

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ - BOUIRA -

INSTITUT DE TECHNOLOGIE

Département Technologie Chimique Industrielle



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme

De Licence professionnalisante en

Génie de la Formulation

Thème

**Suivi de processus de fabrication d'un médicament
générique PARALGAN® et étude comparative de
contrôle qualité avec son médicament brevet
DOLIPRANE®**

Préparé par :

- Mlle. LARBI Soumia

Tuteur de l'institut :

- Mme. HAMIDOUCHE Sabiha

Maître des Conférences Classe B

Soutenu devant le jury :

- Mme. BENHAMADA Malika

Maître des Conférences Classe B

- Mme. AICHOUR Amina

Maître des Conférences Classe A

Année universitaire : 2022/2023



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat des longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A ceux qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mon projet et qui ont été à mes côtés, mes chers frères : HAMZA ; ABDERRAZAK ; ABDELWAHAB et ma petite sœur, ma vie : AHLAM.

Je n'oublierais pas mes très chères amies : maria, Nesrine, Wissam, Fatima, Chaïma, Youssra, merci !! Pour tous ces souvenirs inoubliables.

Soumia



Remerciements

Avant toute chose, Je remercie Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*Je voudrais tout d'abord exprimer mes remerciements à mon tuteur de l'Institut, Madame **S. HAMIDOUCHE** pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur savante, sa disponibilité, ses conseils et la confiance Qu'elle m'as accordé, qui m'a permis de réaliser ce travail.*

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury qui ont accepté de juger ce modeste travail.

*J'adresse mes sincères remerciements à mon maitre de stage monsieur **K. BOUKHELKAL**. Le chef de production au sein de l'entreprise monsieur **A. GERRUI**. Sous-directeur de contrôle qualité madame **D. MECHOUER**. Et à tous les travailleurs de l'unité **SAIDAL –DAR EL BEIDA**, de m'avoir accueillir au sein de cette usine.*

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

Un grand merci à tous les enseignants de l'Institut de Technologie de l'Université de Bouira, à mes amies et collègues de la promotion 2023 Génie de la formulation et génie de l'eau.

Enfin, je remercie toute personne qui a participé de près ou de loin à la Réalisation de ce travail.

RESUME

L'objectif de ce travail est de présenter dans une étude complète sur la fabrication et le contrôle d'un médicament générique **PARALGAN** produit par le groupe Algérien pharmaceutique SAIDAL (unité de 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 contrôle de qualité accompagnant le processus de fabrication.

Dans un second temps ce travail nous avons fait une comparaison en matière de qualité entre ce médicament générique produit par SAIDAL-Algérie et son médicament original **Doliprane** fabriqué par le groupe pharmaceutique français Sanofi.

Mots clés : PARALGAN, DOLIPRAN, fabrication, contrôle qualité, comparaison.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقديم دراسة شاملة حول تصنيع ومراقبة الدواء الجنيس -برالقان- الذي تنتجه المجموعة الصيدلانية الجزائرية صيدال (وحدة الدار البيضاء). تتناول هذه الدراسة التعرف على مختلف مراحل تصنيع هذا المنتج الصيدلاني الذي ينتهي مع الحصول على دواء مطابق للمعايير الدولية, وعلى مراقبة الجودة المصاحبة لعملية التصنيع.

من ناحية أخرى يوضح هذا العمل مقارنة من حيث النوعية بين هذا الدواء الجنيس الذي تنتجه شركة صيدال -الجزائر- والدواء الأصلي - دولي بران - الذي تنتجه الشركة الفرنسية صنوفي.

الكلمات المفتاحية: براقان, دولي بران, تصنيع, مراقبة الجودة, مقارنة

ABSTRACT

The objective of this work is to present in a complete study on the manufacture and the control of a generic drug PARALGAN produced by the Algerian pharmaceutical group SAIDAL (unit of Dar El Beyda). This study focuses on the knowledge of the different stages of manufacture of this drug which ends with obtaining a pharmaceutical product that complies with international standards and on the quality, control accompanying the manufacturing process.

Secondly, this work shows a comparison in terms of quality between this generic drug produced by SAIDAL-Algeria and its original drug DOLIPRANE manufactured by the French pharmaceutical group Sanofi.

Keywords: PARALGAN, DOLIPRAN, manufacturing, quality control, comparison.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre I : Présentation de l'entreprise

I. Présentation du groupe SAIDAL.....	2
I.1.historique du SAIDAL.....	2
II. Unité de production de Dar El Beida (PHARMAL).....	3
II.1. Situation géographique de l'unité.....	3
II.2. Présentation de l'unité de Dar EL Beida.....	4
II.2.1. Capacité et volume de production.....	4
II.2.2. Les objectifs stratégiques de l'unité.....	4
III. Organisation de l'unité de Dar El Beida.....	5
III.1. L'organigramme de l'entreprise.....	5
III.2. La structure de l'entreprise.....	6

Chapitre II : Généralité sur les médicaments

I. Les médicaments.....	8
I.1.Définition d'un médicament.....	8
I.2.Composition du médicament.....	8
I.2.1. Principe actif.....	8
I.2.2. Excipients.....	8
I.3.Les types des médicaments.....	10
I.3.1. Le principe.....	10
I.3.2. Le générique.....	10
I.4. Les formes des médicaments.....	10
I.5. Les comprimés.....	11
I.5.1. Les différents types de comprimés.....	11
I.5.2. Caractéristiques.....	11

I.5.3. Les avantages et les inconvénients des comprimés.....	11
I.5.4. La fabrication des comprimés.....	12
II. La qualité pharmaceutique.....	13
II.1. Définition.....	13
II.2. Assurance de la qualité (AQ).....	13
II.2.1. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	13
II.3. Contrôle de la qualité (CQ).....	14
II.3.1 Définition.....	14
II.3.2. La pharmacopée européenne (Ph. EUR)	14
III. Notions générales sur le paracétamol.....	15
III.1. Définition.....	15
III.2. Dénomination et formule chimique.....	15
III.3. Synthèse de paracétamol.....	16
III.4. Mode d'action.....	16
III.5. Caractéristiques physico-chimiques.....	17
III.6. Caractéristique pharmacocinétique.....	17
III.7. Médicaments issus de paracétamol.....	17

Chapitre III : Matériel et méthode

Introduction.....	19
I. Présentation des médicaments PARALGAN® et DOLIPRANE®.....	19
I.1.Définition.....	19
I.2. Formulation chimique des deux médicaments.....	19
II. Procédé de fabrication du PARALGAN.....	20
II.1. Matières premières utilisé en cour de la fabrication du PARALGAN.....	20
II.2. Matériels utilisés au cours de la fabrication du PARALGAN.....	21
II.3. Etapes de fabrication du PARALGA.....	21
II.3.1. Le pesage des matières premières.....	21
II.3.2. Préparation de la solution de mouillage.....	22
II.3.3. Mélange des poudres (mélange à sec)	22
II.3.4. Mouillage et granulation.....	23
II.3.5. Le séchage.....	23

II.3.6. Le Calibrage.....	23
II.3.7. Lubrification et le mélange final.....	24
II.3.8. La compression.....	25
II.3.9. Contrôle des comprimés en cours de compression.....	26
II.3.10. Le conditionnement.....	26
- Le conditionnement primaire	26
- Le conditionnement secondaire.....	27
II.4. Contrôle qualité des matières premières	27
II.4.1. Contrôle qualité du paracétamol.....	28
A. Caractères organoleptiques	28
B. Test de solubilité.....	28
C. Identification du paracétamol.....	28
C.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge.....	29
C.2. Mesure du point de fusion	29
II.4.2. Contrôle qualité d'amidon de maïs.....	30
A. Caractères organoleptiques.....	30
B. Test de solubilité.....	30
C. Mesure de PH.....	30
D. Identification d'amidon de maïs.....	30
III. Etude comparative entre PARALGAN ® et DOLIPRANE®.....	31
III.1. Matériels et réactifs utilisés dans l'étude.....	31
III.2. Etude comparative.....	31
III.2.1. Test organoleptique.....	31
III.2.2. Uniformité de masse.....	31
III.2.3. Test de friabilité.....	32
III.2.4. Test de désagréation des comprimés (délitement).....	33
III.2.5. Dosage du principe actif dans les deux produits équivalents par la méthode spectrophotométrique UV- visible.....	34
III.2.6. Test de Dissolution.....	35

Chapitre IV : Résultats et discussion

I. Résultats de contrôle qualité des matières premières.....	37
I.1. Contrôle qualité du paracétamol.....	37
A. Test organoleptique.....	37
B. Teste de solubilité.....	37
C. Identification du paracétamol.....	37
C.1. Analyse IR du paracétamol	37
C.2. Mesure de point d fusion.....	38
I.2. Contrôle qualité d'amidon de maïs.....	38
A. Test de solubilité.....	38
B. Mesure de PH.....	38
C. Identification d'amidon de maïs.....	39
II. Résultats de contrôle des comprimés en cours de compression.....	39
III. Résultats d'étude comparative.....	39
III.1. Test organoleptique.....	39
III.2. L'uniformité de masse.....	40
III.3. Test de friabilité.....	40
III.4. Test de désagrégation.....	41
III.5. Test de dosage du principe actif dans les deux produits équivalents par la méthode spectrophotométrique UV- visible	41
III.6. Test de Dissolution.....	42
Conclusion générale	43
Références bibliographique	

Liste des figures

Figure I.1 : Extrait de la carte topographique de Rouïba.....	3
Figure I.2 : organigramme de l'usine de Dar El Beida.....	5
Figure II.1: les formes des médicaments.....	10
Figure II.2 : différents procédés de fabrication des comprimés.....	12
Figure II.3 : Comprimé de paracétamol.....	15
Figure II.4 : Structure chimique de paracétamol.....	16
Figure II.5 : Médicaments issue du principe actif paracétamol.....	18
Figure III.1: La pesée des matières premières.....	21
Figure III.2 : agitateur mobile.....	22
Figure III.3: mélangeur granulateur de type « COLETTE »	22
Figure III.4 : Le séchage des poudres de PARALGAN effectué sur un lit en inox.....	23
Figure III.5 : Appareil pour le calibrage « FREWITT »	24
Figure III.6 : dessiccateur balance.....	24
Figure III.7 : Machine à compression rotative.....	25
Figure III.8 : les étapes de la compression.....	25
Figure III.9 : Appareille de duromètre.....	26
Figure III.10 : le conditionnement primaire.....	27
Figure III.11 : Le conditionnement secondaire.....	27
Figure III.12 : Spectrophotomètre IR.....	29
Figure III.13 : fusiomètre.....	30
Figure III.14 : balance de précision.....	32
Figure III.15 : la description de l'appareil de friabilité.....	32
Figure III.16 : l'appareille de délitement.....	33
Figure III.17 : spectrophotomètre UV-visible.....	35
Figure III.18 : Appareil de dissolution.....	36
Figure IV.1 : spectre infrarouge du paracétamol (matière première)	37
Figure IV.2 : spectre infrarouge du paracétamol SCR (standard).....	38

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Historique de groupe SAIDAL.....	2
Tableau I.2: Capacité de production de l'unité.....	4
Tableau II.1 : rôle des excipients.....	9
Tableau II.2 : Dénomination et formule chimique de paracétamol.....	15
Tableau II.3 : Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol.....	17
Tableau III.1 : Formulation chimique des deux médicaments.....	19
Tableau III.2 : Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN.....	20
Tableau III.3 : Les matériels utilisés pour la fabrication.....	21
Tableau III.4 : matériels et réactifs utilisés dans l'étude.....	31
Tableau IV.1: résultats de contrôle en cour de compression.....	39
Tableau IV.2 : Résultats d'Analyse organoleptique des deux Médicaments.....	39
Tableaux IV.3 : les résultats de pesage de deux produits.....	40
Tableaux IV.4 : les résultats de contrôle l'uniformité de masse.....	40
Tableaux IV.5 : Résultats de test de friabilité pour les deux comprimés.....	40
Tableau IV.6 : Les résultats de test de désagrégation des comprimés.....	41
Tableau IV.7: Les résultats des densités optiques pour les échantillons.....	41
Tableau IV.8 : La teneur en PARACETAMOL pour les deux échantillons.....	41
Tableau IV.9 : Les résultats de test de dissolution pour le PARALGAN.....	42
Tableau IV.10 : les résultats de test de dissolution pour le DOLIPRANE.....	42

Liste des abréviations

AFNOR	Association Française de la Normalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	Assurance de la qualité
BPF	Les bonnes pratiques de fabrication
°C	Degré Celsius.
CP	Comprimé (s)
CQ	Contrôle de la qualité
CSP	Code de la Santé Publique
DCI	La dénomination commune internationale
ENPP	Entreprise Nationale de Production de Produit Pharmaceutique
EPE	Entreprise publique économique
IR	Infrarouge
ISO	Organisation International de Standardisation.
KP	Kilogramme force
OMS	Organisation mondiale de la Santé.
PA	Principe Actif
PCA	Pharmacie centrale d'Algérie
PCH	Pharmacie ce centrale des hôpitaux
PF	Produit fini
PH	Potentiel Hydrogène.
Ph. EUR	La pharmacopée européenne
PM	Poids moyen
PSF	Produit semi fini
PVC	Poly chlorure de vinyle
PVP.K 30	Provident k 30
®	Registered Trade mark (une marque déposée ou marque enregistrée)
RC	Rendement de conditionnement
Tr/ min	Tour par minute
UV	Ultraviolet.
λ max	Maximum d'absorption dans l'UV



Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est un élément important du système de santé mondial. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. Le médicament est un produit de consommation utilisé en vue d'une thérapie à court ou à long terme. Sa conception, sa fabrication et son administration doivent répondre à des normes de sécurité strictes.

