

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira -  
Institut de Technologie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة أكلي محمد أولحاج  
- البويرة -  
معهد التكنولوجيا

Département de Technologie chimique industrielle

## Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme de Licence  
professionnalisant en :

**Génie de la Formulation**

## Thème

**Fabrication et contrôle de qualité d'un  
médicament antibiotique sous forme gélule  
AMOXYPEN 500 mg**

### Réalisé par

- Melle BENRITAB Yasmine
- Melle BOUKHARI Manar

### Tuteurs:

- Mme. IGGUI Kahina MCA /Institut de Technologie
- Mr. TEZGOUINE Mourad Sous-directeur de Production/SAIDAL

2023/2024

# Remerciements

*Nos premiers remerciements à DIEU qui nous a accompagnés tout au long de notre parcours d'étude.*

*Chaleureux remerciements pour nos professeurs de l'école primaire à l'université*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrante **Mme .IGGUI KAHINA** pour ses conseils, sa patience car elle a toujours été à notre écoute et très disponible tout au long de la période de la réalisation de ce mémoire .*

*Nos remerciements à **Mr. TEZGIOUNE MOURAD** responsable de production pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport considérable et sans lesquelles, ce travail n'aurait pas pu aboutir.*

*Nous tenons à remercier tous les travailleurs **du groupe Sidal Médéa** de nous avoir chaleureusement accueillis.*

*Nous remercions les membres de jury qui ont l'honneur d'examiner ce travail.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*A l'amour de ma vie mes chers parents **HAKIMA** et **MISSOUM***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, ma considération  
pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez de puis mon enfance  
et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Puisse Dieu, vous accorde santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne  
vous déçoive.*

*A ma chère sœur et mon cher frère*

***AICHA** et **ABDESSLAM***

*A mes chères amies qui mon toujours encouragé : **MANAR BENAOUA(R)**, mon binôme  
**MANAR BOUKHARI** et ma cousine **LINA** et mes deux chers amis : **AMINE ET  
BRAHIM***

*A tous ceux que j'aime*

*Merci infiniment*

*Yasmine*

# ***Dédicaces***

## ***A mon cher papa***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne pour toujours.*

## ***A ma chère maman que Dieu ait son âme***

*Malgré son absence physique, sa présence spirituelle et ses souvenirs précieux remplissent mon cœur et mon esprit en ce moment décisif, maman était la force qui a soutenu mes rêves, j'aurais aimé qu'elle soit encore là pour qu'elle soit fière de moi.*

## ***A ma deuxième mère***

*Celle qui mérite mon respect pour tout ce qu'elle fait pour moi et mes frères.*

## ***A mes très chers frères,***

*Sid Ahmed, Younes et Amel.*

***A tous les membres de ma grande famille paternelle et maternelle.***

## ***A mes amies***

*Fatma, Ryham, Keltoum, Amina, mon binôme Benriteb Yasmine ...*

*Chaque moment passé avec vous est un pur bonheur.*

***Merci infiniment***

**MANAR**

## **Résumé :**

Le travail porte sur la fabrication et contrôle de qualité du AMOXYPEN 500mg, médicament antibiotique sous forme d'une gélule qui a été produit au niveau de l'unité ANTIBIOTICAL production de SAIDAL-Médéa. L'analyse de qualité physico-chimique et microbiologique du produit pharmaceutique a révélé la conformité des produits finaux selon la norme de la Pharmacopée Européenne 2014.

**Mot-clé:** Médicament, AMOXYPEN 500mg, Contrôle qualité.

## **Abstract:**

The work focuses on the manufacture and quality control of AMOXYPEN 500 mg, an antibiotic in capsule form, which was produced at the ANTIBIOTICAL production unit of SAIDAL-. The physic-chemical and microbiological analysis confirmed the quality of the pharmaceutical product according to the standards of the European Pharmacopoeia2014.

**Keywords:** Medication, AMOXYPEN500mg, Quality control.

## **ملخص:**

العمل يهتم بصناعة و مراقبة جودة دواء اموكسيسين 500 ملغ و هو دواء مضاد للفطريات على شكل كبسولة التي تم صنعها على مستوى وحدة الانتاج المضاد الحيوية صيدال المدية .  
تحليل الجودة الفيزيائية و الكيميائية و الميكروبيولوجية للمنتج الصيدلاني للمنتجات النهائية يكشف توافق المنتجات النهائية حسب معيار دستور الادوية الاوروبي 2014.

الكلمات المفتاحية : الدواء أموكسيسين 500 ملغ , مراقبة الجودة

# Table de matière

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviations	

## Chapitre I

I.1 Présentation du groupe SAIDAL	4
I.2 Historique du groupe SAIDAL	4
I.3 Présentation des filiales du groupe de SAIDAL	5
I.3.1 Filiale ANTIBIOTICAL	5
I.3.2. Filiale PHARMAL	5
I.3.3. Filiale BIOTIC	5
I.4 Organigramme du groupe SAIDAL	6
I.4.1. Centre de distribution	7
I.4.2 Présentation de groupe SAIDAL Médéa	7
I.4.3 Organigramme du groupe SAIDAL Médéa	9

## Chapitre II

Généralité sur les médicaments	10
II. Généralité sur les médicaments	11
II.1 Définition de médicament	11
II.2 Origine des médicaments	11
II.3. Composition du médicament	11
II.4 Les voies d'administration des médicaments	12
II.5 Les formes galéniques des médicaments	13
II.6 Les gélules	13
II.6.1 Définition	13
II.6.2 Fabrication de gélules	13
II.6.3 Composition des enveloppes de gélules	14
II.7 la qualité dans l'industrie pharmaceutique	15
II.7.1 La qualité d'un médicament	15

## Chapitre III

III. Identification de médicaments AMOXYPEN	17
III.1. composition de AMOXYPEN 500mg	17
III.2 description de principe actif	17
III.3 Les propriétés physico-chimique de l'amoxicilline	18
III.4 description des excipients	19
III.4.1 stéarate de magnésium	19

---

III.4.2 silice colloïdale anhydre(AEROSIL200) .....	19
III.4.3 Talc .....	20
III.5 Les étapes de fabricationdeAMOXYPEN500mg .....	20
III.5.1 Nettoyage .....	20
III.5.2 Pesée la matière première .....	20
III.5.3 Mélange les matières à sec (mélange initiale) .....	21
III.5.4 Granulation et séchage.....	21
III.5.5 Conditionnement.....	21
III.6 Analyses et contrôle de qualité.....	22
III.6.1 Contrôle de mélange finale remplissage de produit AMOXYPEN500mg .....	22
III.6.1.1 les analyses de contrôle de mélange final .....	23
III.6.2 Contrôle physico-chimique du produit finis AMOXYPEN500mg.....	25
III.6.3 Les analyses microbiologiques .....	29
III.6.3.1 Préparation des échantillons.....	29
III.6.3.2 Dénombrement des dénombrement des germes aérobie totaux et dénombrement des moisissures levures totaux ( GAT.DLMT) .....	29
III.6.4.2.3. Recherche d'Escherichia coli.....	30

## **Chapitre IV**

Résultats et discussion .....	31
IV Résultats et discussion de médicament AMOXYBEN 500mg .....	32
IV.1 contrôle physico-chimique de principe actif (amoxicilline ).....	32
IV.2 Résultat d'analyses de mélange finale remplissage de AMOXYPEN500 mg .....	33
IV.3contrôle physico-chimique de produits fini de médicaments AMOXYPEN.....	34
500 mg .....	34
IV.4 Résultats d'analyses microbiologie .....	37
Conclusion générale .....	39
Références bibliographiques .....	40
Références bibliographique .....	41

---

## Liste des figures

### Chapitre I

<b>Figure I.1:</b> Historique du groupe SAIDAL .....	4
<b>Figure I.2:</b> Organigramme du groupe SAIDAL .....	6
<b>Figure I.3 :</b> Situation géographique de la zone industriel HERBIL wilaya de Médéa .....	7
<b>Figure I.4 :</b> Organigramme du groupe SAIDAL Médéa .....	9

### Chapitre II

<b>Figure II.1:</b> Fabrication des gélules. ....	14
---	----

### Chapitre III

<b>Figure III.1:</b> Présentation de médicaments AMOXYPEN500. ....	17
<b>Figure III.2:</b> La structure chimique de l'amoxicilline trihydratée .....	18
<b>Figure III.3 :</b> Structure chimique de séarat de magnésium.....	19
<b>Figure III.4 :</b> Structure chimique de AEROSIL20 .....	19
<b>Figure III.5 :</b> Structure chimique de Talc .....	19
<b>Figure III.6:</b> Modèle de HPLC utilisé de marque watere 2695 .....	27
<b>Figure III.7 :</b> Dissolu-test de marque ERWEKA .....	27

---

## Liste des tableaux

### Chapitre I

<b>Tableau I.1:</b> Médicaments fabriqués dans le bâtiment A .....	9
<b>Tableau I.2:</b> médicaments fabriqués dans le bâtiment B .....	9

