

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**

**Université M'Hamed Bougara – Boumerdes**

**Faculté de science et de l'ingénieur**

**Département de Génie des procédés industriels**



**Mémoire de fin d'études**

**En vue d'obtention du diplôme de master en génie des procédés**

**Option : génie chimique**

**Présenté par : Taleb Souad**

**Thème**

***L'acheminement de fabrication et de contrôle d'un produit pharmaceutique***

***Vasoconstricteur décongestionnant, antihistaminique et antalgique***

**(RHUMAFED®)**

**Mémoire soutenu le : 24/09/2019**

**Devant les jurys composé de :**

Mr. Aksas Hammouche

MCA

UMBB président

Mme. Oslimani Nassira

MCA

UMBB Examinatrice

Mme Abad Saida

SAIDAL

Prmotrice

2018/2019

## **Remerciement**

*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné*

*La force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

*Au terme de ce travail, je tiens à remercier vivement ma promotrice **Abad Saïda**  
pour sa gentillesse, son aide, ses conseils, sa disponibilité et sa*

*Contribution à libération de ce travail*

*Mes sincères remerciements **Mme Mechouek Dalila** chef département et **Mme  
Kabeche Hakima** technicienne du Laboratoire de control qualité Pour leur  
gentillesse, leur aide et Générosité*

*Mes profonds remerciements pour les membres de jury qui me fait grand*

*Honneur d'accepter dévaluée ce travail en l'occurrence*

***Mr AKSSAS** qui a accepté de présider le jury de ce mémoire,*

***Mme Oslmani** Pour avoir acceptée d'examiner mon travail qu'elles*

*Puissent trouver dans ce projet le témoignage de mes sincères gratitudees et*

*De mon profond respect.*

*Je remercie également tous les enseignants de cette formation*

*Génie chimique, pour leur dévouement et leur assistance tout au long*

*De cette année*

*Afin de n'oublier personne, mes vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui*

*M'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire*



## *Dédicace*

*Au nom de Dieu je dédie ce projet a mes chers parents  
(Fatîha et Ferhat)*

*Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon  
attachement mon amour et mon affection, je vous offre ce  
modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense  
tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.*

*Puisse dieu vous garder et vous procurer santé et bonheur.*

*Je dédie aussi*

*Ma chère sœur : Djaouïda*

*Mes frères : Lotfi, Mahdi, Amine, Mohamed.*

*Mes belles-sœurs : Soumaya, Ryma.*

*Mon fiancé : Brahim*

*Au nom de l'amitié sincère : Rania, Soumia, Amina, Cylia, Safa  
Hanane, Imene, Sarah et Mounira.*



## Résumé

Le projet de fin d'étude consiste à suivre les différentes étapes de fabrication de RHUMAFED® , sous forme de comprimés, leurs principes actifs sont le Paracétamol, Pseudoéphédrine et Tripolidine, fabriqué par PHARMAL pour vérifier sa conformité aux normes de sécurité ainsi que le contrôle de qualité physique-chimique et microbiologique. La chromatographie en phase liquide à haute performance est la méthode analytique utilisée pour déterminer la teneur en matière active ainsi que les tests pharmacologiques.

Les résultats des tests effectués sur les matières premières et le produit final sont dans les normes recommandées cela nous permet de conclure que le produit fini RHUMAFED® est conforme.

**Mot clé :** RHUMAFED® , Paracétamol, Pseudoéphédrine, Tripolidine, le contrôle de qualité physique et chimique, contrôle microbiologique, Conforme.

## ملخص

ينكون مشروع نهاية الدراسة من متابعة مراحل التصنيع المختلفة لدواء رومافد<sup>(٢)</sup> ، في شكل أقراص، ومكوناته الفعالة هي الباراسيتامول، والسودوايفيدرين ، والتريبوليدين ، المصنع من قبل فرمال للتحقق من انه يلبي معايير السلامة. وكذلك مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية و الميكروبيولوجية. الكراماتوغرافيا السائلة عالية الاداء هي الطريقة التحليلية المستخدمة لتحديد محتوى العنصر النشط بالإضافة الى الاختبارات الدوائية.

اظهرت نتائج الاختبارات التي اجريت على المواد الخام والمنتج النهائي انها تتوافق مع المعايير الموصي بها.

**الكلمات المفتاحية:** رومافد ، الباراسيتامول ، السودوايفيدرين ، تريبوليدين ، مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية ، مراقبة الجودة الميكروبيولوجية ، المتوافقة .

## Summary

The end-of-study project consists in following the different stages of manufacture of RHUMAFED® , in the form of tablets; their active ingredients are Paracetamol, Pseudoephedrine and Tripolidine, manufactured by PHARMAL to check compliance with safety standards and control of physical-chemical and micro quality. High performance liquid chromatography is the analytical method used to determine the active ingredient content as well as for pharmacological tests.

The results of the tests carried out on the raw materials and the final product are in the recommended standards, which allows us to conclude that the RHUMAFED® finished product is compliant.

**Keyword:** RHUMAFED® , Paracetamol, Pseudoephedrine, Tripolidine, Physical and chemical quality control, Microbiological control, complies.

# Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale .....	1

## Chapitre I : Présentation de la boîte Pharmaceutique

I. Présentation de la boîte Pharmaceutique .....	2
I. 1. Le portefeuille du groupe SAIDAL .....	2
I.2. Unités de production et commerciale .....	2
I. 2.1. Unités de production .....	2
I. 2.2. Unités commerciales .....	2
I. 3. Participation .....	3
I. 3.1. Participation majoritaire .....	3
I. 3.2. Participations minoritaires .....	3
I. 4. Présentation de l'unité Dar el Beida .....	3
I. 4.1. Caractérisation de l'unité de Dar el Beida .....	4
I. 5. Spécialités de SAIDAL .....	4
I. 6. Infrastructure .....	5
I.7. Laboratoire contrôle de qualité .....	6
I. 7.1. Les supports documentaires dans le laboratoire .....	6
I. 7.2. Les équipements dans le laboratoire .....	6
I. 7.2.1. Équipements de contrôles physico-chimiques .....	6
I. 7.2.2. Équipements de contrôles microbiologique .....	6
I. 8. Engagement de SAIDAL .....	6
I. 9. Organigramme .....	7

## Chapitre II : Généralité sur les médicaments

II. Généralité sur les médicaments .....	8
II.1. Définition de médicament .....	8
II.2. Classification des médicaments.....	8
II.2.1. Origine.....	8
II.2.1.1. Naturelle .....	8
II.2.1.2. Chimique .....	8
II.2.1.3. Semi naturelle.....	8
II.2.2. Mode d'action.....	8
II.2.3. Similarité d'action .....	9
II.2.4. Effet pharmacologique .....	9
II.3. Fonction du médicament .....	9
II.3.1. Thérapeutique .....	9
II.3.1.1. Préventive.....	9
II.3.1.2. Curative .....	9
II.3.2. Diagnostique .....	9
II.4. Composition d'un médicament .....	9
II.4. 1. Principe actif.....	9
II.4. 2. Excipient.....	10
II.5. Type des médicaments .....	10
II.5. 1. Médicament princeps .....	10
II.5. 2. Médicament générique .....	10
II.5. 2.1. Type du générique .....	11

II.5.2.1.1. Générique intégraux (la copie-copie) .....	11
II. 5.2.1.2. Générique équivalents (médicaments similaires) .....	11
II.5.2.1.3. Générique plus (médicaments assimilables) .....	11
II.5.2.2. Intérêts d'un générique .....	11
II.6. la forme galénique des médicaments et leur mode d'administration .....	11
II.6. 1. Les formes médicamenteuses sèches (comprimés) .....	12
II.6.1.1. définition d'un comprimé .....	12
II.6.1.2. Avantage et inconvénients des formes sèches (comprimés) .....	12
II.7. Production d'un médicament.....	13
II.7.1. Fabrication d'un comprimé .....	14
II.7.1.1. La pesée .....	14
II.7.1.2. Le tamisage.....	14
II.7.1.3. La granulation.....	15
II.7.1.3.1. Granulation par voie sèche .....	15
II.7.1.3.2. Granulation par voie humide .....	15
II.7.1.4. Le calibrage .....	16
II.7.1.5. Le mélange .....	16
II.7.1.6 La compression .....	16
II.7.1.7. Le conditionnement .....	16
II.7.1.7.1. Le conditionnement primaire .....	16
II.7.1.7.2. Le conditionnement secondaire.....	17
II.8. Contrôle qualité de produit fini .....	17
II.9. Le devenir de médicament dans l'organisme .....	17

## Chapitre III : Aperçu sur RHUMAFED<sup>®</sup>

III. Aperçu sur RHUMAFED <sup>®</sup> .....	19
III.1. Présentation de Paracétamol DC 90 .....	19
III.1.1. Propriétés physico-chimique.....	19
III.1.2. Pharmacocinétique .....	19
III.1.2.1. Absorption .....	19
III.1.2.2. Distribution .....	20
III.1.2.3. Biotransformation .....	20
III.1.2.4. Élimination.....	20
III.2. Présentation de triprolidine .....	20
III.2.1. Propriétés physico-chimique.....	20
III.2.2. Pharmacocinétique .....	21
III .2.2.1. Absorption.....	21
III .2.2.2. Distribution .....	21
III .2.2.3. Biotransformation .....	21
III .2.2.4. Élimination.....	21
III .3. Présentation de pseudo.....	22
III .3. 1. Propriétés physico-chimique .....	22
III .3. 2. Pharmacocinétique .....	22
III .3. 2. 1. Absorption.....	22
III .3. 2. 2. Distribution .....	22
III .3. 2. 3. Biotransformation .....	23
III .3. 2. 4. Élimination .....	23
III .4. Présentation de RHUMAFED <sup>®</sup> .....	23
III .4. 1. Dénomination de RHUMAFED <sup>®</sup> .....	23
III .4. 2. Dosage.....	24
III .4. 3. Forme pharmaceutique .....	24

III .4. 4. Classe pharmaco-thérapeutique .....	24
III .4. 5. Composition de RHUMAFED® .....	24
III .4. 6. Indications thérapeutique .....	25
III .4. 7. Contre-indication .....	25
III .4. 8. Posologie et mode d'administration.....	25
III .4. 8.1. Mode d'administration.....	25
III .4. 8.2. Posologie.....	26
III .4.8.3. Conservation .....	26
III .4. 8.3.1. Durée de conservation.....	26
III .4. 8.3.2. Précautions particulières de conservation .....	26

## **Chapitre IV : Matériel et méthodes**

IV. Matériel et méthodes.....	27
IV.1. Contrôle analytique des matières premières .....	27
IV.1.1. Caractères organoleptiques .....	27
IV.1.1.1. Aspect .....	27
IV.1.1.2. Solubilité.....	27
IV.1.2. Identification par spectroscopie infrarouge .....	27
IV.1.3. Les essais .....	28
IV.1.3.1. Point de Fusion .....	28
IV.1.3.2. Perte à la dessiccation .....	28
IV.1.3.3. Pouvoir rotatoire spécifique.....	29
IV.1.3.4. Les cendres sulfuriques.....	29
IV.1.3.5. Calcinations.....	30
IV.1.3.5.1. Calcination de la Tripro .....	30
IV.1.3.5.2. Calcination du pseudo.....	30

IV.1.3.6. Aspect de solution S.....	30
IV.1.3.7. Acidité ou Alcalinité.....	30
IV.1.3.8. Teneur en eau.....	31
IV.1.4. Dosage.....	31
IV.1.4.1. Dosage de paracétamol .....	31
IV.1.4.2. Dosage de la pseudoéphédrine chlorhydrate.....	31
IV.1.4.3. Dosage du triprolidine chlorhydrate .....	32
IV.2. Procédée de fabrication du RHUMAFED® .....	32
IV.2.1. Equipment .....	32
IV.2.2. Pesé de matière première .....	33
IV.2.3. Préparation de granule (COLLETTE) .....	33
IV.2.3.1. Pré-mélange et tamisage .....	33
IV.2.3.2. Chargement de matière dans la cuve collette (phase interne) .....	33
IV.2.3.2.1. Mélange des poudres .....	33
IV.2.3.3. Lubrification et mélange final (phase externe) .....	34
IV.2.3.3.1. Pesé de granule .....	34
IV.3. Préparation des comprimé.....	34
IV.3.1. Compression .....	34
IV.3.2. Les contrôles physico-chimiques intermédiaire .....	34
IV.3.2.1. Les control IPC .....	34
IV.3.2.2. Les control analytique de produit semi fini (PSE) .....	34
IV.3.3. Conditionnements .....	35
IV.3.3.1. Conditionnement première .....	35
IV.3.3.1.1. Contrôle après conditionnement première .....	35
IV.3.3.2. Conditionnement secondaire .....	36
IV.3.3.2.1. Contrôle après conditionnement secondaire .....	36

IV.4. Contrôle analytique du produit fini.....	36
IV.4.1. Aspect .....	36
IV.4.2. Tests pharmaco-techniques .....	36
IV.4.2.1. Poids moyen et uniformité de masse .....	36
IV.4.2.2. Dureté .....	36
IV.4.2.3. Test de friabilité .....	37
IV.4.2.4. Test de désagrégation.....	37
IV.4.2.5. Test de dissolution .....	37
IV.4.2.5.1. Suitabilité du système .....	39
IV.4.2.5.2. Calcul .....	40
IV.4.3. Identification et dosage des principes actifs dans le produit fini.....	41
IV.4.3.1. Préparation de la phase mobile .....	41
IV.4.3.2. Préparation des solutions standards .....	41
IV.4.3.3. Solution essai .....	42
IV.4.3.4. Conditions chromatographiques .....	42
IV.4.3.5. Suitabilité du système .....	42
IV.4.3.6. Calcul .....	43
IV.5. Évaluation des produits de dégradation .....	44
IV.5.1. Recherche de 4-amino phénol.....	44
IV.5.1.1. Préparation de la phase mobile .....	44
IV.5.1.2. Préparation des solutions .....	44
IV.5.2. Autre produit de dégradation .....	45
IV.5.2.1. Préparation de la phase mobile .....	45
IV.5.2.2. Préparation des solutions .....	45

IV.6. Contrôle microbiologique .....	47
IV.6.1. Recherche des germes spécifiques et non spécifiques .....	47
IV.6.1.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT.....	47
IV.6.1.2. Dénombrement des levures et moisissures totales DMLT .....	47
IV.6.1.3. Recherche des Escherichia coli .....	48
IV.6.2. L'étude de stabilité .....	48

## **Chapitre IV : Résultats et discussion**

V. Résultats et discussion .....	49
V.1. Contrôle physico-chimique de matières premières .....	49
V.1.1. Caractère organoleptique .....	49
V.1.1.1. Caractère organoleptique Paracétamol .....	49
V.1.1.2. Caractère organoleptique Pseudoéphédrine.....	50
V.1.1.3. Caractère organoleptique de triprolidine .....	50
V.2. Solubilité.....	51
V.3. Identification par l'infrarouge .....	51
V.4. Essais et dosage.....	51
V.5. Résultat de contrôle ou cour de compression du RHUMAFED® .....	53
V.5.1. Résultat de contrôle du produit semi fini .....	54
V.5.2. Résultats de contrôle après conditionnement.....	56
V.5.2.1. Conditionnement primaire .....	56
V.5.2.1.1. Étanchéité du blister .....	56
V.5.2.2. Résultats de contrôle après conditionnement secondaire .....	57
V.6. Contrôle analytique du produit fini .....	58

V.6.1. Tests pharmaco-techniques .....	58
V.6.1.1. Aspect .....	58
V.6.1.2. Poids moyen et uniformité de masse .....	59
V.6.1.3. Résistance à la rupture des comprimés (Dureté) .....	60
V.6.1.4. Friabilité.....	60
V.6.1.5. Désagrégation .....	60
V.6.1.6. Dissolution .....	60
V.6.1.6.1. Suitabilité du système .....	60
V.6.1.6.2. Résultats du test de dissolution .....	61
V.6.2. Dosage et identification .....	61
V.6.2.1. Suitabilité du système .....	61
V.6.2.2. Identification .....	61
V.6.2.3. Dosage .....	64
V.6.3. Évaluation des produits de dégradation .....	65
V.6.3.1. Recherche de 4-aminophinol .....	65
V.6.3.2. Autre produit de dégradations.....	66
V.6.4. Résultats de contrôle microbiologique.....	67
Conclusion générale.....	70

Glossaire

Références bibliographiques

Annexes

## Liste des abréviations

### A

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**ALL** : et autre

**AUC** : Aire Sous la Courbe (Area Under Curve).

### B

**BP** : British pharmacopée.

**BPF** : Bonne Pratique de Fabrication.

**BPL** : Bonne Pratique de Laboratoire.

### C

°C : degré Celsius.

