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 محند أولحاج
- البويرة -
معهد التكنولوجيا

Département de Technologie chimique industrielle

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme

de Licence professionnelle en :

Génie de la Formulation

Thème :

Production et Contrôle de Qualité du Médicament PARALGAN® 500 mg

Réalisé par :

- Mr. KEDJNANE Sid Ali
- Mr. BOULEBNANE Anis

Encadré par :

- Dr. AICHOUR Amina — MCA / Institut de technologie
- Mme. LEZAMI Samia — Ingénieur en génie chimique / SAIDAL

Soutenu devant le jury :

- Examinateur 1 : Nom Prénom — Grade / Entreprise ou Établissement
- Examinateur 2 : Nom Prénom — Grade / Entreprise ou Établissement
- Président de jury : Nom Prénom — Grade / Entreprise ou Établissement

*Année Universitaire : **2025/2026***

Remerciements

Avant tout propos, nous tenons à rendre grâce à Allah, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la santé, le courage et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail et clôturer notre cycle de Licence.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadrante à l'Institut de Technologie de l'Université de Bouira, ***M^{me} AICHOUR Amina****. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour son accompagnement précieux, ses conseils éclairés et son indéfectible disponibilité tout au long de l'élaboration de ce mémoire.*

Nous tenons également à adresser nos vifs remerciements à notre encadrante au sein de la société SAIDAL (Unité de Dar El Beida), ***M^{me} LEZAMI Samia****, pour son accueil chaleureux, son encadrement rigoureux et son soutien constant durant toute la période de notre stage.*

Notre reconnaissance va également à l'ensemble de nos enseignants de Génie des procédés à l'Institut de Technologie - Université de Bouira, pour la richesse et la qualité de la formation qu'ils nous ont dispensée durant notre cursus en Génie de la formulation.

Nous n'oublions pas de remercier chaleureusement tous les travailleurs de la société SAIDAL qui nous ont accueillis, aidés et orientés avec bienveillance, facilitant ainsi notre intégration et le bon déroulement de notre stage.

Nous exprimons également notre reconnaissance à nos familles pour leur soutien moral, leurs encouragements constants et leur confiance tout au long de notre parcours universitaire.

Nos remerciements vont aussi à nos collègues de l'Université pour leur esprit d'entraide, de solidarité et les échanges enrichissants partagés durant nos années d'études.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Dans un moment où se mêlent la fierté et la gratitude, je dédie ce travail à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

À moi-même, en reconnaissance du courage, de la patience et de la détermination qui m'ont permis d'atteindre cette étape.

À ma mère, source d'amour inconditionnel, de tendresse et de soutien constant, qui a toujours cru en moi dans les moments les plus difficiles.

À mon père, qui a toujours été un exemple de force et de sacrifice, et un soutien inestimable tout au long de mon parcours.

À mes frères ***Abdelhak*** *et* ***Mohamed Amine****, qui ont partagé avec moi les difficultés du parcours et ont toujours été un soutien moral et une force dans chaque étape.*

À ma chère grand-mère, symbole de tendresse et de bénédiction familiale, que Dieu lui accorde santé et longévité.

À la femme de mon frère ainsi qu'à mon petit neveu ***Anir****, pour la chaleur et la joie qu'ils apportent à ma vie familiale.*

À ma chère tante, pour son soutien et ses encouragements constants.

À mes cousins ***Amayas****,* ***Adel*** *et* ***Mahdi****, pour leur soutien sincère.*

À mes oncles ***Mabrouk*** *et* ***Arezki****, qu'Allah leur fasse miséricorde, ainsi qu'à ma nièce* ***Eline****, qu'Allah lui fasse miséricorde et lui accorde le Paradis.*

À tous mes amis et camarades, pour les moments partagés et le soutien moral.

Enfin, à mon binôme ***BOULEBNANE Anis****, qui n'a pas été seulement un collègue de travail, mais un véritable compagnon de route, avec qui j'ai partagé toutes les étapes de ce projet dans un esprit de collaboration, d'effort et de persévérance jusqu'à son accomplissement.*

KEDJNANE Sid Ali

Dédicaces

Parce que chaque début a une fin, et que toute fin devient belle lorsqu'elle est couronnée de réussite, je tiens à dédier ce travail à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce modeste travail.

Je le dédie, en tout premier lieu, à ma très chère mère, pour son amour infini, ses sacrifices, son soutien et ses prières qui m'ont toujours accompagné.

À mon cher père, pour ses encouragements, sa confiance et tous les efforts consentis pour mon éducation et ma réussite.

À ma sœur, رحمها الله que Dieu l'accueille dans Son vaste paradis. Son souvenir restera à jamais gravé dans mon cœur.

À mes frères, pour leur soutien moral et leur présence à mes côtés.

À ma grand-mère, pour sa tendresse, ses prières sincères et son affection bienveillante

À mes oncles paternels, pour leur soutien et leurs encouragements

À mes oncles et tantes maternels, ainsi que leurs maris, leurs femmes et leurs enfants, pour leur affection, leur présence et leur soutien

À tous mes amis et camarades, avec qui j'ai partagé de précieux moments tout au long de mon parcours.

*À mon binôme, **KEDJNANE Sid Ali**, pour son esprit de collaboration, sa patience et les efforts conjoints que nous avons fournis tout au long de ce parcours.*

Enfin, à tous ceux qui me sont chers, et à tous ceux qui m'ont témoigné affection et soutien, à tous ceux qui m'aiment et à tous ceux que j'aime, je dédie humblement ce travail.

BOULEBNANE Anis

Résumé: Ce travail porte sur le contrôle qualité du PARALGAN® 500 mg, un antalgique et antipyrétique sous forme de comprimés secs (forme solide orale), fabriqué au niveau de l'unité de production SAIDAL de Dar El Beida (Alger). Il s'inscrit dans l'évaluation des différentes étapes du procédé de fabrication, avec un accent particulier sur les analyses de contrôle qualité. Ce travail vise à suivre et analyser les contrôles physico-chimiques et microbiologiques réalisés tout au long de la chaîne de production, depuis les grains, en passant par le produit semi-fini, jusqu'au produit fini. L'objectif est de garantir la conformité du médicament aux normes pharmaceutiques en vigueur, ainsi que d'assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité thérapeutique pour le patient
Mots-clés : Contrôle qualité, PARALGAN® 500 mg, Comprimé, Principe actif, Analyses physico-chimiques.

Abstract: This work focuses on the quality control of PARALGAN® 500 mg, an analgesic and antipyretic in the form of dry tablets (solid oral dosage form), manufactured at the SAIDAL production unit in Dar El Beida (Algiers). It is part of the evaluation of the different stages of the manufacturing process, with particular emphasis on quality control analyses. This work aims to monitor and analyze the physicochemical and microbiological tests performed throughout the production chain, from the grains, through the semi-finished product, to the final product. The objective is to ensure compliance of the drug with current pharmaceutical standards, as well as to guarantee its quality, safety, and therapeutic efficacy for the patient
Keywords: Quality control, PARALGAN® 500 mg, Tablet, Active ingredient, Physicochemical analyses.

الملخص: يركز هذا العمل على مراقبة الجودة لدواء بارالجان®500 ملغ، وهو مسكن للألم وخافض للحرارة على شكل أقراص جافة (شكل صيدلاني صلب للاستعمال الفموي)، يتم إنتاجه على مستوى وحدة الإنتاج صيدال بالدار البيضاء (الجزائر). يندرج هذا العمل ضمن تقييم مختلف مراحل عملية التصنيع، مع التركيز بشكل خاص على عمليات مراقبة الجودة. ويهدف إلى تتبع وتحليل الفحوصات الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية التي تُجرى طوال سلسلة الإنتاج، ابتداءً من الحبوب، مرورًا بالمنتج نصف النهائي، وصولًا إلى المنتج النهائي. الهدف هو ضمان مطابقة الدواء للمعايير الصيدلانية المعمول بها،إضافة إلى تأكيد جودته وسلامته وفعاليته العلاجية للمريض
الكلمات المفتاحية: مراقبة الجودة، بارالجان® 500 ملغ، قرص، المادة الفعالة، التحاليل الفيزيائية والكيميائية.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Dédicaces

Résumé

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Chapitre I: Présentation de l'entreprise SAIDAL

I.1. Présentation générale du groupe pharmaceutique SAIDAL 2

I.2. Les filiales du groupe industriel SAIDAL 2

I.2.1. Pharmal 2

I.2.2. Antibiotical 3

I.2.3. Biotic 3

I.3. Structure organisationnelle du groupe avant et après la réorganisation 3

I.4. Présentation de l'unité de Dar El Beida 4

I.5. Organigramme de l'unité de Dar El Beida 5

I.6. Situation géographique de l'unité de Dar El Beida 6

I.7. Laboratoire de contrôle qualité au sein de l'unité de Dar El Beïda 6

Chapitre II: Généralités sur les médicaments

II.1. Introduction 8

II.2. Définition d'un médicament 8

II.3. La composition d'un médicament 8

II.3.1. Principe actif 9

II.3.2. Excipients 9

II.4. Types des médicaments 9

II.4.1. Médicament princeps 9

II.4.2. Médicament générique 10

II.5. Origines des médicaments 10

II.5.1. Origine minérale 10

II.5.2. Origine végétale 10

II.5.3. Origine chimique 10

II.5.4. Origine animale et humaine 11

II.5.5. Origine biotechnologique 11

II.6. Formes galéniques des médicaments et leurs voies d'administration 11

II.6.1. Formes destinées à la voie cutanée 12

II.6.1.1. Poudres et solutions 12

II.6.1.2. Formes semi-solides 12

II.6.1.3. Systèmes transdermiques 13
II.6.2. Formes pour la voie orale 13
II.6.2.1. Formes solides 13
II.6.2.2. Formes liquides 14
II.6.3. Voie rectale 14
II.6.4. Voie sublinguale 14
II.6.5. Voies d'administration locales 15
II.6.5.1. Ophtalmique 15
II.6.5.2. ORL (nasale et auriculaire) 15
II.6.5.3. Gynécologique 16
II.6.6. Formes pour la voie respiratoire 16
II.6.7. Voies parentérales (injectables) 17
II.7. Familles des médicaments 17
II.7.1. Antalgiques ou analgésiques 17
II.7.2. Antipyrétiques 17
II.7.3. Antibiotiques 18
II.7.4. Antiparasitaires 18
II.7.5. Antiseptiques et les désinfectants 18
II.8. Conditionnement des médicaments 18
II.8.1. Conditionnement primaire 18
II.8.2. Conditionnement secondaire 18
II.9. PARALGAN® 500 mg 19
II.9.1. Définition 19
II.9.2. Paracétamol en tant que principe actif du PARALGAN® 500 mg 19
II.9.2.1. Généralités sur le paracétamol 19
II.9.2.2. Propriétés Physico-chimiques 20
II.9.3. Excipients 21
II.9.3.1. Caractéristiques des excipients du PARALGAN® 500 mg 21
II.9.4. Contrôle de qualité du PARALGAN® 500 mg 23
II.9.4.1. Grains 23
II.9.4.2. Produits semi-finis (Intermédiaires de compression) 23
II.9.4.3. Produit fini 23

Chapitre III: Matériels et méthodes

III.1. Introduction 25
III.2. Fabrication du PARALGAN® 500 mg 25
III.2.1. Préparation du granulé 25
III.2.1.1. Préparation de la solution de mouillage 25
III.2.1.2. Tamisage des matières premières 25
III.2.1.3. Chargement des matières dans le GLATT 26
III.2.1.4. Séchage 26
III.2.1.5. Lubrification et mélange final 26

III.2.2. Compression 27
III.2.2.1. Formation des comprimés 27
III.2.2.2. Contrôle en cours de production 27
III.2.3. Conditionnement 27
III.2.3.1. Conditionnement primaire 27
III.2.3.2. Conditionnement secondaire 28
III.3. Contrôle qualité du PARALGAN® 500 mg 28
III.3.1. Matériel et réactifs utilisé 28
III.3.1.1. Matériel de contrôle qualité 28
III.3.1.2. Réactifs et milieux de culture pour le contrôle qualité 29
III.3.2. Analyses physico-chimiques pour les grains 29
III.3.2.1. Aspect 29
III.3.2.2. Dosage du paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis 30
III.3.3. Analyses physicochimiques pour le produit semi-fini (Intermédiaires de compression) 31
III.3.3.1. Aspect 31
III.3.3.2. Poids moyen 31
III.3.3.3. Friabilité 32
III.3.3.4. Délitement(Temps de désagrégation) 32
III.3.4. Analyses physicochimiques du PARALGAN® 500 mg 33
III.3.4.1. Aspect, poids moyen, friabilité et délitement 33
III.3.4.2. Test de dissolution (Dissolutest) 33
III.3.4.3. Identification du principe actif par IRTF 34
III.3.4.4. Dosage du principe actif dans le produit fini par UV-Vis 35
III.3.4.5. Dosage des substances apparentées par HPLC 35
III.3.3. Activités microbiologiques du PARALGAN® 500 mg 36
III.4. Conclusion 37

Chapitre IV: Résultats et discussions

IV.1. Introduction 38
IV.2. Résultats des analyses, conformité aux normes et discussions 38
IV.2.1. Grains 38
IV.2.2. Produit semi-fini 39
IV.2.3. Produit fini 40
IV.3. Conclusion 47
Conclusion générale 44
Annexes 49
Références bibliographiques 53

Liste des tableaux

Chapitre II : Généralités sur les médicaments

Tableau II.1: Les rôles des excipients 22

Chapitre IV : Résultats et discussions

Tableau IV.1: Synthèse des résultats physico-chimiques des grains (Lot 5641). 38

Tableau IV.2: Paramètres de contrôle, normes et résultats pour le produit semi-fini. 39

Tableau IV.3: Récapitulatif des contrôles physico-chimiques du produit fini PARALGAN® 500 mg. 41

Tableau IV.4: Évaluation de la pureté microbiologique du produit fini PARALGAN® 500 mg. 41

Liste des figures

Chapitre I: Présentation de l'entreprise SAIDAL

Figure I.1: Logo de la sociétéSAIDAL 2
Figure I.2: Organigramme du groupe SAIDAL avant et après la réorganisation 4
Figure I.3: Groupe SAIDAL - Unité de Dar El Beida 5
Figure I.4: Organigramme de l'unité de Dar El Beida 5
Figure I.5: Localisation de Groupe SAIDAL - Unité de Dar El Beida 6
Figure I.6: Laboratoire de contrôle qualité-SAIDAL Dar El Beida 7