### Chapitre II

<b>Tableau II.1:</b> formes galéniques des médicaments .....	14
--	----

### Chapitre III

<b>Tableau III.1 :</b> la composition de médicament AMOXYPEN500mg .....	18
<b>Tableau III. 2 :</b> Propriétés physico-chimiques de l'amoxicilline trihydratée .....	19
<b>Tableau III. 3 :</b> test d'analyses de principe actif AMOXICILLINE tréhydratée.....	23
<b>Tableau III.4 :</b> les analyses de contrôle de mélange final.....	24
<b>Tableau III.5 :</b> les conditions de chromatographe HPLC .....	27
<b>Tableau III.6:</b> Conditions opératoires .....	30

### Chapitre IV

<b>Tableau IV.1:</b> résultats d'analyse Amoxicilline tréhyra .....	33
<b>Tableau IV.2:</b> Test de dosage DE PRINCIPEACTIF .....	34
<b>Tableau IV.3:</b> les masses individuelles d e20gélules AMOXYPEN500mg .....	34
<b>Tableau IV.4:</b> contenu moyen des gélules AMOXYPEN500mg .....	35
<b>Tableau IV.5:</b> uniformité de contenu des gélules AMOXYPEN500mg .....	35
<b>Tableau IV.6:</b> résultats de titre en mg/geldegélule AMOXYPEN500mg .....	35
<b>Tableau IV.7:</b> aspect de gélule AMOXYPEN500mg.....	35
<b>Tableau IV.8:</b> Test de identification et dosage par HPLC.....	36
<b>Tableau IV.9:</b> facteur des métrise des échantillon pour le dosage de principe actif AMOXCILLINE.....	36
<b>Tableau IV.10:</b> RSD des échantillons pour le dosage de principe actif AMOXCILLINE .....	37
<b>Tableau IV.11 :</b> le dosage du PA en% et critère d'acceptation des résultats... ..	37
<b>Tableau IV.12 :</b> absorbance de principe actif AMOXCILLINE par UV-VIS .....	37
<b>Tableau IV.13:</b> résultats de la dissolution et critère d'acceptation .....	37
<b>Tableau IV.14:</b> résultats de test délitement de AMOXYPEN500mg .....	38
<b>Tableau IV.15:</b> Test d'analyse microbiologie gélule amoxyphen500mg .....	38

---

**Liste des abréviations**

**BFB:** Bonnes pratiques de fabrication

**CQ:** Contrôle de qualité

**DLMT:** Dénombrement des moisissures, levures total

**GAT :** Dénombrement des germes aérobie totaux

**HPLC :** Chromatographie liquide à haute performance

**mg :** Milligramme

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**PA:** Principe actif

**PF:** Produit fini

**Um:** Micro mètre.

**UV:** Ultra-violet

**°C :** degré celsius

## **Introduction générale**

### Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est responsable du développement, de la production et de la commercialisation des médicaments et d'autres produits pharmaceutiques. Ainsi, son importance en tant que secteur global est indiscutable. L'Algérie s'est hissée parmi les principaux producteurs pharmaceutiques d'Afriques .Plus de 2.5 milliards d'euros des médicaments on été produits l'an derniers (statiste 2022) [1].

Les industries pharmaceutiques ont pour principale objectif la mise en œuvre des techniques plus performantes de fabrication et de stockage de nouvelles formes pharmaceutiques dont les médicaments sont les plus importants de ses produits génériques ou originaux. Les industries pharmaceutiques sont des structures étatiques ou privé destinées à :

- La fabrication des médicaments pour l'homme ou l'animal ;
- Les conditionnements et le control de qualité des médicaments;
- La fabrication des produits pharmaceutiques nécessaires à la médecine en général tels les pansements et les réactifs biologiques La commercialisation.

En Algérie le groupe SAIDAL est l'industrie pharmaceutique qui occupe la place la plus importante dans le marché des médicaments en Afrique du nord en raison de ses potentiels humain et moyen matériel importants [2].SAIDAL produits différentes formes galéniques de médicaments qui répondent aux normes de qualité nationales et internationales [3].

A cet effet, nous avons choisi l'entreprise SAIDAL -MEDEA- pour effectuer notre stage de fin d'étude .Ce stage nous permettra d'améliorer nos connaissances théoriques et bien d'assimiler le procédé de la fabrication des médicaments. Notre travail vise à la fabrication et contrôle de qualité d'un médicament sous forme de gélule «AMOXYPEN 500 mg » de principe actif AMOXCILINE.

Après une introduction, le contenu de notre mémoire est comme suit:

- **Chapitre I:** Consacré à la présentation du groupe SAIDAL et ses filiales
- **Chapitre II:** dédié aux généralités sur les médicaments et les gélules.
- **Chapitre III:** Consacré à la partie expérimentale dont le procédé de fabrication de médicament AMOXYPEN 500 mg est présenté ainsi les technique de caractérisation et contrôle de qualité.
- **Chapitre IV:** Porte sur la présentation et la discussion des résultats de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique obtenus.

Le mémoire se termine par une conclusion

# **Partie Théorique**

**Chapitre I**  
**Présentation de l'entreprise**

## I. Généralité sur le groupe SAIDAL

### I.1 Présentation du groupe SAIDAL

Fondé en 1982 pour répondre au besoin d'assurer une industrie pharmaceutique locale et de garantir la disponibilité des médicaments et améliorer l'accès des citoyens aux traitements. SAIDAL est aujourd'hui organisé en groupe industriel spécialisé dans le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain [4].

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2500 000 000 dinars algériens. Cotée en bourse depuis 1999, son capital est à 80% détenu par l'état et les 20% restants sont détenus par des investisseurs institutionnels et des personnes physiques [4]. Le groupe SAIDAL se présente par ses entités centrales de gestion, d'une direction marketing et information médicale, de trois unités de commercialisation et de distribution (UCC, UDO, UDB) et de trois filiales de production ( Antibiotical ,biotic ,pharmal )[5].

### I.2 Historique du groupe SAIDAL

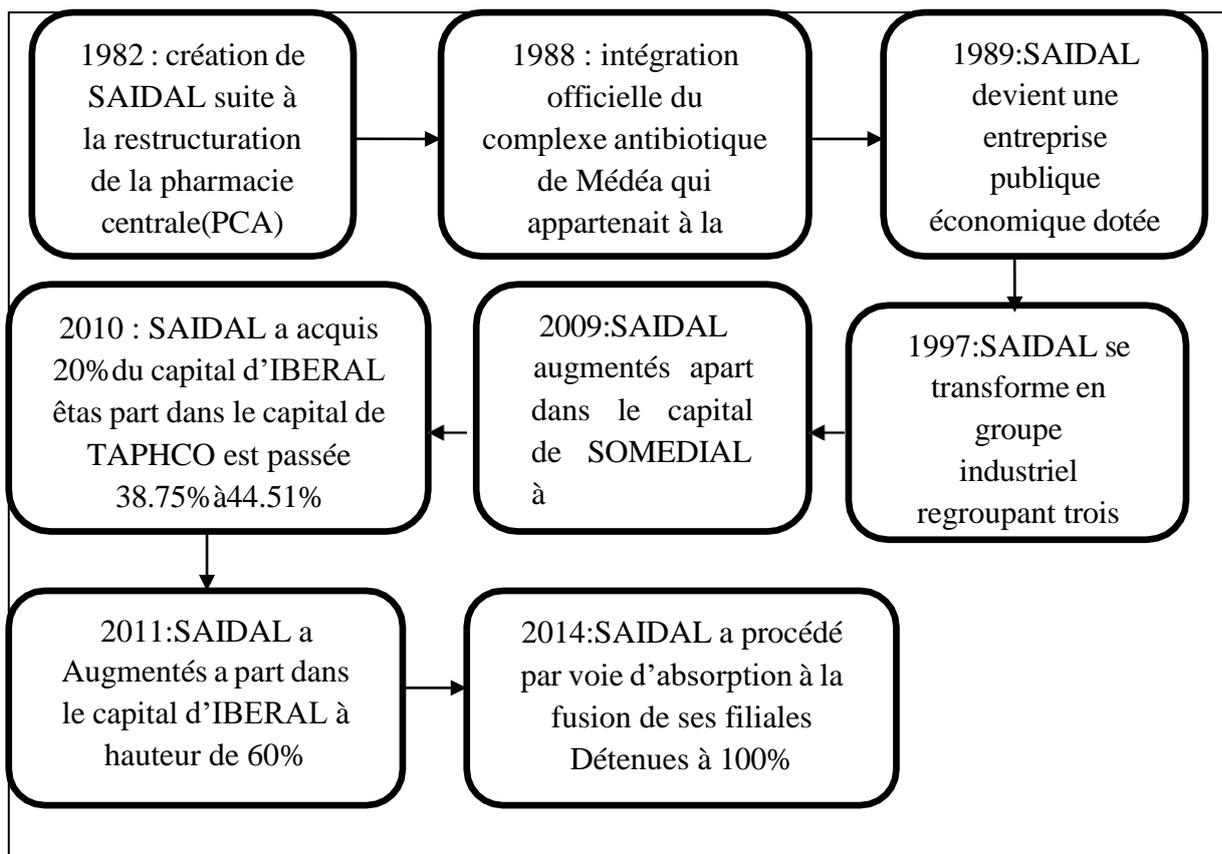


Figure I.1.: Historique du groupe SAIDAL.