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince.

**Cps** : Comprimé.

### D

**DCI** : Dénomination Commune Internationale.

**DGAT** : dénombrement des germes aérobies totaux

**DMLT** : dénombrement des germes levures et moisissure totaux

### E

**E.COLI**: Escherichia coli

### H

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

### I

**IR** : Infra-rouge.

**IPC** : contrôle in procès

**I.U.P.A.C** : Union internationale de chimie pure et appliquée

**ISO** : Organisation Internationale de Normalisation (International Organization for Standardization).

## **K**

**Kp** : Kilopoids.

## **L**

**LNCPP** : laboratoire national de control du produit pharmaceutique.

## **M**

**Max** : Maximum.

**Mg** : milligramme.

**Min** : Minimum.

## **O**

**OMS** : Organisation Mondiale de la santé.

## **P**

**PARA** : Paracétamol.

**PH** : potentiel hydrogène

**PSEUDO** : Pseudoéphédrine.

**PVC** : poly vinyl chloride.

**PVDC**: poly vinylidene chloride.

## **R**

**®**: Registred.

**R<sub>f</sub>** : Rapport frontal.

**RSD** : Écart type Relative (Relative Standard Deviation).

## S

**SCR** : Substance Chimique de Référence.

**Std** : Standard.

## T

**TSA** : trypto-caseine soja

**TSB** : tryptone soja bouillon

**TSE** : tryptone sel- bouillon

**Tr** : Temps de rétention.

**TRIPRO**: Triprolidine.

**Trs**: tours.

## U

**UFC**: unité de colonies.

**USP**: United state pharmacopie.

**UV-Visible** : Ultraviolet-Visible.

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation du groupe SAIDAL .....	3
Figure 2 : les médicaments fabriqués par SAIDAL .....	5
Figure 3 : Schéma de processus de la production d'un médicament.....	14
Figure 4 : le devenir de médicament dans l'organisme .....	18
Figure 5 : Formule développée du paracétamol.....	19
Figure 6 : Formule développée du triprolidine .....	20
Figure 7 : Formule développée de la pseudoéphédrine .....	22
Figure 8 : Présentation de RHUMAFED <sup>®</sup> .....	24
Figure 9 : Bleu de méthylène et l'étuve type (FEERMOB).....	35
Figure 10 : 1,2 g de RHUMAFED <sup>®</sup> .....	46
Figure 11 : Chromatographie sur couche mince .....	46
Figure 12 : La cuve .....	47
Figure 13 : Aspect des granules de paracétamol.....	49
Figure 14 : Aspect de la poudre de pseudoéphédrine .....	50
Figure 15 : Aspect de la poudre de triprolidine .....	50
Figure 16 : blister de RHUMAFED <sup>®</sup> .....	57
Figure 17 : Chaîne de fabrication .....	58
Figure 18 : L'aspect de produit fini RHUMAFED <sup>®</sup> .....	58
Figure 19 : Dissoluteste .....	61
Figure 20 : Chromatogrammes des solutions standards de paracétamol et de triprolidine.....	62
Figure 21 : chromatogrammes des solutions essais de paracétamol et de triprolidine .....	62

Figure 22 : chromatogrammes de la solution standard de pseudoéphédrine .....	63
Figure 23 : chromatogrammes de la solution essai de pseudoéphédrine .....	63
Figure 24 : Résultats de la recherche de 4-aminophinol par CCM.....	66
Figure 25 : Résultats de la recherche autre produit de dégradation par CCM .....	67
Figure 26 : Résultats de contrôle microbiologique .....	68
Figure 27 : Les milieux .....	68

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types d'excipients et leurs rôles. ....	10
Tableau 2 : les formes galéniques le plus courantes. ....	12
Tableau 3 : Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation des comprimés. ....	13
Tableau 4 : Les compositions de produit générique RHUMAFED <sup>®</sup> .....	24
Tableau 5 : Les équipements de fabrication du RHUMAFED <sup>®</sup> .....	32
Tableau 6 : Conditions de conservation et intervalles .....	48
Tableau 7 : les résultats de la solubilité des trois principes actifs. ....	51
Tableau 8 : Résultats des différents tests effectués sur les matières premières des principes actifs ...	52
Tableau 9 : Les résultats d'analyse in process (IPC) .....	54
Tableau 10 : Poids moyen et uniformité de masse du produit semi fini RHUMAFED <sup>®</sup> .....	55
Tableau 11 : Les défauts critiques de blister .....	56
Tableau 12 : Résultats après conditionnement secondaire.....	57
Tableau 13 : poids moyen et uniformité de masse du produit fini RHUMAFED <sup>®</sup> .....	59
Tableau 14 : Résultat du test de friabilité du produit fini RHUMAFED <sup>®</sup> .....	60
Tableau 15 : Résultats du test de dissolution du produit fini RHUMAFED <sup>®</sup> .....	61
Tableau 16 : Résultats du dosage du produit fini RHUMAFED <sup>®</sup> .....	64
Tableau 17 : Résultats de contrôle microbiologique .....	67
Tableau 18 : Donnée de stabilité a long terme .....	68
Tableau 19 : Donne de stabilité accélérées .....	69

# **Introduction**

**Introduction générale**

Le secteur de la santé publique est un secteur particulièrement compliqué et délicat. Il se présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs. Le médicament constitue à ce titre le volet le plus appréciable. Chaque produit fabriqué dans l'industrie doit subir différentes analyses durant les étapes de fabrication.

Selon les données du consumer market outlook de Statista, le chiffre d'affaires généré par les ventes de médicaments sans ordonnance devrait atteindre 3.6 milliards d'euros en 2017. Les américains sont les champions de l'automédication au niveau mondial avec un chiffre d'affaires par personne de 60.50 euros, dont la plus grande partie est générée par la vente de médicaments contre le rhume.

Le rhume est une infection virale, hautement contagieuse et responsable d'épidémies et de pandémies graves. L'épidémie de rhume saisonnière touche dans le monde 600 millions de personnes par an, causant environ 3 à 5 millions de cas de maladies graves et en tue 250.000 à 500.000 personnes [1].

Les médicaments anti-rhume l'un des moyens les plus efficaces pour soulager les symptômes provoqués par le rhume. Parmi ces médicaments, on peut citer ; RHUMAFED<sup>®</sup> fabriqué par le laboratoire PHARMAL et qui est le plus utilisé dans le traitement au cours de rhume chez l'adulte en Algérie. Sa fabrication et sa commercialisation doivent rependre à des normes exigées par la pharmacopée afin d'atteindre la qualité, sécurité et l'efficacité adéquats à son emploi.

Pour cela, on fait appel aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et d'assurance qualité qui garantissent que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente (efficacité, fiabilité et sécurité), selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Notre produit anti-rhume mérite-il cette autorisation de mise sur le marché ?

Obéit-il aux normes de la pharmacopée Française (pharmacopée européenne <<9<sup>ème</sup> Edition >>) ?

Vu l'importance de ce médicament, nous avons entrepris cette étude pour vérifier les différents stades de sa fabrication, les paramètres physico-chimiques et pharmaco-technique pour déterminer sa conformité avec les normes en vigueur.

# **Chapitre I**

## **Présentation de la boîte Pharmaceutique**

## **I. Présentation de la boîte Pharmaceutique**

Groupe pharmaceutique SAIDAL généraliste algérien qui a été créé en 1982, doté d'un capital social de 2 500 MDA. Le groupe a pour mission principale le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Le capital social de l'est contrôlé par l'état algérien (80%). Les (20%) de flottant restant détenus par des privés algériens (16 %) et par des institutionnels algériens (4 %). Il a réalisé un chiffre d'affaires de 10 223 MDA en 2016 et emploie un effectif de 3 061 agents.

### **I.1. Le portefeuille du groupe SAIDAL**

- ✓ de 8 unités de production.
- ✓ de 3 unités commerciales.
- ✓ d'une filiale à 100 %.
- ✓ de 9 participations dont une seule majoritaire.

### **I.2. Unités de production et commerciales**

#### **I.2.1. Unités de production**

Médéa ; El Harrach ; Gué de Constantine ; Cherchell ; Dar El Beida ; Constantine ; Annaba ; Zmirli

#### **I.2.2. Unités commerciales**

- ✓ Unité Commerciale Centre : Alger.
- ✓ Unité Commerciale Est : Batna.
- ✓ Unité commerciale Ouest : Oran.
- ✓ Centre de recherche & Développement.



**Figure 1 :** Représentation du groupe SAIDAL

### **I.3. Participation**

#### **I.3.1. Participation majoritaire**

- ✓ SOMEDIAL 59%

#### **I.3.2. Participations minoritaires**

- ✓ SAIDAL North Africa Manufacturing
- ✓ TAPHCO (SAIDAL)
- ✓ PFIZER SAIDAL MANUFACTURING
- ✓ SAIDAL
- ✓ JORAS PHARMACEUTICAL (SAIDAL BIOTIC)
- ✓ ACDIMA (SAIDAL)
- ✓ NOVER (SAIDAL)
- ✓ ALGERIE CLEARING SAIDAL

### **I.4. Présentation de l'unité Dar el Beida**

Mon choix s'est porté sur un secteur particulier notamment pharmaceutique qui est chargé de la production, le conditionnement et la commercialisation des spécialités pharmaceutiques pour le traitement des maladies L'unité de Dar el Beida est considérée comme l'unité la plus ancienne des unités de Pharma. Cette unité existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant

sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA ce qui a donné lieu aux transformations suivantes :

- ✓ Agrandissement de l'unité de 3600m<sup>2</sup> à 6600 m<sup>2</sup>.
- ✓ La mise au point des produits pharmaceutiques algériens.
- ✓ Extension du magasin de stockage.
- ✓ Modernisation des chaînes et des ateliers.

#### **I.4.1. Caractérisation de l'unité de Dar el Beida**

- ✓ Une longue période d'expérience dans le domaine de la production pharmaceutique (depuis 1958).
- ✓ Une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an).
- ✓ Un savoir-faire élevé dans le domaine de la production, contrôle et analyse.
- ✓ Une surface de stockage de 6.600 m<sup>2</sup> (4.600 palettes).

#### **I.5. Spécialités de SAIDAL**

L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques :

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



**Figure 2 :** Les médicaments fabriqués par SAIDAL

### I.6. Infrastructure

L'usine se compose de :

- ✓ Magasin central.
- ✓ Station de traitement des eaux.
- ✓ Salle à chaudière, souté et bêche a eaux.
- ✓ Local pour groupe électrogène.
- ✓ Blocs administratifs.
- ✓ Deux postes de garde
- ✓ Cantine et vestiaires.

La production est constituée de :

- ✓ Un atelier des sirops avec une capacité de production de 40.000 U.V/ jour.
- ✓ Un atelier des secs avec une capacité de production de :
- ✓ Gélules : 50.000 UV/ jour
- ✓ Comprimés : 74.000 UV/ jour
- ✓ Un atelier des pâteux avec une capacité de production de :
- ✓ Dentifrice : 50.000UV/ jour
- ✓ Autre : 22.500 UV/ jour

L'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique.

### **I.7. Laboratoire contrôle de qualité**

Laboratoire SAIDAL responsabilité d'un pharmacien directeur technique, a été agréé par le LNCPP.

Contient deux départements :

- ✓ Département physico-chimique.
- ✓ Département de microbiologique.

#### **I.7.1. les supports documentaires dans le laboratoire**

Pharmacopées internationales : USP38 – BP - pharmacopée européenne et all.

#### **I.7.2. Les équipements dans le laboratoire**

Des équipements de contrôle très performant ont été acquis afin de répondre aux pharmacopées les plus récentes et les plus exigeantes.

##### **I.7.2.1 équipements de contrôles physico-chimiques**

- ✓ Spectrophotomètre IR (infrarouge) ; Spectrophotomètre UV (ultraviolet-visible), HPLC (chromatographie liquide à haute performance) ; Appareils pour tous les tests de la pharmacotechnique.

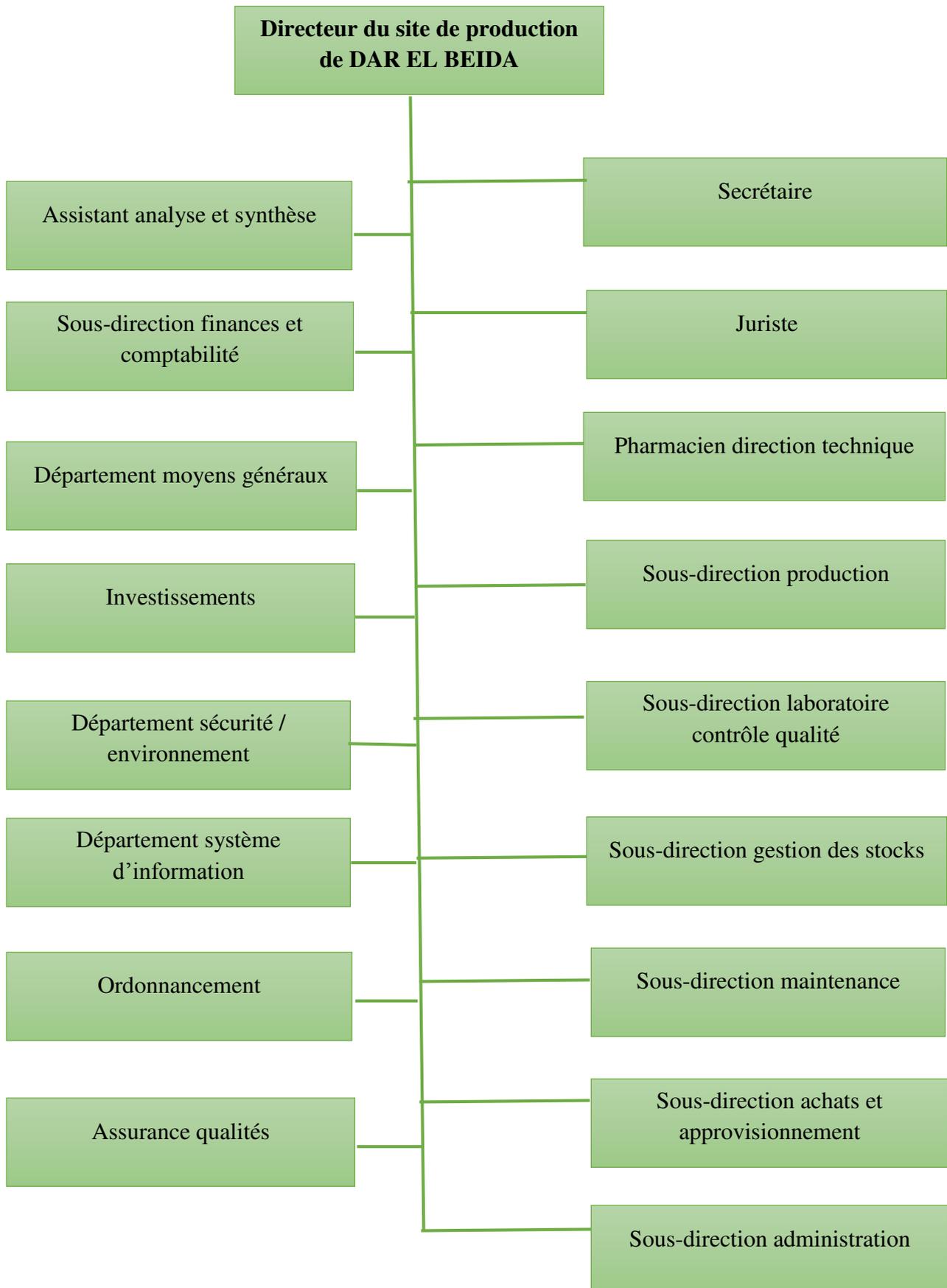
##### **I. 7.2.2.Équipements de contrôles microbiologiques :**

- poste de sécurité microbiologique (PSM), incubateurs de différentes températures, autoclave, Appareils pour tous les tests de contrôle.