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

Mon stage pratique, a été réalisé au niveau de groupe SAIDAL (unité de Dar El Beida), une usine de fabrication des médicaments génériques. Ce travail a pour but de suivre un procédé de fabrication d'un médicament **PARALGAN**, médicament antalgique, et de faire une comparaison en matière de qualité entre ce médicament générique fabriqué par le groupe SAIDAL -Algérie- et son médicament original **DOLIPRANE** fabriqué par Sanofi- France qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif ainsi que la même forme pharmaceutique « comprimé ».

Ce travail s'organise donc autour de quatre chapitres :

Le première chapitre est une présentation de l'unité PHARMAL (unité de Dar El Beida).

Le deuxième chapitre est consacré à une étude générale sur les médicaments, les comprimés, la qualité pharmaceutique...

Le troisième porte sur la description des différentes étapes de fabrication de PARALAGAN et faire l'étude comparative entre le produit fini PARALGAN et son médicament original DOLIPRAN.

Le quatrième chapitre est consacré pour la discussion des résultats obtenus et de leur conformité aux normes de la qualité convenues par la pharmacopée européenne. Et on termine par une conclusion générale.

A decorative frame resembling a scroll, with a blue outline and grey scroll ends at the top and bottom left.

Chapitre I

Présentation de l'entreprise

I. Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est un groupe généraliste Algérien créé en 1982, c'est la première société de production des médicaments génériques en Algérie.

La société apporte un capital de 2 500 000 000 de DA (80% du capital de groupe SAIDAL est détenu par l'état, les 20% ont été cédés à des investisseurs institutionnels et particuliers organisés en groupe industriel).

Le groupe SAIDAL a pour mission de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain [1].

I.1. Historique de SAIDAL

Tableau I.1 : Historique de groupe SAIDAL [1], [2].

Année	Historique
1969	Etablissement de la pharmacie centrale d'Algérie PCA par une ordonnance présidentielle pour fabriquer et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.
1971	Création de l'unité de production d'El Harrach et rachetée en deux étapes (1971 puis 1975) les unités BIOTIC, PHARMAL, par PCA.
1982	Restructuration de PCA et établit sa branche de production dans la Société Nationale de Production de Produit Pharmaceutique ENPP.
1985	L'ENPP a changé la dénomination pour devenir SAIDAL.
1989	SAIDAL devient une entreprise publique économique EPE.
1997	La transformation de SAIDAL en un groupe industriel rattache à trois filiales : PHARMAL, BIOTIC, ANTIBIOTICAL.
2009	SAIDAL a augmenté sa part dans la capitale de SOMEDIAL à hauteur de 59%.
2011	SAIDAL a augmenté sa part dans la capitale d'IBERAL à hauteur de 60%.
2014	SAIDAL a procédé par voie d'absorption à la fusion de ses filiales détendues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC.
2016	Le centre national bioéquivalence du groupe a été ouvert par le ministre de l'industrie et des mines.

II. Unité de production de Dar El Beida (PHARMAL)

II.1. Situation géographique de l'unité

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



Figure I.1 : Extrait de la carte topographique de Rouïba (Source : PHARMAL).

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 [3].

II.2. Présentation de l'unité de Dar El Beida

L'usine Dar El Beida est l'une des unités les plus anciennes du groupe depuis 1958, elle est spécialisée dans la fabrication de produits pharmaceutiques sous trois formes :

- Sèche (Gélules, Comprimés).
- Liquide (sirops, solution dermique).
- Pâteuse (dentifrice, pommades, gel, crème).

Elle est caractérisée par :

- Une longue période d'expériences dans le domaine de la production pharmaceutique (1958-2008).
- Une capacité de production très importante : 43 millions unités de vente par an.
- Un savoir-faire élevé dans le domaine de la production, contrôle et analyse.
- Une surface de stockage de 6.600 m² (4.600 palettes) [4].

II.2.1. Capacité et volume de production

L'unité de Dar El Beida se compose de trois ateliers principaux : atelier des sirops, atelier de produits sec, atelier des pâteux. Le tableau suivant représente la capacité de production de l'unité.

Tableau I.2: Capacité de production de l'unité [2].

Produits		Capacité de production (UV/jour)
Secs	Gélules	50.000
	Comprimés	74.000
Pâteux	Dentifrice	50.000
	Autres	22.500
Liquides	Sirops	40.000

II.2.2. Les objectifs stratégiques de l'unité

- Augmenter la rentabilité de l'unité.
- La recherche de la satisfaction totale du client par la mise en place progressive du processus de management de la qualité.
- Le développement des systèmes d'information, de communication et de marketing.
- L'amélioration du savoir-faire du personnel.

- Le développement du partenariat et l'innovation [5].

III. Organisation de l'unité de Dar El Beida

III.1. L'organigramme de l'entreprise

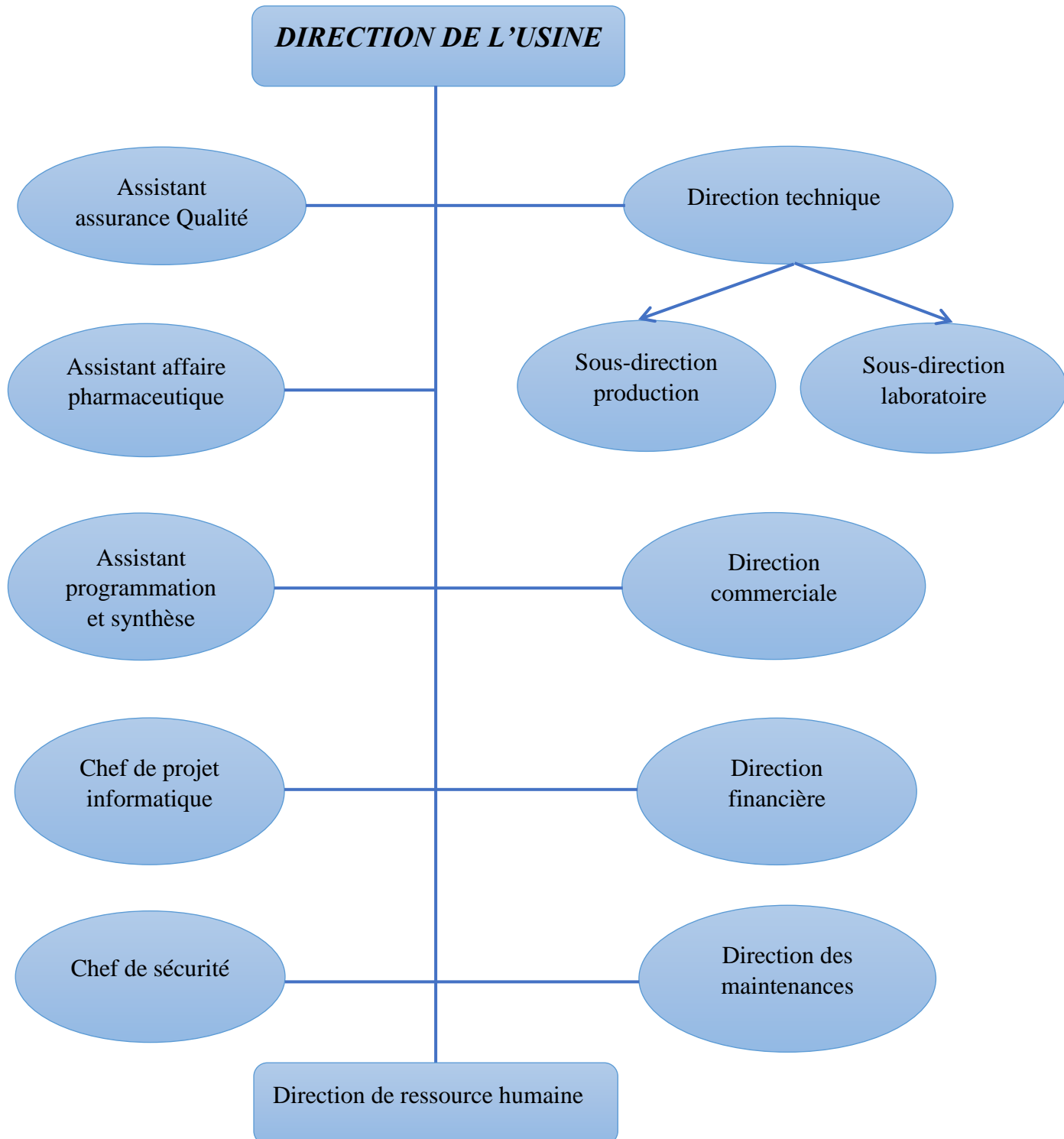


Figure I.2 : organigramme de l'usine de Dar El Beida [5].

III.2. La structure de l'entreprise

L'unité de production de Dar El Beida est composée de cinq zones principales :

1. Une zone de production.
2. Une zone de contrôle de la qualité.
3. Une zone stockage.
4. Station de traitement des eaux.
- 5.les zones annexes.

La zone de production : contient trois ateliers de fabrication (formes sèche, formes liquides, formes pâteuses) et deux lignes de conditionnement (pilulier et blister). L'atelier de fabrication comporte plusieurs salles correspondant aux différentes étapes de la fabrication :

- Une salle de préparation
- Une salle de pesée.
- Une salle de compression
- Une salle d'impression
- Une salle laboratoire de contrôle in- process : se fait le contrôle au cours de la fabrication.

La zone de contrôle de la qualité (laboratoire) : est séparé par 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 et microbiologiques :

- Contrôle des matières premières et articles de conditionnement
- Contrôle des produits : PSF (poudre, graine), PF (comprimer).

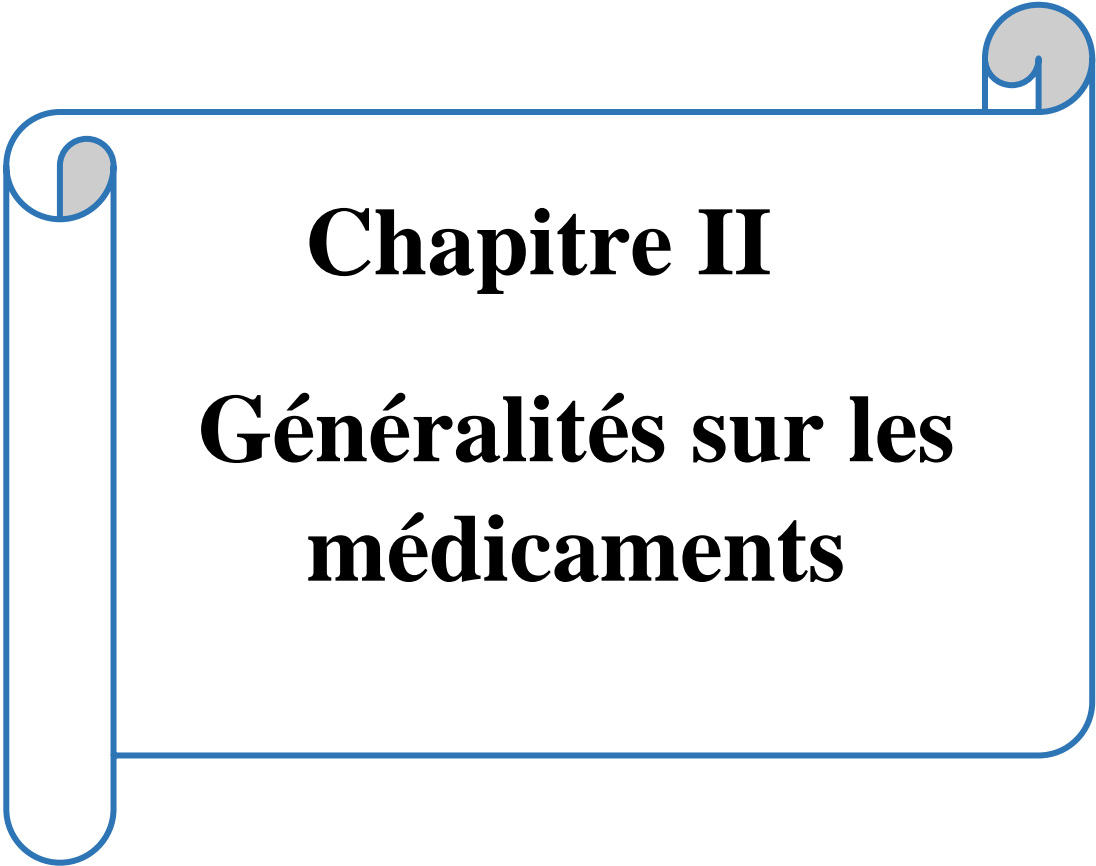
La zone stockage : Elle est devisée en quatre magasins :

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

Station de traitement des eaux : Purification de l'eau destinée à la production.