### **I.3 Présentation des filiales du groupe de SAIDAL**

#### **I.3.1 Filiale ANTIBIOTICAL**

Cette filiale est située à Médéa, elle est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée de toutes les installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique. Elle dispose de deux unités de semi-synthèse pour les produits injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques et l'autre aux non produits pénicilliniques [6].

#### **I.3.2. Filiale PHARMAL**

PHARMALSPA, est l'une des trois filiales issues de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 2 février 1998. Elle dispose de trois unités de production dont l'une est dotée d'un laboratoire de contrôle ayant pour mission d'assurer des prestations pour les unités PHARMAL et pour les entreprises publiques privées.

- ❖ **Unité Dar El Beida**: elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : comprimés, gélules, sirops forme pâteuses ,etc.
- ❖ **Unité Annaba**: elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).
- ❖ **Unité de Constantine**: elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides [6].

#### **I.3.3. Filiale BIOTIC**

Par sa longue expérience et son savoir-faire de la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes, cette filiale offre un large éventail de médicaments.

Elle dispose de trois unités de production :

- ❖ **Unité Gué de Constantine**: elle est spécialisée dans la fabrication des formes galéniques : comprimés, suppositoires, ampoules buvables, solutés massifs, poches et flacons.
- ❖ **Unité El Harrach**: elle est spécialisée dans la fabrication de sirops, solutions, Comprimés ,dragées et pommades.
- ❖ **Unité de Cherchell**: elle est spécialisée dans la fabrication des solutions buvables (sirops), formes sèches (comprimé, sachet poudre, gélule) et du concentré d'hémodialyse sous ses trois formes (acide, basique et acétate).
- ❖ **Unité de Batna**: elle est spécialisée dans la fabrication de suppositoires [6].

### I.4 Organigramme du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL est organisées l'organigramme ci-dessous.

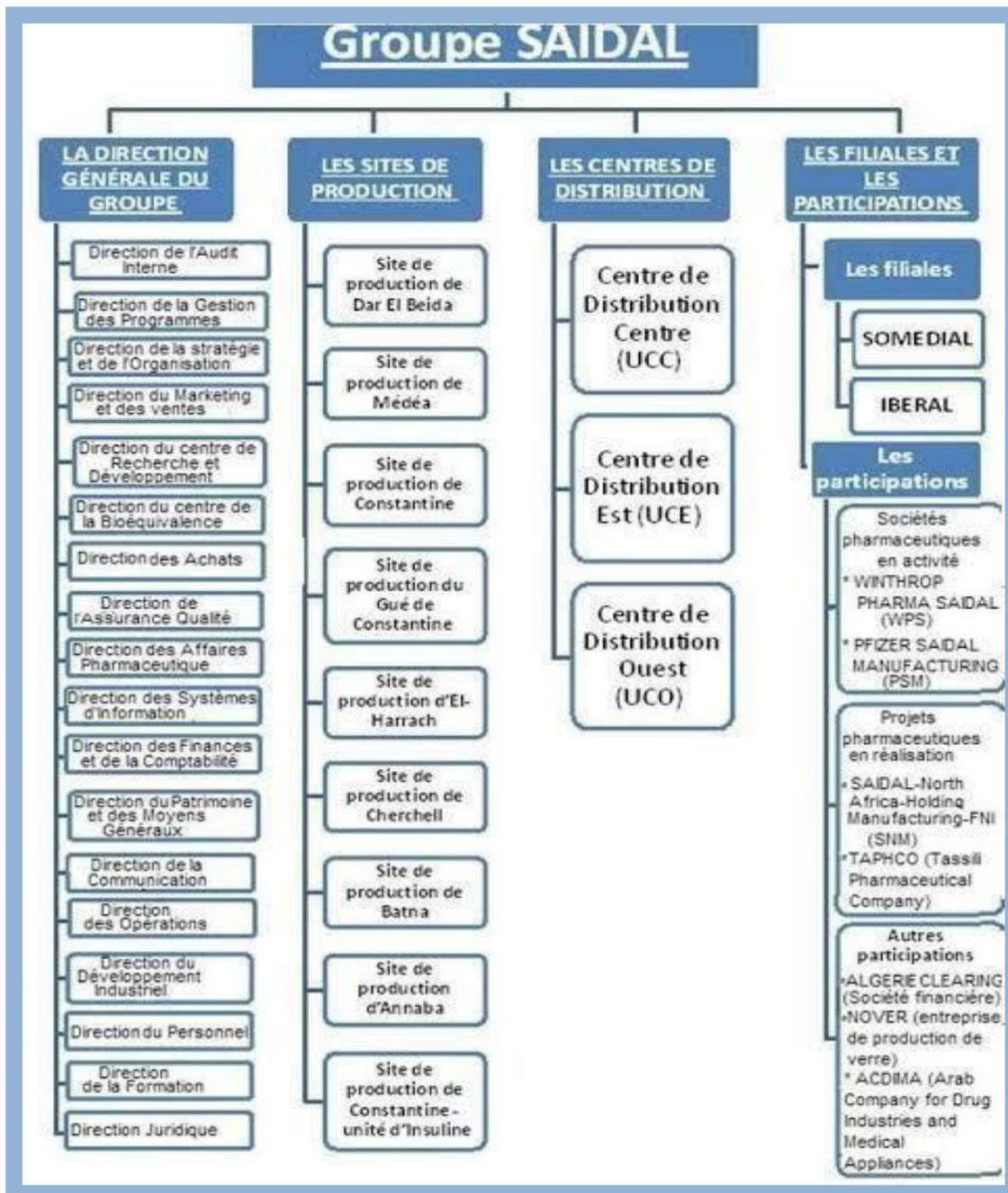


Figure I.2.:Organigramme du groupe SAIDAL.

### I.4.1. Centre de distribution

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire nationale , ils sont au nombre de 03 :

➤ **Centre de distribution centre(UCC)**

Créé en1996, il fut le premier centre de distribution du Groupe .il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran [7].

➤ **Centre de distribution Est(UCE)**

Créé en 1999 à Batna , ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est[7].

➤ **Centre de distribution ouest(UCO)**

Crééen2000afin d'assurer une meilleur distribution des produits dans la région de l'ouest [7]

### I.4.2 Présentation de groupe SAIDAL Médéa

Le Groupe SAIDAL de Médéa est situé à environ80kmd'Alger (figure 3), est une société consacrée sur la fabrication des médicaments de la filiale ANTIBIOTICAL. Elle a démarré la production en 1988.



Figure I.3. :.situation géographique de la zone industriel HERBIL wilaya de médéa

Le Groupe SAIDAL Médéa se compose:

- Des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité.
- Unité de production d'articles de conditionnement (imprimerie).
- Une centrale de la maintenance et une unité des services auxiliaires.
- Une station de traitement des effluents.
- Deux bâtiments de production:
  - ✓ **Bâtiments A:**  
Production des médicament pénicilliniques de formes injectables et non injectables.

**Tableau I.1:**médicaments fabriqués dans le bâtiment A

<b>Bâtiment A</b>		
<b>Comprimés</b>	<b>Sirops</b>	<b>Gélules</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ORAPEN</li> <li>● AMOXCILINE</li> <li>● PARALGAN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ORAPEN</li> <li>● AMOXYPEN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● AMOXYPEN</li> <li>● AMOXCILINE</li> </ul>

- ✓ **Bâtiments B:**  
Production des médicaments non pénicilliniques de formes injectables et non injectables.

**Tableau I.2:**médicaments fabriqué dans le bâtiment B

<b>Bâtiment B</b>			
<b>Gélule</b>	<b>Sirops</b>	<b>Pommade</b>	<b>Injectable</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● DOXILINE</li> <li>● MITROJYLE</li> <li>● AMLORIDAL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HEYPTAGL</li> <li>● SULAMINE</li> <li>● EXIMALEX</li> <li>● ALARFAN</li> <li>● CLOPRAMD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● MYCOCIDE</li> <li>● BETASONE</li> <li>● BITASYLE</li> <li>● LAMIDAZ</li> <li>● CLOMYCIE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● COBAMINE</li> <li>● CLOFENAL</li> <li>● TIGZAZON</li> <li>● CLOSAMIDE</li> </ul>