### **I.8. Engagement de SAIDAL**

La hausse de la production et du chiffre d'affaire ont permis à SAIDAL d'enregistrer un bénéfice brut de 1,54 milliard DA au 1er juin 2016 contre 1,05 milliard DA un an plus tôt, soit une hausse de 46,1%. ALL. Donc Le groupe pharmaceutique SAIDAL a enregistré une nette hausse de sa production et de son bénéfice durant le premier semestre 2016, indique le rapport du conseil d'administration de cette société.

I.9. Organigramme



# **Chapitre II**

## **Généralité sur les médicaments**

**II. Généralité sur les médicaments****II.1. Définition de médicament**

Le médicament est défini par l'article L5111-1 du code de la sante public de la façon suivant :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possèdent des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administre à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organique » [2].

**II.2. Classification des médicaments**

Les médicaments sont classes selon leur :

**II.2.1. Origine****II.2.1.1. Naturelle**

- ✓ Minérale tel que (Na Cl, iode)
- ✓ Végétale
- ✓ Animale (insuline)

**II.2.1.2. Chimique**

Synthèse chimique Un médicament agit soit :

- ✓ En se liant sur un récepteur membranaire (médicament hydrophile.)
- ✓ soit, il travers la membrane cellulaire et se lie à un récepteur nucléaire (médicament lipophile) [3].

**II.2.1.3. Semi naturelle**

Médicament d'origine naturelle substitue par voie chimique [3].

**II.2.2 Mode d'action**

Les médicaments se fixent à leurs récepteurs cibles, et déclenchent une réponse à l'intérieur de la cellule engendrant soit l'activation (la stimulation), soit l'arrêt (l'inhibition) d'un effet.

**II.2.3. Similarité d'action**

Des médicaments de différents groupes chimiques peuvent avoir un même effet, exemple : les, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgique et antipyrétique [3].

**II.2.4. Effet pharmacologique**

Un médicament peut être un antalgique, antiseptique, antibiotique...etc. [3].

**II.3. Fonction du médicament**

Le médicament peut exercer des fonctions fort diverses :

**II.3.1. Thérapeutique**

C'est la plus habituelle, elle peut être :

**II.3.1 .1. Préventive**

- ✓ Individuelle (vaccination, prévention individuelle).
- ✓ Collective.

**II.3.1 .2. Curative**

- ✓ Etiologique : le médicament s'attaque à la cause de la maladie
- ✓ Substitutive : il apporte l'élément manquant à l'organisme
- ✓ Symptomatique : il s'attaque seulement aux manifestations de la maladie, sans pouvoir en traiter locaux [2].

**II.3.2 Diagnostique**

Il peut s'agir d'opacifiants, de traceur, d'agent pharmacodynamique, utilisé pour réaliser des explorations fonctionnelles [2].

**II.4. Composition d'un médicament****II.4. 1. Principe actif**

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologique. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs [4].

Terme équivalent : substance active

## II.4. 2. Excipient

Est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament, joue un rôle désintégrant, liant, lubrifiant, diluant, ou améliorant.

**Tableau 1 :** Les différents types d'excipients et leurs rôles.

Excipient	Rôle
Diluant	Remplissage du comprimé, lorsque la quantité du PA est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.
Liant	Liaison des particules qui ne peuvent pas être bien liés sous l'action de la pression et réduire la force de compression.
Lubrifiant	Pouvoir glissant : amélioration de la fluidité du grain. Pouvoir anti-adhérent : diminution de l'adhérence des grains. Pouvoir antifriction : réduction des frictions entre les particules.
Délimitant	Accélérer la désintégration des comprimés.
Mouillant	Compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants.

## II.5. Type des médicaments

### II.5. 1. Médicament princeps

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation. Il est donc le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif [19].

### II.5. 2. Médicament générique

L'article L.601.6 du code de la santé publique française, définit la spécialité générique de référence comme : « celle qui a la même composition, qualitative et quantitative en principe actif, la même forme

Pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées à la spécialité de référence. Un groupe générique est donc réalisé en fonction d'un médicament de référence qui a été élaboré il y a plusieurs années » [4].

### **II.5. 2.1. Type des génériques (19)**

#### **II.5. 2.1. 1. Génériques intégraux (la copie-copie)**

C'est la copie conforme du médicament original (même substance active, même quantité, même forme galénique, même excipients) souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.

#### **II.5. 2.1. 2. Génériques équivalents (médicaments similaires)**

L'excipient change mais ni la substance active, ni sa quantité, ni la forme galénique, ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

#### **II.5. 2.1. 3. Génériques plus (médicaments assimilables)**

Des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (exemple : comprimé au lieu de gélule), la forme chimique de la substance active (exemple : sel au lieu de base).

Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

### **II.5. 2.2. Intérêts d'un générique**

L'intérêt des médicaments générique réside en une baisse des prix par rapport à son princeps. Cette diminution est liée d'une part, au fait qu'il soit dispensé d'études pharmaco-toxico-cliniques par rapport à la spécialité, ce qui permet de diminuer son coût. D'autre part, la concurrence entre les génériques permet aussi de diminuer le prix. Ces prix plus bas pourraient donc être une solution pour améliorer l'accès aux traitements des populations démunies.

## **II.6. La forme galénique des médicaments et leur mode d'administration**

La pharmacie galénique est la science de conserver et de présenter les médicaments, de la manière la plus adaptée à leur mode d'administration, avec la garantie d'un dosage précis pour une utilisation simple [16].

Tableau 2 : les formes galéniques le plus courantes.

La forme galénique	Voies mode d'administration	Forme des médicaments
Sèches	Orale	Comprimés, gélules, pellets, sachet
Liquides	Ophtalmique	Solutions aqueuses
	ORL	Solution aqueuse pulvérisées ou non
	Parentérale	Solutions aqueuses
La forme semi solide	Rectale	Suppositoires
	Vaginale	Ovules
	Percutanée	Pommades et solutions

### II.6. 1. Les formes médicamenteuses sèches (comprimés)

Mon projet sera basé sur l'étude des formes sèches qui dominent le marché du médicament.

Environ 80% des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide [17].

#### II.6. 1.1. Définition d'un comprimé

Selon la pharmacopée européenne « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié » [18].

#### II.6.1.2. Avantages et inconvénients des formes sèches (comprimés)

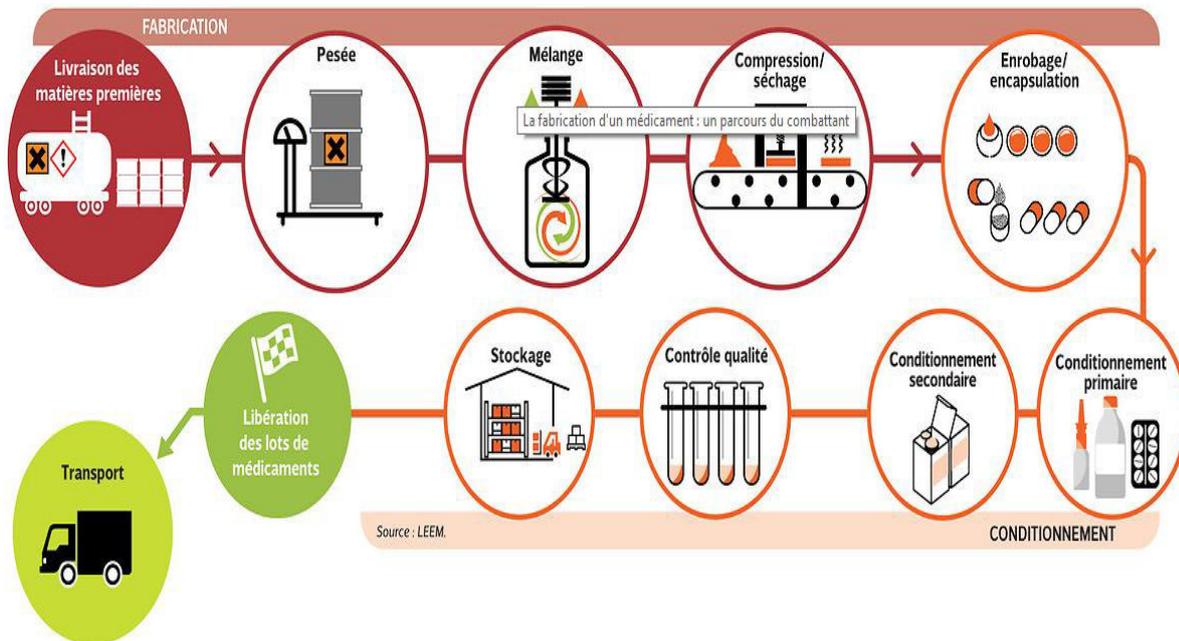
Le tableau suivant résume les avantages et inconvénients de la fabrication et de l'utilisation des formes sèches (comprimés) [4].

**Tableau 3 :** Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation des comprimés.

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	<p>Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.</p> <p>Fabrication industrielle plus facile par rapport à certains types de comprimé.</p> <p>Masquage de gout désagréable de matières premières grâce à l'enrobage.</p>	<p>La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le Cp risque de ne pas se déliter dans le tube digestif</p>
Utilisation	<p>Emploi facile : les Cp sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.</p> <p>Dosage précis par unité de prise.</p> <p>Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation</p>	<p>Dosage fixe ne pouvant pas être modifié à la cour du temps.</p>

### II.7. Production d'un médicament

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationale, européennes et internationales très stricte, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité [5].



**Figure 3 :** Schéma de processus de la production d'un médicament

Mise sur le Marché (AMM). Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les Conditions de fabrication à tous les stades [6].

### II.7.1. Fabrication d'un comprimé

#### II.7.1.1 La pesée

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

Elle vise à obtenir la précision et la traçabilité des opérations. L'opération de pesée est généralement isolée afin de limiter tous les risques de contamination et d'erreur, tous les flux de produits, d'air, de personnels, matériels et documents sont maîtrisés pour éviter les risques [7] ; [8].

#### II.7.1.2. Le Tamisage

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50  $\mu\text{m}$ . Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée [9].

Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage sont les suivants :

- ✓ Aux tamis.
- ✓ Au produit : forme et taille des particules, électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre,
- ✓ Aux conditions opératoires : hygrométrie et température, conditions de vibrations, durée de l'analyse, masse de l'échantillon [11].

### **II.7.1.3. La granulation**

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de principe actif et l'excipient), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granules ou grains qui sont destinés à la fabrication des comprimés. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractéristiques suivantes : une densité plus élevée, un meilleur écoulement, une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution), une compression facile (obtention de comprimés de poids uniformes et de résistance mécanique correcte). La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

#### **II.7.1.3.1. Granulation par voie sèche**

Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA thermolabiles et hydrolysables. Ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros comprimés grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyées et les grains obtenus, calibrés par tamisage ; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée [6]. [10].

#### **II.7.1.3.2. Granulation par voie humide**

Utilisé lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

- ✓ Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau

Par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).

- ✓ Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granules humides.
- ✓ Séchage qui consiste à sécher les granules humides dans des étuves ou des séchoirs.
- ✓ Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granules secs et de taille hétérogène, des granules secs et de taille homogène [6]. [10].

#### **II.7.1.4. Le calibrage**

Consiste à réduire la taille des particules du grain obtenu. Il permet d'augmenter la surface spécifique et la vitesse de dissolution du principe actif, améliorant la biodisponibilité. Les propriétés d'écoulement sont aussi améliorées permettant un meilleur remplissage des matrices lors de la compression. Le grain obtenu doit donc être forme de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre à compression se fasse aussi régulièrement que possible ; [7]. [8].

#### **II.7.1.5. Le mélange**

Le mélange est une étape fondamentale dans la préparation d'une poudre composée de plusieurs constituants. Les variables influençant l'opération de mélange sont liées aux solides (poudre), aux matériels utilisés et aux conditions opératoires.

Cette opération permet d'obtenir des mélanges homogènes. Les appareils utilisés sont de divers types, chacun d'eux assurant un confinement et une maîtrise variables des risques mécaniques et des poussières en suspension dans l'air. Le personnel peut être exposé à des substances médicamenteuses, à des excipients ou à des mélanges lors du chargement et du déchargement des appareils. Les systèmes de ventilation par aspiration localisée réduisent les émissions fugitives de particules au cours des opérations [12]. [13].

#### **II.7.1.6. La compression**

La compression consiste à obtenir un comprimé soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression direct)

#### **II.7.1.7. Le conditionnement**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement. En effet, la spécialité pharmaceutique est décrite à l'article L601 du code

de la sante publique comme «un médicament prépare à l'avance, présente sous un conditionnement particulier et caractérise par une dénomination spéciale... » [14].

### **Les différents types de conditionnement**

#### **II.7.1.7.1.Le conditionnement primaire**

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, ou le produit semi- ouvre est place dans son

Enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur. Les formes galéniques sèches du type comprimé ou gélules sont conditionnées en blisters, ce sont des emballages Compose d'aluminium IPVC (polychlorure de vinyle) le plus fréquemment, qui sont thermoformes (PVC) et thermosondes sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin [14].

#### **II.7.1.7.2. Le conditionnement secondaire**

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing [15].

### **II.8. Contrôle qualité de produit fini**

La qualité de produit pharmaceutique est de la plus haute importance du point de vue de la

Santé publique (Organisation Mondiale de la Santé, 1995). Lorsqu'un médicament est fabriquée, il est réglementairement obligatoire d'en établir la qualité. Le contrôle de la qualité (physicochimique et microbiologique) d'un comprimé indique que les caractéristiques du produit sont adéquates aux spécifications, il est le premier indicateur de son altération. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication (BPF) [voir annexe] et est régi par les différentes pharmacopées internationales.

À l'issue de la réalisation de certaines étapes de la fabrication industrielle, des tests de contrôle de qualité sont réalisés. Ces tests sont obligatoires et sont réalisés dans les laboratoires répondant aux Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) [voir annexe]. Le contrôle de la qualité de ces produits comporte des analyses physico-chimiques et microbiologiques. Elles permettent de vérifier que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis sont conformes aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [voir annexe].

II.9. Le devenir de médicament dans l'organisme

Une fois le comprimé avalé par le patient, plusieurs étapes sont nécessaires avant de pouvoir obtenir l'effet thérapeutique désiré. Ce sont 4 phases du cheminement de médicament dans l'organisme. Il s'agit de l'absorption de la dose administrée, de la distribution, du métabolisme et enfin de l'élimination [18].