Chapitre II: Généralités sur Les Médicaments

Figure II.1: Schéma de constitution d'un médicament. 9
Figure II.2: Classification des formes pharmaceutiques en fonction des voies d'administration. 11
Figure II.3: Exemple de poudre pour application cutanée (Pevaryl). 12
Figure II.4: Exemple d'émulsion cutanée sous forme de crème (Biafine). 12
Figure II.5: Exemple de dispositif transdermique (Patch Nicorette). 13
Figure II.6: Exemples de formes solides par voie orale : gélules et comprimés. 13
Figure II.7: Exemple de forme liquide par voie orale : présentation en sirop (Maxilase). 14
Figure II.8: Exemple de forme galénique pour administration rectale : le suppositoire (Doliprane). 14
Figure II.9: Exemple de lyophilisat oral pour administration sublinguale (Spasfon Lyoc). 15
Figure II.10: Exemple de présentation ophtalmique en conditionnement unidose (Collyre Dacudose). 15
Figure II.11: Exemple de solution pour pulvérisation nasale (Spray Prorhinel). 16
Figure II.12: Exemple de forme d'administration vaginale : l'ovule gynécologique (Métronidazole). 16
Figure II.13: Exemple de dispositif d'inhalation par flacon pressurisé (Ventolin). 16
Figure II.14: Exemple de forme injectable prête à l'emploi : la seringue préremplie (Lovenox). 17
Figure II.15: Boîte du médicament PARALGAN® 500 mg. 19
Figure II.16: Structure chimique du paracétamol 19
Figure II.17: Synthèse du paracétamol. 20

Chapitre III: Matériel et méthodes

Figure III.1: GLATT 26
Figure III.2: Appareil de compression (Fettecompacting 2200i). 27
Figure III.3: Machine de conditionnement sous blister (blistéreuse). 28
Figure III.4: Schéma simplifié du procédé de fabrication des comprimés PARALGAN® 500 mg. 28
Figure III.5: Préparation des différentes solutions pour le dosage du paracétamol par UV. 30
Figure III.6: Spectrophotomètre UV-Visible. 31
Figure III.7: Appareil de friabilité (Friabilimètre). 32
Figure III.8: Appareil de délitement. 33
Figure III.9: Appareil de dissolution (système palette). 34
Figure III.10: Spectrophotomètre IRTF. 35
Figure III.11: Appareil HPLC (Détection UV). 36

Chapitre IV : Résultats et discussions

Figure IV.1: Aspect des boîtes de gélose TSA et Sabouraud après incubation. 41
Figure IV.2: Bouillon Caséine Soja. 42
Figure IV.3: Bouillon Mac Conkey..... 42
Figure IV.4: Spectre IR de l'échantillon de paracétamol (lot 5641). 44
Figure IV.5: Spectre IR de la substance de référence du paracétamol. 44

Liste des abréviations

®	Registered trademark (une marque déposée ou marque enregistrée)
APAP	N-acétyl-p-aminophénol
ATR	Attenuated Total Reflectance (réflexion totale atténuée)
BCS	Bouillon Caséine Soja
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CP	Comprimé
CQ	Contrôle qualité
DGAT	Dénombrement des Germes Aérobies Totaux
DLMT	Dénombrement des Levures et Moisissures Totales
GLATT	Granulateur à lit d'air fluidisé
HPLC	High Performance LiquidChromatography (chromatographie liquide haute performance)
IR	Infrarouge
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourier
KH_2PO_4	Dihydrogénophosphate de potassium
NAPAP	N-acétyl-para-aminophénol
NaOH	Hydroxyde de sodium
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PA	Principe actif
PCH	Pharmacie centrale des hôpitaux
PVP	Polyvinylpyrrolidone
R&D	Recherche et développement
SPA	Société par actions
TSA	Tryptic Soy Agar
UFC	Unité formant colonie
UV	Ultraviolet

Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique possède une histoire industrielle finalement assez récente. Autrefois, et ce jusqu'au milieu du XIXe siècle, la préparation des soins restait un travail manuel où le pharmacien formulait lui-même ses remèdes en utilisant des ressources végétales ou minérales. Toutefois, les progrès de la chimie et la capacité technique d'isoler des principes actifs ont complètement changé la donne. L'officine traditionnelle s'est retrouvée dépassée face aux besoins croissants en traitements. C'est donc vers la fin du XIXe siècle que ce secteur s'est transformé pour prendre sa forme actuelle, sous l'impulsion des médicaments de synthèse et de l'émergence des grands laboratoires. Ce développement s'est ensuite fortement accéléré après la Seconde Guerre mondiale.

De nos jours, ce domaine représente une force économique majeure à l'échelle internationale. Très dynamique, il couvre toutes les étapes du cycle du médicament, de la phase de recherche et développement (R&D) à la production industrielle, jusqu'à sa mise sur le marché. Pour rester compétitives face à une demande mondiale qui ne cesse de croître, les entreprises du médicament se doivent d'innover en permanence pour découvrir et développer de nouvelles molécules thérapeutiques.

Néanmoins, cette recherche continue d'innovation implique des dépenses considérables. Par exemple, amener une nouvelle entité chimique à terme lors du processus de R&D coûte environ 802 millions de dollars. Par conséquent, pour rentabiliser ces investissements massifs, les médicaments princeps (produits originaux couverts par un brevet) sont souvent vendus à des prix très élevés. Face à ces montants qui pèsent lourdement sur les systèmes de santé publique et sur les citoyens, l'adoption des médicaments génériques s'est imposée comme une solution incontournable. Actuellement, ces produits occupent une place centrale sur le marché global, au même titre que les spécialités brevetées et les traitements d'automédication **(Boukli-Hacene, 2011)**.

Notre projet de fin d’étude est composé de quatre chapitres. Le premier chapitre présente le groupe pharmaceutique SAIDAL ainsi que l'unité de Dar El Beida. Le deuxième chapitre porte sur les généralités liées aux médicaments, avec une attention particulière accordée au PARALGAN® 500 mg. Le troisième chapitre détaille la partie pratique, incluant le matériel expérimental, les procédés de fabrication et les méthodes d'analyse. Le quatrième chapitre est consacré à la présentation et à la discussion des résultats. Nous terminerons par une conclusion générale répondant à la problématique suivante: «Comment le contrôle qualité garantit-il la conformité des comprimés PARALGAN® 500 mg?»

CHAPITRE I :

Présentation de L’entreprise SAIDAL

Chapitre I : Présentation de l'entreprise SAIDAL

I.1. Présentation générale du groupe pharmaceutique SAIDAL

Le groupe SAIDAL est considéré comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, particulièrement dans le domaine des médicaments génériques. Créée en 1982, cette institution avait pour mission principale de renforcer l'autonomie nationale afin de garantir aux citoyens un accès permanent aux traitements essentiels. Aujourd'hui, SAIDAL a évolué pour devenir un complexe industriel intégré qui maîtrise tout le cycle de vie du produit : du développement et la production jusqu'à la distribution des médicaments à usage humain.

Sur le plan financier et juridique, il s'agit d'une Société par actions (SPA) dotée d'un capital de 2,5 milliards de dinars. Bien que l'entreprise soit cotée en bourse depuis 1999, elle conserve son caractère public puisque l'État algérien détient 80 % de son capital. Les 20 % restants sont répartis entre des investisseurs et des particuliers **(Groupe SAIDAL, 2024)**.



Figure I.1: Logo de la société SAIDAL.

I.2. Les filiales du groupe industriel SAIDAL

I.2.1. Pharmal

Devenue une SPA après la restructuration de SAIDAL le 2 février 1998, Pharmal représente l'une des trois branches principales du groupe. Elle gère trois usines de fabrication. Il est important de noter qu'une de ces usines intègre un laboratoire de contrôle qualité. Ce dernier offre ses services d'analyse aux autres sites de Pharmal, mais aussi à différentes entreprises publiques et privées.

- **L'unité de Dar El Beida:** Elle prépare un grand choix de médicaments sous de multiples formes galéniques, telles que les comprimés, les gélules, les sirops et diverses formes pâteuses.

- **L'unité d'Annaba:** Elle se concentre essentiellement sur la production des formes sèches (plus particulièrement les comprimés et les gélules).
- **L'unité de Constantine:** Elle est dédiée exclusivement à la fabrication des formes liquides.

I.2.2. Antibiotical

Basée dans la wilaya de Médéa, cette filiale se consacre à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Elle possède tous les équipements nécessaires pour réaliser la chaîne de fabrication complète du médicament. Le processus commence par la synthèse du principe actif et s'achève par sa mise en forme galénique finale.

I.2.3. Biotic

Grâce à son expertise historique dans le domaine pharmaceutique et à ses installations récentes, Biotic propose une gamme très variée de traitements. Elle compte plusieurs pôles de fabrication répartis comme suit :

- **L'unité de Gué de Constantine:** Ce site s'occupe de la préparation de diverses formes galéniques, notamment les comprimés, les suppositoires et les ampoules buvables. Il fabrique également des solutés massifs conditionnés en poches et en flacons.
- **L'unité d'El Harrach:** Cette usine produit principalement des sirops, des solutions, des comprimés, des dragées et des pommades.
- **L'unité de Cherchell:** Elle prépare des solutions buvables (comme les sirops) et des formes sèches (comprimés, gélules, sachets de poudre). De plus, elle est chargée de la production de concentrés pour hémodialyse sous leurs trois états chimiques (acide, basique et acétate).
- **L'unité de Batna:** Cette dernière est spécialisée uniquement dans la conception de suppositoires **(Mouamine, 2018)**.

I.3. Structure organisationnelle du groupe avant et après la réorganisation

La structure organisationnelle du groupe avant et après la réorganisation met en évidence l'évolution de l'organisation interne du groupe. Elle présente la répartition des directions, des filiales et des unités de production, et illustre les changements introduits afin d'améliorer la gestion, la coordination des activités et l'efficacité opérationnelle **(Groupe SAIDAL, 1998)**.

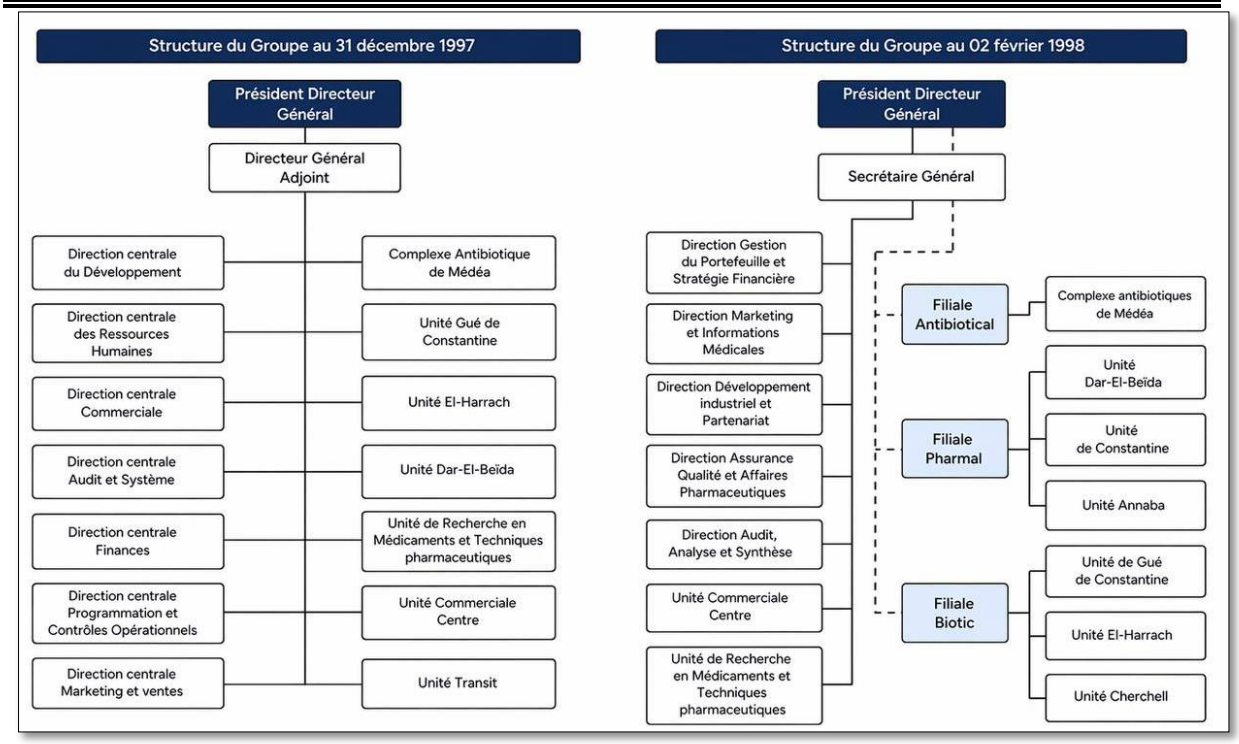


Figure I.2: Organigramme du groupe SAIDAL avant et après la réorganisation.

I.4. Présentation de l'unité de Dar El Beida

Créée en 1958, le site de Dar El Beida est l'installation la plus ancienne rattachée au groupe SAIDAL. D'un point de vue historique, cette usine était gérée par le laboratoire français LABAZ avant de devenir une propriété nationale en 1970.

Aujourd'hui, ce complexe pharmaceutique se distingue par les atouts suivants :

- **Un fort rendement industriel:** Ses capacités productives s'élèvent à 43 millions d'unités commercialisées chaque année.
- **Une maîtrise technique reconnue:** L'unité possède une expertise pointue dans la gestion des procédés de fabrication, ainsi que dans l'exécution stricte des protocoles de contrôle qualité et d'analyse.
- **Des infrastructures logistiques adaptées:** Le site dispose d'une vaste zone de stockage d'une superficie de 6600 m², ce qui lui permet d'entreposer facilement jusqu'à 4600 palettes.



Figure I.3: Groupe SAIDAL - Unité de Dar El Beida.

I.5. Organigramme de l'unité de Dar El Beida

L'organigramme de l'unité de Dar El Beïda présente l'organisation hiérarchique du site de production. Il met en évidence les principales directions, sous-directions et services assurant la coordination des activités de production, de maintenance et de contrôle qualité.

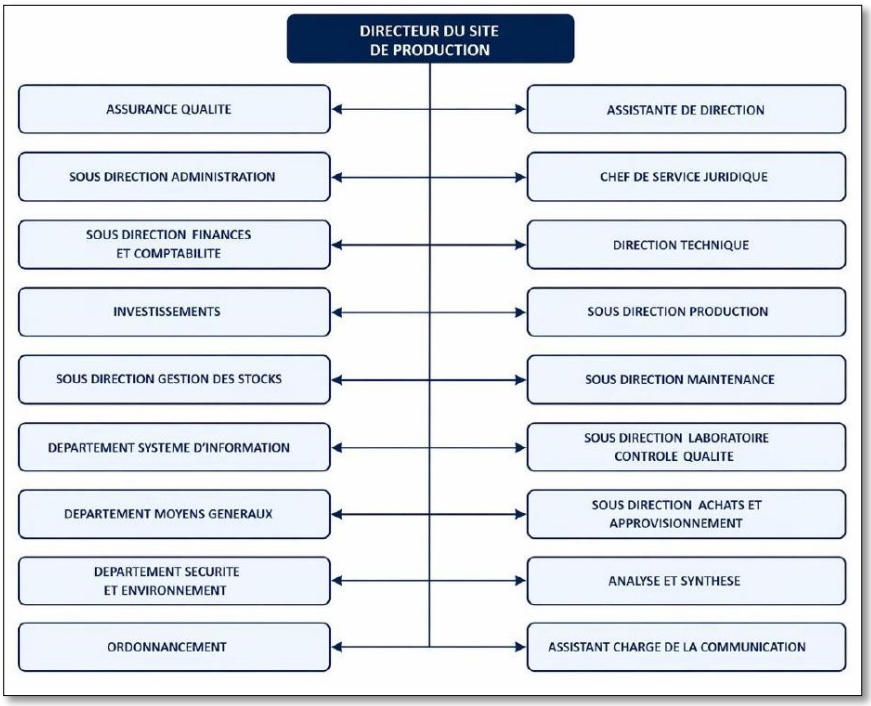


Figure I.4: Organigramme de l'unité de Dar El Beida.

