniformité de masse sur 20 comprimés testés sont reportés dans le tableau IV.2

*Tableau IV.2 : La masse de 20 comprimés.*

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Masse (mg)</b>	580	584	596	606	596	587	595	596	601	593
	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
<b>Masse (mg)</b>	593	593	605	600	606	607	603	603	588	608

$$P_{moyen} = \frac{\sum m}{20}$$

$$P_{moyen} = 597 \text{ mg}$$

**Norme :** Dossier pharmaceutique format CDT entre **564 mg** et **624 mg**

❖ **Discussion**

D'après les résultats obtenus pour l'uniformité de masse nous avons constaté que le résultat du test de conformité de masse est normalisé c'a-d la valeur de 564 mg rentre dans les normes (564-624 mg), ce qui nous indique que la concentration de principe actif est probablement unifiée dans tous les comprimés de PARALGAN 500 mg.

➤ **Friabilité**

La valeur de friabilité des comprimés présentée dans le Tableau IV.3 est calculée à partir de la formule suivante :

$$F = \frac{P(avant) - P(après)}{P(avant)} \times 100$$

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau IV.3

*Tableau IV.3. Résultats de friabilité.*

	Avant le choc	Après le choc
<b>La masse de 11 comprimés</b>	6.571 g	6.563 g

$$F = \frac{6.571 - 6.563}{6.571} \times 100$$
$$F = 0.12\%$$

**Discussion**

D'après le résultat obtenu, nous constatons que le taux de la friabilité = 0,12% ≤ 1%, ce résultat est dans les normes, et peut être due à la quantité de stéarate de magnésium qui est normalisé, ce qui favorise la stabilité de médicament après la fabrication (résiste aux conditions de stockage et de transport) et donne une bonne finition pour les comprimés.

➤ **Temps de désagrégation**

Le résultat du test de délitement appliqué sur six comprimés prélevés au hasard du lot contrôlé est représenté dans le Tableau IV.4 :

**Tableau IV.4 : Résultat de délitement.**

	Echantillon	Norme : Dossier pharmaceutique format CDT.
<b>Temps de délitement (min)</b>	8 min	≤15 min

Nous observons d’après le résultat obtenu que le temps de délitement des comprimés est normalisé ( $8 \leq 15$  min), ceci explique que le temps de libération de principe actif dans un temps de délitement normalisé de 8 min est favorable, et par conséquent une grande efficacité thérapeutique de médicament.

➤ **Dureté**

Les tests effectués pour dix comprimés par le dix comprimés l’ensemble des comprimés comme le tableau IV.5

**Tableau IV.5 : Résultats de la dureté**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Epaisseur (mm)</b>	4.47	4.48	4.48	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47
<b>Diamètre (mm)</b>	12.5	12.48	12.49	12.53	12.48	12.49	12.49	12.43	12.47	12.47
<b>Dureté (KP)</b>	9.6	9.5	9	9.2	9.3	9.6	9.2	8	9.8	8.3

D’après les résultats du tableau on constate que la valeur de dureté de chaque comprimé testé est supérieure à 5 KP entre 8,3 et 9,8. Cela indique que le produit fini est conforme à la norme pharmacopée européenne

➤ **le taux d’humidité**

Le taux d’humidité moyen enregistré pour un ensemble de cinq échantillons est présenté dans le tableau IV.6.

**Tableau IV.6 : Taux d’humidité moyen.**

Mesure	Lecture	Norme [10]
<b>Taux d’humidité (%)</b>	2.64	[2-4]

D'après les résultats de tableau précédent qui représente le taux d'humidité, on constate que la valeur trouvée de l'humidité est de 2,64, ce qui indique que le taux d'humidité de lot est dans la norme (2-4).

➤ **Sécabilité**

- ✓ La masse moyenne de 30 comprimés est : 544,9 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 : 568 mg.

**B. Résultats de Contrôle du produit fini**

Le contrôle du produit fini s'effectue de la même manière que le produit semi-fini

➤ **l'uniformité de masse**

Le résultat du poids moyen de 20 comprimés du produit fini PARALGAN 500mg est présenté dans le tableau IV.7.

*Tableau IV.7 : La masse de 20 comprimés.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse (mg)	594	598	592	595	585	595	597	595	583	587
	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
Masse (mg)	598	599	590	588	590	583	593	590	587	588

$$P_{moyen} = \frac{\sum m}{20}$$

$$P_{moyen} = 591.5 \text{ mg.}$$

❖ **Discussions**

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.