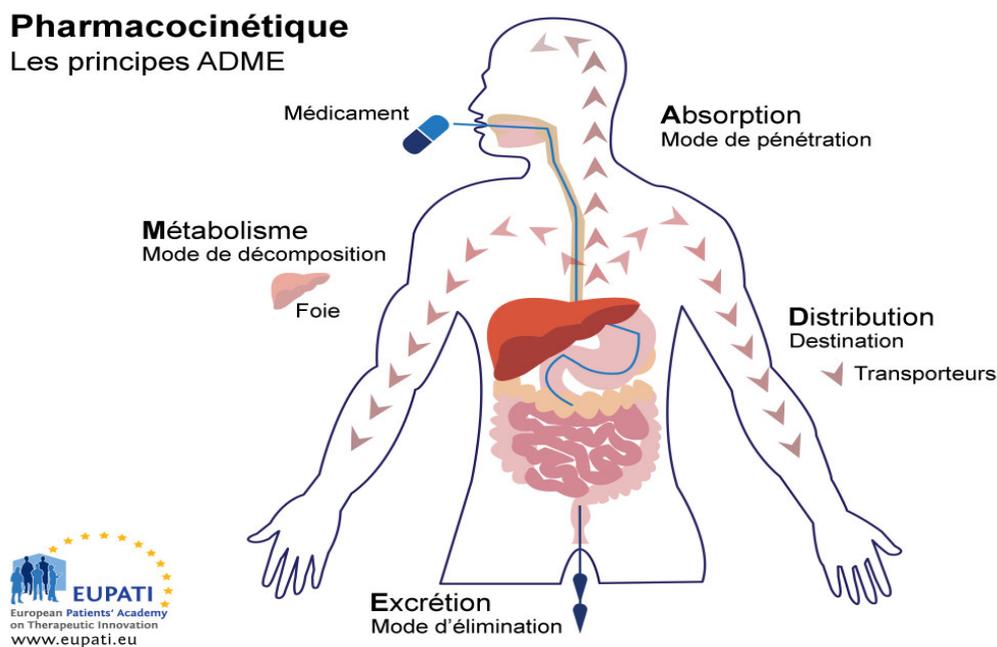


Figure 4 : Le devenir de médicament dans l'organisme

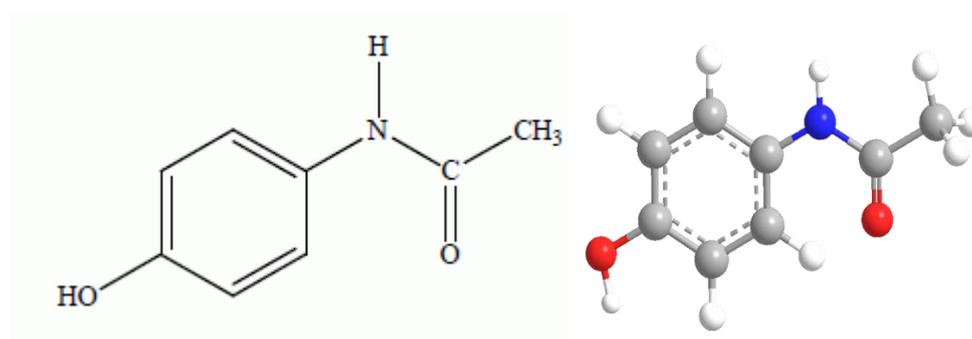
# **Chapitre III**

**Aperçu sur RHUMAFED®**

### III. Aperçu sur RHUMAFED® (DCI PARACETAMOL, PSEUDOEPHADRINE, TRIPROLIDINE)

#### III.1. Présentation de Paracétamol DC 90

Le paracétamol, appelé aussi acétaminophène, possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques, et une bonne tolérance chez une personne en bonne santé. Il possède également une propriété antipyrétique, dont l'efficacité est comparable à celle de l'aspirine ou des AINS. Il permet de diminuer l'intensité de la douleur à un niveau supportable, pour améliorer la qualité de vie du patient et réduire les répercussions psychologiques de la douleur. Au vu du taux très faible d'effets secondaires le paracétamol est le traitement de première intention pour le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée [20].



- **Masse molaire** : 151.1626 g/mol
- **Formule brute** : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

**Figure 5** : Formule développée du paracétamol

#### III.1.1. Propriétés physico-chimique

Paracétamol est une poudre blanche pratiquement inodore. Il est très soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'acétone, éthanol, méthanol, diméthylformamide, dichlorure d'éthylène et l'acétate d'éthyle. Son point de fusion est 169-171°C.

#### III.1.2. Pharmacocinétique

##### III.1.2.1. Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à 30 minutes après ingestion [21].

### III.1.2.2. Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible [21].

### III.1.2.3. Biotransformation

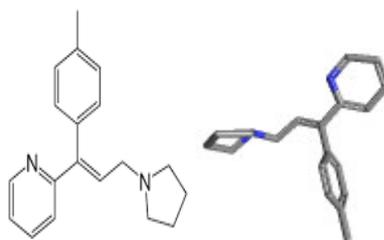
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau de foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques [21].

### III.1.2.4. Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein [21].

## III .2. Présentation de triprolidine

La triprolidine est un médicament en vente libre ayant des propriétés antihistaminiques et anticholinergiques. Elle est utilisée pour combattre les symptômes dus aux allergies et est parfois associée à d'autres médicaments pour combattre le rhume ou les états grippaux. Son principal effet secondaire est la somnolence.



- Masse molaire : 332.87g/mol
- Formule brute :  $C_{19}H_{22}N_2.HCl.H_2O$

Figure 6 : Formule développée du triprolidine

### III.2.1. Propriétés physico-chimique

Il a un aspect sous forme de poudre cristalline blanche, ayant une légère odeur désagréable. Il est soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme, insoluble dans l'éther. Son point de fusion est 115 °C.

### III .2.2. Pharmacocinétique

#### III .2.2.1. Absorption

La triprolidine à 0,04 mg/kg semble être bien absorbée, avec un niveau non détectable dans le sérum après 12 heures.

Des données montrent que l'absorption de la 4<sup>e</sup> dose de 2,5 mg dans une étude multi-dose a été plus lente que les 3 doses précédentes. Cela semble être dû à un effet circadien sur l'absorption. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale à des doses comprises entre 0,04 mg/kg et 5 mg est compris entre 1 et 2 heures avec une concentration plasmatique moyenne allant de 3 à 17,4 mg/mL.

60 mg de pseudoéphédrine et 2,5 mg de triprolidine pris ensemble ont des valeurs pharmacocinétiques semblables à celles de chaque produit pris comme un produit unique [22].

#### III .2.2.2. Distribution

Une administration orale de 3,75 mg de triprolidine peut être détectée dans le plasma dans les 30 minutes. Environ 90 % de médicament est lié dans le plasma. Le volume de distribution de 2,5 mg à 5 mg est de 5,5 à 8,7 L/kg [22].

#### III .2.2.3. Biotransformation

La triprolidine a une biodisponibilité orale variable, probablement en raison du fort effet de premier passage hépatique. Aucune autre information sur le métabolisme, les voies ou les métabolites de la triprolidine n'est mentionnée dans la littérature. La demi-vie moyenne lors de la prise des doses de 0,04 mg/kg à 5 mg est de l'ordre de 2 à 5 heures. Cependant, les résultats individuels varient considérablement pour la demi-vie et les concentrations plasmatiques maximales, ce qui pourrait être attribué à des facteurs génétiques et environnementaux qui influent sur le métabolisme des médicaments chez l'homme [22].

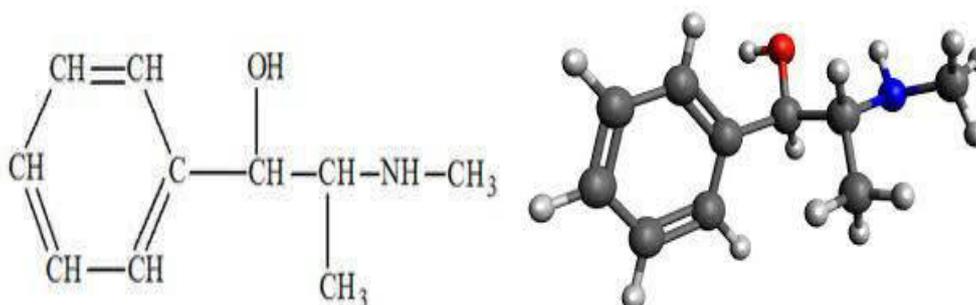
#### III .2.2.4. Élimination

La clairance corporelle totale moyenne observée se situe entre 16 et 30 ml/min/kg avec des doses orales

de 0,04 mg/kg à 5 mg. L'excrétion urinaire moyenne de triprolidine inchangée sur 24 heures était d'environ 1,3 % de la dose de 0,04 mg/kg administrée. La triprolidine 3,75 mg a un PKa d'environ 6,5, qui a été considérablement réduit en présence d'une base forte, et la récupération des données indique que l'augmentation du pH plasmatique au-dessus de la marge physiologique n'est pas nécessaire pour une bonne récupération [22].

### III .3. Présentation de pseudo

La pseudoéphédrine est une amine sympathomimétique fréquemment utilisée comme décongestionnant. Ses sels, chlorhydrate et sulfate sont utilisés dans nombre de médicaments sans ordonnance. Ils sont utilisés seuls ou en association avec un antihistaminique et un antipyrétique (paracétamol ou ibuprofène).



- **Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO.HCL**
- **Masse molaire : 201.7g/mol**

**Figure 7 :** Formule développée de la pseudoéphédrine.

#### III .3. 1. Propriétés physico-chimique

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau et éthanol 96% et assez soluble dans chlorure de méthylène. Son point de fusion environ 184°C.

#### III .3. 2. Pharmacocinétique

##### III .3. 2. 1. Absorption

La pseudoéphédrine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité orale de la pseudoéphédrine est élevée, telle que déterminée par les collectes d'urine, de plus de 96 % des doses administrées. Lorsque la pseudoéphédrine est prise après un repas riche en graisses, le taux d'absorption est diminué, ce qui entraîne une heure de retard dans l'atteinte des concentrations maximales [22].

##### III .3. 2. 2. Distribution

Le volume apparent de distribution de la pseudoéphédrine est de 2,3 à 3,3 L/kg. Jusqu'à 0,7 % d'une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine peut être distribué dans le lait maternel sur 24 heures. Les concentrations de pseudoéphédrine dans le lait maternel sont 2 à 3 fois plus élevées que celles dans le plasma. Ce profil de concentration du médicament lait/plasma suggère une faible liaison aux protéines, bien qu'aucune donnée chez l'homme relative à la liaison aux protéines plasmatiques ne soit disponible. Les données d'une étude sur des mères allaitantes qui prennent 60 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures suggèrent que 2,2 à 6,7 % de la dose quotidienne maximale (240 mg) peut être disponible pour l'enfant d'une mère allaitante.

Le volume apparent de distribution de la pseudoéphédrine dans des études pharmacocinétiques incluant des enfants âgés de 4 à 12 ans varie de 2,4 à 3,3 L/kg et est similaire à la fourchette indiquée chez les adultes [22].

### III .3. 2. 3. Biotransformation

Chez les adultes, seule une fraction mineure de la pseudoéphédrine est métabolisée dans le foie. Environ 1 % à 6,2 % d'une dose subit une N-déméthylation en métabolite, la norpseudoéphédrine, qui est excrétée dans l'urine [22].

### III .3. 2. 4. Élimination

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (43 à 96 %) dans les 24 heures.

Sa demi-vie d'élimination chez l'adulte est de 5,5 à 7 heures. Elle est dépendante du pH urinaire.

L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire avec, pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

La clairance orale de la pseudoéphédrine est d'environ 7,3 à 7,6 ml/min/kg [22].

### III .4. Présentation de RHUMAFED®

Ce médicament associe de la triprolidine, un antihistaminique ayant un effet asséchant sur les sécrétions nasales, de la pseudoéphédrine, un vasoconstricteur décongestionnant et du paracétamol, qui a une action antipyrétique et antalgique.

Il est utilisé pour soulager les symptômes du rhume nez bouché, écoulement nasal, maux de tête et/ou fièvre.

**III .4. 1. Dénomination de RHUMAFED®**

- ✓ RHUMAFED® (Paracétamol DC 90, triprolidine, pseudoéphédrine) : boîte de 20 comprimés.

**III .4. 2. Dosage**

- ✓ 2,5mg/50 mg /300m

**III .4. 3. Forme pharmaceutique**

- ✓ Comprime sécable, de couleur blanche avec barre de cassure des deux cotes.

**III .4. 4. Classe pharmaco-thérapeutique**

- ✓ Rhinologie : Anticoryza par voie générale

**III .4. 4. 1. Classe pharmaco-thérapeutique**

- ✓ Anti-rhume



**Figure 8 : Présentation de RHUMAFED®**

**III .4. 5. Composition de RHUMAFED®**

**Tableau 4** : Les compositions de produit générique RHUMAFED®

Compositions	Fonctionnalité
Paracétamol 90DC	Principe actif
Tripolidine	Principe actif
Pseudoéphédrine	Principe actif

Cellulose microcristalline (avicel PH 101)	Diluant
Silice colloïdale anhydre (aerosil 200)	agent épaississant (agit sur la viscosité).
Carbomeres (carbopol934)	agent de contrôle de libération /liant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

RHUMAFED® se compose essentiellement de trois principes actifs : un antalgique (le Paracétamol), un vasoconstricteur (la pseudoéphédrine) et un antihistaminique (la triproliidine). Il se forme avec des excipients décrits dans la pharmacopée européenne en vigueur, qui sont

- ✓ Cellulose microcristalline (avicel PH 101)
- ✓ Carbomeres (carbopol934)
- ✓ colloïdale anhydre (aerosil 200)
- ✓ Stéarate de magnésium

### III .4. 6. Indications thérapeutique

Traitement au cours des rhumes de l'adulte (à partir de 15 ans) :

- ✓ des sensations de nez bouché.
- ✓ de l'écoulement nasal clair.
- ✓ des maux de tête et/ou fièvre.

### III .4. 7. Contre-indication

- ✓ Hypersensibilité à l'un des composants
- ✓ Insuffisance hépatocellulaire
- ✓ Hypertension artérielle sévère ou mal équilibré.
- ✓ Antécédentes anciens ou récents de convulsions.
- ✓ Enfant de moins de 12 ans.
- ✓ Les contre-indications relatives de RHMAFED® sont les suivant :
- ✓ Femme enceinte (1<sup>er</sup> trimestre) ou qui allaite.

**III .4. 8. Posologie et mode d'administration****III .4. 8.1. Mode d'administration**

Les comprimés doivent être avalés sans être croqués avec un verre d'eau, en respectant un intervalle minimal de 6 heures entre les prises. En cas d'insuffisance rénale grave, il est nécessaire d'espacer les prises d'au moins 8 heures.

**III .4. 8.2. Posologie**

- Adulte et enfant de plus de 15 ans : 1 comprimé, 1 à 3 fois par jour, la durée de médicament ne devra habituellement dépasser 5 jours.

**III .4. 8.3. Conservation****III .4. 8.3.1. Durée de conservation**

- ✓ 3 ans

**III .4. 8.3.2. Précautions particulières de conservation**

- ✓ Conserver dans l'emballage extérieur origine à abri de la lumière et d'humidité.

# **Chapitre IV**

## **Matériel et méthodes**

## **IV. Matériel et méthodes**

L'objectif de ce chapitre est de décrire les méthodes et l'appareillage utilisés au cours de notre travail. Ces techniques concernent essentiellement le contrôle physico-chimique et contrôle microbiologie des matières premières et du produit fini et les étapes de fabrication.