## I.4.3 Organigramme du groupe SAIDAL Médéa

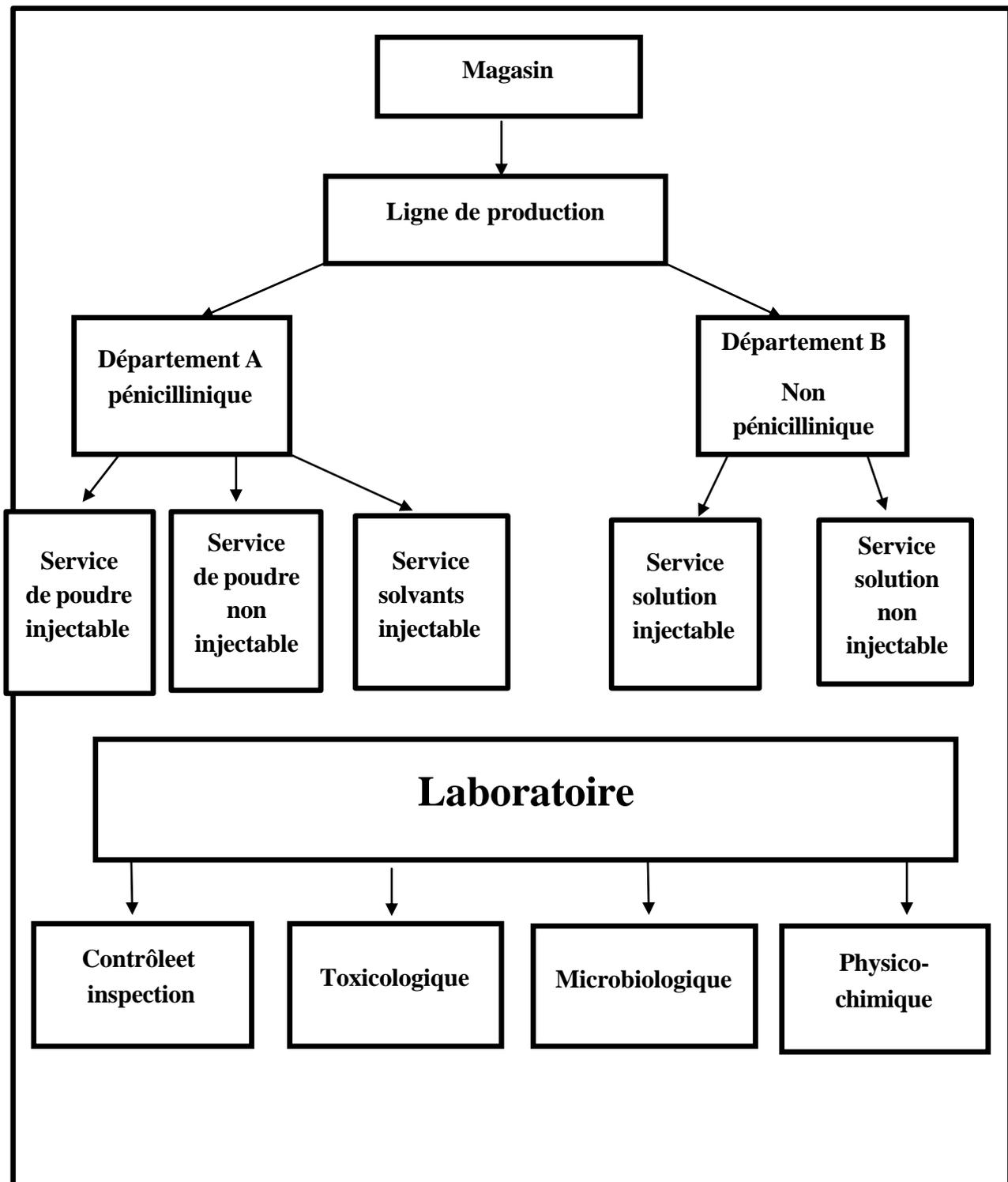


Figure I.4: Organigramme du groupe SAIDAL Médéa

## **Chapitre II:**

# **Généralités sur les médicaments**

## II. Généralités sur les médicaments

### II.1 Définition de 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 administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (Article L.511 du Code de la santé publique). [8]

Le Code de la santé publique nomme ainsi toute substance aux propriétés préventives ou curatives de maladies humaines ou animales, mais aussi tout produit servant à établir un diagnostic ou à restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques. Un médicament comporte un ou plusieurs principes actifs et des excipients qui leur servent d'enrobage: comprimé, sirop, pommade...Son but est d'éliminer les agents pathogènes ou de rétablir les systèmes biologiques perturbés. [9]

### II.2 Origine des médicaments

Les médicaments proviennent de diverses origines:

- Végétale(plante) ;
- Animal(tissus humains ou animaux);
- Microbiologique (vaccins);
- Minérale;
- Biotechnologique(génie génétique);
- Synthétique pour la grande majorité des matières premières.

### II.3. Composition du médicament

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est constitué d'un ou plusieurs principes actifs et de substances auxiliaires ou excipients et d'articles de conditionnements. [10]

#### 1.Principe actif

Le principe actif (PA) est une molécule biologique, minérale ou organique ,naturelle ou synthétique, qui confère au médicaments on activité thérapeutique .L'activité biologique et la toxicité de cette molécules ont appréciées par des tests appropriés et comparatifs, sa structure chimique est le plus souvent connue . [11]

Le principe actif d'un médicament est donc l'ensemble de composants d'origine: végétale (plantes) animale (organes ou glandes), minérale, humaine (anticorps), microbiologique (à partir de bactéries ou de virus), synthétique (chimique) ou biotechnologique (génie génétique). [12]

### 2. Excipients

Composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur, son goût (Article L.5138-2 du CSP). [13]

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent, on peut citer

- a) **Les diluants** : Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue ;
- b) **Les liants**: Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante ;
- c) **Les lubrifiants** : Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou antiadhérents ;
- d) **Délitant ou désintégrant** : Les délitants sont généralement appelés désintégrant (parfois même super désintégrant) ou désagrégeant. Ce 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 comprimé ainsi que l'éclatement ;
- e) **Edulcorants, aromatisants ou/et colorants** : Ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés ; [14]

### II.4 Les voies d'administration des médicaments

- **Forme sèche**: poudre/granulé, Capsule, Implants.
- **Forme liquide**: Solution, suspension, sirop, émulsion, ampoule, goutte, collyre.
- **Forme pâteuse (semi-solide)** : Pommade, crème, gel, pâte, suppositoire, ovule. [15]

## II.5 Les formes galéniques des médicaments

On appelle « formes pharmaceutiques » ou « formes galéniques », les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration .

La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie . [16]

On peut résumer en générales formes galéniques des médicaments dans le tableau suivant :

**Tableau II.1:** formes galéniques des médicaments.

Voies	Formes principales
<b>Orale</b>	Comprimés, gélules, solutions sous suspensions aqueuses
<b>Parentéral</b>	Solutions aqueuses
<b>Rectale</b>	Suppositoires
<b>Vaginale</b>	Comprimés, solutions aqueuses
<b>Ophthalmique</b>	Solutions aqueuse
<b>ORL</b>	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
<b>percutanée</b>	Pommades et solutions

## II.6 Les gélules

### II.6.1 Définition

Une gélule est une capsule à enveloppe dure ou souple qui désigne la forme galénique de certains médicaments ou compléments alimentaires. Composée de deux parties cylindriques qui s'emboîtent, elle contient le principe actif à l'intérieur sous forme de poudre il est possible d'y mettre des liquides mais incorporés dans un substrat absorbant. [17]

### II.6.2 Fabrication de gélules

La fabrication industrielle du corps (enveloppe) des gélules se fait en plongeant des formes métalliques cylindriques aux extrémités arrondies servant de moules dans un mélange à base de la glycérine. Les moules ressortent de la solution Conner d'un film de gélatine formant les corps et les coiffes des pilules qui sont ensuite séchées. Par suite, elles

sont coupées et assemblées. Une fois les gélules visées fabriquées elles peuvent être remplies de divers principes actifs e sous forme de poudre ou de grammes .

Une gélule est composée de deux demi-capsules de gélatine, le corps et la coiffe imbriqués pane dans l'autre de façon absolument héliénique afin d'éviter toute perte de contenu et protéger celui-ci de toute influence extérieure. [18]

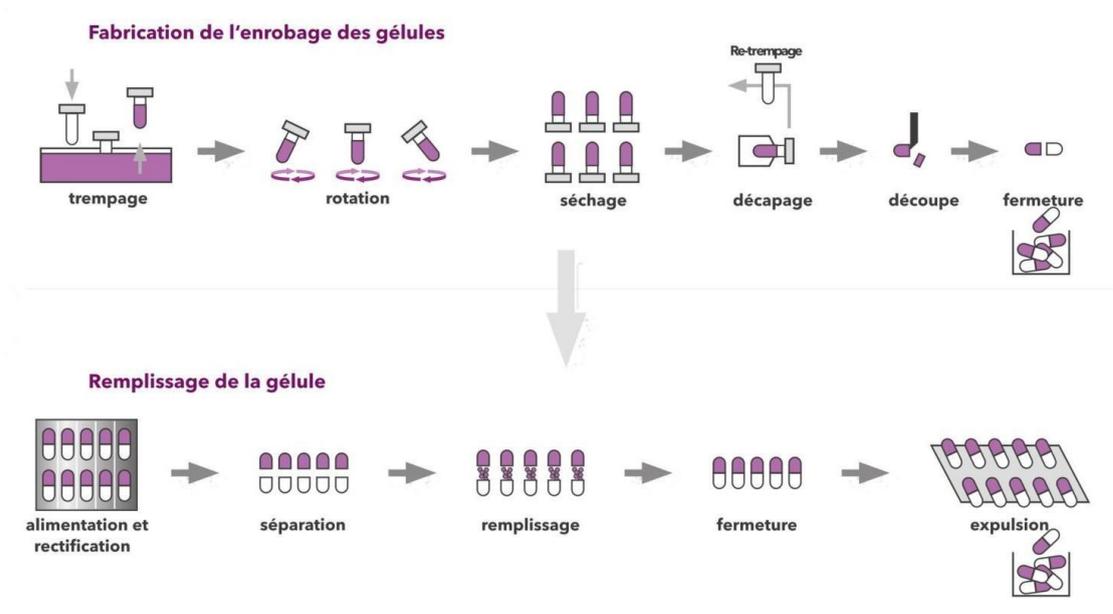


Figure II.1.:fabrication des gélules.