Les zones annexes : représenté dans les établissements de santé et l'atelier de maintenance. L'atelier de maintenance comprend différents services :

- Service entretien général.
- Service électricité.
- Service électromécanique.



Chapitre II

Généralités sur les médicaments

I. Les médicaments

I.1. Définition d'un médicament

Selon l'OMS : « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [6].

Un médicament est un produit destiné à traiter une maladie grâce aux principes actifs qu'il contient. Ce médicament peut être utilisé pour tuer les bactéries, soulager la douleur, réduire les symptômes ou combler des carences. Certains médicaments sont disponibles sans prescription médicale, notamment en raison de leurs effets secondaires, de leur toxicité ou de leurs propriétés addictives.

I.2. Composition du médicament

Un médicament est une composition d'une molécule biologiquement active appelée "principe actif" et d'autres substances appelées "excipients" qui permettent d'obtenir sa forme définitive, sa diffusion dans l'organisme et sa conservation.

I.2.1. Principe actif

Est une substance ayant un effet thérapeutique, connue pour prévenir ou guérir une maladie.

On distingue différentes origines pour le principe actif : végétale, animale, microbiologique et biotechnologique et synthétique. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates.... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité [7].

I.2.2. Excipients

Un excipient est une substance sans intérêt thérapeutique qui est utilisée dans la formulation d'un médicament pour améliorer son aspect ou son goût, pour assurer sa conservation, pour faciliter la mise en forme et l'administration du médicament, il est également utilisé pour délivrer la substance active principale à son site d'action et de

contrôler son absorption par l'organisme [8].

Il existe de nombreux types des excipients, et chaque type a un rôle dans la formulation du médicament.

Tableau II.1 : rôle des excipients [9], [10].

Type	Exemple	Rôle
Le diluant	Lactose	Il permette de compléter le volume de particule, lorsqu'il est insuffisant pour parvenir à un Comprimé de taille convenable.
Le liant	PVP K 30.	Leur rôle est de lier les particules entre elles, et de faire que, suite à la compression, l'agglomérat reste intact jusqu'à son utilisation par le malade.
Les délitants	Carboxyméthyl amidon sodique, Amidons de maïs, amidons de blé, Amidon Prégélatinisé	Leur rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé (qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade.
Les lubrifiants	Stéarate de magnésium, Talc	<p>Rôle glissant : augmenter la fluidité des particules dans les tubulures des machines.</p> <p>Rôle antiadhérent : empêcher que les particules ne collent aux matrices et poinçons après compression.</p> <p>Rôle antifriction : permettre une bonne répartition des forces de compression en réduisant les frictions entre les particules et donne aussi une poudre brillante, lisse et non poussiéreuse.</p>

I.3. Les types des médicaments

I.3.1. Le princeps

Le produit pharmaceutique original, est celui qui a fait l'objet d'un brevet tombé dans le domaine public, appelé également spécialité, principe, ou encore référence [11].

I.3.2. Le générique

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (principe) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [11].

I.4. Les formes des médicaments :

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes selon l'état physique : solides (sèches), liquides, semi-solides (pâteuses) et gaz.

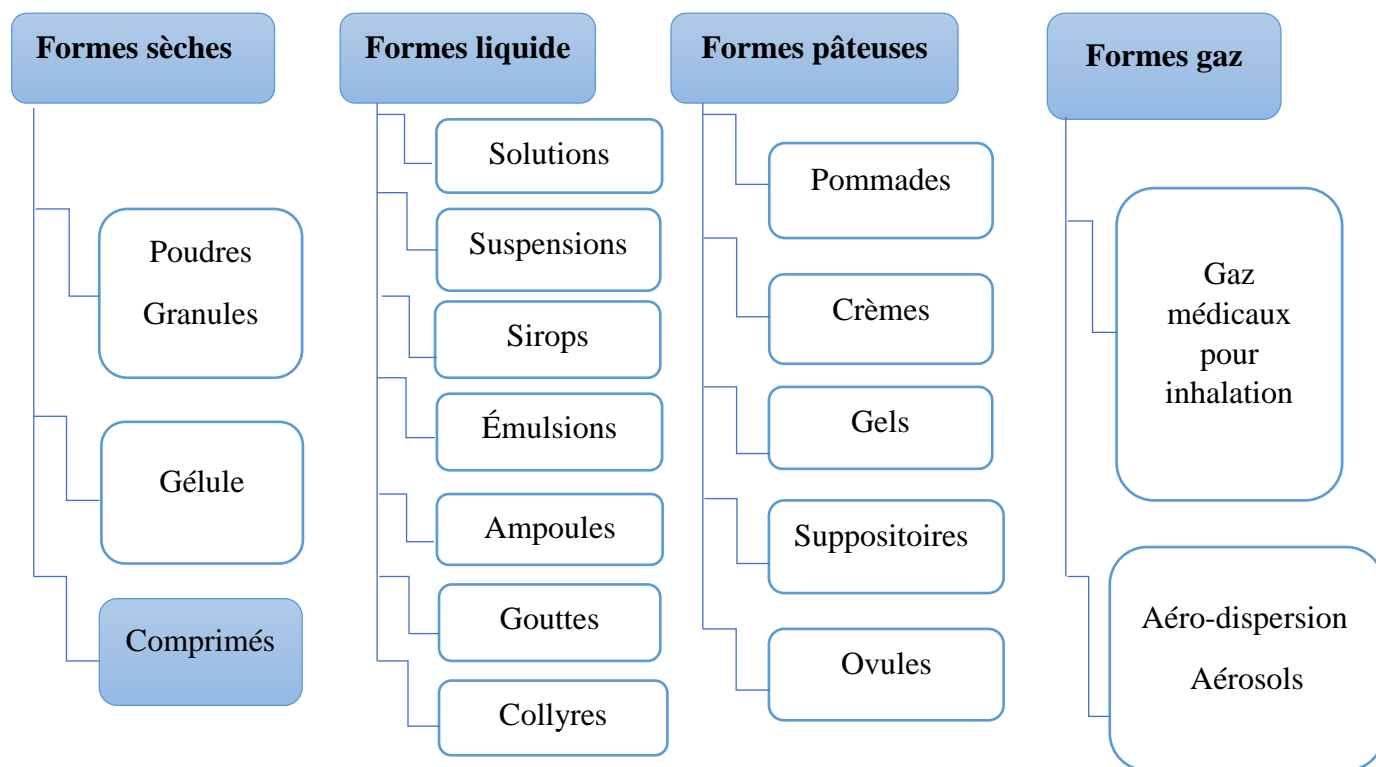


Figure II.1: les formes des médicaments [12].

I.5. Les comprimés

I.5.1 Définition

Selon la Pharmacopée française, un comprimé est une préparation solide contenant une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus par compression d'agglomérats de particules de volume constant. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché [13].

Les comprimés sont des objets cylindriques formés par compression d'un mélange contenant la substance active et un excipient. L'excipient a pour fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement.

I.5.2. Les différents types de comprimés

La pharmacopée distingue plusieurs catégories des comprimés :

- **Les comprimés non enrobés** : comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives, exercées sur des ensembles différents de particules.
- **Les comprimés enrobés** : ce sont des comprimés qui présentent un enrobage à leur surface pour améliorer leur aspect, retarder leur dissolution, protéger le principe actif qu'ils contiennent ou faciliter leur prise.
- **Les comprimés spéciaux** : effervescents, soluble, dispersible, à utiliser dans la cavité buccale, gastros résistants, à libération modifiée [14].

I.5.3. Caractéristiques

- Solides mais certains sécables
- Forme variable généralement cylindrique.
- Avalés, croqués, à dissoudre ou à désagréger dans de l'eau avant la prise.
- Libère le principe actif à différents étages du Tractus Gastro-Intestinal (TGI) [15].

I.5.4. Les avantages et les inconvénients des comprimés

➤ Les avantages

- Facile à utiliser, est d'un volume réduit et suffisamment solide pour les opérations d'emballage et le transport.

- Dosage précis par unité de prise.
- Milieu sec et condensé, favorable à une bonne conservation.
- Fabrication industrielle à grande échelle et à faible coût.
- Libération contrôlée de PA par enrobage [16].

➤ **Les inconvénients**

- Le comprimé constitue une forme concentrée, qui peut être nuisible pour la muqueuse digestive.
- Sa mise au point est délicate.
- Les principes actifs liquides ne peuvent être mis en comprimés [17].

I.5.5. La fabrication des comprimés

Les médicaments sous forme sèche (les comprimés) sont fabriqués selon trois procédés de fabrication :

- Mélange direct.
- Granulation par voie sèche
- Granulation par voie humide.

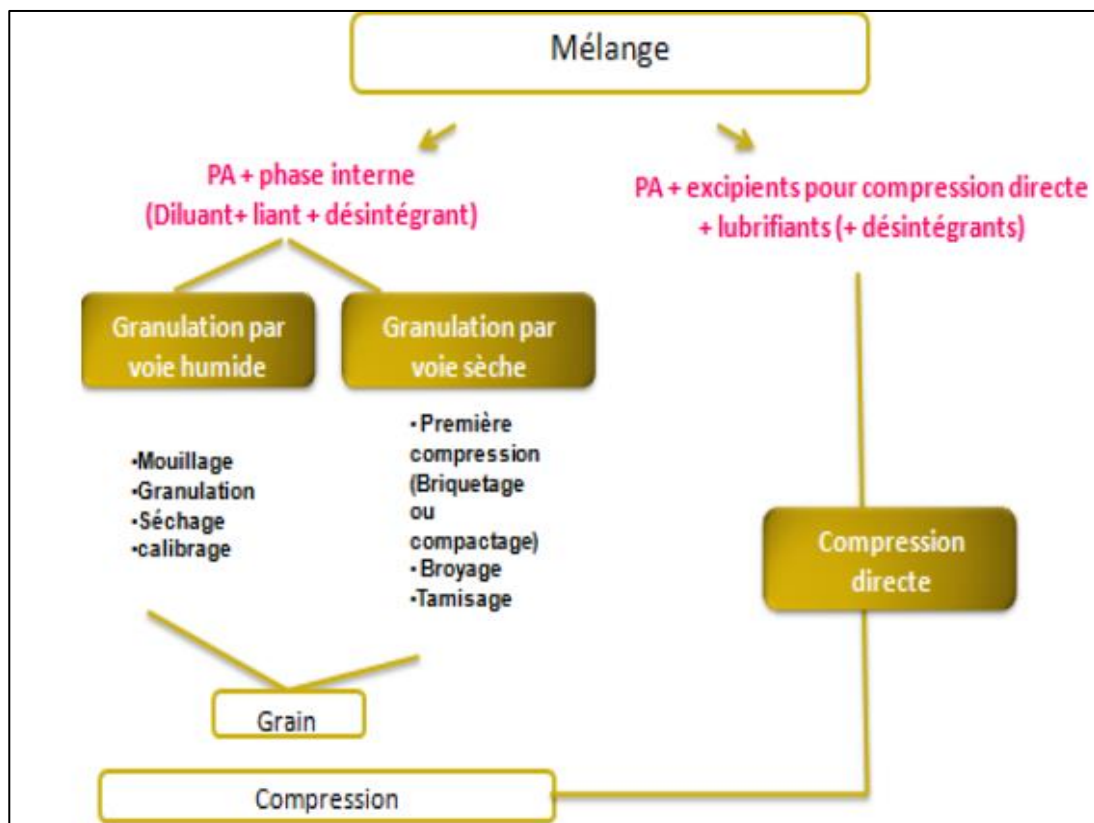


Figure II.2 : différents procédés de fabrication des comprimés [18].