➤ **Friabilité**

La valeur de friabilité des comprimés est présentée dans le tableau IV.8.

*Tableau IV.8 : Résultats de friabilité*

	Avant le choc	Après le choc
<b>La masse de 11 comprimés</b>	<b>6.563</b>	<b>6.549</b>

$$F = \frac{P(avant) - P(après)}{P(avant)} \times 100$$

$$F = \frac{6.563 - 6.549}{6.563} \times 100$$

$$F = \mathbf{0.21\%}$$

D'après les résultats obtenus nous avons constaté que le taux de friabilité=0.21 % ≤1%, donc le produit fini est dans les normes, c'est un produit conforme.

➤ **Test de désagrégation**

Le résultat du test de délitement appliqué sur six comprimés du produit fini PARALGAN 500mg est représenté dans le tableau IV.9.

*Tableau IV.9 : Résultats de désagrégation.*

	Echantillon	Norme : Dossier pharmaceutique 5 format CDT.
<b>Temps de délitement (min)</b>	11 min	≤15 min

D'après les résultats obtenus nous avons constaté que les 6 unités sont désagrégées.

➤ **Test de dissolution**

Les résultats du test de dissolution in vitro du paracétamol à partir du comprimé de PARALGAN 500mg sont regroupés dans le tableau 10. Nous vous rappelons que ce test a été effectué dans 900 ml de milieu de dissolution phosphate tampon à pH 5,8 chauffé à 37

°C et agité à 50 tr/min, et ce pendant 45 min. Le dosage de la quantité du paracétamol dissoute dans le milieu a été effectué à une longueur d'onde de 257 nm.

**Tableau IV.10.** : Les résultats du test de dissolution des comprimés de PARALGAN 500mg.

Vase	Densité Optique (DO)	Taux(%)	Q
1	0.5351	99.05	
2	0.5318	98.44	
3	0.5317	98.42	97.56
4	0.5194	96.15	
5	0.5167	95.65	
6	0.5276	97.66	
<b>Moyen</b>	0.5270	97.56	

❖ **Formule de calcul**

$$Q = DO * 900 * 50 * 10 * 100 / (715 * 500 * 0.68)$$

$$Q = 0.5270 * 900 * 50 * 10 * 100 / (715 * 500 * 0.68)$$

$$Q = 97.56\%$$

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que la moyenne totale est 97.56% qui est supérieur à la valeur comprise entre les limites de la norme de 85%, alors le produit PARALGAN 500 mg est conforme à la pharmacopée européenne.

➤ **L'identification**

**Tableau IV.11** : Résultats de l'absorbance

L'échantillon	L'absorbance(DO)	PE	PM
E1	0.5377	180.23	588.98
E2	0.5462		
<b>Moyen</b>	0.542		

**Forme de calcul CPS**

$$T = DO * 200 * 100 * 100 * 10 * 100 * PM / (715 * PE * 10 * 10 * 500)$$

$$T=0.542*200*100*100*10*100*588.98/(715*180.23*10*10*500)$$

$$T= 99.08\%$$

Norme : (95-105)%.

Le résultat obtenu pour le produit fini est conforme aux exigences de la norme (95-105%) pharmacopée européenne.

❖ **VA (variation de masse)**

*Tableau IV.12 : Résultats de variation de masse.*

PU	X
583	97.27
589	98.27
597	99.60
612	102.11
587	97.94
600	100.10
594	99.10
590	98.44
594	99.10
592	98.77
PM	593.8
Titre	99.08
S	1.34
K	2.4
K*S	3.22
$\bar{X}$	99.08

Si  $98.5\% \leq \bar{x} \leq 101.5\%$  alors :  $M=\bar{X}$  (annexe 1)

$$VA=k *S$$

$$VA=3.22$$

Avec :

**X** : Teneur individuelle exprimée en %

**K** : Constant d'acceptabilité

S : Ecart-type

$\bar{x}$  : Moyenne des teneurs individuelle

Les résultats de la méthode de dosage de principe actif PARACETAMOL dans le produit finit PARALGAN 500mg par spectrométrie UV est satisfaisant car les valeurs sont dans les limites : (564-624) mg/comprimé. Et la valeur de VA dans les normes alors le produit est conforme.