### II.6.3 Composition des enveloppes de gélules

- **La gélatine:** C'est le composant majoritaire et principal de l'enveloppe des formes sèches
- **Les colorants:** Ils sont ajoutés pour des raisons esthétiques et faciliter l'identification.
- **Les agents opacifiants:** Permettent de protéger le contenu de l'effet de la lumière, en rendant l'enveloppe opaque (augmentation de la stabilité)
- **Les conservateurs :** permettent d'éviter le développement de micro-organismes au sein des solutions de gélation. [18]

## II.7 la qualité dans l'industrie pharmaceutique

### II.7.1 La qualité d'un médicament

Selon la norme ISO, la qualité d'un médicament est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par un contrôle qualité (CQ) qui vise à la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. Selon le guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) On distingue : le

- Contrôle physico-chimique.
- Contrôle microbiologique.[19]

## **Chapitre III**

### **Matériels et Méthodes**

### III. Identification de médicaments AMOXYPEN

Le médicament AMOXYPEN 500mg ,gélule ,est un antibiotique. Le principe actif est l'amoxicilline. Celui-ci appartient à un groupe de médicaments appelé «pénicillines». Il est utilisé pour traiter des infections causées par des bactéries ,dans des différentes parties du corps. [20]



**Figure III.1:** présentation de médicaments AMOXYPEN 500mg

#### III.1. composition de AMOXYPEN 500mg

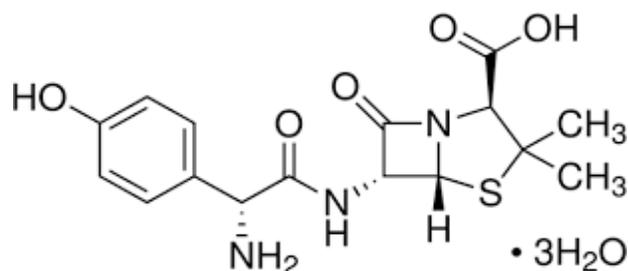
La composition du médicament gélule AMOXYPEN 500 mg est résumée dans le tableau III.1 suivant :

**Tableau III.1:** la composition de médicament AMOXYPEN 500mg.

Matière premiers	Rôle
Amoxicilline trihydratée	Principe actif
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Silice colloïdale anhydre (AEROSIL 200)	Agent d'écoulement
Talc	Lubrifiant

#### III.2 description de principe actif

L'amoxicilline trihydratée se présente sous forme de poudre cristalline blanche pratiquement inodore. Elle est légèrement soluble dans l'eau et le méthanol et insoluble dans le benzène, le chloroforme et l'éther. [21] La structure chimique du produit est représentée en figure



**Figure III.2:** La structure chimique de l'amoxicilline trihydratée

### III.3 Les propriétés physico-chimique de l'amoxicilline

Les propriétés physico-chimiques de la molécule amoxicilline trihydratée sont résumés dans le tableau III.2 suivant : [21]

**Tableau III.2:** Propriétés physico-chimiques de l'amoxicilline trihydratée.

Nom propriétés	Formule
Dénomination commune	Amoxicilline trihydratée
Formule moléculaire	$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$
Dénomination systématique	'Acide 6-[D-(-)-alpha-amino-4-hydroxyphénylacétamido] pénicillaniquettrihydraté
Masse molaire	419.5g/mol
Pka	2.8
T° fusion	194°C
Solubilité	3430mg/leauà25°C(moins soluble dans l'eau)
Absorbance max	232nm

### III.4 description des excipients

#### III.4.1 stéarate de magnésium

C'est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras. Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher et pratiquement insoluble dans l'eau. C'est un agent lubrifiant, ajouté dans la formule juste avant la compression. Il permet de réduire la friction entre les particules lors de la compression, pour une meilleure transmission de la force de compression. Il est également agent anti-adhérent. [23] En figure III.3, la structure chimique de stéarate de magnésium

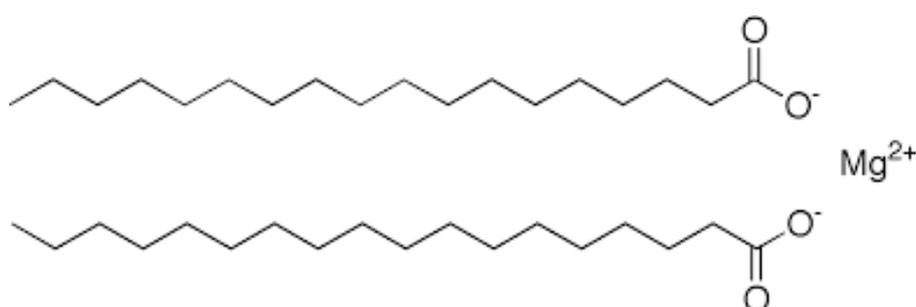


Figure III.3.: structure chimique de stéarate de magnésium

#### III.4.2 silice colloïdale anhydre (AEROSIL 200)

Est largement utilisée comme additif rhéologique dans les produits de soins personnels pour contrôler la fluidité. Dans les termes les plus généraux, la silice colloïdale est une dispersion de particules de dioxyde de silicium amorphe (silice) dans l'eau.

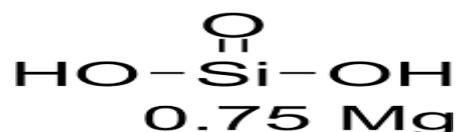
AEROSIL 200 est une silice fumée hydrophile avec une surface spécifique de 200 m<sup>2</sup>/g et de densité de 160-190 kg/m<sup>3</sup>. [24], En figure III.4, la structure chimique de silice colloïdale anhydre



Figure III.4: structure chimique de AEROSIL 200

### III.4.3 Talc

Le talc est pratiquement insoluble dans l'eau, les acides et les bases faibles. Il n'est ni explosif, ni inflammable, malgré sa très faible réactivité chimique, le talc possède une affinité marquée pour certaines substances chimiques organiques, il est en fait organophile. Au-dessus de 900°C, le talc perd progressivement ses groupes hydroxyles, et au-dessus de 1050°C, il recristallise sous différentes formes de silicate anhydre de magnésium. Le point de fusion de talc est de 1500°C. Il joue le rôle d'un agent de densité (épaississant). [25] ; En figure III.5 la structure chimique de TALC



**Figure III.5:** Structure chimique de TALC

## III.5 Les étapes de fabrication de AMOXYPEN 500mg

### III.5.1 Nettoyage

Avant de commencer la fabrication n'importe que Le médicament:

- ✓ Il faut bien nettoyer tous les machines et matériels à utiliser (pour éviter la contamination microbienne).
- ✓ Le masque et les gants sont obligatoires.

### III.5.2 Pesée la matière première

La pesée est une étape primordiale dans la production des médicaments ; elle délivre aux ateliers de production, les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. La pesée est donc organisée de manière à assurer le respect des normes d'hygiène et de sécurité.

### III.5.3 Mélange les matières à sec (mélange initiale)

Dans un récipients séparés et adaptées en acier inoxydable .introduire dans le mélangeur granulateur Amoxicilline et stéarate de magnésium mélanger pendant 5minà vitesse 80 à 100 trs/min

### III.5.4 Granulation et séchage

#### ❖ Granulation sèche

On met le mélange initial dans un compacteur ALEXANDERWERK à une vitesse de 70 et 80 trs /min pendant 15 min

❖ **Tamissage:** on met le mélange initial dans un compacteur( Alexanderwerk) pendant 15 min, on obtient une quantité de produit tamisé et une quantité de produit compacté, après le produit compacté on met pour la deuxième fois pour devenir un produit tamisé .

#### ❖ Lubrification et mélange final

Transférer la totalité du tamisé dans le mélangeur XX4452A, puis ajouter la quantité de stéarate de magnésium qui reste et de talc et aérosol 200 .enfin mélanger pendant 5 min à vitesse 90 à 105 trs/min .