I.6. Situation géographique de l'unité de Dar El Beida

L'usine PHARMAL est installée dans la zone de Dar El Beida, à peu près à 20 km de la capitale (Alger). Ce site possède un emplacement vraiment stratégique.



Figure I.5: Localisation de Groupe SAIDAL - Unité de Dar El Beida.

Ses limites exactes sont les suivantes:

- **Au Nord:** elle partage ses frontières avec les installations de la société Pfizer.
- **Au Sud:** l'usine est bordée par l'autoroute et la route nationale. On y trouve aussi l'Aéroport International Houari Boumediene, ce qui est très pratique pour faciliter le transport.
- **À l'Est:** il y a une caserne militaire (connue sous le nom de Parc Présidence). C'est un grand avantage pour la sécurité du site industriel.
- **À l'Ouest:** l'unité se trouve juste à côté de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).

I.7. Laboratoire de contrôle qualité au sein de l'unité de Dar El Beïda

Le laboratoire de contrôle qualité (CQ) de l'unité SAIDAL de Dar El Beïda (Alger) assure une surveillance réglementaire globale de l'ensemble du processus de production pharmaceutique. Fonctionnant conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), cette structure garantit la conformité de chaque lot à toutes les étapes de fabrication, depuis la réception des matières premières jusqu'à la libération des produits finis. Ce laboratoire joue

un rôle central dans la validation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité thérapeutique des médicaments avant leur mise sur le marché.



Figure I.6: Laboratoire de contrôle qualité-SAIDAL Dar El Beida.

CHAPITRE II :

Généralités sur Les

Médicaments

Chapitre II : Généralités sur les médicaments

II.1. Introduction

La mise sur le marché de l'aspirine en 1897 a marqué la naissance du premier principe actif de synthèse. Depuis cette date, le domaine médical a connu une évolution remarquable. Les chercheurs ont développé de nombreuses solutions pour soigner des problèmes de santé très variés, allant des maladies physiques aux troubles psychiatriques.

Aujourd'hui, l'industrie propose des milliers de formulations médicamenteuses. Ces traitements permettent de prévenir, de soulager ou de guérir des pathologies qui étaient considérées comme mortelles dans le passé.

Toutefois, cette grande avancée thérapeutique fait face à un obstacle majeur. Le phénomène d'antibiorésistance (la résistance aux agents antimicrobiens) diminue fortement l'action thérapeutique de nombreux médicaments courants. C'est actuellement l'un des risques les plus graves pour la santé publique à l'échelle mondiale **(Organisation mondiale de la santé , 2025)**.

II.2. Définition d’un médicament

En termes simples, un médicament est bien plus qu'un produit classique. C'est une formulation spécifique conçue principalement pour prévenir ou guérir des maladies, que ce soit chez l'homme ou l'animal.

D'un point de vue pratique et scientifique, son rôle ne s'arrête pas là. Parfois, on l'utilise simplement pour aider le médecin à faire un diagnostic. Mais fondamentalement, le but d'un médicament est d'agir sur le fonctionnement du corps pour réparer ou modifier nos fonctions physiologiques. Pour y arriver, les principes actifs qu'il contient vont déclencher une réponse bien précise dans l'organisme : cette réaction peut être de nature pharmacologique, immunologique ou métabolique **(Code de la santé publique , 2022)**.

II.3. La composition d’un médicament

Quand on analyse la composition d'un médicament, on se rend compte qu'il est généralement construit autour de l'association de deux éléments fondamentaux : le principe actif et les excipients **(Dangoumau, et al., 2006)**.

II.3.1. Principe actif

Le principe actif, souvent abrégé "PA" dans notre domaine, représente le véritable moteur du médicament. Concrètement, c'est la molécule dotée du pouvoir thérapeutique. Son but exclusif est de déclencher une réponse pharmacologique directe sur l'organisme (humain ou animal), que ce soit pour guérir une pathologie, la prévenir, ou même faciliter un diagnostic médical.

II.3.2. Excipients

Les excipients constituent un élément essentiel dans le domaine de la formulation pharmaceutique. Ce terme englobe tous les composants incorporés dans le médicament ou utilisés lors de sa fabrication, à l'exception du principe actif. Leur fonction principale est d'assurer le transport et la délivrance du principe actif dans l'organisme, ainsi que de contrôler les propriétés générales de la forme finale du médicament **(Aïache, et al., 2008)**.

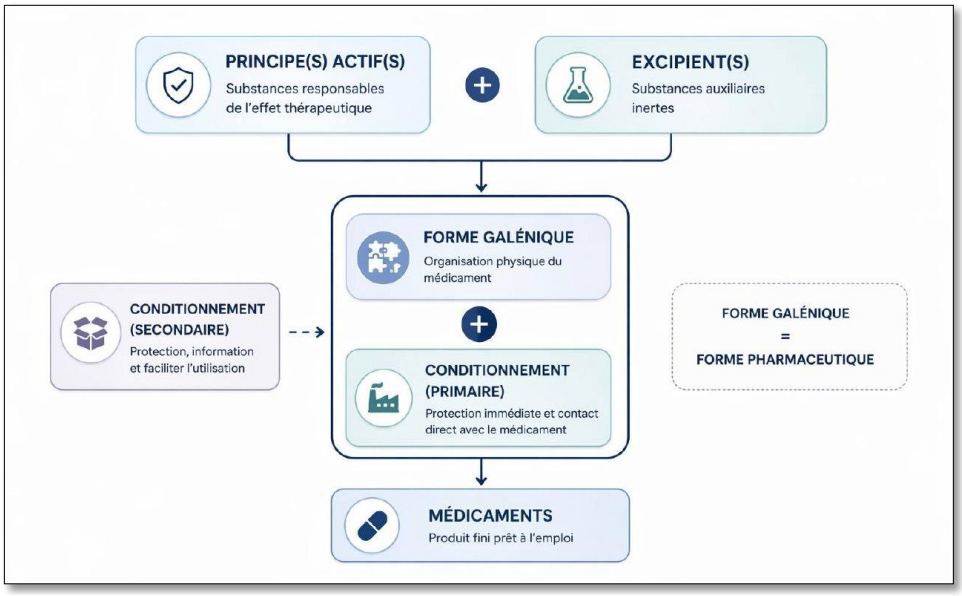


Figure II.1: Schéma de constitution d'un médicament.

II.4. Types des médicaments

Les médicaments sont classés en médicament princeps et générique :

II.4.1. Médicament princeps

Un "princeps" désigne tout simplement le médicament original, c'est-à-dire le premier produit à introduire un nouveau principe actif sur le marché. Étant donné que la recherche

scientifique demande beaucoup de moyens, cette nouvelle formule est protégée par un brevet d'invention pour une dizaine d'années. Durant toute cette période, le laboratoire inventeur est le seul à avoir le droit légal de fabriquer et de commercialiser ce traitement.

II.4.2. Médicament générique

Le médicament générique n'invente pas une nouvelle molécule. Il repose simplement sur un principe actif dont l'efficacité a déjà été prouvée sur le marché. Dès que la durée du brevet du produit original expire, sa protection juridique prend fin. À partir de ce moment, tout autre laboratoire peut développer sa propre version du médicament. Il est alors produit ce qu'on appelle un "médicament générique", qui est une copie équivalente utilisant la même substance active que le médicament de référence **(Daas, et al., 2023).**

II.5. Origines des médicaments

La source du principe actif est une donnée cruciale, car elle dicte souvent notre procédé de fabrication. On classe généralement ces substances selon cinq origines principales :

II.5.1. Origine minérale

Il s'agit d'éléments naturels inorganiques. L'exemple le plus simple est l'utilisation des argiles dans certains traitements.

II.5.2. Origine végétale

C'est la base historique de la pharmacopée. On extrait la substance active directement à partir de certaines plantes (comme les digitales, l'aubépine ou l'ergot de seigle).

II.5.3. Origine chimique

C'est la catégorie la plus courante aujourd'hui et le cœur de notre domaine. Elle se divise en deux : la synthèse totale (des molécules fabriquées de A à Z en laboratoire) et l'hémi-synthèse (on prend une molécule naturelle et on la modifie chimiquement pour l'améliorer).

II.5.4. Origine animale et humaine

Ils sont moins nombreux aujourd'hui. On parle ici de substances extraites d'organismes biologiques, dont le meilleur exemple reste les médicaments dérivés du sang humain.

II.5.5. Origine biotechnologique

C'est l'avenir de l'industrie pharmaceutique. Ces molécules sont produites grâce à des procédés très avancés comme le génie génétique ou la fermentation. Ces méthodes exigent une rigueur industrielle et sécuritaire extrême.**(Dangoumau, et al., 2006)**.

II.6. Formes galéniques des médicaments et leurs voies d'administration

En galénique, la forme pharmaceutique représente la présentation finale d'un principe actif, conçue pour permettre son administration au patient. En fonction de la voie choisie, un même principe actif peut être formulé de différentes manières.**(Dangoumau, et al., 2006)**.

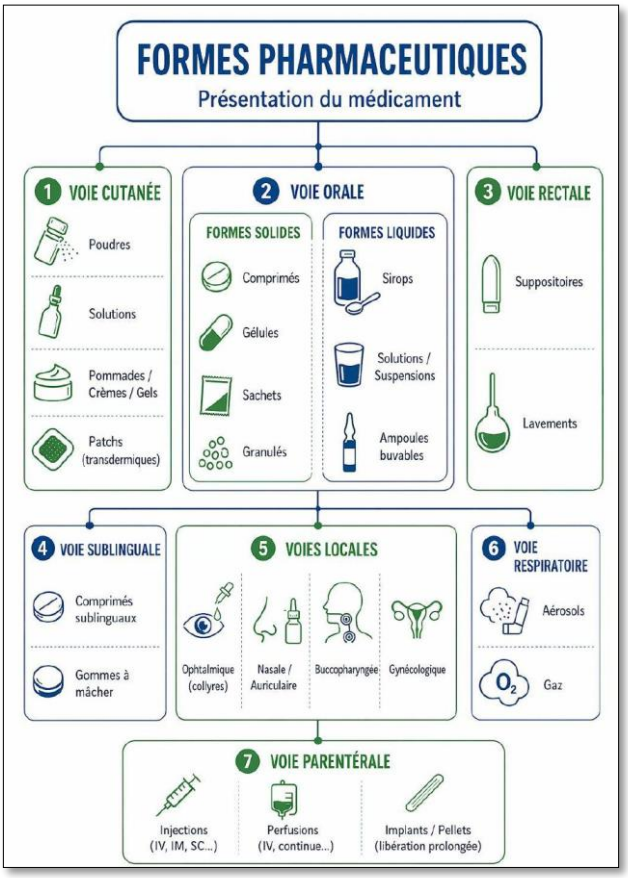


Figure II.2: Classification des formes pharmaceutiques en fonction des voies d'administration.

II.6.1. Formes destinées à la voie cutanée

L'objectif d'une application sur la peau est de cibler un effet local ou, au contraire, de favoriser la pénétration du médicament. On retrouve principalement :

II.6.1.1. Poudres et solutions

Les poudres agissent en surface, tandis que les solutions (aqueuses ou à base de solvants volatils) sèchent rapidement par évaporation.



Figure II.3: Exemple de poudre pour application cutanée (Pevaryl).

II.6.1.2. Formes semi-solides

C'est ici que le travail de formulation est le plus visible. En ajustant le ratio entre la phase aqueuse, les corps gras et les poudres, on obtient des pommades (très grasses), des crèmes (émulsions riches en eau, donc plus douces), des pâtes ou des gels. La rhéologie de ces préparations détermine leur capacité de pénétration.



Figure II.4: Exemple d'émulsion cutanée sous forme de crème (Biafine).

II.6.1.3. Systèmes transdermiques

Ce sont des dispositifs adhésifs qui libèrent le principe actif de manière contrôlée à travers l'épiderme. Leur grand avantage est d'assurer une action systémique prolongée tout en évitant l'effet de premier passage hépatique.



Figure II.5: Exemple de dispositif transdermique (Patch Nicorette).

II.6.2. Formes pour la voie orale

C'est la méthode la plus courante, bien qu'elle présente des défis en matière de biodisponibilité (qui peut varier d'une personne à l'autre) et de temps de latence avant l'absorption.

II.6.2.1. Formes solides

Les gélules (enveloppes dures en gélatine) et les comprimés (obtenus par compression de poudres et d'excipients) sont très répandus. Pour contrôler la libération du principe actif dans l'organisme ou le protéger des sucs gastriques, on applique des enrobages spécifiques (comprimés pelliculés ou gastrorésistants). Il existe aussi des systèmes à libération modifiée (formes retard) qui utilisent des matrices polymériques ou des membranes osmotiques.



Figure II.6: Exemples de formes solides par voie orale : gélules et comprimés.

II.6.2.2. Formes liquides

Très utiles en pédiatrie, elles incluent les sirops (solutions très concentrées en sucre), les suspensions, et les ampoules buvables.



Figure II.7: Exemple de forme liquide par voie orale : présentation en sirop (Maxilase).

II.6.3. Voie rectale

Principalement utilisée quand la voie orale est impossible (vomissements, pédiatrie). La forme la plus classique est le suppositoire, formulé avec des excipients fusibles (comme les glycérides) qui fondent à la température corporelle pour libérer l'actif.



Figure II.8: Exemple de forme galénique pour administration rectale : le suppositoire (Doliprane).

II.6.4. Voie sublinguale

Certains comprimés spécifiques (glossettes) sont conçus pour fondre sous la langue. Le réseau veineux riche à cet endroit permet un passage direct du principe actif dans la circulation systémique, offrant une action très rapide.



Figure II.9: Exemple de lyophilisat oral pour administration sublinguale (Spasfon Lyoc).

II.6.5. Voies d'administration locales

Selon la zone ciblée, les contraintes de formulation changent radicalement :

II.6.5.1. Ophtalmique

Les collyres exigent une rigueur absolue. Les solutions doivent être stériles, isotoniques et présenter un pH neutre pour éviter toute irritation de l'œil.