### Analyse infrarouge du paracétamol

La figure IV.1 représente l'analyse FTIR du paracétamol

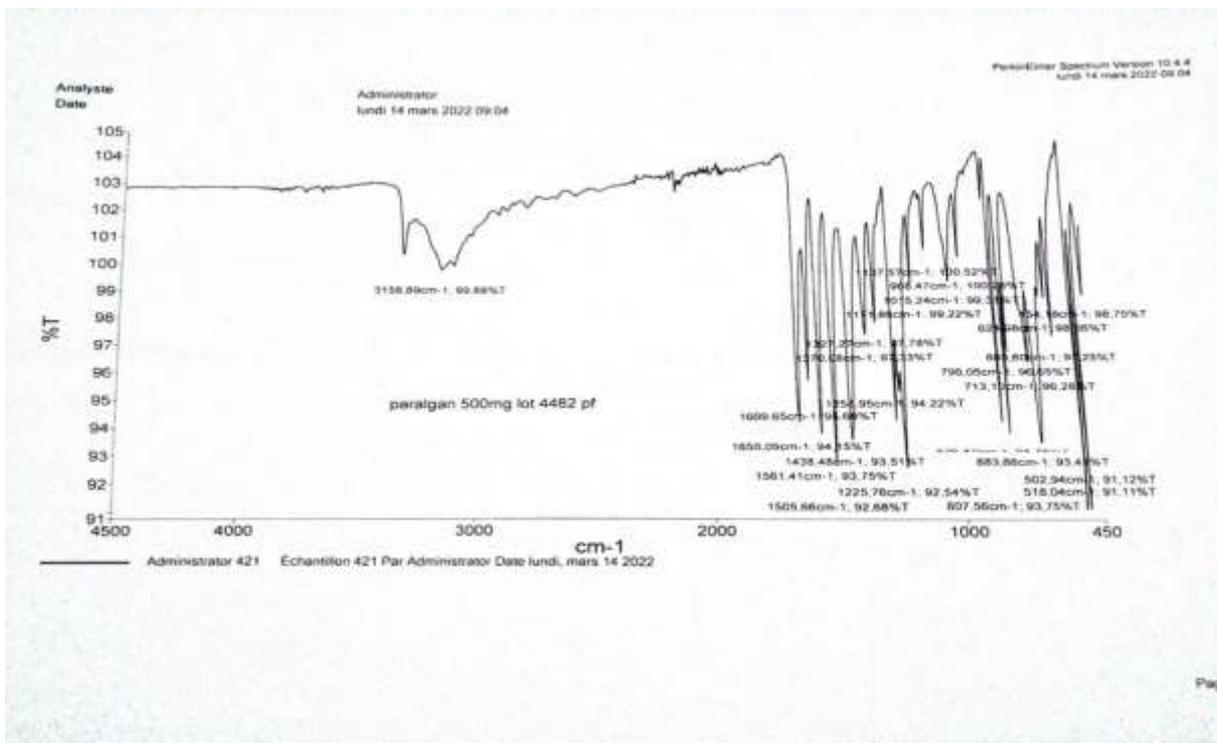


Figure IV.1 : Spectre infrarouge du paracétamol. Figure de référence (annexe 3)

La structure de la molécule de paracétamol a été caractérisée par la spectroscopie IR. Le spectre IR de paracétamol enregistré dans la plage des nombres d'ondes allant de 4000 à 500  $\text{cm}^{-1}$  est représenté dans la figure ci-dessous. L'analyse de la figure révèle que le spectre IR de paracétamol présente plusieurs pics caractéristiques de groupements fonctionnels de la molécule de paracétamol. L'identification des pics caractéristiques de paracétamol a été effectuée en se basant sur la littérature. [44],[45]

On remarque que toutes les liaisons en standard sont bien visualisées dans le graphe IR de l'échantillon. Donc l'échantillon analysé est le paracétamol.