### III.5.5 Conditionnement

#### A. Conditionnement primaire(remplissage)

La mise en gélule est effectuée sur machine alternative (type :IMAZANASI40E équipée de 12 doseurs ) dans des gélules blanche opaque de taille N°3 (avec impression du nom du produit et le logo SAIDAL sur la gélule. L'agglomération a été réglé sous pression de manière à obtenir des gélules de masse moyenne[26]

#### B. Conditionnement secondaire

Réalisé pour laprésentationde30 gélules en étuis cartonné contenant

- ✓01 prospectus
- ✓03 plaquet test hermoforméesde10 gélules chacune
- ✓01 vignette avec ban de verte

Vérifier;

- ✓L'aspect du conditionnement
- ✓La conformité des inscriptions sur la vignette

- ✓ Numéro de lot
- ✓ Date de fabrication
- ✓ Date d'expiration et le numéro de la décision
- ✓ La conformité des inscriptions sera sur l'étui [27]

### III.6 Analyses et contrôle de qualité

#### III.6.1 Contrôle physico-chimique du principe actif (PA) AMOXYPEN 500mg

Ce contrôle comporte les analyses qui sont résumés dans le tableau III.5.1 ci-dessous :

**Tableau III.3:** test d'analyses de principe actif AMOXICILLINE tréhydratée

Caractères	Spécifications
Aspect	Poudre cristalline blanche ,pratique mentin odore
Solubilité	Peu soluble dans l'eau et dans le méthanol, insoluble dans le Benzène ,dans le tétra chlorure de carbone et dans le chloroforme
Spectrophotomètre d'absorption dans Infra- rouge (IR)	Les pectre obtenu à partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'éthanol de référence
Cristallinité	Cristalline
Diméthylaniline	≤20ppm
pH	3,5à6
Teneur en eau	11,5 % à 14,5 %
Impuretés individuelles HPLC	Répond au exigences
Impuretés totales	≤5,0%
Dosage HPLC	(900-1050)µg/mg en amoxicilline sur base anhydre

### III.6.2 Contrôle de mélange finale remplissage de produit AMOXYPEN500mg

Cette étape est concerne des analyses et contrôle de mélange final après de déterminer la fabrication de produits AMOXYPEN 500 mg au niveau de laboratoire.

#### III.6.2.1 les analyses de contrôle de mélange final :

Les analyses de contrôle de mélange final sont :

- Dosage de principe actif
- Uniformité de masse
- Poids moyen
- Titre en mg /gel

#### ❖ dosage de principe actif

Titre par la méthode audiométrique

##### a. Préparation de la solution standard

- Peser 100 mg d'amoxicilline trihydratée standard de référence dans une fiole jaugée de 100 ml.
- Dissoudre complète avec l'eau distillée

##### b. Préparation de solution échantillon

Peser 120mg de l'échantillon dans une fiole jaugée de 100ml Dissoudre et compléter avec l'eau distillée.

##### c. Description de la méthode iode métrique

Après l'avoir préparer la solution du standard de référence et la solution de l'échantillon, nous procédons à deux étapes de la façon suivante :

#### □ Etape inactif

- Prélever 4ml de la solution standard dans un erlenmeyer de 250 ml.
- Ajouter 20 ml de la solution d'iode à 0.01 N et 0.2ml de l'acide chlorhydrique à 1.2N.
- Titrer immédiatement cette solution à l'aide du thiosulfate de sodium à 0.01 N, en utilisant quelque goutte de l'amidon à 1 % comme indicateur coloré .
- Prendre le volume consommé du thiosulfate de sodium à 0.01 N soit  $V_{inactd}$

Soit  $V_{inatstd}$ : volume de thiosulfate consommé par le standard dans la première étape in actif

- La solution d'échantillon traitée de la même façon que la solution standard.

Soit  $V_{inatech}$ : volume de thiosulfate consommé par l'échantillon dans la première étape inactif

**Etape actif**

- Prélever 4ml de la solution standard dans un erlenmeyer de 250 ml.
- Ajouter 4 ml de la solution d'hydroxyde de sodium à 1N et 2 goutte de solution de phénolphtaléine à 1%, laisser reposer pendant 15 min.
- Ensuite ajouter 4 ml de l'acide chlorhydrique à 1.2 N et 20 ml de la solution d'iode à 0.01N et laisser reposer pendant 15 min.
- Titrer à l'aide de la solution du thiosulfate de sodium à 0.01N en utilisant quelques gouttes de la solution d'amidon à 1% comme indicateur coloré.

Soit  $V_{act std}$ : volume moyen du thiosulfate de sodium à 0.01N consommé par la solution standard

- La solution d'échantillon est traitée en même temps et de la même façon que la solution du standard

Soit  $V_{actetch}$ ; volume moyen du thiosulfate sodium à 0.01N consommé par la solution d'échantillon

Formule de calcule:(III.1)

$$Eq = \frac{\text{Pesé}(std) \times P(std) \times 4}{\Delta V \times 100} \quad (III .1)$$

✓ $P$ (std): puissance du standard de référence exprimée en mg.

✓Pesée(std): pesée du standard de référence exprimée en mg.

✓ $\Delta V$ : la différence des volumes entre l'actif et l'inactif

LetitreenAmoxicillinedanslemélangefinalestdonnéparlaformuledesuivante:

$$T(\%) = \frac{\Delta V \times 100 \times 100 \times Eq}{\text{Pesé (ech)} \times 4} \quad (\text{III.2})$$

- ✓ Pesée (ech): pesée de l'échantillon exprimée en mg .
- ✓  $\Delta V$ : différence de volume entre l'actif et l'inactif.
- ✓ Eq: l'équivalent de standard de référence en mg/ml.

### III.6.2.2. remplissage

#### ❖ Uniformité de masse

Le poids individuel de 2 au plus des 20 gélules peut s'écarter du poids moyen plus de 7.5% mais le poids individuel d'aucune gélule ne doit s'écarter de plus de 15% du poids moyen.

#### ❖ Poids moyen

Peser 20 gélules et calculer la moyenne du contenu des gélules.

#### ❖ Titre en mg/gel

$$\text{Titre (mg/gel)} = \frac{T(\%) \times PM \text{ (mg)}}{100} \quad (\text{III.3})$$

- ✓ PM (mg): le poids moyen des 20 gélules en mg.

### III.6.3 Contrôle physico-chimique du produit fini AMOXYPEN 500mg

Ce mode opératoire a pour but de décrire la méthode d'analyse de contrôle physico-chimique du produit fini AMOXYPEN gélule 500 mg.

#### 1. Aspect

Gélule de couleur bleu et blanc ont en ante une poudre blanche.

#### 2. Identification par HPLC

Examiner les chromatogrammes obtenus lors du dosage

Le temps de rétention de pic principal de la solution standard correspond à celui obtenu avec la solution échantillon.

### 3. Dosage par HPLC

**Tableau III.5:** les conditions de chromatographe HPLC

<b>Phase mobile</b>	Diluent;acétonitrile:(96:4)
<b>Colonne</b>	4mm×25cm;10µm
<b>Débit</b>	1.5ml/min
<b>Longueur d'onde</b>	230nm
<b>Volume d'injection</b>	10µm
<b>Température</b>	Ambiante
<b>Temps d'analyse</b>	10minpourchaqueinjection

#### ❖ Préparation de solution standard

**Diluent ;** introduire 13.6 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans une fiole de 2000 ml, dissoudre avec de l'eau distillée ajuster le ph à 5 à l'aide de KOH à 45 % .

Préparer une solution d'amoxicilline standard dans lediluentà 1.2mg/ml.

#### ❖ Préparation de la solution d'échantillon

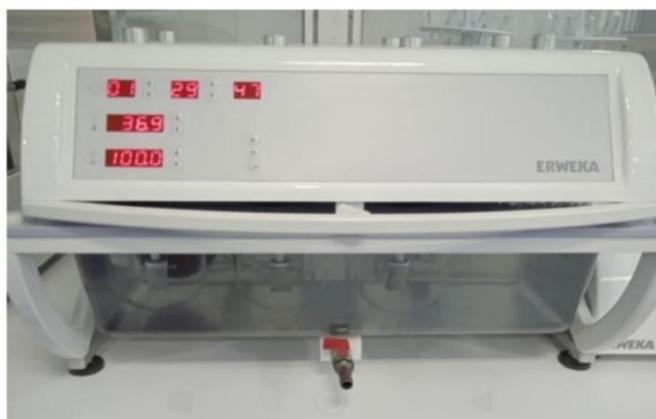
Vider le contenu de pas moins de 20gélules, mélanger et transférer l'équivalent de 200mg d'amoxicilline anhydre dabs un fiole de 200 ml ;dissoudre à l'aide du diluent porter au volume puis faire passer au bain ultrason pour assurer une complète dissolution faire passer une portion à travers une filtre e 0.45 µm



**Figure III.6:** modèle de HPLC utilisé de marque waters 2695

#### 4. Taux de dissolution

La méthode de dissolution par spectrophotomètre UV-VI Sestréalisée



**Figure III.7:** Dissolu-test de marque ERWEKA

##### ❖ Solution standard

- Peser 55 mg de standard de référence Amoxicilline trihydratée SCR dans une fiole jaugée de 100 ml
- Dissoudre et compléter avec l'eau distillée.
- Prélever de la solution précédente 5ml dans une fiole de 20 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.

❖ **Solution échantillon**

Le test réalisé sur 6 gélules.