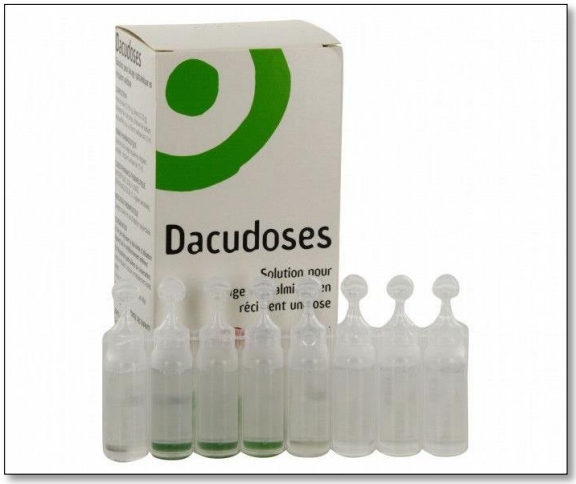


Figure II.10: Exemple de présentation ophtalmique en conditionnement unidose (Collyre Dacudose).

II.6.5.2. ORL (nasale et auriculaire)

Généralement des solutions sous forme de gouttes ou de sprays.



Figure II.11: Exemple de solution pour pulvérisation nasale (Spray Prorhinel).

II.6.5.3. Gynécologique

On utilise surtout des ovules formulés avec des excipients adaptés à cette muqueuse.



Figure II.12: Exemple de forme d'administration vaginale : l'ovule gynécologique (Métronidazole).

II.6.6. Formes pour la voie respiratoire

L'inhalation permet d'amener le principe actif directement dans les poumons, ce qui limite les doses nécessaires et réduit les effets secondaires systémiques. Les aérosols utilisent un gaz propulseur pour disperser de fines gouttelettes. Le succès du traitement dépend fortement de la taille des particules générées et de la coordination respiratoire du patient.



Figure II.13: Exemple de dispositif d'inhalation par flacon pressurisé (Ventolin).

II.6.7. Voies parentérales (injectables)

La formulation des médicaments injectables impose les normes les plus strictes : les solutions doivent être stériles, apyrogènes et généralement isotoniques. On distingue les injections rapides (faible volume) des perfusions (gros volumes administrés lentement).
Il est possible de créer des formes retard (comme des suspensions huileuses ou des implants sous-cutanés) pour une libération prolongée sur plusieurs semaines ou mois. Toutefois, une règle d'or en galénique stipule que ces formes retard ne doivent absolument jamais être injectées par voie intraveineuse.



Figure II.14: Exemple de forme injectable prête à l'emploi : la seringue préremplie (Lovenox).

II.7. Familles des médicaments

En fait, chaque principe actif a un but précis dans le corps. C'est pour cela qu'on classe les médicaments en plusieurs grandes familles selon la maladie qu'ils soignent :

II.7.1. Antalgiques ou analgésiques

Leur mission est de soulager la douleur. On les divise en trois paliers selon la force de la douleur: le niveau 1 pour les petites douleurs, le niveau 2 pour des douleurs plus fortes, et le niveau 3 (qui utilise des dérivés de la morphine) pour les douleurs vraiment intenses et difficiles à calmer.

II.7.2. Antipyrétiques

Ce sont les médicaments qu'on prend pour faire baisser la fièvre ou réduire une inflammation. Ce qu'il faut retenir ici, c'est qu'il faut être très vigilant, surtout avec les enfants

en bas âge. Si la fièvre dépasse 38,5 °C, l'enfant risque de beaucoup transpirer ou de vomir, ce qui peut causer une déshydratation très rapide.

II.7.3. Antibiotiques

Contrairement à ce qu'on pense parfois, ils servent uniquement à tuer les bactéries ou à bloquer leur développement. Chaque antibiotique cible une bactérie bien précise. Pour que le traitement réussisse, il ne faut pas les prendre au hasard : il faut respecter la dose et la durée (souvent au moins 5 jours), et ils sont vendus uniquement sur ordonnance médicale.

II.7.4. Antiparasitaires

Comme leur nom l'indique, on les utilise pour éliminer les parasites qui attaquent le corps humain, comme dans le cas des traitements contre le paludisme.

II.7.5. Antiseptiques et les désinfectants

Ce sont des produits qu'on utilise principalement pour détruire les microbes ou empêcher qu'ils se multiplient sur une surface ou sur la peau **(Daas, et al., 2023)**.

II.8. Conditionnement des médicaments

Dans notre domaine, quand on parle de conditionnement, on parle de l'emballage du médicament, ce qui se divise en deux parties bien distinctes pour protéger notre préparation galénique **(Daas, et al., 2023)**.

II.8.1. Conditionnement primaire

C'est la partie qui est en contact direct avec le médicament (comme le blister des comprimés ou le flacon d'un sirop). Son rôle principal est vraiment de protéger le principe actif contre l'humidité ou la lumière, pour qu'il reste stable et efficace.

II.8.2. Conditionnement secondaire

C'est tout simplement la boîte extérieure, souvent en carton. Elle ne touche pas le produit, mais elle est très utile pour regrouper les plaquettes, faciliter le transport, et surtout afficher les informations importantes pour le patient.

II.9. PARALGAN® 500 mg

II.9.1. Définition

Le PARALGAN® 500 mg est une spécialité pharmaceutique formulée sous forme de comprimés sécables, intégrant une dose de 500 mg de paracétamol en tant que principe actif. Sur le plan pharmacothérapeutique, cette préparation agit efficacement en tant qu'antalgique et antipyrétique. Elle est principalement indiquée pour le traitement symptomatique par voie orale des états fébriles, ainsi que pour apaiser les douleurs d'intensité légère à modérée**(Groupe industriel SAIDAL, 2010)**.



Figure II.15: Boîte du médicament PARALGAN® 500 mg.

II.9.2. Paracétamol en tant que principe actif du PARALGAN® 500 mg

II.9.2.1. Généralités sur le paracétamol

Le Principe actif du PARALGAN® 500 mg est le Paracétamol. C'est un médicament qui constitue la référence de base pour calmer les états douloureux. Il s'agit du principe actif le plus connu et le plus utilisé au quotidien. Toutefois, la manière dont il interagit avec notre organisme repose sur un mécanisme d'action très complexe sur le plan scientifique**(Dangoumau, et al., 2006)**.

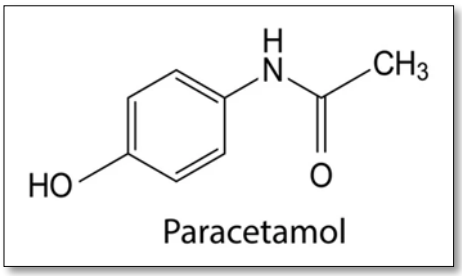


Figure II.16: Structure chimique du paracétamol.

Sur le plan purement chimique, la molécule correspond au 1-hydroxy-4-acétamidobenzène (voir la figure de sa structure).Il est important de noter que cette même molécule possède plusieurs appellations selon le contexte :

- **Noms officiels:** L'OMS a validé le nom paracétamol, mais il est appelé acétaminophène aux États-Unis.
- **Synonymes industriels:** Dans la littérature, on le désigne très souvent par N-acétyl-p-aminophénol (NAPAP), ou encore acétamidophénol et p-hydroxyacétanilide**(Le garrec, et al., 1994)**.

Du point de vue de l'ingénierie, la fabrication du paracétamol repose sur une voie de synthèse en deux étapes réactionnelles consécutives (comme illustré sur la II.17) :

- **L'hydrogénation:** Le processus démarre par la transformation du para-nitrophénol pour obtenir un produit intermédiaire, qui est le para-aminophénol.
- **L'acétylation:** Ce composé intermédiaire réagit ensuite en présence d'un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique. C'est cette étape finale qui permet d'aboutir à notre molécule cible : le 1-hydroxy-4-acétamidobenzène**(Le garrec, et al., 1994)**.

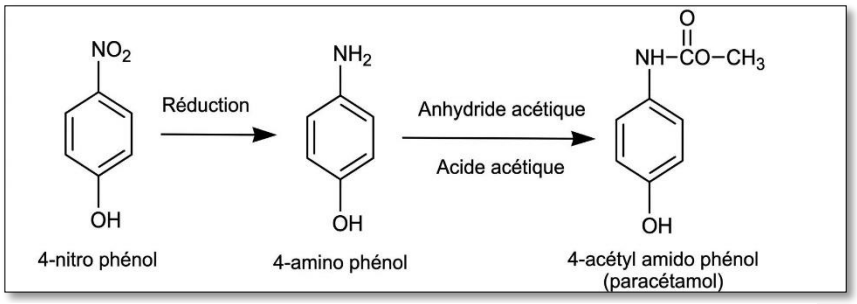


Figure II.17: Synthèse du paracétamol.

II.9.2.2. Propriétés Physico-chimiques

- **Formule brute:** $C_8H_9NO_2$.
- **Masse Molaire:** 151,16 g/mol.
- **Aspect:** Poudre cristalline blanche et inodore, caractérisée par une forte amertume.
- **Solubilité:** Modérée dans l'eau froide (améliorée à chaud), mais très élevée dans les solvants organiques (éthanol, méthanol, acétone, etc.).
- **Acidité:** C'est un acide faible avec un pKa d'environ 9,5 à 25°C.
- **Analyse UV:** Le pic d'absorption dépend du pH (245 nm en milieu acide et 257 nm en milieu basique)**(Le garrec, et al., 1994)**.

II.9.3. Excipients

Les excipients utilisés dans la formulation du PARALGAN® 500 mg sont le carboxyméthyl amidon sodique, l'amidon de maïs, la povidone (PVP K30), le stéarate de magnésium, le talc et l'eau purifiée.

II.9.3.1. Caractéristiques des excipients du PARALGAN® 500 mg

A) Carboxyméthyl amidon sodique

Définition: C'est un produit qu'on obtient en modifiant l'amidon de pomme de terre. Chimiquement, il se présente sous la forme d'un sel de sodium.

Caractère: C'est une poudre blanche et fine qui a la particularité de capter très facilement l'humidité de l'air (hygroscopique). Par contre, elle ne se dissout pas dans le chlorure de méthylène.

Rôle: Son rôle principal est de faire éclater le comprimé (CP) une fois avalé. Comme il gonfle beaucoup au contact de l'eau, il permet au médicament de se déliter rapidement dans l'estomac pour libérer le principe actif.

B) Amidon de maïs

Définition: Tout simplement, c'est la fécule qu'on extrait des grains de maïs. C'est un sucre complexe (glucide) très connu dans l'industrie, surtout parce qu'il forme un gel épais quand on le chauffe.

Caractère: Il se présente comme une poudre blanche très fine. Il ne se dissout pas dans l'eau froide, et quand on le chauffe pour faire un gel (ce qu'on appelle l'empois d'amidon), le résultat est blanc et opaque, non pas transparent.

Rôle: Exactement comme le carboxyméthyl amidon, on l'utilise dans la formulation pour sa forte capacité à gonfler dans l'eau. Il aide le comprimé à se désintégrer facilement après la prise.

C) Povidone (PVPK 30)

Définition: C'est un polymère très classique en pharmacie. On s'en sert beaucoup quand on fabrique des comprimés, que ce soit par la méthode de granulation humide ou en compression directe.

Caractère: C'est une poudre dont la couleur varie entre le blanc et le jaune clair. Elle attire l'humidité et se dissout très bien dans l'eau.

Rôle: Dans notre mélange, c'est notre "colle" (agent liant). La povidone va attacher les particules de poudre entre elles pour former de bons grains solides. Ça facilite l'étape de

compression et ça évite que le comprimé final ne se fissure ou ne se casse (phénomène de clivage).

D) Stéaratedemagnésium

Définition: C'est un mélange qui contient du magnésium et des acides gras, principalement de l'acide stéarique et de l'acide palmitique.

Caractère: C'est une poudre blanche, très légère et qui donne une sensation de gras (onctueuse) quand on la touche. Elle ne se mélange ni avec l'eau ni avec l'alcool.

Rôle: C'est le lubrifiant par excellence en galénique. On l'ajoute en toute petite quantité (1 à 2 %) juste à la fin du mélange. Il empêche la poudre de coller aux poinçons de la machine de compression et donne au comprimé fini un bel aspect lisse et brillant.

E) Talc

Définition: C'est un minéral naturel (silicate de magnésium) qu'on purifie et qu'on réduit en poudre. Même s'il est très connu en cosmétique, il est aussi essentiel dans l'industrie pharmaceutique.

Caractère: C'est une poudre blanche, légère et très douce au toucher. Elle ne se dissout pratiquement dans rien (ni dans l'eau, ni dans l'alcool, ni dans les acides dilués).

Rôle: Comme le stéarate, on l'utilise pour lubrifier. Son but est d'améliorer la fluidité de la poudre pour qu'elle glisse bien et s'écoule facilement dans la machine lors de la fabrication.

F) L'eaupurifiée

Définition: C'est de l'eau qu'on a traitée spécifiquement pour lui enlever ses ions et ses minéraux.

Caractère: C'est un liquide transparent, sans couleur et sans odeur. Pour être conforme aux normes, son pH doit être neutre (autour de 7) et elle doit avoir une très faible conductivité électrique.

Rôle: C'est tout simplement le solvant de notre procédé. On l'utilise pour dissoudre le liant (comme la Povidone) afin de préparer la solution qui va mouiller notre poudre lors de l'étape de granulation**(Mouamine, 2018)**.

Tableau II.1: Les rôles des excipients.

Produit	Rôle
Carboxyméthyl amidon sodique	Intégrant
Amidon de maïs	Intégrant
Povidone (PVP K 30)	Liant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant
L'eau purifiée	Solvant

II.9.4. Contrôle de qualité du PARALGAN® 500 mg

II.9.4.1. Grains

- ❖ **Contrôles physiques:** Évaluer les caractéristiques visuelles du grain afin de valider son intégrité physique avant son utilisation.
- **Aspect:** S'assurer rapidement de l'absence d'altération visuelle (couleur, grumeaux, humidité) avant d'introduire le grain dans les équipements de production.

- ❖ **Contrôles chimiques:**
- **Dosage par Spectrophotométrie UV-Visible:** Analyser une solution par faisceau lumineux pour calculer la concentration en mesurant la quantité de lumière absorbée pour vérifier avec précision la pureté du principe actif réceptionné avant son utilisation dans la formulation des comprimés.

II.9.4.2. Produits semi-finis (Intermédiaires de compression)

- ❖ **Contrôles physiques:** Évaluer les caractéristiques visuelles, mécaniques et cinétiques des comprimés nus pour valider la régularité du procédé de compression et l'aptitude initiale à la libération du principe actif.
- **Aspect:** Contrôler visuellement l'absence de défauts de surface (écaillage, clivage) sur les comprimés nus fraîchement pressés.
- **Poids moyen:** Vérifier la régularité du remplissage des moules de la machine par un contrôle statistique afin de garantir l'uniformité de la dose administrée au patient.
- **Friabilité:** S'assurer de la résistance mécanique des comprimés pour prévenir tout effritement ou casse lors du conditionnement sous blister et du transport.
- **Délitement:** Évaluer la capacité et la vitesse de fragmentation du comprimé dans des conditions physiologiques simulées (eau à 37 °C) pour anticiper la libération rapide du principe actif dans l'estomac.