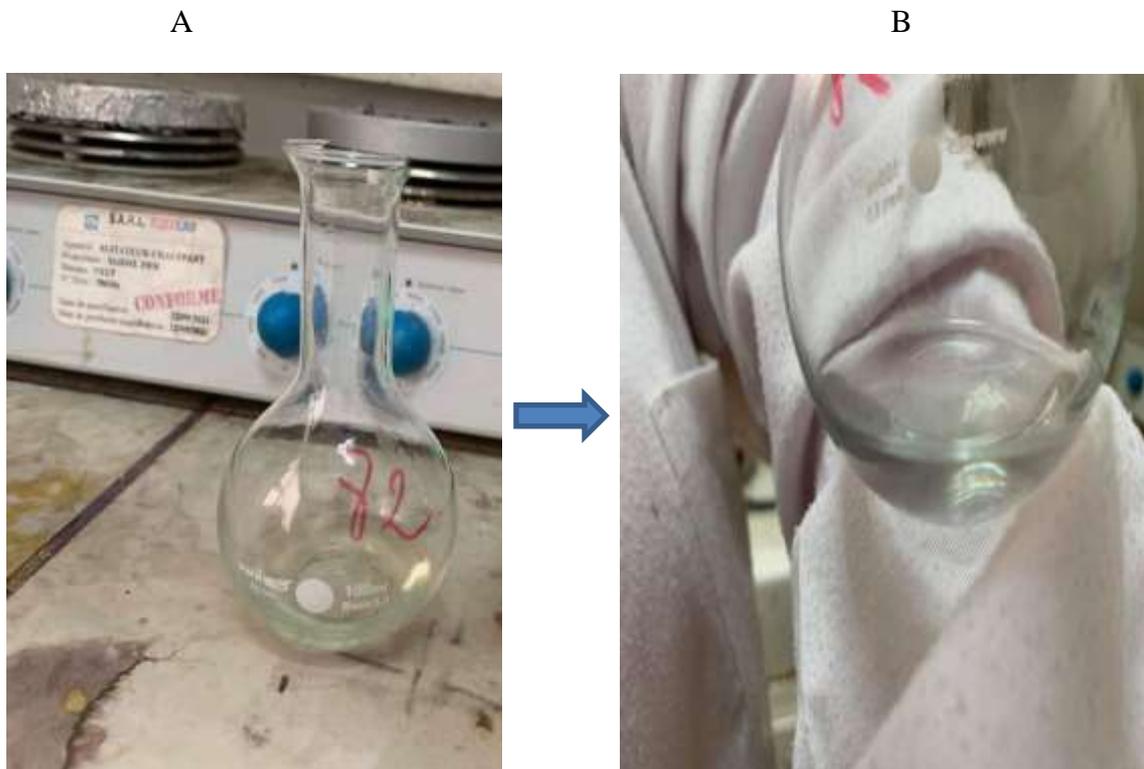
### ➤ Point de fusion

Le paracétamol commence à se décomposer vers 168.7°C dans laquelle notre substance passe de l'état solide à l'état liquide.

Notre résultat est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne (168°C- 172°C).

### ➤ Réaction chimique

Ce test s'applique aux substances incolores telles que le paracétamol. La Figure (A) illustre la solution de paracétamol dans l'acétone (résidu) avant le test de coloration. Il est clair que cette solution est incolore. Après réaction de coloration, on a remarqué une coloration violette de notre échantillon figure (B).



*Figure IV.2 : Identification du paracétamol par réaction de coloration : Résidu avant réaction coloration (A), Résidu après réaction de coloration(B)*

Le comprimé PARALGAN 500mg qu'on a fabriqué est conforme aux normes de la pharmacopée britannique.

**Conclusion :**

Paramètre	la valeur du produit fini	Produit semi fini	Norme	Interprétation
Aspect	Comprimé blancs plats	Comprimé blancs plats	Comprimé blancs plats	<b>Conforme</b>
Uniformité des masses	591.5 mg	597 mg	564 mg et 624 mg	<b>Conforme</b>
Friabilité	0.21%	0.12%	≤1%	<b>Conforme</b>
Taux désagrégation	11 min	8 min	≤15 min	<b>Conforme</b>
Dureté	/	8.3KP≤DR≥9.8KP	> 5 KP	<b>Conforme</b>
Taux d'humidité	/	2,64	2-4	<b>Conforme</b>
Dissolution	97.56%	/	≥ 85%	<b>Conforme</b>
Identification	99.08%	/	(95-105)%.	<b>Conforme</b>
Point de fusion	168.7° C	/	(168°C- 172°C).	<b>Conforme</b>
Réaction chimique	Couleur mauve	/	Couleur mauve	<b>Conforme</b>

Enfin, on peut dire que les résultats physico chimiques de contrôle du produit semi fini et fini ainsi obtenus sont conformes aux normes exigées par les pharmacopées européenne et britannique. Par conséquent, le médicament testé (PARALGAN 500 mg) peut être mis sur le marché.