### **IV.1. Contrôle analytique des matières premières**

Contrôle de matière première se fait par département physico-chimique selon la monographie Pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition, et USP 38-NF33.

Le contrôle analytique des matières premières est basé sur l'étude des caractères organoleptiques, l'identification et les essais limites. Les différents tests ont été faits sur la matière première des principes actifs : paracétamol DC90% pseudoéphédrine chlorhydrate et triprolidine chlorhydrate.

#### **IV.1.1. Caractères organoleptiques**

Les caractères organoleptiques sont réalisés par un examen visuel et portant le contrôle de l'aspect, la couleur et solubilité

##### **IV.1.1.1. Aspect**

Ce test est réalisé à l'œil nu, le paracétamol DC90% doit se présenter sous forme de granulé de couleur blanche pratiquement inodore. La poudre de pseudoéphédrine doit être cristalline de couleur blanche ou sensiblement blanche ou incolore. Quant à la triprolidine, la poudre doit être cristalline de couleur blanche, ayant en plus une légère odeur désagréable.

##### **IV.1.1.2. Solubilité**

Le degré de solubilité dans les différents solvants a été vérifié par un examen visuel en se basant sur le degré de turbidité (trouble). La poudre de la pseudoéphédrine doit être facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 %, assez soluble dans le chlorure de méthylène. Quant à la triprolidine, la poudre doit être soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'éther.

#### **IV.1.2. Identification par spectroscopie infrarouge**

La spectroscopie infrarouge (IR) à transformée de fourrier (Perkin Elmer) a été utilisé pour identifier les matières premières utilisées dans la fabrication de la spécialité RHUMAFED<sup>®</sup>. Les spectres des matières à identifier, paracétamol, pseudoéphédrine et triprolidine, et leurs substances chimiques de référence SCR ont été enregistrés dans les mêmes conditions opératoires.

Une masse de 10 mg de chaque matière à identifier ou celle de la SCR a été déposée sur la plaque de lecture (diamant) de la spectroscopie infrarouge. L'identification a été réalisée par comparaison entre les aspects des matières à identifier et ceux des substances chimiques de références SCR, en utilisant comme moyen un logiciel de spécialité. La norme exige que les positions et les dimensions relatives aux bandes des spectres des substances à identifier et celles des spectres des SCR doivent être concordantes avec un pourcentage d'équivalence supérieure à 85%

### IV.1.3. Les essais

#### IV.1.3.1. Point de Fusion

Le point de fusion de paracétamol a été déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide.

- Le point de fusion du Paracétamol est d'environ 169°C.
- Le point de fusion du Triprolidine est d'environ 115°C.
- Le point de fusion du paracétamol est d'environ 184°C

#### IV.1.3.2. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse d'eau exprimée en pourcentage m/m. Ce test a été effectué par séchage d'une masse de 1g de matière première du paracétamol DC 90% et de pseudoéphédrine à l'étuve pendant 5 heure à une température de 105°C.

Le pourcentage de perte à la dessiccation du paracétamol DC 90% et de pseudoéphédrine a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$P_e = \frac{(P_V + P_{mp}) - P_f}{P_{mp}} \times 100$$

$P_e$  : Perte a la dessiccation.

$P_V$  : Masse du verre de montre ou feuille aluminium utilisé pour la pesé.

$P_{mp}$  : Masse de la prise essai avant la dessiccation.

$P_f$  : Masse de la prise essai après la dessiccation.

- La perte à la dessiccation du Paracétamol doit être inférieure à 2,5%.
- La perte à la dessiccation de Pseudoéphédrine est estimée à 0,5% au maximum.

### IV.1.3.3. Pouvoir rotatoire spécifique

Dans notre étude, une solution d'échantions d'entremétière première Pseudoéphédrine avec une concentration de 0.05 g/ml dans l'eau exempte de dioxyde de carbone R comme solvant a été testée pour son pouvoir rotatoire.

- ✓ Les critères d'acceptation selon les spécifications internes sont de  $+61.0^\circ$ , à  $+62.5^\circ$

### IV.1.3.4. Les cendres sulfuriques

- ✓ La détermination de la quantité de matière minérale contenue dans la Pseudoéphédrine par calcination.

### Mode opératoire

- ✓ chauffez un creuset approprié de silice à  $600 \pm 5 \text{ C}^\circ$  pendant 30 min.
- ✓ laissez refroidir dans un dessiccateur sur de gel de silice puis pesez.
- ✓ Dans le creuset, introduisez quantités de 1g matières première pseudo.
- ✓ Humectez l'échantillon avec 2 ml d'acide sulfurique diluée et chauffez doucement à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation d'échantillon.
- ✓ Après refroidissement, humectez le résidu avec quantités d'acide sulfurique.
- ✓ Chauffez doucement jusqu'à ce qu'il n'y plus de dégagement de fumées blanches, puis calcinez à  $600 \pm 5 \text{ C}^\circ$  jusqu'à incinération complète de résidu.
- ✓ Laissez refroidir le creuset dans un dessiccateur sur gel de silice, puis peser à nouveau et calculer le pourcentage de résidu.

$$\% \text{résidu (gr)} = [(Masse \text{ du creuset avec résidu} - \text{masse du creuset vide}) / \text{Prise d'essai}] * 100$$

- ✓ La détermination de la quantité de matière minérale contenue dans la tripro par calcination. Ce test a été effectué dans une première étape par chauffage de 1 g de matière première du triprolidine chlorhydrate récipient sur une flamme nue en utilisant comme un creuset en platine. Comme deuxième étape. Le creuset avec son contenu ont été introduit dans un four ou en élevant progressivement la température jusqu'à  $600^\circ\text{C}$ . Après la disparition des particules noires par incinération, le contenu a été refroidi et dans lequel quelques gouttes de la solution de carbonate d'ammonium ont été ajoutées. Par la suite, le contenu a été réincinéré dans le four avec une température de  $600^\circ\text{C}$ . Le pourcentage du résidu est calculé selon la formule suivante :

$$\% = [(Masse \text{ du creuset avec résidu} - \text{masse du creuset vide}) / \text{Prise d'essai}] * 100$$

- ✓ La teneur du résidu après calcination doit être  $\leq 0.1\%$

#### IV.1.3.5. Calcinations

##### IV.1.3.5.1. Calcination de la Tripro

Ce test a été effectué dans une première étape par chauffage de 1 g de matière première du Triprolidine chlorhydrate dans un creuset en platine sur une flamme nue. Comme deuxième étape. Le creuset avec son contenu a été introduit dans un four ou en élevant progressivement la température jusqu'à 600°C. Après la disparition des particules noires par incinération, le contenu a été refroidi et on ajoute quelques gouttes de la solution de carbonate d'ammonium. Par la suite, le contenu a été réincinéré dans le four avec une température de 600°C. Le pourcentage du résidu est calculé selon la formule suivante :

- ✓ La teneur du résidu du Triprolidine chlorhydrate après calcination doit être  $\leq 0.1\%$

##### IV.1.3.5.2. Calcination du pseudo

Ce test a été effectué dans une première étape par chauffage de 1 g de matière première du Pseudoéphédrine dissoute avec 2ml d'acide sulfurique dilue, dans un creuset en platine sur une flamme nue. Comme deuxième étape. Le creuset avec son contenu a été introduit dans un four ou en élevant progressivement la température jusqu'à 600°C. Après la disparition des particules noires par incinération, le contenu a été refroidi et on ajoute quelques gouttes de la solution de carbonate d'ammonium. Par la suite, le contenu a été réincinéré dans le four avec une température de 600°C. Ce procédé est répété deux fois voire trois fois jusqu'à avoir une masse constante.

La teneur du résidu du pseudo après calcination doit être  $\leq 0.1\%$

#### IV.1.3.6. Aspect de solution S

L'aspect de la solution S a été vérifié par un examen visuel, pour ce faire, une solution d'échantillon de notre matière première pseudoéphédrine avec une concentration de 0.05 g/ml dans l'eau exempte de dioxyde de carbone comme solvant a été préparée

- La solution s doit être limpide et incolore

#### IV.1.3.7. Acidité ou Alcalinité

La solution à examiner a été préparée en prélevant 2ml de la solution S et en complétant à 10ml avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone en suite un volume de 0.1ml de la solution de rouge de méthylène a été ajoutée.

- Le virage d'indicateur ne nécessite pas plus de 0.5 ml d'acide chlorhydrique 0.01M

#### IV. 1.3.8. Teneur en eau

Le test a été réalisé en pesant 0,4 g de triprolidine hydrochloride et en le versant à l'intérieure du godet de titrage. Après appréciation du volume du réactif utilisé pour neutraliser toute l'eau présente dans l'échantillon, la teneur en eau est calculée directement par le Karl-Fischer.

La teneur en eau de triprolidine hydrochloride doit être comprise entre 4,0 % et 6,0%.

#### IV.1.4. Dosage

##### IV.1.4.1. Dosage du paracétamol

Le dosage du paracétamol a été réalisé par volumétrie. Une quantité de 0,3 g de paracétamol DC 90% a été dissoute dans 10 mL d'eau distillé et 30 mL d'acide sulfurique dilué tout en chauffant à reflux pendant une heure. Après refroidissement, nous avons complété à 100 mL avec de l'eau distillé. Ensuite, un volume de 20 mL de la solution préparée a été mélangé avec un volume de 40 mL d'eau distillé, 40 g de glace, 15 mL d'acide chlorhydrique dilué et 0,1 mL de féroïen. Par la suite, le titrage a été réalisé par une solution de sulfate d'ammonium et de cérium 0,1 M jusqu'à coloration jaune. Un volume de 1 mL de sulfate d'ammonium et de cérium (0,1 M) correspond à 7.56 mg de  $C_8H_9NO_2$ . Un titrage à blanc a été ensuite effectué.

Le pourcentage de la teneur du paracétamol DC 90 % a été calculé avec la formule ci- dessous :

$$T = \frac{(v - v') \times F \times 7.56}{Pe} \times \frac{100}{20} \times 100$$

V : volume de la solution de sulfate d'ammonium et de cérium en mL versée pour le dosage.

V' : volume de la solution de sulfate d'ammonium et de cérium en mL versée pour le blanc.

F : Facteur du titrant.

Pe : prise d'essai en mg.

✓ La pharmacopée préconise une teneur en paracétamol comprise entre 88,0% et 92,0 %.

##### IV.1.4.2. Dosage de la pseudoéphédrine chlorhydrate

Une quantité de 0,170 g de chlorhydrate de pseudoéphédrine a été dissoute dans 30 mL d'éthanol à 96% et 5,0 mL d'acide chlorhydrique 0,01M. Par la suite, le titrage a été réalisé par l'hydroxyde de sodium 0,1M. Le point de fin de titrage a été déterminé par potentiométrie. Un volume de 1 mL d'hydroxyde de sodium (0,1M) correspond à 20,17 mg de  $C_{10}H_{15}NO-HCl$ .

- ✓ La pharmacopée préconise une teneur en pseudoéphédrine comprise entre 99,0% et 101,0%.

#### IV.1.4.3. Dosage du triprolidine chlorhydrate

Le dosage de chlorhydrate de triprolidine a été réalisé par potentiomètre. Une masse de 400 mg de chlorhydrate de triprolidine a été dissoute dans 80 mL d'acide acétique glacial et 15 mL de l'acétate mercurique. Ensuite, le titrage a été effectué par l'acide perchlorique 0,1 N. Un volume de 1 mL d'acide perchlorique (0,1N) correspond à 15,74 mg de C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>-HCl.

- ✓ La pharmacopée préconise triprolidine comprise entre 98,0% et 101,0 %.

#### IV.2. Procédée de fabrication du RHUMAFED<sup>®</sup>

Dans notre étude la préparation du produit RHUMAFED<sup>®</sup> est faite par compression direct. La forme étudiée est un comprimé sécable.

##### IV.2.1. Equipment

Les équipements suivants seront utilisés pour la fabrication du RHUMAFED<sup>®</sup>

**Tableau 5 :** Les équipements de fabrication du RHUMAFED<sup>®</sup>

Étape du procédé	Équipement
Pesé de matière première	Balance type SARTORIUS
Mélange à sec	Tamiseur FRWITT ouverture de maille 1.5 mm Mélange granulatore COLLETE type GRAL Calibreur oscillant FREWITT
Compression	Comprimeuse rotative de type KILIAN RTS Machine rotative type KILIAN S250
IPC	Balance analytique Friabilimetre type ERWEKA Durometre type ERWEKA Pied à coulisse Appareille de délitement type ERWEKA
Conditionnement primaire	Blistereuse type IMA 60

**IV.2.2. Pesé de matière première**

Ont pesé séparément les différents constituants du mélange avec les quantités requises.

- ✓ Paracétamol DC90%
- ✓ Pseudoéphédrine chlorhydrate
- ✓ Triprolidine chlorhydrate
- ✓ Cellulose microcristalline (avicel PH 101)
- ✓ Carbomères (carbopol934)
- ✓ Silice colloïdale anhydre (aerosil 200)
- ✓ Stéarate de magnésium

**IV.2.3. Préparation de granule (COLLETTE)****IV.2.3.1. Pré-mélange et tamisage**

Dans fûts en inox mettre :

- ✓ Silice colloïdale anhydre
- ✓ Carbopol
- ✓ Triprolidine

Mélanger manuellement et tamiser le mélange obtenu sur tamiseur ouverture de maille 1.5 mm et on ajoute :

- ✓ Pseudoéphédrine
- ✓ Cellulose microcristalline

**IV.2.3.2. Chargement de matière dans la cuve collette (phase interne)****IV.2.3.2.1. Mélange des poudres**

-Introduit dans le mélangeur collette :

- ✓ Cellulose microcristalline
- ✓ ½ Paracétamol DC 90%
- ✓ Le pré-mélange de l'étape IV.2.3.1 ½ Paracétamol DC 90%

Mélanger les poudres précédant dans le mélangeur granulateur COLLETTE pendant 05mn à la vitesse 95-105 tours/mn.

**IV.2.3.3. Lubrification et mélange final (phase externe)**

Incorporer au mélange précédant :

- ✓ Stéarate de magnésium.

Mélanger pendant 45 mn à la vitesse 95-105 tours/mn.

**IV.2.3.3.1. Pesé de granule**

- ✓ Tarer les futs.
- ✓ Pesé les futs avec les sacs de granule.

**IV.3. Préparation des comprimé****IV.3.1. Compression**

- ✓ Procéder le vide de box.
- ✓ Le grain est compromis sur machin rotative type KILIAN S250.
- ✓ Régler la force de comprimeuse, l'uniformité du poids et la dureté pour réaliser des comprimés.

**IV.3.2. Les control physico-chimique intermédiaire****IV.3.2.1. Les control IPC**

- ✓ Aspect : il se fait à l'œil nu chaque une heure pour détecter des problèmes tels que la couleur, les tache, les points.
- ✓ Poids moyenne sur 20 comprimée
- ✓ Délitement
- ✓ Dureté
- ✓ Friabilité
- ✓ Épaisseur

**IV.3.2.2. Control analytique de produit semi fini (PSE)**

- ✓ Aspect.
- ✓ Poids moyenne sur 20 comprimée.
- ✓ Délitement.
- ✓ Friabilité.

### IV.3.3. Conditionnements

Le conditionnement du comprimée RHMAFED<sup>®</sup> est réalisé dans un atelier disposant d'un matériel spécifique. Il se divise en deux classes :

#### IV.3.3.1. Conditionnement première

Les comprimés sont conditionnés sur le blister type IMA C60 dans des dispositifs alvéolaires pré thermoformés.