II. La qualité pharmaceutique

II.1. Définition

L'AFNOR (Association Française de la Normalisation) définit la qualité comme étant : « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs » [19].

Lors de l'application du concept de la qualité dans le domaine pharmaceutique, la qualité équivalente à tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'efficacité et à l'acceptabilité des médicaments.

La qualité du médicament est précisée dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), elle comprend :

- La qualité de la conception.
- La qualité de l'exécution.
- La qualité de suivi [20].

II.2. Assurance de la qualité (AQ)

II.2.1. Définition

La norme **ISO** définit l'assurance qualité comme : « un ensemble d'activités préétablies et systématiquement mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » [21].

L'assurance qualité permet de démontrer le respect des règles de qualité tout au long de la chaîne de production, en répondant notamment aux exigences du client, du marché ou de la certification, l'industrie pharmaceutique s'appuie notamment sur les bonnes pratiques de fabrication pour y parvenir.

II.2.2. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les BPF sont définies comme une partie de l'assurance qualité qui assure que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique conformément aux standards de qualité appropriés pour leurs usages. Les fabricants sont dans l'obligation de se conformer aux exigences des BPF pour la fabrication des médicaments. Ces

recommandations décrivent les différents objectifs minimums à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel et de locaux, de matières premières, de méthodes ainsi que les modalités de contrôles nécessaires : contrôle de matière première, en cours de fabrication et produits finis [22].

Les BPF ont pour objectif de :

- Limiter les risques de contamination des produits par un autre produit, ou un contaminant externe ou interne.
- Limiter les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.
- Insistent également sur les pratiques d'hygiène et d'organisation à mettre en place [23].

II.3. Contrôle de la qualité (CQ)

II.3.1. Définition

Le contrôle de la qualité des médicaments est un ensemble de procédures permettant de savoir si les médicaments fabriqués par l'entreprise sont conformes aux exigences du marché, aux spécifications de l'entreprise et à la demande du client [24].

Le contrôle qualité se fait :

- avant la fabrication : sur les entrants (les matières premières).
- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (la poudre avant la compression, les comprimés avant étape de stockage).
- En fin de fabrication : sur le produit fini [25].

Le contrôle de qualité des médicaments est référencié à la pharmacopée européenne.

II.3.2. La pharmacopée européenne (Ph. EUR)

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon le Code de la Santé Publique (CSP) :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.

- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle [26].

III. Notions générales sur le paracétamol

III.1. Définition

Le paracétamol, également connu sous le nom d'acétaminophène, est un composé chimique utilisé comme antalgique (anti-douleur) et antipyrétique (réducteur de fièvre) non salicylés qui rentre dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques, il est classé par l'OMS comme antalgique de palier 1 « analgésique non opioïde », utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques [27].



Figure II.3 : Comprimé de paracétamol [28].

III.2. Dénomination et formule chimique

Tableau II.2 : Dénomination et formule chimique de paracétamol [29].

La dénomination commune internationale (DCI)	Paracétamol
La dénomination anglo-saxonne	Acétaminophène
Le nom chimique	N-acétyle-para-Amin phénol
La formule chimique	$\text{CH}_3\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$.

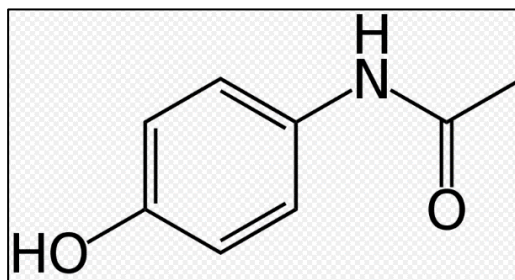
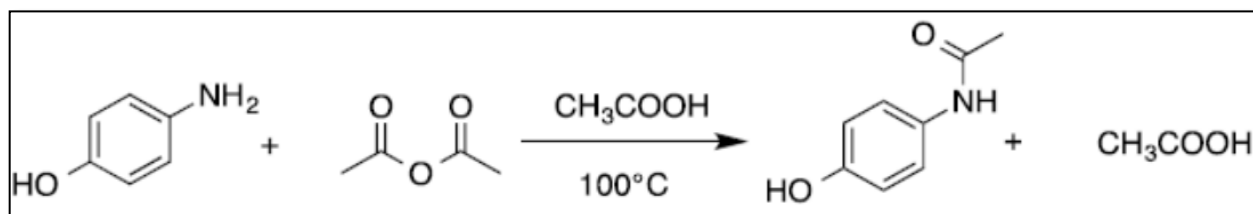


Figure II.4 : Structure chimique de paracétamol [28].

III.3. Synthèse de paracétamol

Le paracétamol est un dérivé de l'aniline d'origine synthétique, Il est obtenu par acylation du para-Amino-phénol avec de l'anhydride acétique à 100°C dans une solution d'acide acétique [30].

Équation de la synthèse :



III.4. Mode d'action

Le médicament paracétamol est employé pour ses propriétés :

- Antalgique : il réduit les douleurs d'intensité légères à modérées et prévient certaines douleurs chroniques comme l'arthrose.
- Antipyrétique : il fait baisser la fièvre.

Comment cela fonctionne n'est pas entièrement connu. Mais on sait qu'il a un effet central principalement au niveau du cerveau, notamment au niveau du centre de thermogenèse (la zone du cerveau qui régule la température corporelle).

Après ingestion par voie orale, le paracétamol est rapidement efficace, il agit en 30 à 60 minutes (comprimé, gélule, poudre), ou même 15 minutes sous forme de comprimé effervescent. Sa durée d'action est de 4 à 6 heures [31].

III.5. Caractéristiques physico-chimiques

Tableau II.3 : Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol [32].

Fonction chimique	Acide organique faible (PKa= 9.5).
Forme	Poudre cristalline, blanche, inodore et de saveur amère.
Solubilité	14 g/L à 20 °C, Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol très peu soluble dans l'éther et le chloroforme.
pH	4.5 à 6.0.
Température de fusion	168 – 172 C°.
λ max	244 nm
Masse molaire	151.17 g/mol.

III.6. Caractéristiques pharmacocinétiques

- Absorption plus rapide dans l'intestin grêle que dans l'estomac.
- Le paracétamol se distribue rapidement dans les tissus.
- Le paracétamol est métabolisé (c'est-à-dire transformé) essentiellement au niveau du foie.
- Le paracétamol est complètement éliminé dans les 24 heures qui suivent son ingestion.
- La demi-vie d'élimination est de 1 heure 30 à 3 heures à doses thérapeutiques [33] [34].

III.7. Médicaments issus de paracétamol

Le paracétamol est utilisé comme substance active pour de nombreux des médicaments tels que : **Doliprane, PARALGAN, EFFERALGAN, DAFALGAN.**





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

Figure II.5 : Médicaments issue du principe actif paracétamol.



Chapitre III

Matériels et méthodes

Le stage que j'ai effectué au sein de l'unité SAIDAL Dar El Beida consiste en un suivi du procédé de fabrication et analyse d'un médicament générique PARALGAN. J'ai pu, tout au long de la période de mon stage, prendre connaissance du procédé de fabrication du PARALGAN, son conditionnement ainsi que les appareils destinés à ces faits, les tests de contrôle (analyse) pendant et après la fabrication du PARALGAN, particulièrement celle appliquée au PARALGAN et on terminera par une comparaison en matière de qualité de deux produits finis essentiellement similaires le PARALGAN et DOLIPRANE.

Ce chapitre est consacré pour :

- La Description du procédé de fabrication du PARALGAN.
- Les tests de contrôle des deux médicaments : PARALGAN et DOLIPRANE.

I. Présentation des médicaments PARALGAN® et DOLIPRANE®

I.1. Définition

- **Le PARALGAN® (comprimé de 500 mg paracétamol)** : est un médicament antalgique contenu de paracétamol. Il est présenté sous forme des comprimés blanc non enrobé plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre conditionné dans des blisters boîte de 20 comprimés.
- **DOLIPRANE® (comprimé de 500 mg paracétamol)** : est un médicament antalgique et antipyrétique à base de paracétamol, Il est présenté sous forme de comprimés blanc non enrobé plat et sécable, conditionné dans des blisters (boîte de 16 comprimés).

I.2. Formulation chimique des deux médicaments

PARALGAN et DOLIPRANE sont des médicaments essentiellement similaires car seuls les excipients diffèrent.

Tableau III.1 : Formulation chimique des deux médicaments [35].

Médicament	PARALGAN®	DOLIPRANE®
PA	Paracétamol	Paracétamol
Excipients	<ul style="list-style-type: none"> • Carboxyméthyl Amidon Sodique. • Stéarate de Magnésium. • Talc. • Amidons de Maïs. • PVP K30. 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboxyméthyl Amidon Sodique. • Stéarate de Magnésium. • Talc. • Amidon de Blé. • Amidon Prégélatinisé. • Lactose.

II. Procédé de fabrication du PARALGAN

Les différentes étapes de production du produit PARALGAN doivent reprendre aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur autorisation de fabrication et de mise sur le marché. Le produit doit être mené est surveillé par des personnes compétents et le rendement doit être contrôlé.

La production du produit PARALGAN (500 mg) exige certaines précautions relatives au BPF à savoir :

- Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
- Le port de gants et masques est obligatoire lors de la manipulation des produits.

II.1. Matières premières utilisées au cours de la fabrication du PARALGAN

Le tableau suivant montre la quantité prise de chaque matière pour un lot de 220 kg.

Tableau III.2 : Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN [36].

Matières premières	Formule centésimale Théorique (%)	Formule unitaire théorique (mg)	Quantités (kg)
Paracétamol	84.100	500.000	185.020
PVP. K 30	4.545	27.019	10.000
Amidon de maïs	2.354	13.994	5.180
Carboxyméthyl amidon sodique	6.000	35.668	13.200
Stéarate de magnésium	1.000	5.944	2.200
Talc	2.000	11.880	4.400
Eau purifiée	/	/	66.000 L
Totale	100 %	594.505	220

II.2. Matériel utilisé au cours de la fabrication du PARALGAN

Figure III. 3 : Le matériel utilisés pour la fabrication

Matériels de fabrication	Matériels de contrôle
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balance de portée 300 kg type « METLAIRE – TOLEDO ». ▪ Mélangeur granulateur COLLETTE type « GRAL 600L ». ▪ Calibreur oscillant de type « FREWITT ». ▪ Grille de 1.5 mm. ▪ Comprimeuse rotative de type « KILIAN RTS32 ». ▪ Etuve type « OLSA N° E00176/1 ». ▪ Fut en inox de 100 L. ▪ Chariot avec plateau. ▪ Papier sulfurisé. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balance Sartorius. ▪ Dessiccateur balance. ▪ Duromètre type « THB 125 ». ▪ Pied de coulisse.

II.3. Etapes de fabrication du PARALGAN

II.3.1. Le pesage des matières premières

- Elle consiste à peser le principe actif et les excipients dans la centrale des pesées selon les quantités données dans le **tableau III.2**.
- Avant de procéder à la pesée il faut vérifier la propreté du matériel et des locaux.
- Après avoir pesé les matières premières, il remplit les étiquettes de pesée et les attacher sur chaque sac pesé.



Figure III.1: La pesée des matières premières.

II.3.2. Préparation de la solution de mouillage

- Dans un fut en inox de 100 L introduire eau purifiée (66 L) et PVP K30 (10 kg).
- Agiter jusqu'à parfaite dissolution à l'aide d'un agitateur électrique et laisser gonfler pendant 24h.



Figure III.2 : agitateur mobile.

II.3.3 Mélange des poudres (mélange à sec)

- Tamiser les matières premières probablement peser.
- Introduire le principe actif (paracétamol) et les excipients (Carboxyméthyl amidon sodique, amidon de maïs) dans le mélangeur granulateur COLLETTE.
- Le mélange se fait pendant 5 minutes à une vitesse de 105 tr/min.
- Le but de ce mélange a obtenu la meilleure distribution possible entre les composants du mélange.