II.9.4.3. Produit fini

- ❖ **Contrôles physiques:** Évaluer l'ensemble des caractéristiques visuelles, pondérales, mécaniques et de libération in vitro des comprimés conditionnés pour garantir leur intégrité structurelle et leur biodisponibilité.
- **Aspect:** Confirmer l'intégrité visuelle finale du comprimé (couleur, forme, absence de défauts) après l'ensemble des étapes de fabrication.

- **Poids moyen:** Vérifier la conformité de la masse finale du produit terminé pour assurer la reproductibilité inter-lots de la dose.
- **Friabilité:** S'assurer de la robustesse finale du comprimé pour garantir sa stabilité physique dans son conditionnement définitif.
- **Délitement:** Confirmer la fragmentation adéquate du produit fini dans un milieu aqueux à 37 °C, conformément aux spécifications libératoires strictes.
- **Dissolution (Dissolutest):** Mesurer la quantité de principe actif libérée et dissoute au cours du temps pour certifier la biodisponibilité in vitro du médicament avant administration.

❖ **Contrôles chimiques :**

- **Spectroscopie Infrarouge:** Soumettre l'échantillon à des rayons infrarouges pour générer un spectre moléculaire agissant comme une empreinte digitale pour confirmer de manière absolue la présence et l'identité du principe actif par comparaison avec un spectre de référence.
- **Dosage UV-Visible:** Extraire le principe actif du comprimé en écartant les excipients, puis mesurer son absorbance sous lumière ultraviolette pour confirmer que la dose thérapeutique finale correspond exactement aux 500 mg déclarés sur le conditionnement.
- **Chromatographie HPLC:** Séparer l'ensemble des composants du comprimé en injectant un solvant sous pression à travers une colonne chromatographique pour doser le principe actif avec une haute précision et détecter d'éventuelles impuretés de dégradation toxiques pour garantir la sécurité sanitaire totale.

❖ **Contrôle microbiologique:** Évaluer la propreté biologique du comprimé en incubant une suspension de l'échantillon sur des milieux de culture spécifiques pour dénombrer la flore aérobie totale (bactéries, levures, moisissures) avec précision et détecter l'absence stricte de micro-organismes pathogènes (comme Escerichia coli) pour garantir la sécurité sanitaire totale du patient **(Council of Europe, 2022)**.

CHAPITRE III :

Matériels et méthodes

Chapitre III : Matériels et méthodes

III.1. Introduction

Ce chapitre présente l'ensemble des travaux expérimentaux réalisés autour des comprimés PARALGAN® 500 mg, médicament à base de paracétamol produit par granulation en lit d'air fluidisé suivie d'une compression. Il s'articule autour de deux axes principaux. La première partie se consacre à décrire les étapes des procédés de fabrication, depuis la préparation de la solution de mouillage et des granulés jusqu'au conditionnement primaire et secondaire du produit fini, en passant par la compression. La seconde partie, qui constitue la base et le cœur de notre thème, expose en détail l'ensemble du programme analytique mis en œuvre à chaque stade de la production. Elle se concentre sur les analyses effectuées sur les grains, sur le produit semi-fini (intermédiaires de compression) et sur le produit fini. Ces analyses physico-chimiques et microbiologiques visent à vérifier la conformité du produit aux spécifications établies, à garantir l'exactitude du dosage en principe actif, l'intégrité mécanique des comprimés, leur aptitude à libérer le paracétamol dans les conditions physiologiques, ainsi que leur innocuité microbiologique. Chaque méthode analytique y est présentée en précisant son objectif, son principe et son mode opératoire, en cohérence avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les exigences des pharmacopées en vigueur.

III.2. Fabrication du PARALGAN® 500 mg

III.2.1. Préparation du granulé

III.2.1.1. Préparation de la solution de mouillage

La solution de mouillage a été préparée en mélangeant une quantité précise d'eau purifiée avec le liant (le PVP K 30) dans un fût en inox. Cette solution est agitée jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute, puis, elle est laissée se reposer toute la nuit pour qu'elle gonfle correctement.

III.2.1.2. Tamisage des matières premières

Toutes les matières premières (qui ont déjà été pesées en magasin) ont été passées au tamis. C'est une étape cruciale pour éviter les grumeaux et avoir des poudres bien fines.

III.2.1.3. Chargement des matières dans le GLATT

Mélange des poudres

Le principe actif, qui est le Paracétamol, et les excipients sont placés dans la machine GLATT sous chauffage (entre 40 et 50°C). Le mélange est resté pendant une quinzaine de minutes avec un bon courant d'air pour que le mélange soit parfaitement homogène.

Mouillage et granulation au lit d'air fluidisé

La solution de mouillage préparée la veille est aspirée et pulvérisée directement sur les poudres en suspension dans l'air. C'est ce qui va permettre aux particules de se coller entre elles et de former les granulés.



Figure III.1: GLATT.

III.2.1.4. Séchage

Une fois les granulés formés, ils sont directement séchés dans le GLATT avec de l'air chaud (environ 60°C) pendant une heure. À la fin, vérifier absolument l'humidité résiduelle: il faut qu'il reste juste un tout petit peu d'eau dans les grains (entre 2 et 3%) pour qu'ils ne soient ni trop secs ni trop collants.

III.2.1.5. Lubrification et mélange final

Pour finir la préparation, les agents lubrifiants (comme le talc et le stéarate de magnésium) ont été ajoutés aux granulés. Cela permet de faciliter l'étape de compression plus tard. Tout le mélange est récupéré dans des fûts, ensuite un échantillon est envoyé au laboratoire pour être sûr que tout est conforme.

III.2.2. Compression

III.2.2.1. Formation des comprimés

Dans cette étape, le granulé est transféré vers une machine à comprimer rotative. Cette machine presse les grains dans des matrices pour former les comprimés de PARALGAN® 500 mg. La force de compression est ajustée avec précision pour garantir un poids unitaire constant.



Figure III.2: Appareil de compression (Fettecompacting 2200i).

III.2.2.2. Contrôle en cours de production

Durant cette phase, un contrôle rigoureux est effectué en continu (In-Process Control). Des échantillons ont été prélevés régulièrement pour vérifier plusieurs paramètres : l'aspect visuel (les comprimés doivent être blancs, ronds et sécables), le poids moyen, le temps de délitement, ainsi que la dureté et la friabilité.

III.2.3. Conditionnement

III.2.3.1. Conditionnement primaire

Les comprimés validés ont été passés dans la machine à blister pour les emballer dans des plaquettes transparentes couvertes par un film en aluminium. La ligne est surveillée pour vérifier à l'œil nu si le blister est bien fermé et si le numéro de lot et la date de péremption sont imprimés clairement.

III.2.3.2. Conditionnement secondaire

C'est l'étape de la mise en boîte. Les plaquettes ont été placées dans les étuis en carton "PARALGAN® 500 mg" avec une notice et une vignette. Avant de ranger les boîtes dans les grands cartons pour l'expédition, une dernière vérification de toutes les inscriptions et de l'aspect général de la boîte est faite



Figure III.3: Machine de conditionnement sous blister (blistéreuse).

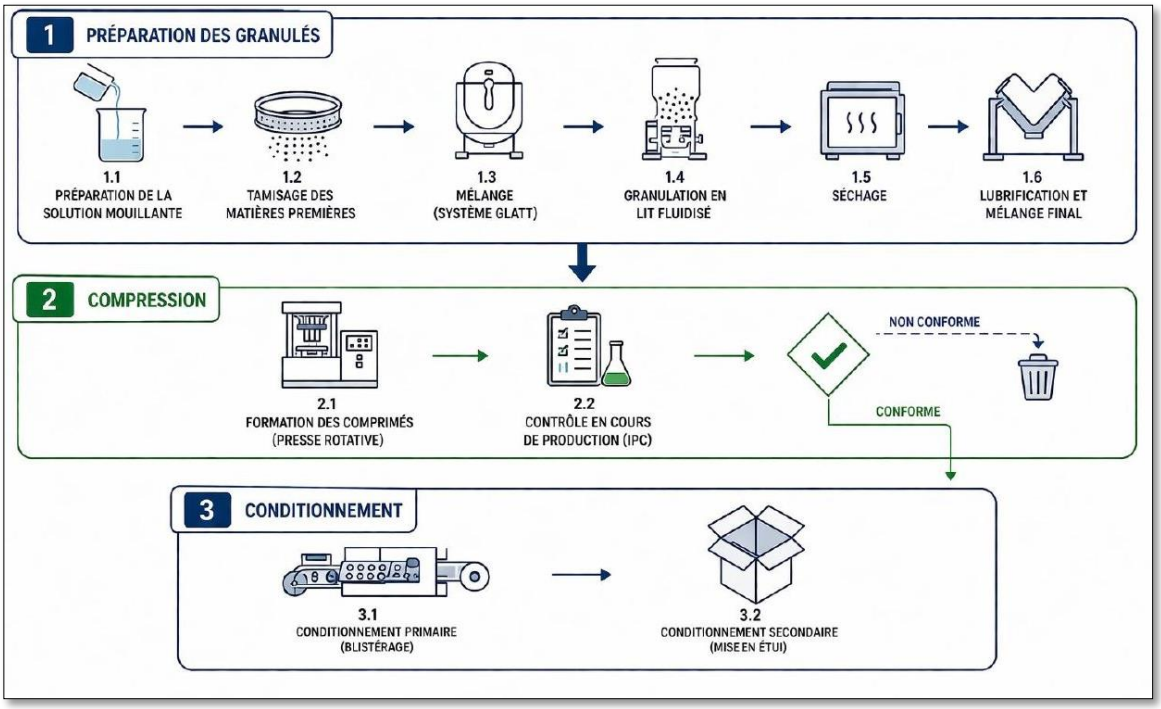


Figure III.4: Schéma simplifié du procédé de fabrication des comprimés PARALGAN® 500 mg.

III.3. Contrôle qualité du PARALGAN® 500 mg

III.3.1. Matériel et réactifs utilisés

III.3.1.1. Matériel de contrôle qualité

- Spectrophotomètre UV/Visible

- Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge (avec accessoire ATR)
- Appareil HPLC (Détection UV) équipé d'une colonne C8 (25cm × 4.6mm) 5 µm Zorbax RX-C8
- Appareil de friabilité (Friabilimètre avec tambour)
- Appareil de délitement (avec râtelier à 6 tubes et bain-marie)
- Appareil de dissolution (Dissolutest, système à palette)
- Balance analytique de précision
- Agitateur mécanique et bain à ultrasons
- Verrerie de laboratoire (fioles jaugées de 10 ml, 20 ml, 100 ml, 200 ml, 2000 ml, tubes)
- Matériel de filtration
- Étuve et incubateurs (pour le séchage et les cultures microbiologiques)
- Boîte de pétri

III.3.1.2. Réactifs et milieux de culture pour le contrôle qualité

- Eau purifiée
- Hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1 N et 0,1 M
- Dihydrogénophosphate de potassium (KH2PO4) 0,2M (pour le milieu de dissolution)
- Acétone
- Phase mobile pour HPLC (constituée de méthanol, tétrabutylammonium, hydrogénophosphate disodique à 0,05M et dihydrogénophosphate de sodium à 0,05M)
- Substances de référence : 4-aminophénol et 4'-Chloroacétanilide
- Solution tampon (pH = 7)
- Bouillon Caséine Soja (BCS)
- Bouillon Mac Conkey
- Gélose de Tryptone Soja (TSA)
- Gélose Sabouraud

III.3.2. Analyses physico-chimiques pour les grains

Les analyses effectuées sur les grains comprennent le test d'aspect et le dosage du paracétamol par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet.

III.3.2.1. Aspect

L'évaluation de l'aspect a pour but de vérifier les caractéristiques macroscopiques du produit intermédiaire afin de s'assurer de la bonne formation physique des grains.

Elle repose sur une observation des propriétés visuelles fondamentales du granulé par rapport à des critères d'acceptation prédéfinis.

Une évaluation visuelle est menée afin de confirmer que le produit se présente sous la forme d'une poudre granuleuse de couleur blanche.

III.3.2.2. Dosage du paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis

Le dosage par spectrophotométrie UV vise à déterminer avec précision la concentration en principe actif dans le mélange granulé, garantissant ainsi l'homogénéité et la conformité du produit avant la phase de compression.

Ce test repose sur la propriété de la molécule de paracétamol à absorber la lumière ultraviolette à une longueur d'onde spécifique lorsqu'elle est en solution, l'absorbance mesurée étant directement proportionnelle à sa concentration.

Une quantité de poudre équivalente à 150 mg de paracétamol (soit 178,344 mg) est pesée puis introduite dans une fiole de 200 ml. La prise d'essai est dissoute dans 50 ml de NaOH 0,1 N, après quoi 100 ml d'eau purifiée sont ajoutés. La fiole est agitée de façon mécanique pendant 15 minutes jusqu'à l'obtention d'une dissolution complète, puis complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée avant filtration. Un volume de 10 ml de ce filtrat est prélevé et complété à 100 ml avec de l'eau purifiée pour constituer la solution A. À 10 ml de cette solution A, 10 ml de NaOH 0,1 N sont additionnés, et l'ensemble est complété à 100 ml avec de l'eau purifiée. L'absorbance de la solution finale est mesurée à son maximum situé à 257 nm. La teneur est ensuite calculée en attribuant la valeur de 715 à l'absorbance spécifique au maximum à 257 nm, en employant la formule mathématique suivante :

$$T = \frac{Ae}{715} \times \frac{200}{Pe} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{\mathrm{PM}}{500} \times 10 \times 100 \text{ (Équation 01)}$$

Avec :

- ***T*:** Titre en %
- ***Ae*:** Absorbance de la solution échantillon
- ***Pe*:** Prise d'essai de l'échantillon
- **PM :** poids moyen théorique des comprimés en mg (594.48 mg/cp)



Figure III.5: Préparation des différentes solutions pour le dosage du paracétamol par UV.



Figure III.6: Spectrophotomètre UV-Visible.

III.3.3. Analyses physicochimiques pour le produit semi-fini (Intermédiaires de compression)

Les analyses effectuées sur le produit semi-fini comprennent l'aspect, le poids moyen, la friabilité et le délitement (temps de désagrégation).

III.3.3.1. Aspect

L'analyse de l'aspect des intermédiaires de compression permet de certifier l'intégrité géométrique et visuelle des comprimés nus obtenus à la sortie de la presse.

Elle s'appuie sur une inspection minutieuse de la conformité du comprimé par rapport au cahier des charges morphologique du PARALGAN® 500 mg.