Vérifier le vide de ligne et remplir la fiche correspondante

Vérifier la conformité des matériaux de conditionnement

Le conditionnement primaire est réalisé sous blisters composés de :

- ✓ Un film de thermoformage PVC/PVDC transparent de 106 mm de largeur.

##### IV.3.3.1.1. contrôle après Conditionnement première

- ✓ Aspect de blister : il se fait à l'œil nu.
- ✓ Étanchéité des blisters : dans un récipient qui contient une solution de bleu de méthylène, on place 10 blisters en effectuant une pression de 108°C avec étuve ce teste a pour objectif de contrôler pénétration de l'air et la solution de bleu méthylène à l'intérieur de blister.



**Figure 9** : Bleu de méthylène et l'étuve type (FERMOB)

### IV.3.3.2. Conditionnement secondaire

Conditionnement réalisé pour la présentation de 20 comprimés en étuis cartonnées avec la dénomination commerciale RHUMAFED<sup>®</sup> comprimé.

#### IV.3.3.2.1. Control après Conditionnement secondaire

On a vérifié

- ✓ Ecriture sur étuis
- ✓ Vignette
- ✓ Notice

## IV.4. Contrôle analytique du produit fini

### IV.4.1. Aspect

Le produit fini « RHUMAFED<sup>®</sup> » doit se présenter sous forme de comprimé de couleur blanche, sécable d'un diamètre de 12 mm.

### IV.4.2. Tests pharmaco-techniques

#### IV.4.2.1. Poids moyen et uniformité de masse

Ce test a été réalisé selon la pharmacopée européenne [23], en pesant 20 comprimés prélevés au hasard et en calculant leur poids moyen. Ces comprimés ont été ensuite repesés individuellement en comparant la masse de chaque comprimé à la masse moyenne.

- ✓ La masse individuelle de deux des 20 comprimés peut s'écarter de  $\pm 5 \%$  (570-630 mg) de la masse moyenne.
- ✓ La masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter  $\pm 10 \%$  (540 mg-660 mg) de la masse de moyenne.

#### IV.4.2.2. Dureté

Le test a été effectué sur 20 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination. La dureté est exprimée en termes de force, il faut donc exprimer les résultats en donnant, la valeur moyenne exprimée en Kilopoids (Kp). La dureté d'un Cp est fonction de sa formulation qui peut varier d'une spécialité pharmaceutique à une autre.

- ✓ Pour cette spécialité, la dureté de tous les comprimés doit être supérieure à 5 Kp.

#### IV.4.2.3. Test de friabilité

Après avoir éliminé la poussière et réglé l'appareil à 25 tr/min durant 4 min, 10 comprimés préalablement pesés ont été mis dans le tambour rotatif, puis l'appareil a été mis en marche. Après un arrêt automatique de l'appareil, les comprimés ont été récupérés en éliminant les poussières et repesés à nouveau.

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des comprimés prélevés selon la formule suivante :

$$F(\%) = \frac{P1 - P2}{P1} \times 100$$

**T** : taux de friabilité (%) qui doit être  $\leq 1\%$  selon la pharmacopée européenne [23].

**P1** : poids de 10 comprimés (g).

**P2** : poids de 10 comprimés après rotation (g).

- ✓ Le produit est conforme seulement si la perte de masse est strictement inférieure à 1%.

#### IV.4.2.4. Test de désagrégation

Ce test est réalisé selon la méthode décrite dans la pharmacopée européenne [23] en utilisant un appareil de désagrégation. Un comprimé puis disque ont été introduits dans un chacun des 6 tubes qui ont été ensuite placés dans un vase cylindrique contenant 1000 mL d'eau et maintenus à une température de  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

- ✓ Le produit est conforme si les 6 unités sont désagrégées dans un temps inférieur ou égal à 15 minutes.

#### IV.4.2.5. Test de dissolution

##### Préparation de la phase mobile

- **Phase mobile A**

La phase mobile A est l'acétonitrile grade HPLC.

- **Phase mobile B (Tampon perchlorate de sodium 0,1 M)**

Une masse de 0,925 g de NaOH a été introduite dans 1000 mL d'eau purifiée puis au transférés dans une fiole de 2000 mL contenant 2 mL d'acide perchlorique, en complétant au volume avec l'eau distillé. Le pH a été ajusté à  $3 \pm 0,05$  avec l'acide perchlorique.

### **Préparation des solutions standards**

- **Solution standard du paracétamol DC 90 %**

Une masse de 300 mg de de paracétamol DC 90% étalon a été introduite dans une fiole jaugée de 50 mL, en complétant au volume avec l'eau purifiée. Puis, 5 mL de cette solution ont été transférés dans une fiole de 100 mL et complétés au volume avec l'eau purifiée.

- **Solution standard de pseudoéphédrine chlorhydrate**

50 mg de pseudoéphédrine chlorhydrate étalon a été introduite dans une fiole jaugée de 50 mL, en complétant jusqu'au trait de jauge avec l'eau purifiée. Ensuite, 5 mL de cette solution ont été transférés dans une fiole de 100 mL et complétés au volume avec l'eau purifiée.

- **Solution standard de triprolidine chlorhydrate**

2,5 mg de triprolidine chlorhydrate étalon a été introduite dans une fiole jaugée de 50 mL et complétée jusqu'au trait de jauge avec l'eau purifiée. Puis, 0,5 mL de cette solution ont été transférés dans une fiole de 100 mL et complétés au volume avec l'eau purifiée.

- **Solution essai**

Un comprimé de 300mg/50mg/2,5mg du produit RHUMAFED<sup>®</sup> a été placé dans chacun des 6 vases de dissolution, rempli avec 900 mL de milieu de dissolution chauffé préalablement à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Au bout de 45 min, 5 mL du milieu de dissolution ont été prélevés et qui ont été par la suite filtré à l'aide d'un filtre 0,45  $\mu\text{m}$ .

### **Conditions opératoires (conditions chromatographiques et de dissolution)**

- **Conditions de dissolution**

**Milieu de dissolution** : eau purifiée.

**Volume du milieu de dissolution :** 900 mL.

**Température du milieu de dissolution :**  $37 \pm 0,5$  °C.

**Appareil :** dissolutest à palette.

**Vitesse de rotation :** 50 trs/min.

**Temps de dissolution :** 45 min.

- **Conditions chromatographiques**

**Colonne :** C<sub>8</sub>(250 x 4,6 mm) 5µm.

**Débit :** 1,2 mL/min.

**Volume d'injection :** 10 µL.

**Température de la colonne :** 25°C.

**Détecteur :** UV- Visible.

**Longueur d'onde :** 254 nm (pseudoéphédrine), 280 nm (paracétamol et triprolidine).

Mode gradient		
Temps (minutes)	Phase mobile A (%)	Phase mobile B (%)
0	5	95
45	85	15

#### IV.4.2.5.1. Suitabilité du système

La suitabilité renseigne sur les performances du système chromatographique. Elle est vérifiée par l'évaluation de l'écart type relatif (%RSD (Relatif Standard Déviation)) aux aires des pics de la solution standard des trois principes actifs. En injectant ce dernier 5 fois, l'aire moyenne permet de calculer l'écart type  $\sigma$  ainsi que l'écart type relatif RSD comme suit :

$$\sigma = 1/3 \sum (y_i - y')^2 \quad ; \quad \% \text{ RSD} = (\sigma/y')100$$

**Y<sub>i</sub>** : aire de pic.

**Y'** : la moyenne des aires.

- ✓ Le % RSD des surfaces des 5 injections du standard de chaque principe actif doit être inférieur ou égal à 2,0%.
- ✓ Le facteur de symétrie doit être inférieur à 2.

#### IV.4.2.5.2. Calcul

Le pourcentage (X%) dissout en principe actif paracétamol DC 90% est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$X(\%) = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{P_t}{50} \times \frac{5.55}{100} \times 900 \times \frac{Titre}{300}$$

Le pourcentage (X%) dissout en principe actif de pseudoéphédrine chlorhydrate est calculé par la formule suivante :

$$X(\%) = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{P_t}{50} \times \frac{5.56}{100} \times 900 \times \frac{Titre}{50}$$

Le pourcentage (X%) dissout en principe actif trolidone chlorhydrate est calculé par la formule ci-dessous :

$$X(\%) = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{P_t}{50} \times \frac{0.56}{100} \times 900 \times \frac{Titre}{2.5}$$

**A<sub>ech</sub>** : aire de l'échantillon.

**A<sub>et</sub>** : aire de l'étalon.

**P<sub>t</sub>** : prise d'essai du standard.

**C<sub>et</sub>** : concentration d'étalon.

**Titre** : titre du standard.

- ✓ Le taux de dissolution doit être  $\geq 75\%$  au bout de 45 min pour les trois principes actifs.

### IV.4.3. Identification et dosage des principes actifs dans le produit fini

L'identification des différents principes actifs dans le produit fini est réalisée lors du dosage de ces derniers par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Les temps de rétention des principes actifs dans la solution à examiner et ceux des principes actifs dans les solutions standards doivent être approximativement identiques.

#### IV.4.3.1. Préparation de la phase mobile

- **Phase mobile A**

La phase mobile A est l'acétonitrile grade HPLC

- **Phase mobile B (tampon perchlorate de sodium 0,1 M)**

Une masse de 0,925 g de NaOH a été introduite dans 1000 mL d'eau purifiée puis transférés dans une fiole de 2000 mL contenant 2 mL d'acide perchlorique, en complétant jusqu'au trait de jauge avec l'eau distillé. Le pH a été ajusté à  $3 \pm 0,05$  avec l'acide perchlorique.

#### IV.4.3.2. Préparation des solutions standards

- **Solution standard du paracétamol DC 90 %**

Une masse de 300 mg de paracétamol DC 90 % étalon a été introduite dans une fiole jaugée de 25 mL, et complétée, tout en agitant, jusqu'au trait de jauge avec l'eau purifiée. Ensuite, 1,5 mL de cette solution ont été transférés dans une fiole de 50 mL et complétés, tout en agitant, au volume avec l'eau purifiée. La solution a été ensuite filtrée à travers un filtre 0,45  $\mu\text{m}$ .

- **Solution standard de pseudoéphédrine chlorhydrate**

Une masse de 50 mg de pseudoéphédrine chlorhydrate étalon a été introduite dans une fiole jaugée de 25 mL, et complétée, tout en agitant, jusqu'au trait de jauge avec l'eau purifiée. Ensuite, 1,5 mL de cette solution ont été transférés dans une fiole de 50 mL et complétés, tout en agitant, jusqu'au trait de jauge avec l'eau purifiée. La solution a été ensuite filtrée à travers un filtre 0,45  $\mu\text{m}$ .

- **Solution standard de triprolidine chlorhydrate**

Une masse de 25 mg de triprolidine chlorhydrate étalon a été introduite dans une fiole jaugée de 250 mL et complétée, tout en agitant, au volume avec l'eau purifiée. Puis, 1,5 mL de cette solution ont été

transférés dans une fiole de 50 mL et complétés, tout en agitant, au volume avec l'eau purifiée. La solution a été ensuite filtrée à travers un filtre 0,45 µm.

#### IV.4.3.3. Solution essai

10 comprimés du produit fini RHUMAFED® ont été broyés, puis une masse de 600 mg de cette poudre a été introduite dans une fiole de 25 mL contenant 20 mL de solvant de dilution (mélange des volumes égaux des deux phases mobiles) et ultrasonnée à 60 °C pendant 15 min. Après refroidissement, nous avons complété par le même solvant jusqu'au trait de jauge et filtré à travers un filtre 0,45µm. À la fin 1.5 mL du filtrat a été dilué à 50 mL d'eau purifiée.

#### IV.4.3.4. Conditions chromatographiques

**Colonne :** C8 (250 × 4,6 mm) 5µm.

**Débit :** 1,2 mL/ min.

**Volume d'injection :** 10 µL.

**Température de la colonne :** 25°C.

**Détecteur :** UV- Visible.

**Longueur d'onde :** 254 nm (pseudoéphédrine), 280 nm (paracétamol et triprolidine).

Mode gradient		
Temps (minutes)	Phase mobile A (%)	Phase mobile B (%)
0	5	95
45	85	15

#### IV.4.3.5. Suitabilité du système

La suitabilité renseigne sur les performances du système chromatographique. Elle est vérifiée par l'évaluation de l'écart type relatif (%RSD (Relatif Standard Déviation)) aux aires des pics de la solution standard des trois principes actifs. En injectant ce dernier 5 fois, l'aire moyenne permet de calculer l'écart type  $\sigma$  ainsi que l'écart type relatif RSD par les équations suivantes :

$$\sigma = 1/3 \sum (y_i - y')^2 \quad ; \quad \% \text{ RSD} = (\sigma/y')100$$

$Y_i$  : aire de pic.

$Y'$  : la moyenne des aires.

- ✓ Le % RSD des surfaces des 5 injections du standard de chaque principe actif doit être inférieur ou égal à 2,0 %
- ✓ Le facteur de symétrie doit être inférieur à 2.

#### IV.4.3.6. Calcul

Le pourcentage du principe actif paracétamol DC 90% dans la solution essai est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Teneur en Paracétamol DC 90 \% (\%)} = \frac{S_{ex}}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{Dil_{st}} \times \frac{Dil_{ex}}{P_{ex}} \times P \times \frac{PM}{300}$$

Le pourcentage du principe actif pseudoéphédrine chlorhydrate dans la solution essai est calculé par la formule suivante :

$$\text{Teneur en Pseudoéphédrine chlorhydrate (\%)} = \frac{S_{ex}}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{Dil_{st}} \times \frac{Dil_{ex}}{P_{ex}} \times P \times \frac{PM}{50}$$

Le pourcentage du principe actif triprolidine chlorhydrate dans la solution essai est calculé par la formule ci-dessous :

$$\text{Teneur en Triprolidine chlorhydrate (\%)} = \frac{S_{ex}}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{Dil_{st}} \times \frac{Dil_{ex}}{P_{ex}} \times P \times \frac{PM}{2.5}$$

$S_{ex}$  : surface de pic correspondant au principe actif dans la solution à examiner.

$S_{st}$  : surface de pic correspondant au principe actif dans la solution standard.

$P_{st}$  : prise d'essai du principe actif dans la solution standard, en mg.

$Dil_{st}$  : dilution de la solution standard, en mL.

$Dil_{ex}$  : dilution de la solution à examiner, en mL.

$P_{ex}$  : prise d'essai du produit fini dans la solution à examiner, en mg.

$P$  : titre de la matière première (chlorhydrate de triprolidine, chlorhydrate de pseudoéphédrine et le paracétamol DC 90 %) en %.

PM : poids moyen du produit fini RHUMAFED<sup>®</sup>, en mg.

- ✓ La teneur en principes actifs doit être comprise entre 90 % et 110 %.

#### IV.5. Évaluation des produits de dégradation

La recherche de 4-aminophénol et les produits de dégradation ont été évalués par CCM

##### IV.5.1. Recherche de 4-amino phénol

###### IV.5.1.1. Préparation de la phase mobile

Un volume de 85 ml d'acétate d'éthyle, de 10 ml de méthanol et de 5 ml d'ammoniaque a été mélangé

###### IV.5.1.2. Préparation des solutions

- **Solution 1**

1 g de poudre de comprimés a été introduite dans 10 ml d'éthanol. Après la dissolution complète à l'aide des ultrasons pendant 15 min, nous avons centrifugé et récupéré le surnageant.

- **Solution 2**

500 mg de paracétamol DC 90% ont été dissoutes dans 10 ml d'éthanol.

- **Solution 3**

50 mg de 4-aminophébol ont été dissoutes dans 100 ml d'éthanol.