Figure III.3: mélangeur granulateur de type « COLETTE ».

II.3.4. Mouillage et granulation

- Cette étape consiste à mouiller la poudre obtenue par la solution de mouillage préalablement préparée (PVP K 30 et eau purifiée).
- Le mouillage se fait dans un mélangeur à une vitesse d'agitation de 102 (tr/ min) pendant 15 min.
- Le but de ce mouillage est de lier entre les particules de la poudre (paracétamol et excipients) grâce au PVP K 30 qui est un agent liant. Il permet également de diminuer les forces de compression.

II.3.5. Le séchage

- Les granulés sont étalés sur des plateaux recouverts de papier sulfurisé blanc sans trop de les charger et laissés sécher dans une étuve à une température de 60 à 65°C.
- Le temps de séchage est fixé à 24 h pendant lesquelles le granulé est remué toutes les 3 heures.



Figure III.4 : Le séchage des poudres de PARALGAN effectué sur un lit en inox.

II.3.6. Le Calibrage

- Les grains séchés sont calibrés sur un granulateur oscillant muni d'une grille d'ouverture de maille de mm à l'aide du calibre oscillant.
- Le but de ce procédé est de concasser et broyer les grains qui se sont collés (après mouillage) afin d'obtenir une poudre contenant des particules de même diamètre.
- A la fin du calibrage qui prend 45 min, le test d'humidité est réalisé dans laboratoire in-process afin de vérifier le taux d'humidité du grain obtenu.



Figure III.5 : Appareil pour le calibrage « FREWITT ».

➤ **Mesure du taux d'humidité résiduelle**

- Le taux d'humidité est réalisé sur une prise d'essai de 5 g à 100°C pendant 4 min à l'aide d'un dessiccateur balance.
- La valeur du taux d'humidité résiduelle qu'on obtient est de : 2.35%
- Selon la pharmacopée, la valeur du taux d'humidité résiduelle doit être comprise entre 2 à 3 %.



Figure III.6 : dessiccateur balance.

II.3.7. Lubrification et le mélange final

- En fonction du poids du grain, des quantités exactes des lubrifiants (stéarate de magnésium et talc) sont ajoutés dans le mélangeur granulateur COLLETT.
- Le mélange se fait pendant 3 minutes avec une vitesse d'agitation de 102 tr/min.
- On recueille le granulé dans des fûts en inox munis de sacs et on les étiquète.
- A la fin de la lubrification on calcule le rendement final du mélange selon la relation suivante :

$$98\% \leq R\% = (\text{Masse du grain obtenu} / \text{Masse ordonnancé}) \times 100 \leq 102\%$$

$$A.N : R = (219.45 / 220) \times 100 \rightarrow R = 99.75\%$$

II.3.8. La compression

Les grains sont comprimés sur une machine rotative type RTS équipée de 32 poinçons (inférieure et supérieure) plat de 12 mm de diamètre.

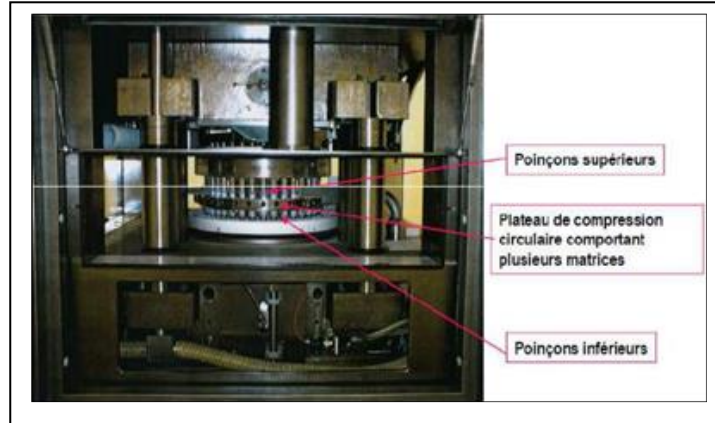


Figure III.7 : Machine à compression rotative.

Le processus de compression passe par les étapes suivantes :

- Le remplissage : le poinçon inférieur s'abaisse pour être remplie de poudre.
- Le dosage : le poinçon inférieure monte jusqu'à une position qui correspond exactement au poids du grain désiré.
- Pré-compression et compression : le grain passe entre deux galets en acier, qui exercent une forte pression pour former un comprimé.

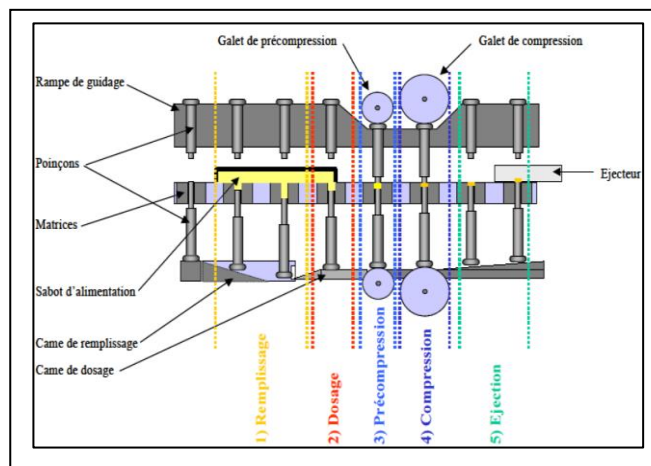


Figure III.8 : les étapes de la compression.

II.3.9. Contrôle des comprimés au cours de compression

Ce contrôle a pour objectif de vérifier que la machine ne se dérègle pas au cours de fabrication.

Les contrôles effectués sont :

- Poids moyen sur 10 comprimés : [579.63 - 609.36] mg.
- L'épaisseur : [4.3 – 5.4] mm.
- Dureté (résistance du comprimé) : [6 – 12] Kp.

L'unité SAIDAL de dar el Beida utilise pour contrôler la dureté des comprimés du PARALGAN, un Duromètre « ERWEKA ».



Figure III.9 : Appareil de duromètre.

II.3.10. Le conditionnement

Le conditionnement est l'ensemble des éléments matériels destinés à protéger les médicaments tout au long de son parcours.

Le conditionnement des comprimés du PARALMGAN est divisé en deux étapes :

- ❖ **Le conditionnement primaire** : est le contenant directement en contact avec le produit (unité de consommation), cet emballage a pour but de protéger le produit fini contre les chocs, la lumière, des écarts de température.

Le conditionnement primaire de PARALGAN est réalisé sous blisters composés :

- D'un film de thermoformage : PVC transparent de 106 mm de laize portant le nom de médicament, le dosage, date de péremption et le numéro de lot.
- D'un film d'operculée Aluminium de 96 mm de laize.

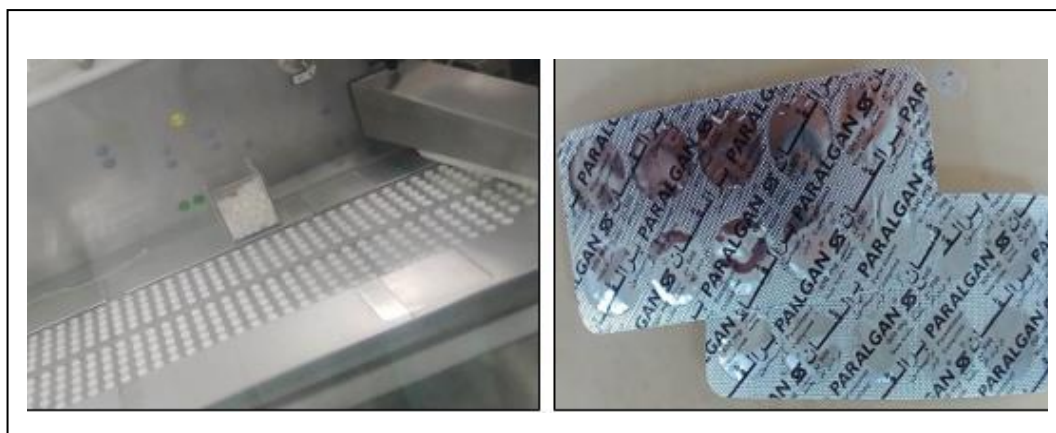


Figure III.10 : le conditionnement primaire.

- ❖ **Le conditionnement secondaire** : consiste à introduire de 20 comprimés en étuis cartonnés avec la dénomination commerciale PARALGAN 500 mg comprimé contenant : un prospectus, de blisters de 10 comprimés et une vignette.



Figure III.11 : Le conditionnement secondaire

A la fin du conditionnement, le rendement de conditionnement (RC) est évalué comme suit :

$$95 \% \leq R (\%) = (\text{Nombre de boîtes livrées au magasin} / \text{Nombre de boîtes livrées au conditionnement}) \times 100 \leq 105 \ \%.$$

$$\text{A.N : } R (\%) = (18428 / 18502) \times 100 \rightarrow R (\%) = 99,6 \ \%$$

II.4. Contrôle qualité des matières premières

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 poudres.

Le contrôle des matières premières est basé sur les principes actifs et les excipients, dans mon travail, j'ai suivi le contrôle de principe actif « **paracétamol** » et l'excipient « **amidon de maïs** ».

➤ **Equipements, matériel utilisé pour le contrôle**

- Balance analytique de précision (Mettler PM 480).
- Verreries (pipettes, burette, éprouvette, barreau, fiole).
- Fusiomètre. (Electro-thermal).
- Spectrophotomètre d'absorption IR (Perkin Elmer).
- Agitateur magnétique.
- PH mètre (Metro hm).

➤ **Réactifs**

- Poudre du paracétamol.
- Amidon de maïs.
- Eau purifiée.
- Alcool (éthanol) (%).
- Chlorure de méthylène CH_2Cl_2 .
- Solution d'iode I_3K .

II.4.1. Contrôle qualité du paracétamol

A. Caractères organoleptiques

Ce sont des tests visuels concernant la couleur de la poudre, l'aspect physique. L'aspect de la poudre paracétamol est estimé visuellement.

B. Test de solubilité

➤ **Mode opératoire**

On dissout : - 1 mg de paracétamol dans un 100 ml d'eau.

- 1 mg de paracétamol dans un 100 ml d'éthanol.

- 1 mg de paracétamol dans un 100 ml de Chlorure de méthylène.

On agite bien le mélange à l'aide d'un agitateur magnétique.

C. Identification du paracétamol

Il existe deux manières pour l'identification :

- La première, se fait par des techniques : spectrophotométrie d'absorption infrarouge (IR), spectrométrie ultraviolette (UV) et la chromatographie sur couche mince (CCM).

Dans ce travail, on utilise la méthode d'identification par la spectrophotométrie IR.

- La seconde se fait par : la mesure de point de fusion du paracétamol pour déterminer la nature de substance.

C.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge

➤ Mode opératoire

- On met 1.5 mg des pastilles de la poudre du paracétamol 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 - 3800) cm^{-1} avec celui du paracétamol standard.



Figure III.12 : Spectrophotomètre IR.

C.2. Mesure du point de fusion

➤ Définition

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 passe de l'état solide à l'état liquide.

➤ Mode opératoire

- La technique consiste à utiliser des tubes capillaires d'un diamètre de 1mm environ et d'une épaisseur de 0.1 mm.
- On remplit les tubes à hauteur de 2 mm du paracétamol testé à l'état solide (poudre).
- On introduit les tubes dans un fusiomètre et on augmente progressivement la température.
- On détermine la température de début de fusion (T° à la quelle le paracétamol passe de l'état solide à l'état liquide.



Figure III.13 : fusiomètre.

II.4.2. Contrôle qualité d'amidon de maïs

A. Caractère organoleptique

L'amidon de maïs est une poudre blanc mat à faiblement jaunâtre, très fin qui crisse sous la pression des doigts.

B. Test de solubilité

➤ Mode opératoire

- Dans une fiole de 100 ml on met 1 mg d'amidon de maïs et on ajout l'eau jusqu'à 100ml.
- On répète l'opération par l'éthanol.
- On agit les mélanges par un agitateur magnétique.

C. Mesure de pH

➤ Mode opératoire

- Dans une fiole on met 5 g d'amidon et on ajout 25 ml d'eau et on agit pendant 1 minute.
- On arrête l'agitation et laisse la solution au repos pendant 15 min et on mesure le pH.

D. Identification d'amidon de maïs

➤ Mode opératoire

- On chauffe jusqu'à ébullition une suspension de 1 g d'amidon dans 50 ml d'eau pendant 1 min et le refroidis, il se forme un empois trouble et liquide.
- On ajout 5 ml de solution d'iode dans 10 ml de la solution obtenue.