## *CONCLUSION GENERAL*

## Conclusion général

La maîtrise des risques de la qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises quel que soit leur secteur d'activité. Lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique cela revêt une plus grande importance dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament ce qui est par conséquent toujours un élément essentiel dans le domaine de la santé publique. Notre travail consiste à réaliser le contrôle de la qualité d'un médicament au sein de l'unité PHARMAL. Les résultats obtenus durant cette étude ont permis d'évaluer la qualité du PARALGAN 500 mg.

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

Tous les résultats des contrôles effectués sur les matières premières et le produit fini et semi fini « PARALGAN 500 mg » ont montré une conformité aux normes exigées par la pharmacopée-européenne et ne présente aucune insuffisance.

Ce qui résume essentiellement que le produit était conforme aux normes tout au long de son processus de fabrication, à partir des matières premières et articles de conditionnement jusqu'au produit fini, défini comme étant prêt à la consommation pour le plus grand bien des patients.

# *Références*

- [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 de l'entreprise SAIDAL ». Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen. Mémoire du Master.2014. Pp16-21
- [04] : G.TAKFARINAS. Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Vendredi 03/07/2015
- [05] : S.FENNI. Génie de la formulation Caractérisation physico-chimique Du PARALGAN 500 UI/C, Rapport de soutenance En vue de l'obtention du diplôme de Licence professionnelle en université akli Mohand oulhadj - bouira, Année Universitaire : 2019/2020 page 20.
- [06] : J.AIACHE M, AIACHE S et RENOUX R, Initiation à la connaissance des Médicaments, Masson, Paris, 2e édition, 1995 p.24.
- [07] : MOUSTAPHA AMINE, ADAM THECLE AHOUCHE. Contrôle analytique de deux médicaments amoxicilline et ibuprofène du marché tchadien identification et quantification des impuretés, Mémoire du Projet de Fin d'Etudes Pour l'obtention de diplôme Master. Université de Djilali bounaama de khemis Miliana 2015/2016.
- [08] H.GHERRARBA, ZIMOUDANE Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Naus66edum Mémoire de master. Khemis Miliana : Université Djilali Bounaáma, 2015. pp. 1-37.
- [09] : Pharmacologie, Module de. "Forme pharmaceutique ". 2006.
- [10] : JEFF. Santé médecine, I, édition juin, 2015.
- [11] : <https://www.pharmashopi.com/smecta-poudre-pour-suspension-buvable-en-sachet-boite-de-30-sachets-xml-704720740-141317.html> (consulté 16/07/2021).
- [12] : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles> (consulté 16/07/2021).
- [13] : Z.SAMIRA. Processus de fabrication produit fini PARALGAN, Rapport de stage. s. 1. Alger : Université Annaba, 2017. pp. 1-24

[14] : <https://www.mesoigner.fr/actualites/218-la-verite-sur-les-sirops-antitussifs-vus-par-les-pharmaciens>. (Consulté 06/08/2021).

[15] <https://www.charentelibre.fr/2014/02/20/le-medicament-motilium-serait-la-cause-de-nombreuses-morts-subites>, 1881368.php. (Consulté 06/08/2021).

[16] <https://www.pharma-gdd.com/fr/stimol-solution-buvable-18-ampoules> (Consulté 02/07/2021).

[17] M.BERROUAG, H.GANDI, Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide folique, Mémoire de Master, Université m. bougera Boumerdes, (2017).

[18] : <https://www.pharmanity.com/medicaments/biafine-emulsion-pour-application-cutanee-n8iih04>. (Consulté 12/08/2021). Entre université de fin de pour ament, admire la période

[19] : Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique Avril 2004 page 12-14.

[20] : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-analgesique-2966/> (Consulté 27/08/2021) [14] : Avis PARALGAN 500mg

[21]: <http://www.pharmabolix.com/clamoxyl> (consulté 18/08/2021)

[22] : <https://www.petmart.com.sg/product/t-c-tetracycline>. (Consulté 15/08/2021)

[23] : <https://www.linternaute.com/actualite/guide-vie-quotidienne/2486225-nivaquine-pourquoi-le-medicament-est-devenu-introuvable-depuis-le-coronavirus> (consulté 15/08/2021).

[24] : <https://www.mercurochrome.fr/product/eau-oxygene/> (consulté 18/08/2021).

[25] : Notice de PARALGAN 500mg

[26] : AMIRA, BENMAADI. Contrôle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimés. 2015/2016.