Une vérification est effectuée pour s'assurer que chaque comprimé arbore une forme ronde et plate, une couleur blanche, et possède une barre de cassure.

III.3.3.2. Poids moyen

Le contrôle du poids moyen a pour objectif de vérifier l'homogénéité de la masse des comprimés au sein d'un échantillon, garantissant indirectement la régularité du dosage thérapeutique de l'ensemble du lot.

Son principe consiste à peser individuellement un nombre représentatif d'unités pour en déduire une masse moyenne qui doit s'inscrire dans des tolérances pharmacopéiques strictes.

Vingt unités prélevées au hasard sont pesées de manière individuelle. La masse moyenne de cet ensemble est déterminée, permettant ensuite de calculer le poids moyen rapporté à l'unité, lequel doit impérativement se situer dans un intervalle compris entre 564 mg et 624 mg.

III.3.3.3. Friabilité

L'essai de friabilité sert à évaluer la résistance mécanique et la cohésion des comprimés face aux contraintes physiques (chocs, frottements) inhérentes aux opérations ultérieures de manipulation et d'enrobage.

Il est basé sur la mesure de la perte de masse subie par un échantillon de comprimés soumis à un nombre défini de chutes libres et de rotations dans un tambour rotatif standard.

Un nombre de comprimés entiers, dont la masse cumulée se rapproche autant que possible de 6,5 g, est pesé pour définir le poids initial. Ces unités sont introduites dans le tambour du friabilimètre et soumises à 100 rotations étalées sur une période de 4 minutes. À leur sortie, les comprimés sont débarrassés de leurs poussières libres et pesés à nouveau avec exactitude pour obtenir le poids final. Le taux de friabilité est finalement évalué à l'aide de l'équation suivante :

$$T = \frac{P_1 - P_2}{P_1} \times 100 \text{ (Équation 02)}$$

Avec :

***T*:** Taux de friabilité (%)

P_1: Poids de comprimés initial exprimé en (g)

P_2: Poids de comprimés après rotation exprimé en (g)



Figure III.7: Appareil de friabilité (Friabilimètre).

III.3.3.4. Délitement(Temps de désagrégation)

Le test de délitement a pour vocation de s'assurer que le comprimé semi-fini est apte à se fragmenter rapidement en milieu aqueux, une étape incontournable conditionnant la libération ultérieure du paracétamol.

Il consiste à exposer les unités à une action mécanique de va-et-vient au sein d'un liquide thermorégulé, afin de mesurer le délai nécessaire à leur désintégration complète.

L'essai est conduit sur six comprimés, chacun d'eux étant placé dans l'un des six tubes du râtelier de l'appareil de délitement. L'équipement est mis en marche dans un milieu

d'immersion aqueux, rigoureusement maintenu à une température de 37 ± 2 °C. Au terme d'un délai de 15 minutes, le porte-tubes est extrait du liquide pour procéder à l'examen visuel de l'état des unités. Si une ou deux unités échouent à se désagréger, l'opération est réitérée sur un groupe supplémentaire de douze unités.



Figure III.8: Appareil de délitement.

III.3.4. Analyses physicochimiques du PARALGAN® 500 mg

Les analyses effectuées sur le PARALGAN® 500 mg englobent : l'aspect, le poids moyen, la friabilité, le délitement, le test de dissolution, l'identification du principe actif par IRTF, le dosage du principe actif par UV-vis, le dosage des substances apparentées par HPLC, ainsi qu'une évaluation microbiologique.

III.3.4.1. Aspect, poids moyen, friabilité et délitement

La même analyse a été utilisée comme précédemment pour chacune de ces quatre méthodes.

III.3.4.2. Test de dissolution (Dissolutest)

Ce test permet d'évaluer la cinétique de libération du paracétamol à partir du comprimé final au sein d'un milieu mimant les conditions physiologiques, paramètre crucial pour garantir la biodisponibilité « in vivo » du médicament.

Il repose sur l'agitation des comprimés dans un volume de solvant déterminé à température régulée, suivie d'un prélèvement et de la quantification par spectrophotométrie UV de la fraction de principe actif solubilisée après un temps donné.

Un volume de 900 ml de milieu de dissolution tampon phosphate ajusté à un pH de 5,8 est utilisé. Un comprimé est introduit dans chaque vase, et le système est actionné durant 45 minutes à une cadence de 50 tours par minute. Un prélèvement de 20 mL du milieu est réalisé puis filtré. Le filtrat est ensuite dilué au moyen d'hydroxyde de sodium 0,1 M de manière à

obtenir une solution titrante approximativement 0,00075 % p/v de paracétamol, équivalant à une dilution de 0,68 mL dans 50 mL. L'absorbance de cette préparation est mesurée à son maximum situé à 257 nm, en employant l'hydroxyde de sodium 0,1 M dans la cellule de référence. La teneur totale en paracétamol libéré dans le milieu est enfin calculée en utilisant 715 comme valeur de l'absorbance spécifique au maximum à 257 nm, par l'intermédiaire de la formule appropriée :

$$T = \frac{Ae \times 900 \times 100}{715 \times 0.68}$$ (Équation 03)

Avec :

***T*:** Taux de dissolution (%)

***Ae*:** Absorbance de la solution échantillon



Figure III.9: Appareil de dissolution (système palette).

III.3.4.3. Identification du principe actif par IRTF

L'analyse par infrarouge a pour objectif l'identification formelle et spécifique du paracétamol contenu dans le comprimé fini.

Son principe s'appuie sur la capacité des liaisons chimiques de la molécule à absorber les rayonnements infrarouges à des fréquences caractéristiques, générant ainsi un spectre d'absorption unique servant de véritable "empreinte digitale" à comparer avec une référence connue.

Une quantité de broyat de comprimés correspondant à 0,5 g de paracétamol est dissoute dans 20 mL d'acétone. La préparation est filtrée, puis le filtrat est évaporé à siccité avant d'être séché à une température de 105 °C. Une faible proportion de ce résidu sec est prélevée pour analyse. Cet échantillon est examiné par spectrophotométrie infrarouge à l'aide d'un accessoire ATR. L'enregistrement du spectre est réalisé dans une gamme d'ondes s'étendant de 4000 à 400 cm^{-1}. Le spectre ainsi obtenu est finalement superposé et comparé au spectre de référence du paracétamol pour valider l'identification.



Figure III.10: Spectrophotomètre IRTF.

III.3.4.4. Dosage du principe actif dans le produit fini par UV-Vis

La même analyse a été utilisée comme précédemment, à l'exception près que la préparation de l'échantillon implique de peser puis de broyer préalablement un lot de 20 comprimés de PARALGAN® 500 mg afin d'y prélever la quantité de poudre nécessaire à la dissolution.

III.3.4.5. Dosage des substances apparentées par HPLC

L'analyse par chromatographie en phase liquide vise à détecter et à quantifier les potentielles impuretés de dégradation ou de synthèse (comme le 4-aminophénol et le 4'-chloroacétanilide) présentes dans le médicament fini, assurant ainsi sa grande pureté et sa sécurité.

Le procédé repose sur la séparation différentielle des composés du mélange, entraînés par une phase mobile à travers la phase stationnaire d'une colonne, suivie de leur détection UV et d'une quantification relative par comparaison des surfaces de leurs pics respectifs.

Quatre solutions distinctes sont préparées. La solution 1 est obtenue en dissolvant une poudre équivalente à 0,2 g de paracétamol dans une fiole de 10 ml contenant 8 ml de phase mobile, laquelle est agitée aux ultrasons, complétée au volume, agitée de nouveau puis filtrée.

La solution 2 résulte de la dilution de 1 ml de la première solution dans 20 ml de phase mobile, à partir de laquelle 1 ml est prélevé pour être complété au volume dans une fiole de 20 ml. La solution 3 est élaborée en pesant 20 mg de paracétamol et 20 mg de 4-aminophénol dilués dans 100 ml de phase mobile, dont 1 ml est ensuite introduit dans 10 ml de cette même phase.

La solution 4 est issue d'une préparation contenante 0,02% m/v de 4'-chloroacétanilide dans du méthanol, ultérieurement diluée dans la phase mobile. Ces solutions sont injectées à raison de 20 µL dans l'appareil avec un débit de 1,5 ml/min, une température fixée à 35°C et une détection à 245 nm. L'évaluation est réalisée en comparant les surfaces des pics: la surface du 4-aminophénol (solution 1) ne doit pas dépasser celle du pic correspondant (solution 3, 0,1%), celle du 4'-chloroacétanilide ne doit pas excéder celle de la solution 4 (10 ppm), et toute autre impureté détectée doit rester inférieure au pic principal de la solution 2 (0,25%).



Figure III.11: Appareil HPLC (Détection UV).

III.3.3. Activités microbiologiques du PARALGAN® 500 mg

L'objectif de ces analyses est de s'assurer que le PARALGAN® 500 mg respecte les normes de la Pharmacopée en quantifiant la flore microbienne totale et en vérifiant l'absence du germe Escherichia coli.

Elles reposent sur la mise en culture du médicament sur des milieux nutritifs pour compter les bactéries et les champignons sur des géloses solides, et détecter d'éventuelles contaminations dans un bouillon liquide.

L'évaluation de la pureté microbiologique a été initiée par le broyage d'une quantité de PARALGAN® 500 mg, dont une prise d'essai de 10 g a été homogénéisée dans 90 ml de tampon de dilution à pH 7 afin de constituer la solution mère. À partir de cette préparation, le dénombrement de la charge microbienne a été réalisé par la méthode d'ensemencement en profondeur en introduisant 1 ml d'échantillon dans des boîtes de Pétri, additionnées respectivement de milieu Trypticase Soja pour les germes aérobies viables totaux (DGAT, incubé à 30–35°C pendant 5 jours) et de milieu Sabouraud pour les levures et moisissures totales (DLMT, incubé à 20–25°C pendant 5 jours). Parallèlement, la recherche spécifique d'Escherichia coli a été effectuée par une première étape d'enrichissement consistant à

introduire 10 ml de la solution mère dans 90 ml de bouillon Caséine-Soja (BCS) incubé à 30–35°C pendant 24 heures. Face à l'observation d'un trouble dans ce milieu, une étape de sélection a été consécutivement menée par le repiquage de 1 ml du bouillon BCS dans 90 ml de bouillon sélectif Mac Conkey, qui a ensuite été incubé à 44°C pendant 48 heures afin d'isoler et d'identifier d'éventuels coliformes thermotolérants. Le dénombrement des germes aérobies totaux sur milieu TSA et des levures/moisissures sur milieu Sabouraud est calculé à partir du nombre de colonies obtenues sur chaque boîte, en appliquant l'équation suivante :

$$N = \frac{N_1+N_2}{2} \times 10 \text{ (équation 04)}$$

Avec :

N_1 : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte N°1

N_2 : Nombre de colonies dénombrées sur la boîte N°2

III.4. Conclusion

Ce chapitre a permis de présenter de manière détaillée l'ensemble des étapes qui composent le procédé de fabrication du PARALGAN® 500 mg, depuis la préparation de la solution de mouillage et la granulation en lit d'air fluidisé, jusqu'à la compression et au conditionnement final du produit. En parallèle, le programme analytique mis en place à chaque stade de la production a été exposé avec précision. Les analyses physico-chimiques réalisées sur les grains, les intermédiaires de compression et le produit fini ont permis de contrôler des paramètres essentiels tels que l'aspect, le poids moyen, la friabilité, le délitement, la dissolution, ainsi que l'identification et le dosage du paracétamol par spectrophotométrie UV et IRTF. Le dosage des substances apparentées par HPLC a également été effectué afin de s'assurer de la pureté du médicament. Enfin, les analyses microbiologiques ont complété ce contrôle en vérifiant l'absence de contamination microbienne. L'ensemble de ces méthodes, appliquées conformément aux exigences des pharmacopées et aux bonnes pratiques de fabrication, constitue une base solide pour l'interprétation et la discussion des résultats obtenus, qui feront l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE IV :

Résultats et Discussions

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1. Introduction

Ce chapitre présente et discute les résultats obtenus lors du contrôle qualité du médicament générique PARALGAN® 500 mg, lot n° 5641. L'analyse porte successivement sur les grains issus de la granulation, sur le produit semi-fini obtenu après compression, puis sur le produit fini avant libération. Cette organisation permet de relier les résultats analytiques aux étapes du procédé de fabrication et d'apprécier la maîtrise globale de la qualité du lot. L'interprétation des résultats ne se limite pas à une simple vérification de conformité. Elle vise également à expliquer la signification pharmaceutique de chaque paramètre contrôlé, à établir le lien entre les propriétés physico-chimiques, galéniques et microbiologiques du produit, et à comparer les résultats obtenus avec les spécifications internes de SAIDAL ainsi qu'avec les exigences pharmacopéiques applicables aux formes solides orales non stériles. Dans une démarche réglementaire, une spécification correspond à un ensemble de tests, de méthodes analytiques et de critères d'acceptation permettant de juger si un médicament est acceptable pour son usage prévu.

IV.2. Résultats des analyses, conformité aux normes et discussions

Les résultats sont discutés selon une approche progressive, de l'intermédiaire de fabrication vers le produit fini. Cette approche permet de vérifier que chaque étape du procédé contribue favorablement à la qualité finale du médicament. Les limites d'acceptation indiquées dans les tableaux correspondent aux spécifications utilisées au laboratoire et sont interprétées à la lumière des exigences usuelles des pharmacopées pour les comprimés à usage oral.

IV.2.1. Grains

Le contrôle des grains est une étape décisive pour garantir que le mélange est homogène et que le principe actif est correctement réparti avant l'étape de compression.

Tableau IV.1: Synthèse des résultats physico-chimiques des grains (Lot 5641).

Paramètre contrôlé	Normes	Résultat obtenu
Aspect	Poudre granuleuse blanche	Poudre granuleuse blanche
Dosage du PA (UV-Vis)	[95 - 105%]	102.97%

❖ **Discussions des résultats obtenus**

- **Aspect:** Le résultat est parfaitement conforme aux spécifications du mode opératoire. L'aspect visuel confirme l'absence de dégradation macroscopique ou de contamination colorée lors de la granulation.
- **Dosage du PA (UV):** La teneur en paracétamol mesurée dans les grains est de 102.97%, donc elle se situe dans la limite acceptable de 95 à 105%. Ce résultat montre que le principe actif est présent en quantité conforme dans le granulé et qu'aucune perte importante n'a été observée pendant la granulation. Cette conformité peut être reliée à une bonne répartition du paracétamol dans le mélange, ainsi qu'à l'action du liant (la povidone K30) qui limite la séparation des particules fines. Le dosage UV-Vis permet d'évaluer la teneur globale du principe actif, mais son interprétation doit rester associée aux autres contrôles, car certains composés peuvent aussi absorber à la longueur d'onde utilisée. La conformité obtenue constitue donc un premier indicateur favorable de la qualité du granulé avant la compression.

IV.2.2. Produit semi-fini

Le contrôle du produit semi-fini intervient juste après la compression, avant le conditionnement primaire, pour s'assurer des caractéristiques physiques des comprimés nus.