III. Etude comparative entre PARALGAN® et DOLIPRANE®

Après avoir suivi toutes les étapes de fabrication du médicament générique « PARALGAN » produit par l'unité de SAIDAL « Dar El Beida », j'ai réalisé une étude comparative en matière de qualité du produit final obtenu avec le médicament original « DOLIPRAN » produit par la société française SANOFI.

Notre étude analytique est réalisée sur les deux médicaments selon le protocole de laboratoire de contrôle physicochimique.

III.1. Matériel et réactifs utilisés dans l'étude :

Tableau III.4 : matériel et réactifs utilisés dans l'étude.

Matériel	Réactifs
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balance analytique. ▪ Friabilimètre type ERWEKA TA40. ▪ Appareil de délitement type ERWEKA TBH30. ▪ Appareil dissolution SOTAX AT7. ▪ Spectrophotomètre UV-Visible. ▪ Verreries (pipetes, burette, éprouvette, barreau, fiole). ▪ Agitateur magnétique. ▪ Papier de filtration. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé de PARALGAN et DOLIPRANE. ▪ Na OH (0.1 N) ▪ Na OH (0.2N). ▪ Solution de potassium dihydrogène phosphate KH_2PO_4 (0.2N). ▪ Eau purifiée.

III.2. Etude comparative

III.2.1. Test organoleptique

➤ Principe

L'analyse organoleptique des deux médicaments est effectuée en termes de couleur, de gout et la forme selon le protocole de la caractérisation d'une substance du produit.

III.2.2. Uniformité de masse

➤ Principe

Le test d'uniformité de masse appliqué aux Comprimés d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de 20 Comprimés, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des Comprimés ($\pm 5\%$).

➤ **Mode opératoire**

Prendre 20 comprimés et chaque comprimé est pesé sur une balance de précision pour déterminer la masse individuelle et la masse moyenne des deux médicaments.



Figure III.14 : balance de précision.

➤ **Méthode de Calcul l'uniformité :**

$$PM \pm 5\% \rightarrow \text{uniformité} = \frac{PM \times 5}{100} \dots\dots\dots (1)$$

PM : poids moyenne en mg.

III.2.3. Test de friabilité

➤ **Principe**

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimés, consiste à apprécier la perte de masse de ces comprimés, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions.

La perte maximale (taux de friabilité) doit être $\leq 1\%$.

➤ **Mode opératoire**

On met 6.5 g (Poids initial) de comprimés dans le testeur de friabilité pendant 4 minutes en faisant des rotations en cylindre tout en vérifiant que les comprimés font des chutes régulières et les repeser (Poids final).

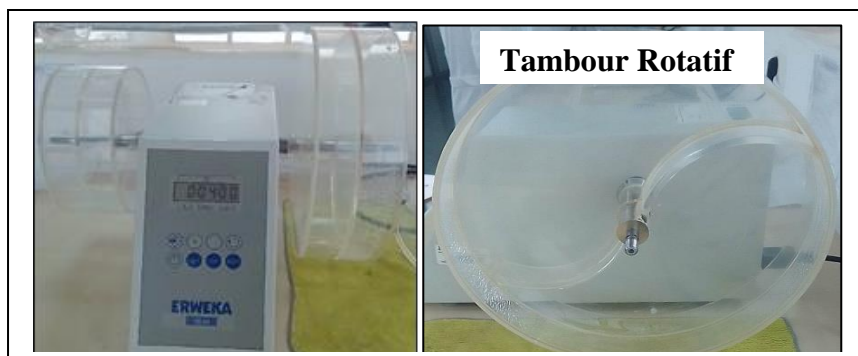


Figure III.15 : Description de l'appareil de friabilité.

➤ Méthode de calcul

Le taux de friabilité est calculé à partir de la relation suivante :

$$\text{Taux de friabilité} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 \dots\dots\dots (2)$$

P_i : poids initial de comprimés.

P_f : poids final de comprimés.

III.2.4. Test de désagrégation des comprimés (délitement)**➤ Principe**

Le test de désagrégation appliqué aux comprimés non enrobés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies et donc à déterminer la première phase de libération du Principe Actif et les conditions de sa libération.

Le temps de délitement est inférieur à 15 min.

➤ Mode opératoire

- Le test a été réalisé sur 6 unités 01 unités par tube.
- On place 01 comprimé dans chaque tube.
- On remplit le récipient de désintégration avec 900 ml d'eau pure.
- La température est réglée à 37°C.
- Le produit est immergé jusqu'à ce que les comprimés se dissolvent.
- On relève le temps de désagrégation.

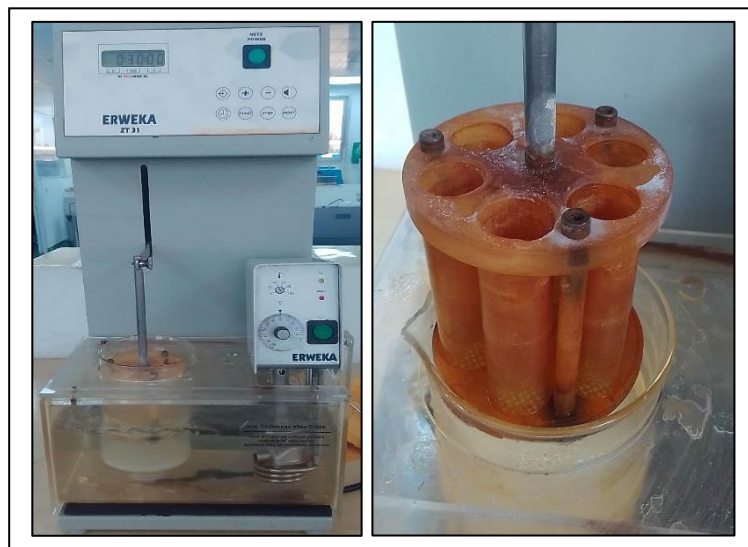


Figure III.16 : l'appareil de délitement.

III.2.5. Dosage du principe actif dans les deux produits équivalents par la méthode spectrophotométrique UV- visible

➤ Principe

La méthode de dosage de principe actif dans les produits finis est appliquée pour la quantification de ce principe actif dans les formulations pharmaceutiques et l'évaluation de la qualité des comprimés.

La norme exigée pour le dosage de PARALGAN et DOLIPRANE est [95% à 105%] c'est-à-dire [475 à 525] mg/CP.

➤ Mode opératoire

- **Préparation de solution A**

- On pèse 178.4 mg de poudre de PARALGANE.
- On Verse cette poudre dans une fiole jaugée de 200 ml.
- On Dissout la prise d'essai dans 50 ml de Na OH 0.1 N et Ajouter 100 ml pure.
- On Agite le mélange pendant 15 min jusqu'à dissolution complète.
- On ajoute l'eau purifiée jusqu'à le trait de jauge (200ml).

- **Préparation de solution B**

- Dans une fiole de 100 ml on met 10 ml de la solution A.
- On Complète avec l'eau purifiée jusqu'à le trait de jauge 100 m.

- **Préparation de la solution C**

- On met 10 ml de la solution B dans une fiole de 100 ml.
- On ajoute 10 ml de Na OH (0.1 N).
- On Complète avec l'eau purifiée jusqu'à le trait de jauge.

- **Préparation de blanc (solution de témoin)**

- Dans une fiole de 100 ml on met 10 ml de Na OH (0.1 N)
- On ajout l'eau purifiée jusqu'à le trait de jauge.

- On suive le même protocole pour le médicament DOLIPRAN.

- On lit la densité de chaque solution préparée au spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde (λ) égale à 257 nm utilisant la solution témoin pour calculer le titre de Paracétamol dans la prise d'essai.



Figure III.17 : spectrophotomètre UV-visible.

➤ Méthode de calcul

$$T (\%) = \frac{DOe}{DOs} \times \frac{200}{Pe} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{PM}{Ps} \times 10 \times 10 \dots \dots \dots (3)$$

Avec :

- **T** : la teneur de paracétamol dans le médicament
- **Doe** : Densité optique d'essai.
- **Dos** : Densité optique standard de témoin (Dos = 715).
- **Pe** : prise d'essai exprimé en mg (178.4).
- **PM** : poids moyen.
- **Ps** : prise d'essai de standard exprimé en mg (500 mg).

Donc la relation devient :

$$T (\%) = \frac{DOe}{DOs} \times \frac{PM}{Pe} \times 40000 \dots \dots \dots (4)$$

$$T (\text{mg/ CP}) = (T (\%) \times Ps) / 100 \dots \dots \dots (5)$$

III.2.6. Test de Dissolution

➤ Principe

Le test de dissolution est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif paracétamol à partir d'un comprimé en fonction de temps 45min dans un milieu d'une solution tampon.

Le test de dissolution, permet de s'assurer, qu'une fois administrés le médicament, libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesses déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré.

La norme exigée pour le test de dissolution est : $Q \geq 75 \%$ en 45 min.

➤ **Mode opératoire**• **Conditions opératoires**

- Milieu de dissolution : solution tampon pH 5,8.
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml.
- La vitesse d'agitation 50 tours par minutes.
- Température : $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Dans une fiole de 6L on met 1500 ml de KH_2PO_4 (0.2 N) et 100.8 ml de NaOH (0.2 N) (solution de milieu).
- On complète avec l'eau purifiée jusqu'à le trait de jauge.
- On introduit dans chaque récipient 900 ml de la solution préparée et on ajout un comprimé.
- Démarrer l'opération de dissolution pendant 45 minutes.

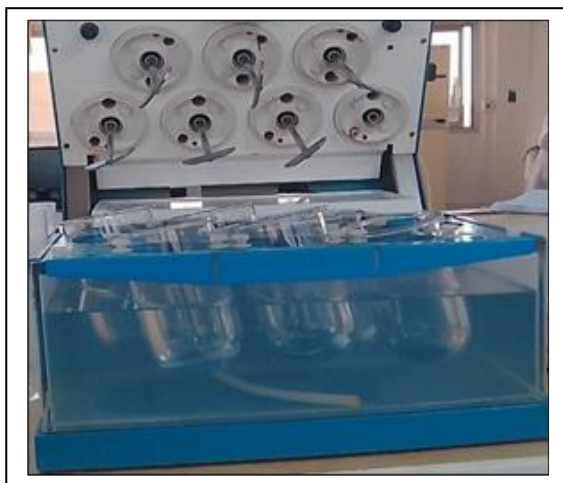


Figure III.18 : Appareil de dissolution.

- A fin de cette opération, on filtre 20 ml de la solution obtenue pour chaque récipient.
- On met 0.7 ml de filtrat dans une fiole de 100 ml et on complète avec Na OH (0.1N) jusqu'à le trait de jauge.
- On lit la densité de chaque solution préparée au spectrophotomètre à une longueur d'onde (λ) égale à 257 nm.
- Le blanc de cette expérience est Na OH (0.1N).

➤ **Méthode de calcul**

$$Q (\%) = DO \times 900 \times 50 \times 10 \times 100 / (715 \times 500 \times 0.7) \dots\dots\dots(6)$$

DO : Densité optique d'essai

Q : la quantité de paracétamol dissoute.



Chapitre IV

Résultats et discussion

I. Résultats de contrôle qualité des matières premières

I.1. Contrôle qualité du paracétamol

A. Test organoleptique

L'observation visuelle montre que la poudre du paracétamol est cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cela veut dire le principe actif est propre parce qu'il garde son aspect intact, donc l'analyse organoleptique est conforme selon la pharmacopée européenne.

B. Test de solubilité

Le paracétamol est assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%, très peu soluble dans le chlorure de méthylène. On peut dire que la solubilité du paracétamol diffère d'un solvant à un autre, donc le résultat de cette analyse est conforme selon la pharmacopée européenne.