- **Solution 4**

La solution 3 a été diluée au 1/5<sup>ème</sup> avec de l'éthanol.

- **Solution 5**

4 mg de triprolidine chlorhydrate ont été dissoutes dans 10 ml d'éthanol.

Le dépôt est effectué avec 10 µl de chaque solution et développé sur un parcours de 15 cm en cuve saturée et vapeurs de solvants de la phase mobile. Ensuite, la plaque est séchée rapidement à l'air et examinée sous UV. L'intensité de la tâche du 4-aminophénol dans la solution 1 ne doit pas être plus intense que celle de la solution 4 correspondant à pas plus de 0,2% de 4-aminophénol.

## IV.5. 2. Autre produit de dégradation

La recherche des autres produits de dégradation a été effectuée par CCM en utilisant une plaque recouverte de silice 60 F 254.

### IV.5.2.1. Préparation de la phase mobile

Un volume de 95 ml de chloroforme et de 5 ml de diéthylamine a été mélangés.

### IV.5.2.2. Préparation des solutions

- **Solution 1**

1,2 g de RHUMAFED<sup>®</sup> ont été introduits dans 10 ml de chloroforme, puis agité à l'aide d'un agitateur magnétique. À la fin, la suspension obtenue a été filtrée à travers un papier filtre Whatman N°1.

- **Solution 2**

5 mg de triprolidine ont été dissouts dans 10 ml de chloroforme.

- **Solution 3**

600 mg de paracétamol DC 90 % ont été introduits dans 10 mL de chloroforme, puis agité à l'aide d'un agitateur magnétique. La suspension obtenue a été filtrée à travers un papier filtre Whatman N°1.

- **Solution 4**

100 mg de pseudoéphédrine ont été dissouts dans 10 ml de chloroforme.

- **Solution 5**

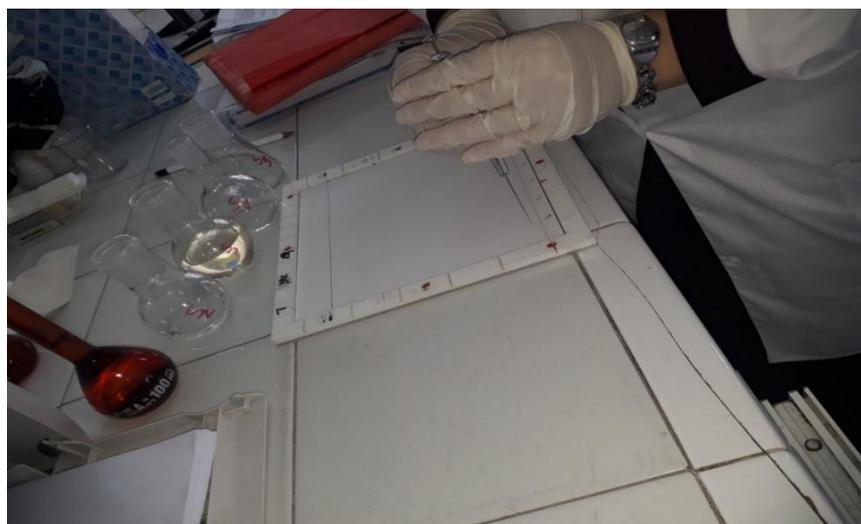
12 mg de 4-aminophénol ont été dissouts dans 10 ml de chloroforme sous agitation magnétique.



**Figure 10** : 1,2 g de RHUMAFED®

À l'aide d'une micro-seringue, 20  $\mu$ l ont été déposés de chacune des 5 solutions et ont été migré sur un parcours de 15 cm. Ensuite, la plaque a été séchée à l'air puis observé sous UV à une longueur d'onde de 254 nm.

- ✓ Le chromatogramme doit présenter 4 taches correspondant à la triprolidine, la pseudoéphédrine, le paracétamol et le 4-aminophenol.
- ✓ Pour l'échantillon de RHUMAFED®, aucune autre tâche à part celle de la pseudoéphédrine, de la triprolidine et du paracétamol da 4-aminophénol ne doit être présente.



**Figure 11** : Chromatographie sur couche mince



**Figure 12 :** La cuve

#### **IV.6. Contrôle microbiologique :**

RHUMAFED<sup>®</sup> c'est un produit pharmaceutique non stérile

- ✓ Dénombrement des germes aérobies totaux DGAT.
- ✓ Dénombrement des levures et moisissures totale DMLT.
- ✓ Recherche d'Escherichia coli

##### ➤ **La méthode**

Ensemencement en profondeur :

#### **IV.6.1. Recherche des germes spécifiques et non spécifique**

Préparation de l'échantillon

Pesé (une dilution 1/10) 10g du PF ; ajouter 90 ml de la solution tampon ( NaCl ;PH 7).

##### **IV.6.1 .1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT :**

- ✓ Introduire dans 2 boite de pétri 1ml de l'échantillon préparé (Dilution 10<sup>-1</sup>).
- ✓ Couler 15 ml à 20 ml d'un milieu gélosé TSA (après l'avoir liquéfié à 95°C et refroidi à une température ne dépassant pas 45°C). Pour éviter tous chocs thermiques.
- ✓ homogénéisé (Faire un mouvement circulaire) et on le laisse se solidifier à température ambiante.
- ✓ Incuber à 30-35 °C (3 – 5 jours).

**IV.6.1 .2. Dénombrement des levures et moisissures totales DMLT :**

- ✓ Introduire dans une boîte de pétri 1ml de l'échantillon préparé (Dilution 10-1).
- ✓ Couler 15 ml à 20 ml d'un milieu gélosé Sabouraud-déxtrosé (après l'avoir liquéfié à 95°C et refroidi à une température ne dépassant pas 45°C). Pour éviter tous chocs thermiques.
- ✓ Homogénéisé (Faire un mouvement circulaire) et on le laisse se solidifier à température ambiante.
- ✓ Incuber à 20.25 °C ≤ 5 jours.
- ✓ recherche des germes spécifiques

**IV.6.1 .3. Recherche d'Escherichia coli**

- ✓ Introduire 10 ml de l'échantillon préparé dans 100 ml de TSB.
- ✓ Homogénéiser et incuber à 30-35 °C pendant 18-24 h.
- ✓ Transférer 1ml de son contenu pour ensemer dans 100ml de milieu liquide de MacConkey.
- ✓ Homogénéiser et incuber à 42-44 °C pendant 24- 48 h.
- ✓ À partir du flacon incubé ; repiqué (ensemencer avec des stries) à l'aide de pipette pasteur sur les boîtes pétri de milieu gélosé MacConkey préalablement coulé.
- ✓ Incuber à 30-35 °C pendant 18 à 72h.

**IV.6.2. L'étude de stabilité**

Suivi et évaluation des résultats de l'étude de stabilité à long terme (période initiale, 03 mois, 06 mois, 09 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 36 mois....) des trois lots de validations et accélérée ( période initiale ; 1 mois , 3 mois et 6 mois )

**Tableau 6 :** Conditions de conservation et intervalles

Conditions de conservations	Intervalle de contrôle
30°C±2C°, 65% RH	3, 6, 9, 12, 18, 24, et 36 mois
40°C±2C°, 75% RH	1, 3, et 6 mois

# **Chapitre V**

## **Résultats et discussion**

## V. Résultats et discussion

L'objectif de ce chapitre est de rapporter et d'expliquer les résultats des contrôles des matières premières et les étapes de fabrication et de produit fini RHUMAFED®

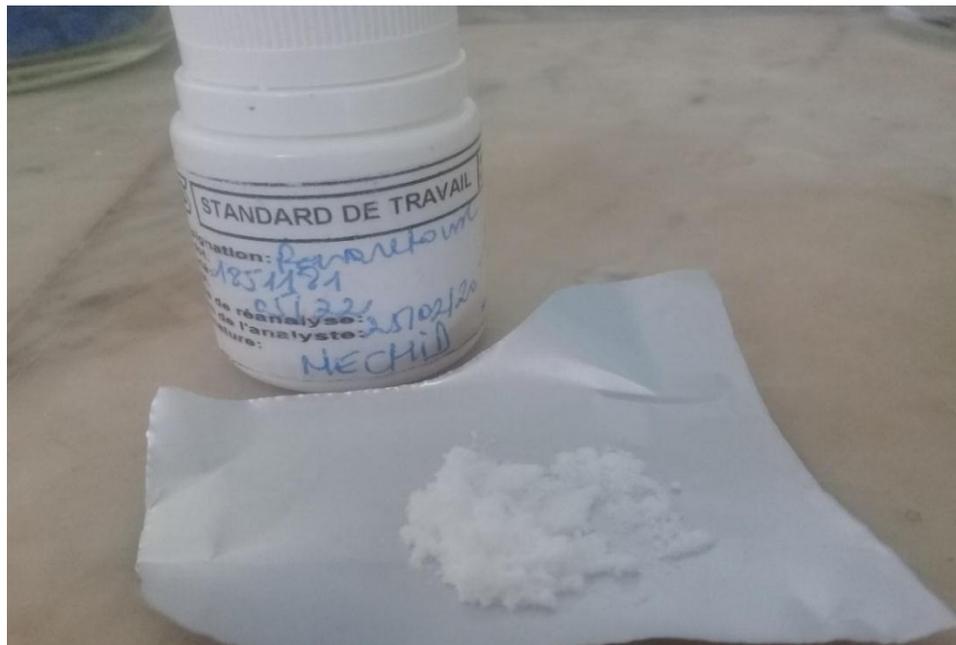
Ce chapitre regroupe tous les résultats étudiés dans la partie de méthode et matériel.

### V.1. Contrôle physico-chimique de matières premières

#### V.1.1. Caractère organoleptique

##### V.1.1.1. Caractère organoleptique Paracétamol

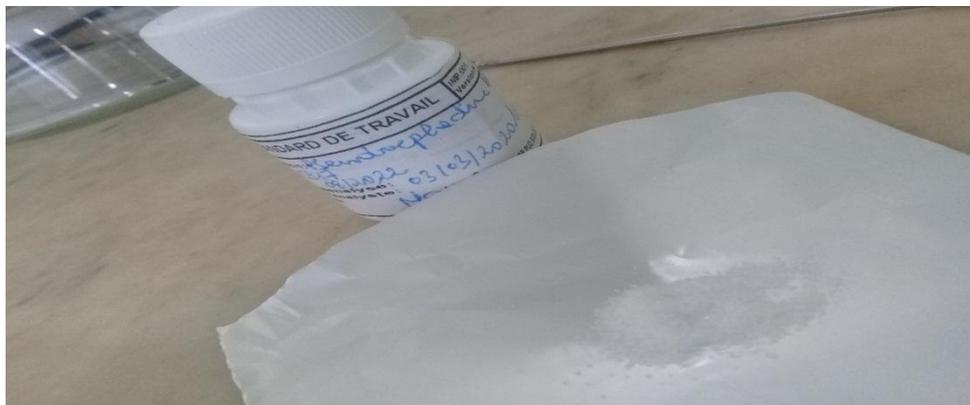
- Aspect : l'observation visuelle de l'aspect de poudre de la Paracétamol a montré que la poudre est de granulé couleur blanche.



**Figure 13** : Aspect des granules de paracétamol

### V.1.1.2. Caractère organoleptique Pseudoéphédrine

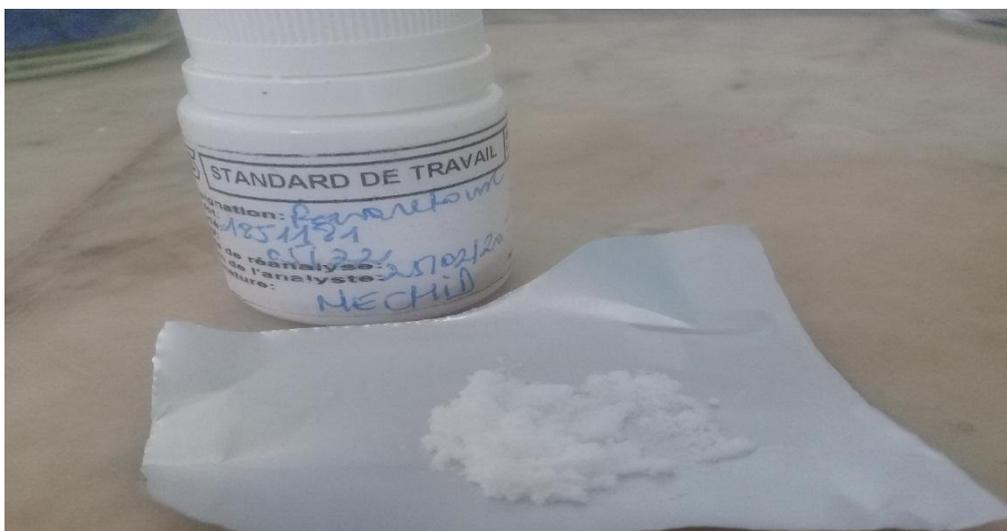
L'observation visuelle de l'aspect de poudre de la Pseudoéphédrine est montrée que la poudre cristalline sensiblement blanche.



**Figure 14** : Aspect de la poudre de pseudoéphédrine

### V.1.1.3. Caractère organoleptique de triprolidine

L'observation visuelle de l'aspect de poudre de triprolidine est montrée que la poudre cristalline de couleur blanche.



**Figure 15** : Aspect de la poudre de triprolidine

## V.2. Solubilité

Le tableau suivant résumé tous les résultats de la solubilité des trois principes actifs la tripro et le pseudo et paracétamol :

**Tableau 7** : les résultats de la solubilité des trois principes actifs.

Matière première	Solubilité	résultats
paracétamol	Dans l'eau chaude	Conforme
Pseudoéphédrine	facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 %, assez soluble dans le chlorure de méthylène	conforme
Tripolidine	soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'éther.	Conforme

## V.3. Identification par l'infrarouge

Les figures présentes les spectres infrarouge des substances à examiner et leurs substances chimiques de référence (SCR).

Les résultats de comparaison par logiciel montrent que les spectres infrarouge obtenus par les trois matières premières étudiées, paracétamol, pseudoéphédrine chlorhydrate et tripolidine, et leurs substances chimiques de référence sont identiques avec des pourcentages de ressemblance supérieur à 85%. Les principaux pics des substances de référence sont identiques avec ceux des trois substances examinées. En effet, ces résultats permettent de conclure que les matières premières contrôlées sont conformes aux normes (voir annexe figure 18,19,20).

## V.4. Essais et dosage

Les résultats des différents essais effectués sur les matières premières des principes actifs (paracétamol / pseudoéphédrine / tripolidine) sont illustrés dans le Tableau.

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que ces matières premières sont conformes aux normes édictées par la pharmacopée européenne.

**Tableau 8 :** Résultats des différents tests effectués sur les matières premières des principes actifs (paracétamol /pseudoéphédrine/triprolidine).

paracétamol		
tests	Résultats	Normes
Aspect	Conforme	Poudre granulée de couleur blanche et pratiquement inodore
Point de fusion	169.7°	Environ 169°
Perte a la dessiccation	1.268%	[0.5-2.5] %
Dosage	90.45%	[88-92] %
Pseudoéphédrine chlorhydrate		
Aspect	Conforme	Poudre cristalline de couleur blanche où sensiblement blanche ou cristaux incolores
Solubilité	Conforme	chlorhydrate Facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96%, assez soluble dans le chlorure de méthylène
Aspect de la solution S	Conforme	La solution S est limpide et incolore
Acidité ou alcalinité	0.2 ml	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5mL d'acide chlorhydrique 0,01M
Pouvoir rotatoire	+ 61.97°	+61,0° à +62,5°
Perte a la dessiccation	0.059 %	≤ 0,5 (%)
Cendres sulfurique	0.001 %	≤ 0.1 (%)
Dosage	99.40 %	[99-101] %
Triprolidine chlorhydrate		

Aspect	Conforme	Poudre cristalline de couleur blanche, ayant en plus une légère odeur désagréable
Solubilité	Conforme	Soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'éther
Teneur en eau	4.46 %	[4,0-6,0] %
Résidu après calcination	0.0059 %	≤ 0.1 %
Dosage	100.25 %	[98,0-101,0] %

Les résultats physico-chimiques de principe actif obtenus dans laboratoire de l'industrie SAIDAL se concordent aux normes de la pharmacopée européenne 9ème Edition donc on peut le utiliser pour la fabrication du RHUMAFED®.