- Mettre une gélule pleine dans un basket et l'immerger dans un vase de dissolution contenant 900 ml de l'eau distillée .
- Après 60 min d'agitation prélever du vase une quantité de la solution puis filtrer à l'aide d'un filtre wattman de 0.45 µm.
- Prélever du filtrat 5 ml dans une fiole de 20 ml et compléter jusqu'au trait de jaugeur avec le même solvant.
- Lire les densités optiques des solutions finales du standard et de l'échantillon dans le spectrophotomètre.

Calculer la quantité libérée d'amoxicilline en% selon la formule suivante:

$$Q (\%) = \frac{A_e \times C_{st}}{A_{st} \times C_e} \times P \quad (III.4)$$

Q(%): quantité libérée du principe actif dans le produit fini

A<sub>e</sub> : absorbance de la solution échantillon

A<sub>st</sub>: absorbance de la solution standard

P: puissance de standard de référence en%

C<sub>st</sub> : concentration d'amoxicilline trihydratée RS dans la solution standard en mg /ml

C<sub>e</sub> : concentration de la solution échantillon en mg /ml

## 5. Test de délitement(désagrégation)

Tableau III.6:conditions opératoires

Volume	600mld'eau distillée
Température	37±2°C
Nombre de gélules à test	06

**Méthode:**

- Introduire le volume indiqué du milieu de l'eau distillé dans la vase.
- Maintenir le milieu à 37±2°C.
- Placer unitédelapréparationàexaminerdanschacun des6tubes râtelier
- Ajouter un disque dans chacun dessixtubesrâtelier
- Mettre en marche l'appareil.
- Remonter la porte tubes hors du liquide et examiner l'état des unités soumises à l'essai.
- Dèsquelesgélulesontcomplètementdésagrégésstopperl'appareiletnoterle temps du délitement.
- Si1ou2d'entreellenesontpasdésagrégésrépéterl'essaisur12unités supplémentaires.

**III.6.4 Les analyses microbiologiques**

Le protocole d'analyse microbiologiques résume à ces étapes citées ci\_dessous:

- La préparation de l'échantillon
- Le dénombrement des GAT et LMT
- Le recherche d'Escgerichia.coli

**III.6.4.1 Préparation des échantillons**

**La méthode choisie est l'ensemencement direct:**

- Dissoudre10g de l'échantillon dans 90 ml de bouillon de soja avec lécithine, puis ajouter 250µL de pénicillinase stérile .

**III.6.4.2 Dénombrement des dénombrement des germes aérobie totaux et dénombrement des moisissures levures totaux ( GAT.DLMT)**

- Déposer1mldel'échantillon dans chaque boîte depétri,ensuite couler 15à20 ml

- Du milieu gélose trypticase des oja dans les boites destinées au DGAT et du milieu gélose Sabouraud Dextrosé pour les boites destinées au DLMT.
- Incuber les boites des tinéesau DGAT à 30-35°C pendant 03-05 jours et les boites Destinées au DLMT à 20-25°C pendant 05-07 jours.
- Préparer 02boites de pétripar milieu.
- Préparer des témoins négatifs et des témoins de l'environnement en même temps Que l'essai.
- Dénombrer les colonies sur les boites des milieux de culture, gélose trypticase de Soja et gélose Sabouraud Dextrosé, noter les résultats obtenus.

#### **III.6.4.2.3. Recherche d'Escherichia coli**

- Ensemencer au 1/10 du milieu liquide TSB avec l'échantillon préparé  
Homogénéiseretincuberà30-35°Cpendant18-  
24h.Aprèsincubation,agiteret
- transférer 1 ml du TSB dans 100ml de milieu liquide MacConkey et incuber à 42-44°C pendant 24-48h,aprèsincubation, repiquer à la surface du milieu gélosé MacConkey et incuber à 30-35°C pendant 18-72h.
- La croissance des colonies sur la gélose MacConkey indique la présence possible d'Escherichia coli .

**Chapitre IV**  
**Résultats et discussion**

## IV Résultats et discussion de médicament AMOXYBEN 500mg

Dans ce chapitre nous avons constaté sur les résultats et discussion qui nous avons abstenus au cours de contrôle de médicaments AMOXYPEN 500 mg .

### IV.1 contrôle physico-chimique de principe actif (amoxicilline )

Résultats de contrôle du principe actif Amoxicilline sont résume dans le **tableau IV.1** suivant;

**Tableau IV.1 :Résultat d'analyse Amoxicilline tréhydraté**

Test d'analyse	Résultats	Norme
Aspect	Poudre cristalline Blanche ;pratique mentin odore	<b>Conforme</b> <b>Poudre cristalline</b>
Solubilité	Soluble dans l'eau et dans méthanol Insoluble dans benzène ,dans tétrachlorure de carbone et dans chloroforme	<b>Conforme</b> Soluble dans l'eau, Dans méthanol Insoluble
Spectrométrie d'absorption dans IR	Identique au spectre de référence Sulpiride SCR	<b>Conforme</b>
Cristallinité	Cristalline	<b>Conforme</b> <b>Cristalline</b>
Diméthylaniline	18ppm	≤20ppm <b>Conforme</b>
Ph	5	3.5à6 <b>Conforme</b>
Teneur en eau	12.5%	11.5%à14.5% <b>Conforme</b>
Impuretés organique HPLC individuels	0.78	≤1 <b>Conforme</b>
Impuretés total	3%	<b>Conforme</b> ≤ 5%
Dosage HPLC	980 µg/mg	<b>Conforme</b> (900 – 1050) µg/mg en amoxicilline sur base anhydre

## IV.2 Résultat d'analyses de mélange finale remplissage de AMOXYPEN500 mg

### ➤ Dosage de principe actif

Résultats de dosage de principe actif Amoxicilline tréhydraté par la méthode do métrique sont résumé dans le tableau IV.2. suivant

**Tableau IV.2 :**Test de dosage DEPRINCIPEACTIF

Test	Résultats	Norme
Dosage de principe actif	83.57%	80.5-88.97% <b>conforme</b>

### ➤ Poids moyen

Après la pesée de 20gélules on aobtenu les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau IV.3:**les masses individuellesde20gélulesAMOXYPEN500mg.

N° de gélule	La masse en mg
1	621
2	615
3	621
4	627.4
5	624
6	627.8
7	621
8	626
9	632.3
10	617.6
11	623
12	635
13	600
14	621.8
15	620.2
16	622.5
17	637.5
18	628.2
19	617
20	627

Tableau IV.4: contenu moyen des gélules AMOXYPEN500mg

Test	Intervalle de la norme théorique en mg/gel	Poids moyen obtenu mg	Résultats
Contenu moyen	(545.75-634.25)	627.82	Conforme

➤ Uniformité moyen

Tableau IV.5 : uniformité de contenu des gélules AMOXYPEN500mg

Test	Norme pratique en mg	Maximum /minimum en mg	Conformité de contenu moyen
Contenu moyen ±7.5%	(576.72-670.24)	581.1	Conforme
Contenu moyen ±15%	(529.95-717.02)	635.5	Conforme

➤ Titre en mg/gel

$$T (\%) \times PM(mg)$$

Equation utilisé de calcul:  $\text{Titre}(mg/gel) = \frac{\text{Titre}(\%) \times PM(mg)}{100}$

Après le calcul résultats sont résumé dans le tableau suivant:

Tableau IV.6 :résultats de titre en mg/geldegéluleAMOXYPEN500mg

Test	Résultats	Norme
Titre en mg/gel	525mg/gel	450à600mg/gel conforme

IV.3contrôle physico-chimique de produits fini de médicaments AMOXYPEN

500 mg

➤ Aspect

Les résultats de l'aspect deAMOXYPEN500mg sont présentés dans le tableau :

IV.7:aspect de géluleAMOXYPEN 500mg

Test	Résultats	Norme
Aspect	Couleur bleu blanc contenant une poudre blanche	Couleur bleu blanc contenant une poudre blanche conforme

➤ **Identification et dosage par HPLC**

Les résultats du dosage des principes actifs dans la solution standard et la solution d'échantillon sont résumés dans les tableaux

Le temps de rétention du dosage de principe actif des gélules de AMOXYPEN500 mg sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.8:** Test de identification et dosage par HPLC

Test	N°d'échantillon	Norme	Temps de rétention
Identification	1	Dans le test de dosage, le temps De rétention du pic majeur de la solution échantillon Correspond à celui De la solution standard(2.203 min)	2.2021min
	2		2.204min
	3		2.206min

- ✓ Le temps de rétention obtenus pour chaque échantillon est proche de la solution standard , ce qui confirme l'identité du principe actif .