C. Identification du paracétamol

C.1. Analyse IR du Paracétamol

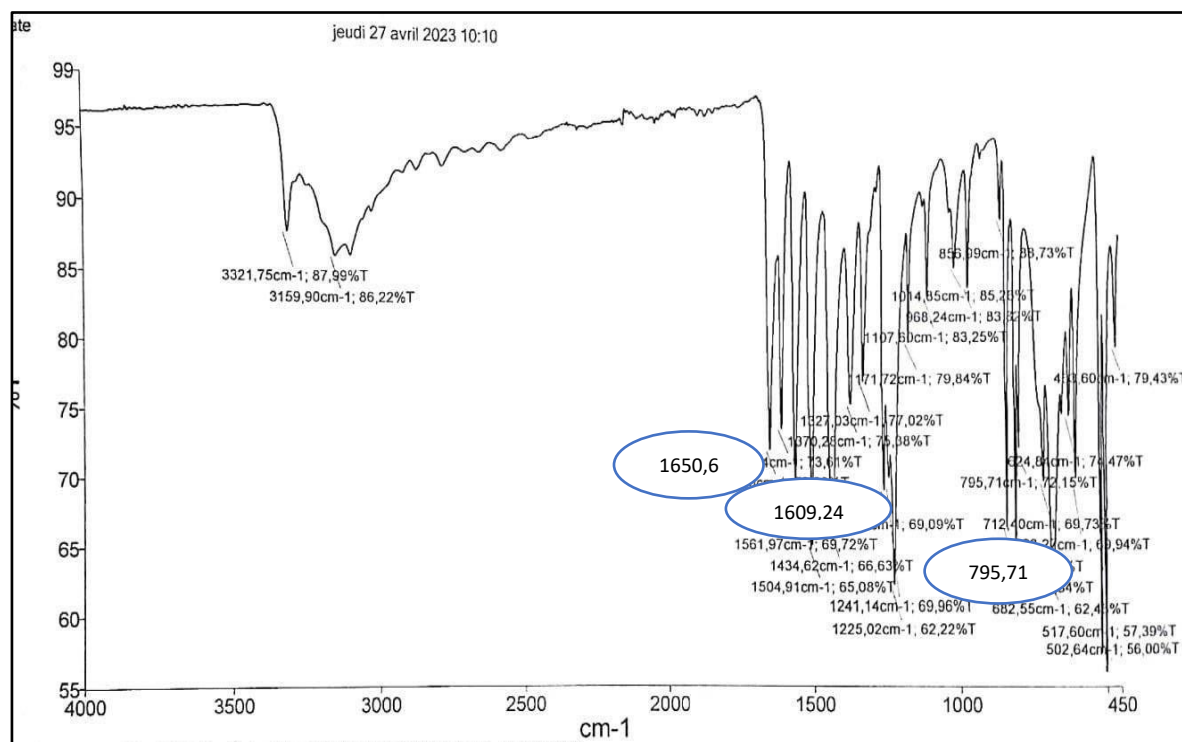


Figure IV.1 : spectre infrarouge du paracétamol (matière première).

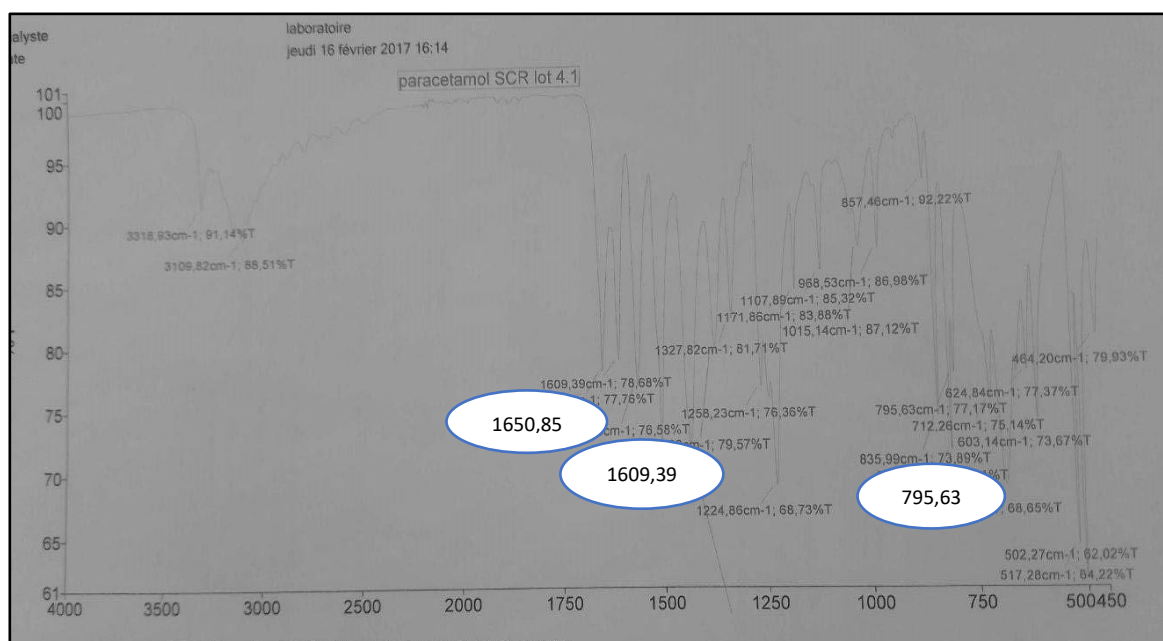


Figure IV.2 : spectre infrarouge du paracétamol SCR (standard).

On remarque que le maximum d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le standard « Paracétamol ».

La fonction de la liaison correspondant à chaque pic :

- 795,71 cm^{-1} : CH, aromatique resubstitué [770 – 800].
- 1609, 24 cm^{-1} : NH, amine ou amide [1560- 1640].
- 1650,60 cm^{-1} : CO, aldéhyde et cétone [1650 -1730].

Les deux pics sont superposés, donc on déduit que notre principe est le paracétamol SCR. Le résultat obtenu correspond aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

C.2 Mesure de point d fusion

Le paracétamol commence à se décompose vers 170.4°C dans laquelle le paracétamol passe de l'état solide à l'état liquide. Donc le test est conforme à la norme de la pharmacopée européenne (168° C – 172°C).

I.2. Contrôle qualité d'amidon de maïs

A. Test de solubilité

L'apparition des grains indique que l'amidon est insoluble dans l'eau et l'éthanol de 96%.

B. Mesure de pH

- La valeur de pH obtenu est : 5.14.

- La norme : pH [4 à 7].
- La valeur de pH obtenu est identique aux valeurs spécifiées par la **Ph. EUR**. Donc l'analyse est conforme.

C. Identification d'amidon de maïs

- Apparition d'une couleur bleu foncé qui disparaît avec le chauffage.
- La couleur montre la présence de substance d'amidon, donc la nature de la matière utilisée a été conforme.

II. Résultats de contrôle des comprimés au cours de compression

Tableau IV.1: Résultats de contrôle au cours de compression.

Comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy	Norme
Poids Moyen (mg)	593	594	598	594	592	595	593	596	597	596	594.8	[579.63-609.36]
Epaisseur (mm)	4.4 5	4.40	4.42	4.47	4.42	4.43	4.44	4.47	4.49	4.5	4.44	[4.3 – 5.4]
Dureté (Kp)	9.2	10.5	10.3	11.1	10.8	10.1	10.9	11.4	9.1	7.3	10.07	[6 – 12]

Les résultats obtenus appartiennent au domaine spécifié donc ils sont conformes.

III. Résultats de l'étude comparative

III.1. Test organoleptique

Tableau IV.2 : Résultats d'Analyse organoleptique des deux Médicaments.

Aspect	Norme	PARALGAN	DOLIPRANE
Forme et apparence	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage.	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage.	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage.
Gout	Légèrement Amer	Légèrement Amer	Légèrement Amer
Couleur	Blanche	Blanche	Blanche

On constate, après une analyse visuelle du PARALGAN et DOLIPRANE, les deux échantillons ont les critères de couleur, d'odeur, de gout et de forme identiques. On a pour

chaque produit un blister contenant des comprimés identiques de couleur blanche ayant un goût légèrement amer. Cet aspect est conforme aux normes exigées.

III.2. L'uniformité de masse

Tableaux IV.3 : Résultats de pesage de deux produits.

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DOLIPRAN (mg)	547	540	537	542	546	545	547	540	551	554
PARALGAN (mg)	580	573	582	585	590	586	589	583	581	588

Comprimés	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
DOLIPRAN (mg)	548	546	545	539	546	558	553	541	536	549
PARALGAN (mg)	595	592	591	576	575	572	590	592	583	588

Tableaux IV.4 : Résultats de contrôle l'uniformité de masse.

Substance	PARALGAN	DOLIPRAN
Poids moyenne	584.55	545.50
Poids minimal	572	536
Poids maximal	595	558
Poids moyen-5	555.3225	518.225
Poids moyen+5	613.7775	572.775
Intervalle de poids moyen	[555.3225 ; 613.7775]	[518.225 ; 572.775]

Dans les deux médicaments, il est à noter que le poids max et min appartiennent au domaine de poids moyen qui correspond à la norme spécifiée, et donc les résultats de test de l'uniformité de masse est conforme selon la Pharmacopée Européenne.

III.3. Test de friabilité

Tableaux IV.5 : Résultats de test de friabilité pour les deux comprimés.

	Pi (g)	Pf (g)	Taux de friabilité	≤ 1%	Résultats
PARALGAN	6.500	6.448	0.80 %	Oui	Conforme
DOLIPRANE	6.500	6.449	0.78 %	Oui	Conforme

D'après ces résultats on peut dire que le test de friabilité qu'on a fait sur les deux comprimés est conforme, et donc ces comprimés peuvent supporter toutes les

manipulations qu'ils auront à subir (chocs mécaniques, frottements, attrition) jusqu'au moment de l'utilisation.

III.4. Test de désagrégation

Tableau IV.6 : Les résultats de test de désagrégation des comprimés.

	Temps de délitement (min)	La norme	Résultat
PARALGAN	7 min	≤15 min	Conforme
DOLIPRAN	6 min	≤15 min	Conforme

Pour ces deux échantillons, les comprimés sont désagregés avec un temps inférieur à 15 min. Et de cela on conclut que les tests de désagrégation pour ces deux produits étudiés sont conformes.

III.5. Test de dosage du principe actif dans les deux produits équivalents par la méthode spectrophotométrique UV- visible

Tableau IV.7: Résultats des densités optiques pour les échantillons.

Doe	PARALGAN	DOLIPRAN
Doe 1	0.5458	0.5814
Doe 2	0.5435	0.5822
Doe 3	0.5457	0.5816
Moy	0.5448	0.5817

Après avoir calculer la teneur en principe actif pour les deux médicaments à partir de la relation précédente, j'ai obtenu les résultats suivants :

Tableau IV.8 : Teneur en PARACETAMOL pour les deux échantillons.

	PARALGAN	DOLIPRAN
Doe	0.5448	0.5817
Dos	715	715
PM (mg)	584.55	545.50
Pe (mg)	178.4	178.4
Ps (mg)	500	500
T (%)	99.86 %	99.51 %
T (mg/cp)	499.30	497.55

A partir de ces résultats on conclut que la teneur en PARACETAMOL pour les deux médicaments PARALGAN et DOLIPRANE est dans les normes exigées pour ces deux comprimés qui est entre [475 et 525] mg/ comprimés et donc le test pour ces deux échantillons est conforme.

III.6. Test de dissolution

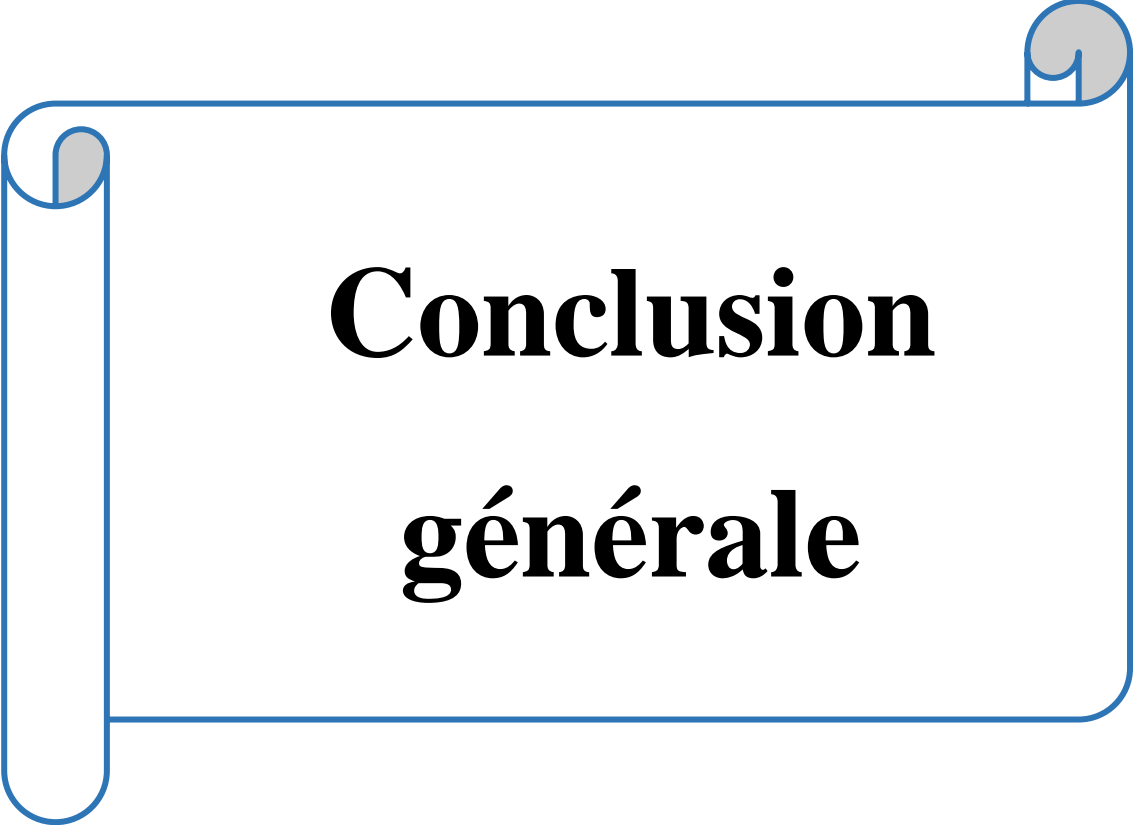
Tableau IV.9 : Résultats de test de dissolution de PARALGAN.