[27] <https://www.pharma-gdd.com/fr/stimol-solution-buvable-18-ampoules> (Consulté 02/07/2021).

[28] : pharmacopée européen 2017/2018\_9e édition Imprimé sur papier sans acide par Druckerei C. H. Beck, Nördlingen (Allemagne),2017/2018 page 5064-5066

[29] MAROUA, MOUAMINE. Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique le PARALGAN. Mémoire de master, université Badji Mokhtar. 2018. pp. 5-8.

- [30] : S. VERRIER, la technologie « lit fluidise séchage – granulation – enrobage)) Guide machine 2007.
- [31] : **Mr.KOISSI JOEL FRANCK**, contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, pour l'obtention du Doctorat en pharmacie, université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie-rabat 2008 page 33 et 31.
- [32] : LASSOUED MAROUA, validation d'un procédé de fabrication d'un médicament générique suivie par une comparaison avec son médicament breveté. Mémoire Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master, université BaDji Mokhtar Annaba, Année Universitaire 2017/2018 page 20-47
- [33] : Mr. KOUASSI JOEL FRANCK, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie, université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie –rabat 2008 page 33 et 31.
- [34] : <http://www.pharmnet-dz.com/m-3977-histagan-2mg-comp-sec-b-30> (Consulté 28/09/2021)
- [35] <https://www.topsante.com/medecine/medicaments/grandes-familles-de-medicaments/suede-les-comprimés-du-paracetamol-retires-du-supermarche-249005> (Consulté 01/08/2021).
- [36] : Site officiel du groupe SAIDAL :. [En ligne] <https://www.saidalgroup.dz..>
- [37] : A.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.
- [38] : web, site. [En ligne] <http://saidalgroup.dz/partenariat/politique-partenariat>.
- [39] : Z.Samira. « Processus de fabrication produit fini PARALGAN »... [Éd.] Rapport de stage. s.l. Alger : Université Annaba, 2017. pp. 1-24.
- [40] : D.TAKOUA- D.FOUZIA. Analyse et Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la fluvastatine Idm 80 mg, Mémoire Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant. Filière : Sciences biologiques, Spécialité : Bio-industrie, année universitaire : 2016-2017 pages 5
- [41] : Francis R. Méthode et technique instrumentales 7 eme édition.
- [42] : Bertrand D. et Dufour D. (2000). « La spectroscopie et ses applications analytiques », Ed. Tec et Doc, Paris, 31-74.
- [43]: Anonyme 01:[https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes\\_pratiques\\_de\\_fabrication](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes_pratiques_de_fabrication)

[44]: Trivedi MK, Patil S, Tallapragada PMR (2015) Effect of biofield treatment on the physical and thermal characteristics of aluminium powders. *Ind Eng Manage* 4: 151

[45]: Bashpa P, Bijudas K, Tom AM, Archana PK, Murshida KP, et al. (2014) Polymorphism of paracetamol: A comparative study on commercial paracetamol samples. *Int J Chem Studies* 1: 25-29.

# *Annexes*

# Annexe 01 :

## PARALGAN®

Paracétamol  500 mg Comprimé

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.**

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

**FORME ET PRÉSENTATION**  
Comprimé à 500 mg : Boîte de 20 comprimés.

**Composition**  
Paracétamol (DCI) ..... par comprimé  
Excipients : Polyvinylpyrrolidone PVP (K30) ..... 500 mg  
carboxyméthyle amidon sodique, stéarate de magnésium, talc.

**1. QU'EST-CE QUE PARALGAN® 500mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

**CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE**  
Ce médicament est un antalgique (calme la douleur) et un antipyrétique (baisse la fièvre).

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**  
PARALGAN® est indiqué en cas de fièvre et/ou de douleurs d'intensité légère à modérée telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses. Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (environ à partir de 8 ans).  
Pour les enfants ayant un poids inférieur à 27 kg, il existe d'autres présentations de paracétamol.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE PARALGAN® 500mg, comprimé ?**

**CONTRE-INDICATIONS**  
Ne prenez jamais PARALGAN® 500mg, comprimé dans les cas suivants :

- Allergie connue au paracétamol ou à l'un des composants de ce médicament.
- Maladie grave du foie.
- Pour traiter un enfant de moins de 6 ans car il peut avaler de travers et s'étouffer. Utilisez une autre forme.

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

**PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ; MISES EN GARDE SPÉCIALES**  
Faites attention avec PARALGAN® 500mg, comprimé :

**MISES EN GARDE SPÉCIALES**

- Afin de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée, vérifiez l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments pris simultanément.

**PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Si la douleur persiste plus de 5 jours, ou la fièvre plus de 3 jours, ou en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.
- La prise de paracétamol peut entraîner des troubles du fonctionnement du foie.
- Vous devez demander l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament :
- Si vous pesez moins de 50 kg.
- Si vous avez une maladie du foie ou une maladie grave des reins.
- Si vous buvez fréquemment de l'alcool ou que vous avez arrêté de boire de l'alcool récemment.
- Si vous souffrez de déshydratation.
- Si vous souffrez par exemple de malnutrition chronique, si vous êtes en période de jeûne, si vous avez perdu beaucoup de poids récemment, si vous avez plus de 75 ans ou si vous avez plus de 65 ans et que vous présentez des maladies de longue durée, si vous êtes atteint du virus du SIDA ou d'une hépatite virale chronique, et si vous êtes caractérisé notamment par des infections respiratoires graves), ou encore si vous êtes atteint de la maladie de Gilbert (maladie héréditaire associée à une augmentation du taux de bilirubine dans le sang).
- Si vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
- En cas d'administration chez un enfant, la dose dépend de son poids.
- En cas d'hépatite virale aiguë, arrêtez votre traitement et consultez votre médecin.
- Prévenez votre médecin si vous prenez PARALGAN® et que vous devez faire un test sanguin car ce médicament peut fausser les résultats de votre taux d'acide urique et de sucre dans le sang.

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

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS**  
Les médicaments connus pour interagir avec PARALGAN® 500mg sont :

- Si vous suivez un traitement anticoagulant par voie orale (par warfarine ou AVK), la prise de PARALGAN® aux doses maximales (4 g/jour) pendant plus de 4 jours nécessite une surveillance renforcée des examens biologiques dont notamment de l'INR. Dans ce cas, consultez votre médecin.
- Si vous recevez en même temps que du paracétamol, un traitement par fluocloxaciline, vous risquez de présenter une acidose métabolique (sang trop acide à l'origine d'une accélération de la fréquence respiratoire).
- Des médicaments potentiellement toxiques pour le foie.
- Des médicaments pouvant favoriser la production du métabolite toxique du paracétamol tels que les médicaments anti-épileptiques (phéno-barbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate).
- De la rifampicine (un antibiotique).
- En même temps de l'alcool.

**Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, signalez systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.**

**INTERACTIONS AVEC LES ALIMENTS ET LES BOISSONS**  
La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

**GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ**

**GROSSESSE**  
PARALGAN® peut être prescrit s'il est nécessaire pendant toute la grossesse. Cependant, il doit être utilisé à la dose la plus faible permettant de réduire votre douleur et/ou votre fièvre, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

**ALLAITEMENT**  
À doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

**FERTILITÉ**  
Il est possible que le paracétamol puisse altérer la fertilité des femmes, de façon réversible à l'arrêt du traitement.  
D'une façon générale, il convient au cours de la grossesse ou de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament.

**EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES OU À UTILISER DES MACHINES**  
Aucun effet n'a été signalé sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

**3. COMMENT PRENDRE PARALGAN® 500mg, comprimé ?**

**POSOLOGIE, MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION, ET DURÉE DU TRAITEMENT**

**POSOLOGIE**  
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (environ à partir de 8 ans).  
Chez l'enfant : La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant : elle est d'environ 60 mg/kg par 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.  
La posologie usuelle est de :

- Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.
- Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : La posologie usuelle est de 1 ou 2 comprimés par prise (selon l'intensité de la douleur), à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
- Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés par jour. Cependant,

- en cas de douleurs plus intenses, et sur conseil de votre médecin ou de votre pharmacien, la dose totale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour.
- Les dosages supérieurs à 3 g de paracétamol par jour nécessitent un avis médical.
- Ne jamais prendre plus de 4 grammes de paracétamol par jour (en tenant compte de tous les médicaments contenant du paracétamol dans leur formule).
- Toujours respecter un intervalle de 4 heures au moins entre les prises.
- En cas de maladie grave des reins (insuffisance rénale sévère), les prises doivent être espacées de 8 heures, et la dose totale par jour ne doit pas dépasser 6 comprimés (3g).

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**  
Voie orale.  
Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (eau, lait, jus de fruit ou autre).