La conformité du système , le facteur de système et le standard de déviation relative aux échantillon pour le dosage de principe actif AMOXICILLINE sont résumés dans les tableaux suivants :

**Tableau IV.9:** facteur des métrise des échantillon pour le dosage de principe actif AMOXCILLINE .

PICS	Facteur de symétrie	Norme	Résultats
Standard	1.76	Pas plus de 2.5	<b>Conforme</b>
Echantillon1	1.77		
Echantillon2	1.79		
Echantillon3	1.77		

**Tableau IV.10:** RSD des échantillons pour le dosage de principe actif AMOXCILLINE .

Pics	RSD de tr	RSD de surface	Norme	Résultats
Standard	0	0.3	Pas plus de 2%	Conforme
Echantillon1	0	0.2		
Echantillon2	0	0.2		
Echantillon3	0	0.1		

**Tableau IV.11 :** Le dosage du PA en% et critère d'acceptation des résultats.

Echantillon	Dosage%	Critère d'acceptation%	Résultats
1	98	90%-120%	Conforme
2	105.17		
3	101.3		

➤ **Test dissolution**

Les résultats de l'absorbance par UV-VIS sont résumés dans le tableau suivant

**Tableau IV.12 :** Absorbance de principe actif AMOXCILLINE par UV-VIS.

ECH	STD 1	STD 2	STD 3	STD 4	STD 5	DIS 1	DIS 2	DIS 3	DIS 4	DIS 5	DIS 6
ABS	0.320	0.321	0.322	0.317	0.324	0.330	0.312	0.307	0.333	0.315	0.310

**Tableau IV.13:**Résultats de la dissolution et critère d'acceptation

N°	Résultats	Critère d'acceptation	Résultats
1	99.92%	Q+5>85%	Conforme
2	95.13%		
3	90%		
4	100.12%		
5	93.64%		
6	94.49%		
Moyenne	96.20%		
Min	91.27%		
Max	100.86%		

L'absorbance de l'amoxicilline est acceptable se l on United states pharmacopée USP.

➤ **Test de délitement**

Résultats de test délitement de AMOXYPEN500mgsontrésumé dans le tableau suivant;

**Tableau IV.14** :Résultats de test délitementdeAMOXYPEN500mg .

N° deLot	Résultats	Norme
164	27.56min	≤30min

D'après le tableau ,le temps de désagrégation est de27.56 min, c'est un temps parfait conforme aux prescrites par la pharmacopée européenne

#### IV.4 Résultats d'analyses microbiologie

Les résultats d'analyses de microbiologie de gélule AMOXYPEN500mg sont résumé dans le tableau suivant ;

**Tableau IV.15**:Test d'analyse microbiologiegéluleamoxypen500mg

Test	Résultats	Norme
Dénombrement des germes Aérobiesviable totaux (UFC/g)	0	≤10 <sup>2</sup>
Dénombrement des levures et moisissures totaux (UFC/g)	0	≤10 <sup>3</sup>
Recherche d'Escherichia coli	Absence	Absence

# **Conclusion**

### Conclusion générale

Ce travail rentre dans le cadre de mon projet de fin d'étude pour l'obtention du diplôme licence professionnalisant en génie formulation. le séjour nous avons passé au sein de l'unité SAIDAL-Médéa nous a données l'opportunité de découvrir le milieu industriel d'une part ,et d'autre part de consolider nos connaissances théoriques sur le procédé industriel de fabrication et contrôle de qualité du médicament AMOXYPEN 500 mg . notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, et appareillage de laboratoire, nous avons pu mettre en pratique nos connaissances théorique acquises durant notre formation .

Le rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, comment fabriquer un médicament AMOXYPEN 500 mg quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de AMOXYPEN 500 mg gélule, d'acquérir des idées sur le contrôle de qualité de médicament et le renforcement de nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

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

L'ensemble des analyses et divers contrôle effectués ont révélé la conformité du AMOXYPEN 500 mg ,du médicaments sous forme gélule qui répond à tous les critères de qualité ,d'efficacité et de sécurité du produit .

# **Références bibliographiques**

### Références bibliographique

- [1] : **Article Euro news** «comment produire en Afrique les médicaments consommés par les Africains ?» par Cyril Fourniers en 2022
- [2] : **Mme Berribia** : cours procédés pharmaceutiques université des sciences et technologies Mohamed Boudiaf 2022-2023
- [3] : **CHERFA BELQAYS-ATALIA CHAIMA** « contributions théoriques et expérimentale à l'étude physicochimique de HISTAGAN 0.01 » ; université de GUELMA, faculté des mathématiques et de l'informatique et des sciences de la matière : mémoire de master 2023 .
- [4] : <https://saidalgroup.dz/public/page/saidal>
- [5] : **Araar Oumaima –Nouri –Abir** «LA MISE EN ÉVIDENCE DE LA QUALITE D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE DE FORME SÈCHE : ÉTUDE ANALYTIQUE ET COMPARATIVE» Université Bordji Mokhtar – Annaba mémoire master 2018-2019
- [6] : **Wissam Belimane** : rapport de stage cas : pharma filiale du groupe pharmaceutique saidal en Algérie 2010
- [7] : **TERBOUCHE OURIDA –OUAMARA SONIA** « lancemet d'un produit pharmaceutique cas de laboratoire industriel (saidal) » , université MOULOUD MAMMERI de TIZI OUZOU /mémoire de master 2014/2015
- [8] : <https://physiologie.envt.fr/wp-content/uploads/2020/04/2-M%C3%A9canismes-d%E2%80%99action-des-m%C3%A9dicaments-VU.pdf>
- [9] : **Journal** «les Aventuriers, les médicaments comprendre et soigner le vivant » en mission avec les scientifiques du CEA septembre 2018
- [10] : **AIACHEJ.M., AIACHES.,RENOUXR.**; «Initiation à la connaissance du médicament ». 7<sup>ème</sup> édition, Masson, (2016).
- [11] : **ABAINIA MARWA-ZIANI KHOULOUD** « fabrication et contrôle de la qualité d'un médicament générique le NEUROVIT 250 mg » , université BADJI MOKHTAR-ANNABA mémoire master 2020 /2021 .
- [12] : [file:///C:/Users/dey%20store/Downloads/221%20M.GB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/dey%20store/Downloads/221%20M.GB%20(1).pdf)
- [13] : [https://sciencescourses.univsetif.dz/pluginfile.php/81151/mod\\_resource/content/1/Chapitre%202%20P1.pdf](https://sciencescourses.univsetif.dz/pluginfile.php/81151/mod_resource/content/1/Chapitre%202%20P1.pdf)
- [14] : **Benaoua Ouiame** « fabrication et contrôle de qualité d'un médicament antifongique sous forme d'un comprimé LAMIDAZ 250mg » , Institut de technologie BOUIRA licence professionnelle 2022-2023
- [15] : **ABAINIA MARWA-ZIANI KHOULOUD** « fabrication et contrôle de la qualité d'un médicament générique le NEUROVIT 250 mg » , université BADJI MOKHTAR-ANNABA mémoire master 2020 /2021 .
- [16] : **Merchaoui Ghazoua** « cours formes galéniques les tinées à la voie orale » 2022

## Références bibliographique

---

- [17];futura sciences ;définition des gélules « gélule ; qu'est-ce que c'est ? »2020
- [18] : Fatma Sofiane « cours production industrielle de médicament de forme sèche » niveau master 1 Génie pharmaceutique 2022-2023 .
- [19] :**THIBAUTC., EMMANUELJ.**;**«Formes pharmaceutiques solides et liquides» Pharmacologie et thérapeutiques, (2015), 1, pp. 22-28**
- [20] : base de données publique des médicaments « médicaments .gouv .fr »
- [21] :**YOUBI KAMAR EZAMANE** « étude de la qualité physico-chimique et microbiologique d'un médicament générique ;biopmax 500 mg » ;faculté de science de la nature et de la vie ,universités ,frères mentouri Constantine 1 ;2022-2023 .
- [22] :**YOUBI KAMAR EZAMANE** « étude de la qualité physico-chimique et microbiologique d'un médicament générique ;bio max 500 mg » ;faculté de science de la nature et de la vie ,universités ,frères MENTOURI Constantine 1 ;2022-2023 .
- [23] :**ABAINIA MARWA-ZIANI KHOULOU**D « fabrication et contrôle de la qualité d'un médicament générique le NEUROVIT 250 mg » ,université BADJI MOKHTAR-ANNABA mémoire master 2020 /2021 .
- [24] :**Belel Fatima Zohra – Boulars Ibtissem** « process de fabrication et contrôle de qualité du PLANADIX zExtra (500mg paracétamol 65mg caféine) » Université des frères Mentouri Constantine 1 Faculté des sciences de la nature et de la vie département de Biologie Appliqué mémoire master 2016-2017
- [25] ;**ZAROURI KHOULOU**D « validation d'un médicament NEUROVIT et au générique B1 B6 BGL A L'UNITE SAIDAL ANNABA » ;université BADJI MOKHTAR ANNABA ,département de génie des procédés 2018 .
- [26] :**DJEDDI RACHID –BOUAOUD AMIRA** « processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des gélules de classe pharmaco thérapeutique neuroleptique :cas de SULPUREN 50 mg »université AKLI MOHANED OULHADJ BOUIRA 2016.
- [27] :**DJEDDI RACHID –BOUAOUD AMIRA** « processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des gélules de classe pharmaco thérapeutique neuroleptique :cas de SULPUREN 50 mg »université AKLI MOHANED OULHADJ BOUIRA 2016.