Tableau IV.2: Paramètres de contrôle, normes et résultats pour le produit semi-fini.

Paramètre contrôlé	Normes	Résultat obtenu
Aspect	Comprimé, blanc, rond, plat, avec une barre de cassure	Conforme
Uniformité de masse	[564-624 mg] sur 20 cps	589.7 mg
Essai de friabilité	≤ 1%	0.32%
Temps de désagrégation	≤ 15 minutes	4min 7s

❖ **Discussions des résultats obtenus**

- **Aspect:** Les comprimés présentent un aspect conforme aux spécifications : ils sont blancs, ronds, plats et munis d'une barre de cassure. Cette conformité confirme le bon déroulement de l'étape de compression, la qualité des outillages de presse ainsi qu'une répartition homogène des constituants au sein de la masse comprimée.
- **Poids moyen:** La masse moyenne des comprimés semi-finis est de 589.7 mg, valeur comprise entre les limites de 564 et 624 mg. Elle reste proche de la masse théorique

594.48 mg de la formule, avec une différence faible et acceptable. Ce résultat traduit un remplissage régulier des matrices pendant la compression, ce qui dépend principalement de la bonne fluidité du granulé. Les excipients comme le talc et le stéarate de magnésium facilitent l'écoulement du mélange et réduisent les frottements au niveau des équipements. Cette bonne répartition de la poudre contribue à limiter les variations de masse entre les comprimés. Comme le paracétamol représente la plus grande partie de la formule, la stabilité de la masse moyenne est aussi un élément important pour assurer une teneur régulière en principe actif.

- **Friabilité:** La friabilité du produit semi-fini est de 0.32%, ce qui est nettement inférieur à la limite maximale de 1%. Cette faible perte de masse montre que les comprimés possèdent une résistance mécanique satisfaisante face aux chocs et aux frottements. Ce résultat peut être expliqué par une bonne cohésion du granulé, favorisée par la povidone K30, et par une force de compression adaptée. Le stéarate de magnésium joue aussi un rôle utile en limitant les frottements avec les poinçons, sans empêcher la formation d'un comprimé solide. Une friabilité plus élevée aurait pu indiquer une quantité insuffisante de liant, une compression trop faible ou une humidité résiduelle mal contrôlée. La valeur obtenue montre donc que l'équilibre entre cohésion et lubrification est convenable.
- **Délitement:** Le temps de désagrégation des comprimés semi-finis est de 4 min 7 s, ce qui reste très inférieur à la limite de 15 minutes. Ce résultat montre que le comprimé se fragmente rapidement lorsqu'il est en contact avec le milieu aqueux. La bonne désagrégation est principalement liée au rôle de l'amidon de maïs et du carboxyméthylamidon sodique, qui absorbent l'eau, gonflent et provoquent la rupture de la matrice comprimée. Cette efficacité indique que la compression n'a pas été excessive et que la résistance mécanique observée ne bloque pas la pénétration du liquide. Le résultat est donc favorable, car il associe une bonne tenue du comprimé à une désagrégation rapide, condition nécessaire pour permettre ensuite la libération du paracétamol.

IV.2.3. Produit fini

Ce contrôle s'agit de la libération finale du lot. Tous les paramètres critiques de sécurité, d'efficacité et de pureté sont revus.

Tableau IV.3: Récapitulatif des contrôles physico-chimiques du produit fini PARALGAN® 500 mg.

Paramètre contrôlé	Normes	Résultat obtenu
Aspect	Comprimé, blanc, rond, plat, avec une barre de cassure	Conforme
Uniformité de masse	[564-624 mg] sur 20 cps	587.6 mg
Essai de friabilité	≤ 1%	0.51%
Temps de désagrégation	≤ 15 minutes	3min 19s
Test de dissoulition	Q ≥ 75%	Moy (6 unités) = 97.42%
Identification du PA (IRTF)	Identique au SCR	Conforme
Dosage du PA (UV-Vis)	[95 - 105%]	100.32%
Recherche d'impuretés (HPLC)	(4-aminophénol) ≤0.1%	0.00%
	(4'-chloroacétanilide) ≤0.001%	0.00%
	(Autres impuretés) ≤0,25%	0.00%

Résultats des analyses microbiologique

Tableau IV.4: Évaluation de la pureté microbiologique du produit fini PARALGAN® 500 mg.

Paramètre contrôlé	Normes	Résultat obtenu
Escherichia Coli	Absence	Absence
DGAT	≤ 10^3 UFC/g	0
DLMT	≤ 10^2 UFC/g	0

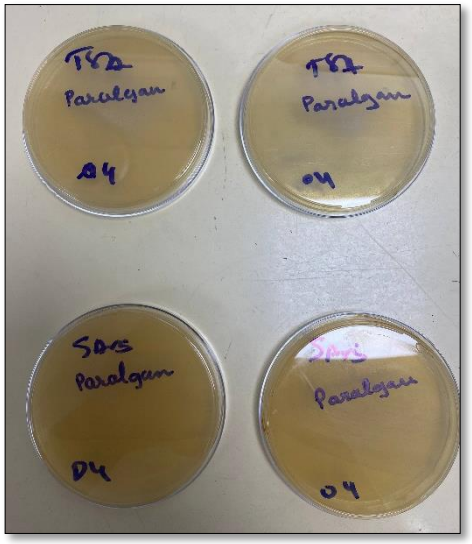


Figure IV.1: Aspect des boîtes de gélose TSA et Sabouraud après incubation.



Figure IV.2: Bouillon Caséine Soja.



Figure IV.3: Bouillon Mac Conkey.

❖ **Discussions des résultats obtenus**

- **Aspect:** L'aspect des comprimés reste inchangé après le conditionnement, ce qui montre le maintien de leur intégrité physique au cours des opérations de manipulation et de conditionnement primaire.
- **Poids moyen:** La masse moyenne du produit fini est de 587.6 mg, donc elle reste dans l'intervalle conforme de 564 à 624 mg. Elle est très proche de celle du produit semi-fini, avec une différence d'environ 2.1 mg seulement. Cette légère variation peut être liée à l'échantillonnage ou à l'élimination de fines particules pendant la manipulation et le dépoussiérage. Elle n'a pas d'effet défavorable, car les deux résultats restent conformes. La stabilité de la masse montre que le conditionnement n'a pas provoqué de perte importante de matière. Elle confirme aussi la bonne répartition du mélange

granulé et l'action favorable des excipients de glissement et de lubrification, qui participent au remplissage régulier des matrices lors de la compression.

- **Friabilité:** La friabilité du produit fini est de 0.51%, valeur inférieure à la limite de 1%. Les comprimés présentent donc une résistance suffisante pour supporter les manipulations, le conditionnement, le transport et l'utilisation par le patient. La valeur est légèrement plus élevée que celle du produit semi-fini, mais cette différence reste faible et peut s'expliquer par les manipulations supplémentaires subies par les comprimés. La conformité de ce paramètre est liée à la cohésion apportée par le liant, à la qualité du granulé et à une force de compression adaptée. Elle montre aussi que la présence du lubrifiant n'a pas diminué la solidité du comprimé. Le produit fini possède donc une tenue mécanique acceptable.
- **Délitement:** Le temps de désagrégation du produit fini est de 3 min 19 s, ce qui est largement inférieur à la limite de 15 minutes. Cette désagrégation rapide indique que l'eau pénètre facilement dans le comprimé et provoque la fragmentation de sa structure. Le résultat confirme l'efficacité des excipients désagrégeants, en particulier l'amidon de maïs et le carboxyméthylamidon sodique, qui gonflent au contact du liquide. Il montre également que la compression n'a pas été trop forte, car une compaction excessive pourrait ralentir la désagrégation. L'association d'une friabilité conforme et d'un temps de désagrégation court est favorable, car elle prouve que le comprimé est à la fois résistant et capable de se disperser rapidement avant la dissolution du paracétamol.
- **Essai de dissolution:** Le taux moyen de dissolution du paracétamol est de 97.42% en 45 minutes, avec des valeurs individuelles comprises entre 95.53% et 99.46% (Annexe 03). Ces résultats sont nettement supérieurs au critère Q≥75%, et la faible dispersion montre une libération régulière du principe actif d'un comprimé à l'autre. Cette performance peut être expliquée par la désagrégation rapide du comprimé, qui augmente la surface de contact entre les particules de paracétamol et le milieu de dissolution. Les désagrégeants facilitent cette étape en permettant la rupture rapide de la matrice. La granulation humide contribue aussi à obtenir un mélange plus homogène et une compression régulière, ce qui limite les zones trop compactes. Le paracétamol peut alors passer efficacement en solution, ce qui confirme la bonne performance du produit fini.

- **Identification du principe actif par spectroscopie infrarouge:** L'identification par IRTF est conforme, car le spectre de l'échantillon correspond à celui de la substance de référence. Ce résultat confirme que le principe actif présent dans le comprimé est bien le paracétamol. Cette analyse reste cependant qualitative: elle confirme l'identité du paracétamol, mais elle ne donne pas à elle seule sa quantité exacte ni le niveau des impuretés. C'est pourquoi elle complète utilement le dosage UV-Vis et la recherche des substances apparentées par HPLC.

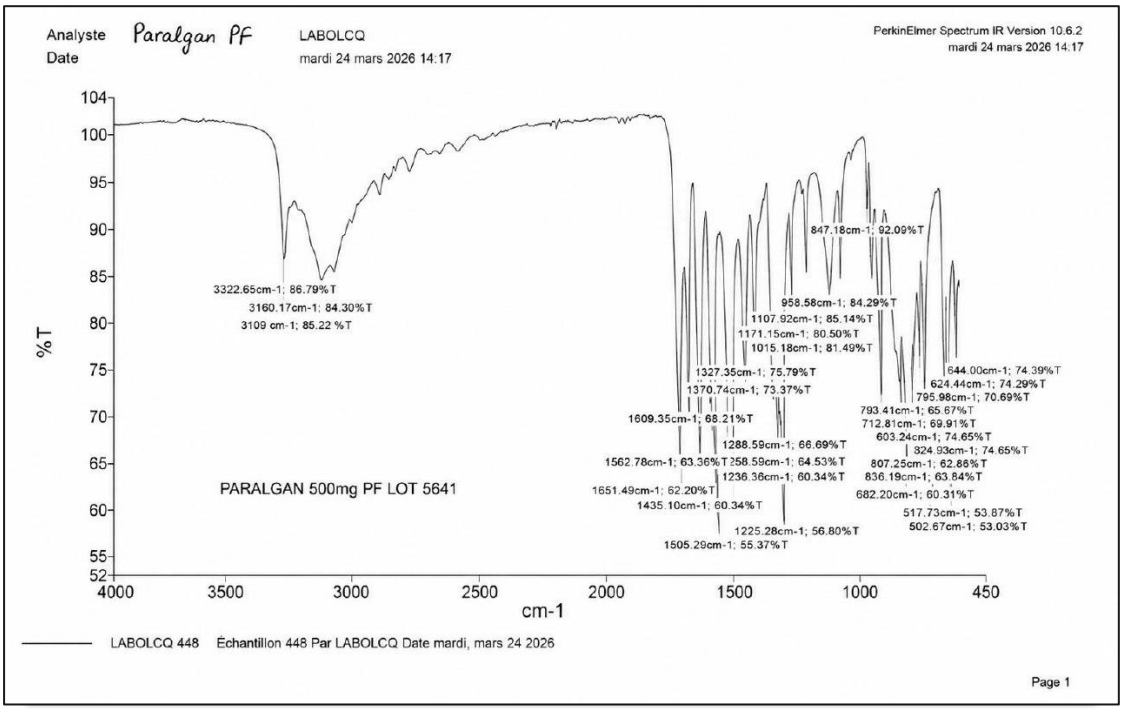


Figure IV.2: Spectre IR de l'échantillon de paracétamol (lot 5641).

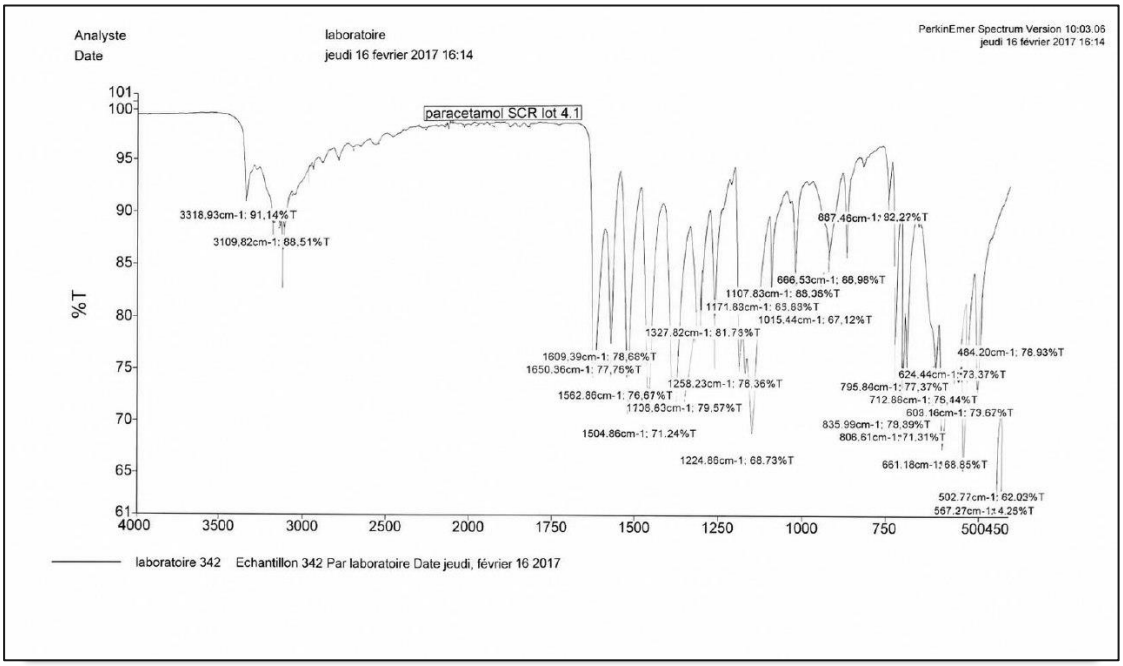


Figure IV.3: Spectre IR de la substance de référence du paracétamol.