Essai	DO	Taux (%)	Q	Résultats
1	0.483	86.85	92.69%	- Aucune unité inférieure à 75%.
2	0.525	94.41		
3	0.513	92.25		
4	0.523	94.05		
5	0.530	95.30		
6	0.519	93.33		

Tableau IV.10 : Résultats de test de dissolution de DOLIPRANE.

Essai	DO	Taux (%)	Q	Résultats
1	0.543	97.64	97.04 %	- Aucune unité inférieure à 75%.
2	0.548	98.54		
3	0.528	94.95		
4	0.531	95.48		
5	0.542	97.46		
6	0.546	98.18		

Pour ces deux échantillons, on constate que la quantité de paracétamol libéré dans tous les récipients (les six comprimés) pendant 45 min est supérieur à 75 %. Donc les résultats obtenus sont conformes selon la pharmacopée Européenne.



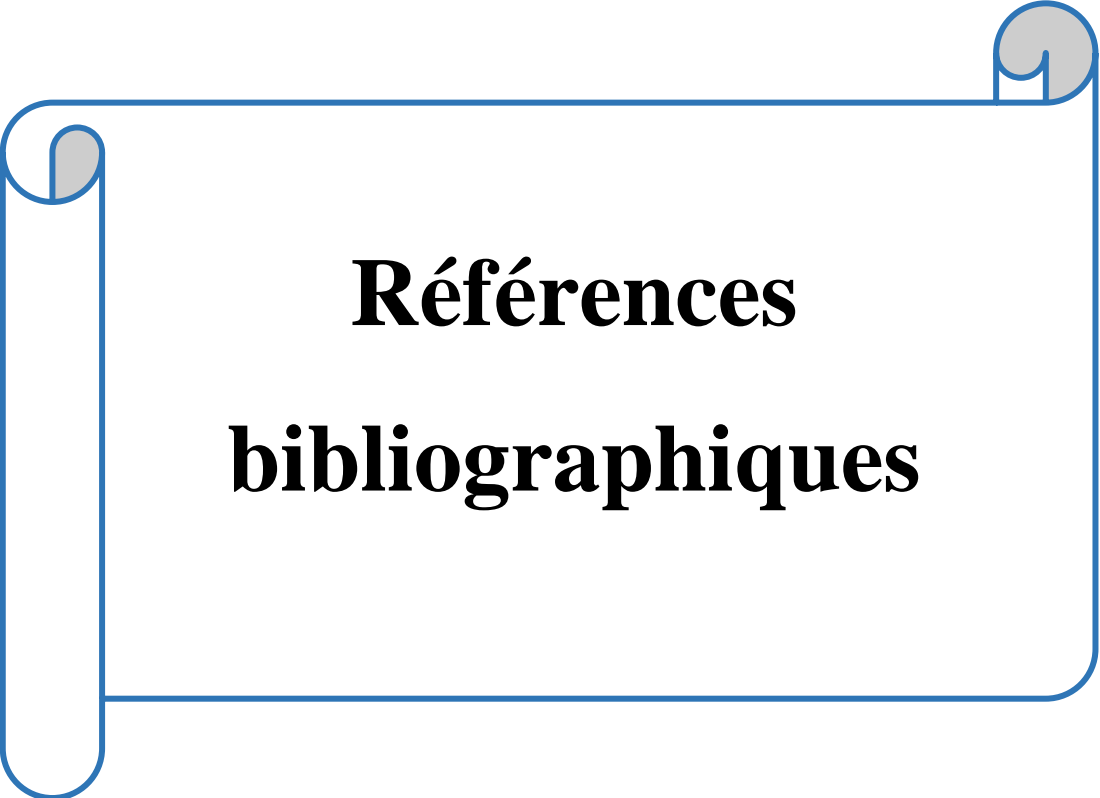
Conclusion générale

Conclusion générale

La fabrication des produits pharmaceutiques est une succession d'étapes qui permettent de transformer les matières premières en produits pharmaceutiques puis de les conditionner à la sortie de l'usine. Ces étapes sont étroitement surveillées pour éviter tout défaut, en particulier tout médicament défectueux, qui pourrait présenter un risque s'il était commercialisé. Enfin, après toutes ces étapes, le lot est libéré, qui est le dernier contrôle d'état, qui vérifie que le travail réalisé par l'usine est fait selon les normes précisées dans le cahier des charges du médicament.

Durant la période de stage que j'ai effectué dans l'unité SAIDAL-Dar El Beida j'ai suivi le procédé de fabrication du **PARALGAN** ainsi que les analyses et les contrôles des matières premières, produits semi fini et produit fini de ce médicament. J'ai également pris connaissance des différents appareils associés à la fabrication du PARALGAN (réacteurs chimiques et appareillages d'analyse).

Pour garantir l'équivalence entre le produit fabriqué localement et son médicament original, j'ai réalisé une étude comparative en tous points de contrôle, ces études ont montré que le médicament générique répond aux mêmes critères de qualité que le médicament original, le contrôle de qualité physico-chimique de ces deux produits finis (PARALGAN et DOLIPRANE) montre leurs équivalences, et leurs conformités aux normes internationales exigées par la pharmacopée européenne.



Références bibliographiques

- [1]. « Notre groupe : qui somme nous ? » [**Archive**], sur le site officiel de SAIDAL.
- [2]. **A. Ounissi**, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments d'entreprise SAIDAL », Mémoire de fin d'étude pour l'obtention d'un Master en Pharmacie Industrielle, Université Abou Bakr BELKAID-Tlemcen, **07 octobre 2014**.
- [3]. **L. Ferhat, A. Khenane**, « Audit Environnemental de la Filiale PHARMAL (Dar El Beida-Alger) du Groupe SAIDAL », Mémoire De fin d'études En vue de L'obtention du Diplôme de Master En Biologie, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, **2016**.
- [4]. **W. Belimane**, « Organisme d'accueil : EPE PHARMAL SPA/ filiale du groupe SAIDAL unité de dar el Beida » rapport de stage, institut national de commerce, **2010**.
- [5]. **M. Alem, L. Chehrit**, « proposition d'une méthode alternative (UV) pour le dosage du paroxisam dans un produit fini comparaison a une méthode de référence (HPLC) », mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de master en Chimie pharmaceutique, université mouloud Mammeri de tizi -Ouzou.**2015**.
- [6]. **M.L. Castelli, L. Braverman**, « Les 1000 médicaments les plus utilises », 3emeédition. Paris. **1988**.
- [7]. **A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard**. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9 -ème édition, Paris. Elsevier-Masson, **2009**
- [8]. **Agnès Ressaïgne**, « Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/ réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement », Heures de France,**2004**.
- [9]. **M. Abdallah**, « fabrication et contrôle de NEUROVIT », Mémoire de master, Université Constantine.**2014**.
- [10]. **M. Abdallah**, « fabrication et contrôle de NEUROVIT », Mémoire de master, Université Constantine.**2014**.
- [11]. **H. Gherrarba, Z. Imoudane**. « Etude comparative de deux médicaments, MOTILIUM et NAUSEDIUM ». Université Djilali BOUNAAMA - KHEMIS Miliana. Mémoire de master.**2015**.
- [12]. **T. Boulanger**. « Les formes pharmaceutiques et les vois d'administration pharmacie galénique ». IFSI. **24 Septembre 2014**.

- [13]. **M. Kahouadji**, « Problèmes rencontrés et solutions apportées lors de la fabrication des comprimés pelliculés D'IBUPROFENE400 mg », mémoire de master, Production Pharmaceutique, Université de Abou Bakr BELKAID de Tlemcen, **2013**.
- [14]. Le site : **ugelmed.com** cours : les produits pharmaceutiques de module droit pharmaceutique 5eme année pharmacie Batna.
- [15]. **A. Le Hir**, « pharmacie galénique ». Masson. Paris. **1997**.
- [16]. **L. Bouchoucha, K. Allal**. « Procédé de fabrication d'un comprimé pelliculé ». Mémoire de master de Sciences de la Nature et de la Vie. Université des Frères MENTOURI Constantine. **2017**.
- [17]. **K. El bourakadi**, « Optimisation et validation d'une méthode de dosage simultané de paracétamol et la caféine dans différentes formes pharmaceutiques : Comprimé, Sachet, et Gélule, Chimie des Molécules Bio Actives ». Mémoire de master. Alger. **2016**.
- [18]. « **Opération de granulation** », formation en interne, groupe industriel SAIDAL 2015
- [19]. **M. Feinberg**, « L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutiques. 2ème édition. Paris : Lavoisier Tec et Doc. **2001**.
- [20]. **N. Berkebi**. « Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique ». Thèse, Université HENRY POINCARÉ-NANCY, **2009**.
- [21]. **E. Giesen**. Démarche qualité et norme ISO 9001. IRD éditions. **2008**
- [22]. **K. Boucenane**, « Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif EUPNEX », mémoire de Master Professionnalisant, Sciences biologiques, Université Frères MENTOURI Constantine, **2018**.
- [23]. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. « Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication ». Genève. **1997**.
- [24]. **B. Merabti**, « Fabrication et contrôle de qualité d'un médicament HISTAGAN 2mg », mémoire de Licence professionnalisant, Génie de la Formulation, Université de BOUIRA, **2018**.
- [25]. **Mathieu s., del cerro c., notis m-h**. **1996**. Gérer et assurer la qualité, AFNOR, 6e édition

- [26]. Pharmacopée européenne. 6ème édition. Publiée en 2007.
- [27]. **M. Mouamine.** « Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique : le PARALGAN ». Mémoire de Master Génie Pharmaceutique université BADJI MOKHTAR. **2018**
- [28]. Paracétamol. Pharmacopée Européenne. 5ème éd. 2004.
- [29]. **C.L. Marec,** « Histoire du paracétamol ». Le praticien en anesthésie réanimation. **2005.**
- [30]. **D.Stora,** « Pharmacologie B. P, classes pharmacologie ». Édition Porphyre. Paris. **2005.**
- [31]. **J. Bonnefont, J.P. Courade, A. Allaoui, A. Eschalie,** « Mécanismes de l'action anti nociceptive du paracétamol ». Drug ,**2003.**
- [32]. **F. Ellis,** « Paracétamol - a curriculum ressource ». Osborne.,1ère Ed,Londres, **2002.**
- [33]. **F. Schneider, M. Hasselmann, C. Kummerlen** « Le paracétamol : produit analgésique, antipyrétique sans action anti-inflammatoire ». La revue du praticien- Médecine générale. **1989.**
- [34]. **H. Kupferschmidt.** « Traitement de l'intoxication au paracétamol ». Centre Suisse d'Information Toxicologique. **2004.**
- [35]. **S. Sghairia, A. Slimani, Z. Ukundimana,** « suivi du procédé de fabrication, contrôle et analyse du PARALGAN-unité SAIDAL », Mémoire de licence,**2009.**
- [36]. **Copiée d'assurance qualité** « produit : PARALGAN de 500 mg boîte de 20 comprimés » site de production de Dar El Beida.