**DURÉE DU TRAITEMENT**  
Seul avis médical, la durée du traitement est limitée à :  
• 5 jours en cas de douleurs.  
• 3 jours en cas de fièvre.

**SURDOSAGE**  
Si vous avez pris plus de PARALGAN® 500mg, comprimé que vous n'auriez dû : Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou les urgences médicales en cas d'apparition des symptômes suivants : Nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.

**INSTRUCTIONS EN CAS D'OMISSION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES**  
Si vous oubliez de prendre PARALGAN® 500mg, comprimé : Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

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

Comme tous les médicaments, PARALGAN® est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- Rarement, une réaction allergique peut survenir :
  - Boutons et/ou des rougeurs sur la peau.
  - Urticaire.
  - Brusque gonflement du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté à respirer.
  - Malaise brutal avec baisse importante de la pression artérielle.

**Il faut immédiatement arrêter le traitement, et consulter rapidement votre médecin. À l'avenir, vous ne devez plus jamais prendre de médicaments contenant du paracétamol.**

- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Exceptionnellement, ce médicament peut diminuer le nombre de certaines cellules du sang : globules blancs, plaquettes pouvant se manifester par des saignements du nez ou des gencives. Dans ce cas, consultez un médecin.
- Autres effets indésirables possibles (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base de données disponibles) : troubles du fonctionnement du foie, diminution importante de certains globules blancs pouvant provoquer des infections graves, destruction des globules rouges dans le sang, éruption cutanée en plaques rouges arrondies avec démangeaison et sensation de brûlure laissant des tâches colorées et pouvant apparaître aux mêmes endroits en cas de reprise du médicament, douleur localisée dans la poitrine qui peut irradier vers l'épaule gauche et la mâchoire d'origine allergique, difficulté à respirer. Dans ce cas, consultez un médecin.

**Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité ou gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.**

**5. COMMENT CONSERVER PARALGAN® 500mg, comprimé ?**

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

**DATE DE PÉREMPTION**  
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

**CONDITIONS DE CONSERVATION**  
Pas de précautions particulières de conservation.

**6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES**

**Médicament non soumis à prescription médicale.**  
Décision d'enregistrement N° : 19/96/03B 005/003  
Date de révision de la notice : Avril 2018.  
Défendeur de la décision d'enregistrement : EPE Groupe Industriel SAIDAL/SPA.  
Nom et adresse du fabricant et du conditionneur : Site de production Dar El Beida. Route de wilaya N°11 BP 141, Dar El Beida, Wilaya d'Alger.

## Annexe 02 :

	Constante d'acceptabilité	Si $n = 10$ , alors Si $n > 30$ , alors	2,4 2,0
$s$	Ecart type de l'échantillon		$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$
ETR	Ecart type relatif		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (cas 1) A appliquer lorsque $T \leq 101,5$	Valeur de référence	Si 98,5 pour cent $\leq \bar{X} \leq 101,5$ pour cent, alors	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5$ pour cent, alors	$M = 98,5$ pour cent (VA = $98,5 - \bar{X} + ks$ )
		Si $\bar{X} > 101,5$ pour cent, alors	$M = 101,5$ pour cent (VA = $\bar{X} - 101,5 + ks$ )
M (cas 2) A appliquer lorsque $T > 101,5$	Valeur de référence	Si 98,5 pour cent $\leq \bar{X} \leq T$ , alors	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5$ pour cent, alors	$M = 98,5$ pour cent (VA = $98,5 - \bar{X} + ks$ )
		Si $\bar{X} > T$ , alors	$M = T$ pour cent (VA = $\bar{X} - T + ks$ )
Valeur d'acceptation (VA)			Formule générale : $ M - \bar{X}  + ks$ Le mode de calcul est spécifié ci-dessus pour les différents cas.
L1	Valeur d'acceptation maximale autorisée		L1 = 15,0 sauf indication contraire
L2	intervalle maximal autorisé pour l'écart des unités individuelles examinées par rapport à la valeur calculée de M	A la borne inférieure, aucun résultat individuel inférieur à 0,75 M ; à la borne supérieure, aucun résultat individuel supérieur à 1,25 M (sur la base d'une valeur de 25,0 pour L2)	L2 = 25,0 sauf indication contraire
T	Teneur cible par unité de prise lors de la fabrication, exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette. Sauf indication contraire, T est égal à 100 pour cent, ou T est la teneur cible par unité de prise, autorisée, du fabricant		

Annexe 03 :