- **Dosage du principe actif par UV:** Le dosage du paracétamol dans le produit fini donne une valeur de 100.32%, située dans l'intervalle conforme de 95 à 105%. Cette teneur est très proche de la valeur théorique, ce qui montre une bonne exactitude du dosage. Elle indique que le principe actif n'a pas subi de perte mesurable pendant les étapes de fabrication, de séchage, de lubrification et de compression. La valeur obtenue est aussi plus proche de 100% que celle observée dans les grains, ce qui peut être lié à une meilleure homogénéité après mélange final et broyage des comprimés analysés. Le milieu alcalin utilisé favorise la mise en solution du paracétamol et permet une mesure correcte de l'absorbance. La conformité de l'analyse HPLC renforce l'interprétation du dosage UV-Vis, car elle montre l'absence d'impuretés significatives pouvant gêner la mesure.
- **Recherche des substances apparentées par HPLC:**
  - **Recherche du 4-aminophénol:** Le 4-aminophénol n'a pas été détecté dans le produit fini, avec un résultat rapporté à 0.00%, inférieur à la limite fixée de 0.1%. Cette impureté peut provenir d'une dégradation du paracétamol, notamment en présence d'humidité ou lors d'une exposition prolongée à certaines conditions défavorables. Sa non-détection montre donc que les étapes utilisant l'eau, comme la granulation humide, ont été bien maîtrisées. Le séchage du granulé, le contrôle de l'humidité résiduelle et les conditions de stockage ont probablement limité l'hydrolyse du principe actif. Ce résultat est cohérent avec l'aspect blanc des comprimés, car une dégradation importante pourrait parfois être associée à une coloration. La conformité obtenue confirme ainsi la bonne stabilité chimique du paracétamol dans le lot étudié.
  - **Recherche du 4'-chloroacétanilide:** Le 4'-chloroacétanilide n'a pas été détecté, avec un résultat de 0.00 %, conforme à la limite très basse de 0.001 %. Cette substance apparentée est contrôlée car elle peut être liée à la qualité de la matière première active. Son absence à un niveau détectable indique que le paracétamol utilisé présente une bonne pureté et que le procédé n'a pas apporté de contamination mesurable par cette impureté. L'analyse HPLC est particulièrement adaptée à ce contrôle, car elle permet de séparer les composés et d'évaluer plus spécifiquement la pureté chimique du produit. Ce résultat complète l'identification par IRTF et le dosage UV-Vis. L'ensemble des données montre que le comprimé contient le bon principe actif, en quantité conforme, et sans substance apparentée préoccupante dans les conditions de l'essai.

- **Recherche des autres impuretés:** L'analyse des autres impuretés (impuretés non spécifiées) par HPLC a révélé un résultat de 0.00 %, attestant d'une conformité totale vis-à-vis de la norme rigoureuse de ≤0.25%. Ce résultat nul est particulièrement significatif, car il démontre l'absence de tout produit de dégradation secondaire ou de résidu de synthèse non identifié au-delà des marqueurs spécifiques déjà recherchés. Cette pureté chromatographique optimale confirme non seulement la haute qualité de la matière première utilisée, mais aussi l'innocuité chimique du procédé de fabrication ; aucune interaction indésirable entre le paracétamol et ses excipients n'a été détectée. En garantissant l'absence de substances apparentées étrangères, ce résultat renforce la sécurité du PARALGAN® 500 mg et valide la parfaite maîtrise de la stabilité du produit fini lors de sa mise en forme galénique.

- **Analyses microbiologiques:** L'évaluation microbiologique du PARALGAN® 500 mg démontre une excellente conformité avec les exigences pharmacopéiques. Concernant les essais de dénombrement, les valeurs nulles obtenues pour les germes aérobies (0 UFC/g) ainsi que pour les levures et moisissures (0 UFC/g) sont largement inférieures aux limites de tolérance strictes imposées (respectivement 10^3 et 10^2 UFC/g). Cette biocharge (bioburden) quasi inexistante témoigne de la haute qualité des matières premières utilisées, de l'efficacité du procédé de formulation des formes sèches, ainsi que du respect rigoureux des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) au sein de SAIDAL (maîtrise de l'environnement, nettoyage des équipements, hygiène du personnel). La recherche d'Escherichia coli offre également un point de discussion intéressant. L'apparition d'un trouble dans le bouillon non sélectif BCS après 24 heures d'incubation ne traduit pas nécessairement une forte contamination bactérienne. Pour une forme pharmaceutique solide, ce trouble peut résulter de la prolifération d'une flore saprophyte banale non pathogène, ou plus fréquemment, de la mise en suspension des excipients insolubles présents dans le comprimé. L'étape de sélection sur bouillon Mac Conkey à 44°C a permis de lever toute ambiguïté. La limpidité de ce milieu confirme l'incapacité des éléments présents dans le BCS à fermenter le lactose à haute température, ce qui signe l'absence formelle d'Escherichia coli, bactérie indicatrice d'une contamination fécale.

IV.3. Conclusion

Les résultats des analyses physico-chimiques et microbiologiques effectuées sur les grains, le produit semi-fini et le produit fini ont mis en évidence une conformité satisfaisante aux spécifications et aux normes pharmaceutiques en vigueur. L'ensemble des paramètres contrôlés, notamment l'aspect, le poids moyen, la friabilité, le délitement, la dissolution, l'identification et le dosage du principe actif ainsi que le contrôle microbiologique, ont respecté les critères d'acceptation établis, traduisant une bonne maîtrise du procédé de fabrication et une homogénéité du lot étudié (Lot n° 5641). Ainsi, ce lot peut être considéré comme conforme aux exigences de qualité requises et apte à être libéré pour sa mise sur le marché.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail s'inscrit dans le cadre du contrôle de qualité du médicament générique PARALGAN® 500 mg, réalisée au niveau de l'unité de Dar El Beida relevant du groupe SAIDAL. L'objectif principal de ce travail était de mettre en évidence le rôle fondamental du contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique, en tant qu'étape essentielle garantissant la conformité des médicaments génériques aux normes pharmaceutiques en vigueur, ainsi que leur efficacité et leur sécurité avant leur mise sur le marché.

Dans ce contexte, nous avons suivi les différentes étapes de fabrication des comprimés de PARALGAN® 500 mg, allant des grains, au produit semi-fini, jusqu'au produit fini. Un ensemble d'analyses physico-chimiques et microbiologiques a été réalisé afin d'évaluer la qualité du produit et de vérifier la maîtrise des paramètres tout au long du procédé de fabrication.

Les résultats obtenus ont montré que le lot étudié présente une conformité globale aux exigences de la pharmacopée. En effet, les caractéristiques physico-chimiques ont mis en évidence une bonne stabilité du produit, tandis que les analyses microbiologiques ont confirmé l'absence totale de contamination, traduisant le respect strict des conditions d'hygiène et des exigences de fabrication. Ces résultats témoignent d'un procédé de production bien maîtrisé et réalisé dans des conditions contrôlées, garantissant ainsi un produit sûr et efficace.

Par conséquent, il peut être conclu que le lot étudié est conforme aux normes de qualité en vigueur, et reflète l'engagement du groupe SAIDAL dans l'application rigoureuse des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) à toutes les étapes de production et de contrôle.

Enfin, cette étude souligne l'importance de poursuivre les efforts d'amélioration des systèmes de contrôle de qualité au sein de l'industrie pharmaceutique, afin de renforcer en permanence la fiabilité des processus et d'optimiser la qualité des produits pharmaceutiques.

Annexes

Annexes

Annexe 01 : Calculs nécessaires Pour les grains.

- Le titre du dosage du PA a été calculé en utilisant l'équation 01:

Avec :

- Ae = 0.5522
- PM = 594.48 mg/cp
- Pe = 178.344 mg

$$T = \frac{0.5522}{715} \times \frac{200}{178.344} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{594.48}{500} \times 10 \times 100$$

$$T = 102.97\%$$

Annexe 02 : Calculs nécessaires pour le produit semi-fini.

- Le taux de friabilité a été calculé en utilisant l'équation 02 :

$$T = \frac{P_1 - P_2}{P_1} \times 100$$

Avec :

- P_1 = 6.482 g
- P_2 = 6.461 g

$$T = \frac{6.482 - 6.461}{6.482} \times 100$$

$$T = 0.32\%$$

Annexe 03 : Calculs nécessaires pour le produit fini.

- Le taux de friabilité a été calculé en utilisant l'équation 02 :

Avec :

- P_1 = 6.473 g
- P_2 = 6.440 g

$$T = \frac{6.473 - 6.440}{6.473} \times 100$$

$$T = 0.51\%$$

- Le taux de dissolution (pour 6 unités) a été calculé en utilisant l'équation 03 :

Tableau: Taux de libération du paracétamol (6 cps).

CP	1	2	3	4	5	6
Ae	0.521	0.5161	0.5231	0.5326	0.5276	0.5373
T (%)	96.44	95.53	96.83	98.59	97.66	99.46

$$T_{moy} = \frac{96.44 + 95.53 + 96.83 + 98.59 + 97.66 + 99.46}{6}$$

$$T_{moy} = 97.42\%$$

- Le titre du dosage par UV a été calculé en utilisant l'équation 01 :

Avec :

- Ae = 0.537
- PM = 594.48 mg/cp
- Pe = 178.016 mg

$$T = \frac{0.537}{715} \times \frac{200}{178.016} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{594.48}{500} \times 10 \times 100$$

$$T = 100.32\%$$

- Le dénombrement de DGAT et DLMT a été calculé à partir de l'équation 04 :

Avec :

- N_1 = 0
- N_2 = 0

Aucune colonie n'a été dénombrée sur la boîte N°1 ni sur la boîte N°2 (Pour DGAT et pour DLMT)

Donc :

$N = 0$ UFC/g (Pour DGAT et pour DLMT)

Annexe 04 : Notice d'utilisation : PARALGAN®500 mg, comprimés sécables (en français).

PARALGAN® 500 mg

PARACETAMOL

FORME ET PRÉSENTATION :
Comprimés sécables (blancs) .Boîte de 20

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

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :
Antalgésique , antipyrétique .

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :
Posologie :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans).
Enfant :
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures, soit :
- de 27 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans) : 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour ;
- de 41 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour ;

Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans):
La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum .
Mode d'administration :
Voie orale .

CONTRE - INDICATIONS :
Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité au paracétamol .
- Insuffisance hépatocellulaire .
- Intolérance au gluten .

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:
Mise en garde:
- Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments .

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

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

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

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

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Grossesse: Ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse.
Allaitement: A dose thérapeutique, l'administration de ce médicament est possible .

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

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

Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés .
- Très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie .

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

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

Date de révision de la notice : Juin 2010
Médicament enregistré : 12/96/03B 005/003

CECI EST UN MÉDICAMENT

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

NE LAISSEZ JAMAIS LES MÉDICAMENTS A LA PORTÉE DES ENFANTS

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

Annexe 05 : Notice d'utilisation : PARALGAN®500 mg, comprimés sécables (en arabe).

بـرالـڤـان® 500 مغ

بـراسيـتامول

الشكال و التقديم :
قرص أبيض قابل للكسر : علبة ذات 20 قرص.

التركيب :
براسيتامول (ت.م.ع) ..... 500 مغ
سواغات :
نشاء الذرى، كاربوكسي ميثيل نشاء الصودا، بوفيدون، ستيارات المغنزيوم، تالك.

القسم الصيدلاني العلاجي :
مسكن للألم - مضاد للحمى.

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

المقادير و كيفية الإستعمال:
المقادير :
هذا الدواء مخصص للكبار و الأطفال إبتدءًا من27 كغ (أي إبتداءًا من 8 سنوات).

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

الكبار و الأطفال من فوق 50 كغ :
الجرعة اليومية : 1 قرص إلى 2 أقراص ذو 500 مغ في الجرعة، تجدد عند الحاجة بعد 4 ساعات على الأقل.

كيفية الإستعمال :
عن طريق الفم .

مضادات الإستعمال :
- حساسية للبراسيتامول .
- قصور كبدي .
- عدم تحمل الغلوتين .

في حالة الشك، من الضروري إستشارة الطبيب أو الصيدلاني.

تحذيرات و إحتياطات الإستعمال :
تحذيرات :
- لتفادي الفرط في جرعة البراسيتامول، يجب مراقبة غيابه في الأدوية الأخرى.

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

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

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

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

الحمل و الرضاعة :
الحمل :
يوصف هذا الدواء أثناء الحمل في الشروط العادية للإستعمال .

الرضاعة :
يمكن تناول الجرعة العلاجية أثناء الرضاعة بشكل عادي .

عموما ينصح إستشارة الطبيب أو الصيدلاني قبل إستعمال أي دواء أثناء فترة الحمل أو الرضاعة .

التأثيرات الغير مرغوب فيها :
- حالات نادرة للحساسية المفرطة مثل صدمة تأقية، ودمة كويك، طفح جلدي، حكة، إلتهاب الجلد، في هذه الحالة يجب إيقاف المعالجة بهذا الدواء و الأدوية المتشابهة .
- حالات إستثنائية يقع فيها إنخفاض نسبي للصفائح الدموية، و إنخفاض نسبي للكريات الدموية البيضاء و المعتدلة

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

الحفظ :
يحفظ في درجة حرارة لا تتجاوز25° م، بعيدًا عن الرطوبة.

دواء مسجل تحت رقم 12/96/03B 005/003

تارخ مراجعة الإستمارة : جوان 2010.

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

لا تتركوا الأدوية في متناول الأطفال

أنتجه المجمع الصناعي صيدال - مقر إنتاج دار البيضاء - الجزائر

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

Aïache J [et al.] Initiation à la connaissance du médicament [Livre] / éd. Msson Elsevier. - Paris : [s.n.], 2008.

Boukli-Hacene Nassim Le positionnement stratégique du médicament générique : Etude de cas: Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien [Rapport]. - Tlemcen : Université Abou-Bekr Belkaïd, 2011.

Code de la santé publique Article L5111-1 [En ligne] // Légifrance. - 2022. - https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2022-02-11.

Council of Europe Pharmacopée Européenne / éd. Santé EDQM - Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de. - Strasburg : [s.n.], 2022. - 11e éd .

Daas F et Bakir N Génie Industriel Procédé de Fabrication et Contrôle de Qualité du Médicament Générique PARALGAN 500 mg par HPLC [Rapport] : Mémoire de Master / Université M'hamed Bougara - Boumerdes. - 2022-2023.

Dangoumau J [et al.] Pharmacologie générale [Rapport] / Université Victor Segalen Bordeaux 2. - 2006.

Groupe industriel SAIDAL Notice D'utilisation : PARALGAN® 500 mg, Comprimés Sécables. - Alger : Site de production Dar el Beida, 2010.

Groupe SAIDAL Notice d'information [Rapport] / Groupe Saidal. - Alger : [s.n.], 1998.

Groupe SAIDAL Présentation de Groupe Saidal [En ligne] // Groupe Saidal. - 2024. - https://saidalgroup.dz/public/page/SAIDAL.

Le garrec S, Burnat P et Gentes P Le Paracétamol [Revue] // Lyon Pharmaceutique . - 1994. - 4 : Vol. 45.

Mouamine M Optimisation d'un des Composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique : le Paralgan [Rapport] : Mémoire de Master : Génie Pharmaceutique / Université Badji Mokhtar- Annaba. - 2018.

Organisation mondiale de la santé Medicines [En ligne] // Organisation mondiale de la Santé. - 2025. - https://www.who.int/health-topics/medicines#tab=tab_1.