### V.5. Résultat de control ou cour de compression du RHUMAFED<sup>®</sup>

Le tableau suivant résume tous les résultats d'analyse in procès (IPC) :

**Tableau 9** : les résultats d'analyse in procès (IPC)

Tests	Les normes	Les résultats sur 10 comprimée										
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	
Aspect	Chaque 1h Comprimé blanc	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Masse Mg	Chaque 1h 585 - 615	598 C	600 C	597 C	577 C	588 C	614 C	575 C	599 C	601 C	605 C	
Epaisseur mm	4 – 5.2	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	4.5 C	
Dureté Kp	5 – 10	7 C	7 C	7 C	7 C	7 C	7 C	7 C	7 C	7 C	7 C	
Délaitement Min	≤ 15	12 C	12 C	12 C	12 C	12 C	12 C	12 C	12 C	12 C	12 C	

➤ Friabilité

La valeur de friabilité mesurée est de 0.43% donc on reste dans les normes  $\leq 1$ .

C : Conforme

### V.5.1. Résultat de control du produit semi fini

- Aspect : comprimé de forme rond de couleur blanche

**Tableau 10** : poids moyen et uniformité de masse du produit semi fini RHUMAFED®

Comprimé	Poids de comprimé (mg)	Comprimé	Poids de comprimé (mg)
N° 01	605	N° 11	597
N° 02	610	N° 12	600
N° 03	611	N° 13	610
N° 04	613	N° 14	598
N° 05	613	N° 15	599
N° 06	607	N° 16	614
N° 07	588	N° 17	608
N° 08	604	N° 18	604
N° 09	599	N° 19	597
N° 10	600	N° 20	613
Moyenne		603.1	
Min		588	
Max		614	

- La friabilité

$$F(\%) = \frac{614-588}{614} \times 100 = 0.4\%$$

Nous remarquons que la friabilité est inférieure à 1%. De ce fait, nous pouvons conclure que ce résultat est conforme à la norme.

➤ Désagrégation

Le résultat du test de désagrégation effectuée sur les 6 comprimés de RHUMAFED montre un temps de désagrégation de 13 min 22s. De ce fait, nous pouvons conclure que notre produit est conforme à la norme du fait que le temps de désagrégation est inférieur à 15 min.

## V.5.2. Résultats de contrôle après conditionnement

### V.5.2.1. Conditionnement primaire

➤ Aspect de blister

Le tableau suivant résume les résultats Conditionnement primaire :

**Tableau 11** : les défauts critiques de blister

les défauts critiques de blister	Norme	Résultats
Blister vide	Absence	conforme
Présence de comprimés étrangers	Absence	conforme
Codage erroné, absent, illisible	Absence	conforme

#### V.5.2.1.1. Etanchéité du blister

On n'observe aucune pénétration de la solution bleue de méthylène, les comprimés restent blancs donc Etanchéité est conforme.



Figure 16 : blister de RHUMAFED®

V.5.2.2. Résultats de control après conditionnement secondaire

Tableau 12 : Résultats après conditionnement secondaire

Les accessoires	Résultats	La boîte de RHHUMAFED®
Écritures étuis	CONFORME	
Notice	CONFORME	
Vignette	CONFORME	

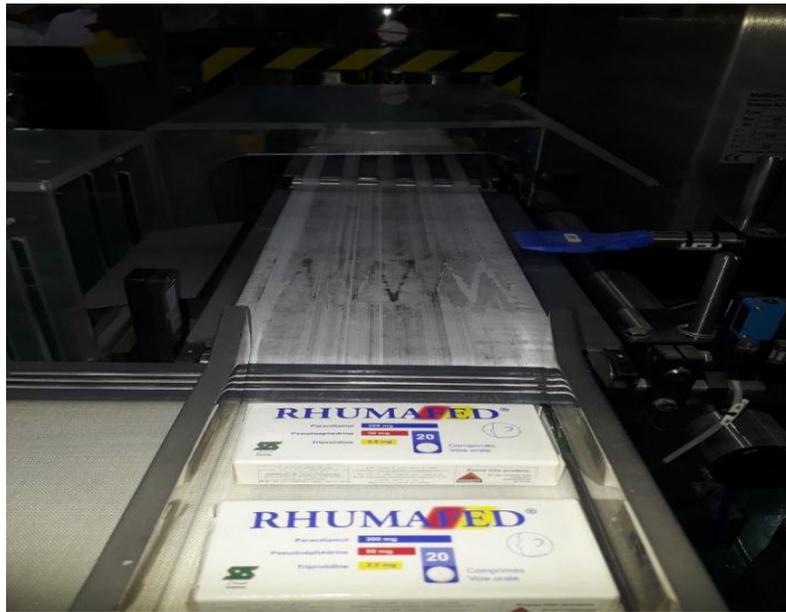


Figure 17 : Chaîne de fabrication

## V.6. Contrôle analytique du produit fini

### V.6.1. Tests pharmaco-techniques

#### V.6.1.1. Aspect

Comprimé de forme rond de couleur blanche



Figure 18 : L'aspect de produit fini RHUMAFED®

### V.6.1.2. Poids moyen et uniformité de masse

Les normes recommandées par la pharmacopée [23] indiquent que seulement la masse de deux unités individuelles peut s'écarter de  $\pm 5 \%$  (570-630 mg) de la masse moyenne mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de  $\pm 10 \%$  (540-660 mg) de la masse moyenne.

D'après les résultats du test de l'uniformité de masse effectué sur les vingt comprimés de RHUMAFED<sup>®</sup> (Tableau ), nous pouvons conclure que notre produit est conforme à la norme du fait que la masse moyenne et la masse de chaque unité sont comprises dans l'intervalle édicté par les normes recommandées par la pharmacopée.

**Tableau 13** : poids moyen et uniformité de masse du produit fini RHUMAFED<sup>®</sup>

Comprimé	Poids de comprimé (mg)	Comprimé	Poids de comprimé (mg)
N° 01	595	N° 11	597
N° 02	630	N° 12	631
N° 03	596	N° 13	596
N° 04	630	N° 14	630
N° 05	630	N° 15	599
N° 06	630	N° 16	596
N° 07	591	N° 17	596
N° 08	596	N° 18	594
N° 09	596	N° 19	630
N° 10	596	N° 20	598
Moyenne		598	
Min		591	
Max		630	

### V.6.1.3. Résistance à la rupture des comprimés (Dureté)

Le résultat du test de la dureté montre que la moyenne de la dureté radiale des vingt comprimés du même lot du produit fini RHUMAFED est de 7,31 Kp (kilo poids), qui est comprise entre 5 Kp et 10 Kp. De ce fait, nous pouvons conclure que ce résultat est conforme à la norme édictée par la pharmacopée européenne [23].

### V.6.1.4. Friabilité

Les résultats du test de friabilité effectué sur les dix comprimés de RHUMAFED sont illustrés dans le tableau D'après ce tableau, nous remarquons que la friabilité est inférieure à 1%. De ce fait, nous pouvons conclure que ce résultat est conforme à la norme.

**Tableau 14** : Résultat du test de friabilité du produit fini RHUMAFED®

Poids initial (mg)	Poids final (mg)	Taux de friabilité
657,6	657,0	0,09%

### V.6.1.5. Désagrégation

Le résultat du test de désagrégation effectuée sur les 6 comprimés de RHUMAFED montre un temps de désagrégation de 8 min 30s. De ce fait, nous pouvons conclure que notre produit est conforme à la norme du fait que le temps de désagrégation est inférieur à 15 min.

### V.6.1.6. Dissolution

Le test de dissolution des comprimés de RHUMAFED a été effectué par HPLC comme le démontre la pharmacopée européenne. Pour ce faire, nous devons vérifier la performance de l'appareil HPLC.

#### V.6.1.6.1. Suitabilité du système

Les résultats obtenus révèlent que l'écart type relatif % RSD est compris entre 0,08% et 1,5% ce qui est clairement inférieur à la norme fixée par la pharmacopée européenne ( $\% \text{ RSD} \leq 2\%$ ). Ainsi, le facteur de symétrie est inférieur à 1,5 et le nombre de plateaux théorique est supérieur à 2000 plateaux suite à ces résultats [annex 21], on peut conclure que le système chromatographique est performant.

### V.6.1.6.2. Résultats du test de dissolution

Les résultats du test de dissolution de RUMAFED obtenus par HPLC sont illustrés dans le tableau V.4. La pharmacopée préconise pour ce test un pourcentage de dissolution supérieur à 75% au bout de 45 min. Les 6 comprimés montrent un pouvoir de dissolution très satisfaisant ( $Q \geq 75\%$ ). De ce fait, nous pouvons conclure que ces résultats sont conformes aux normes.

**Tableau 15** : Résultats du test de dissolution du produit fini RHUMAFED®

	% RSD	Tr (min)	Air de pic	% Dissolution
<b>Paracétamol</b>				
<b>Standard</b>	0,1	5,559	1939720	-
<b>Échantillon</b>	0,2	5,532	1951504	100,731
<b>pseudoéphédrine</b>				
<b>Standard</b>	0,1	12,474	5841	-
<b>Échantillon</b>	0,08	12,492	5985	102,758
<b>triprolidine</b>				
<b>Standard</b>	0,1	12,451	5824	-
<b>Échantillon</b>	0,1	12,490	7879	103,054



**Figure 19** : dissoluteste

## V.6.2. Dosage et identification

### V.6.2.1. Suitabilité du système

Les résultats obtenus révèlent que l'écart type relatif % RSD est compris entre 0,03% et 1,1%, ce qui est clairement inférieur à la norme fixée par la pharmacopée européenne ( $\% \text{RSD} \leq 2\%$ ). Ainsi, le facteur de système est inférieur à 1,5 et le nombre de plateaux théorique est supérieur à 2000 plateaux [annex 22]. Suite à ces résultats, on peut conclure que le système chromatographique est performant.

### V.6.2.2. Identification

Les figures présentent les chromatogrammes obtenus par HPLC. Des substances de références (standards) de paracétamol et de la triprolidine et des substances à examiner (essais).

D'après ces chromatogrammes, nous remarquons que les temps des retentions des pics obtenus avec les solutions à examiner de paracétamol et de triprolidine sont identiques à ces résultats sont conformes aux normes.

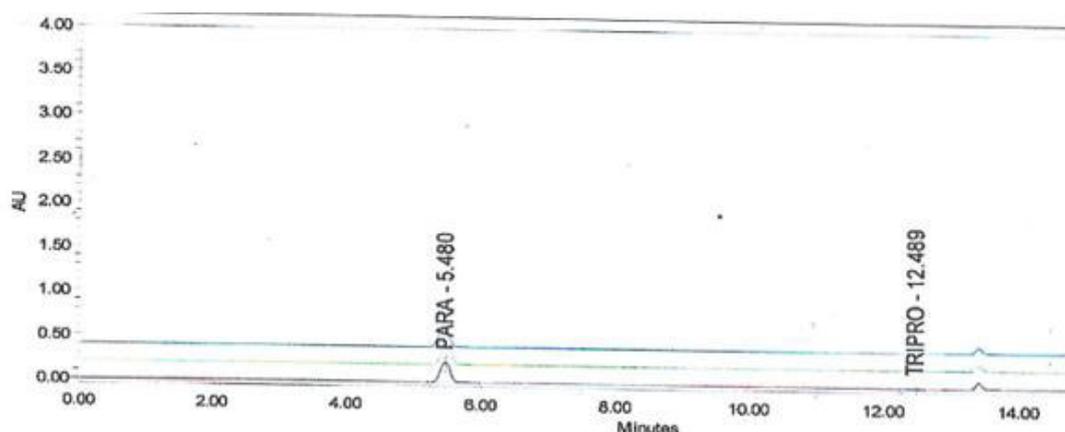


Figure 20 : Chromatogrammes des solutions standards de paracétamol et de triprolidine

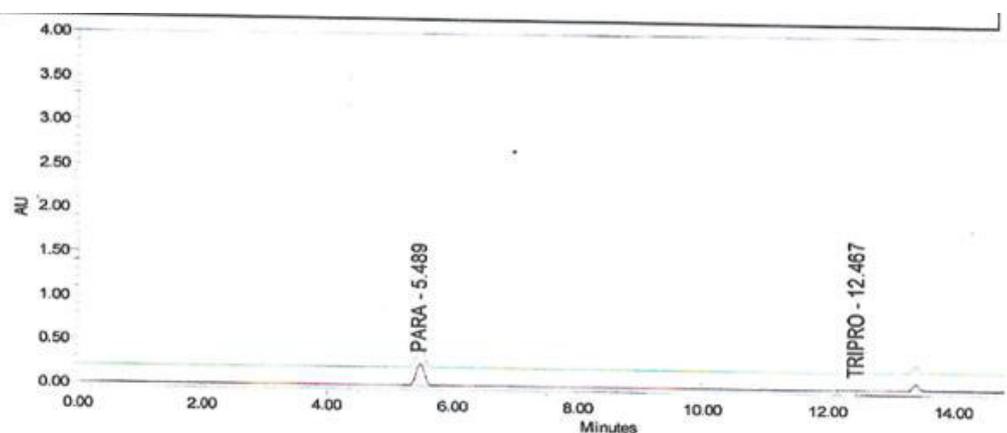
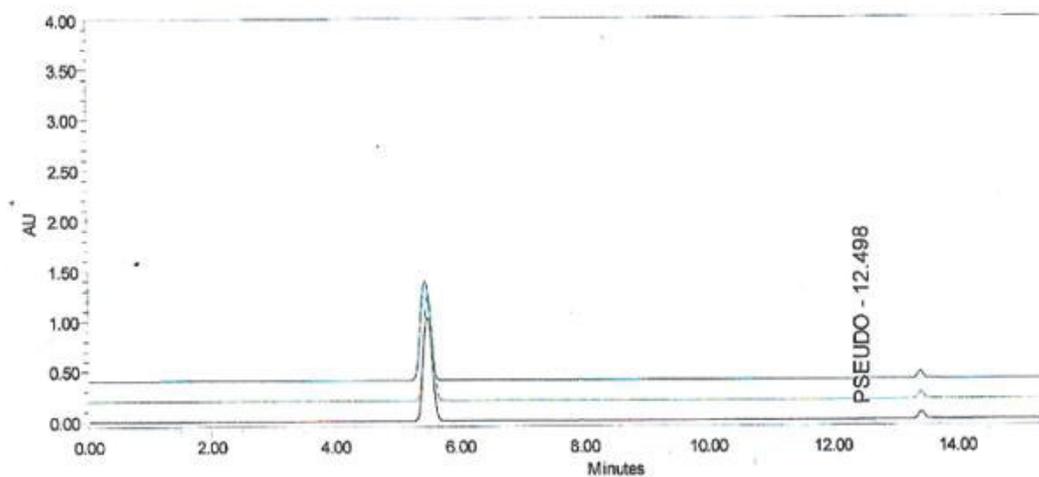


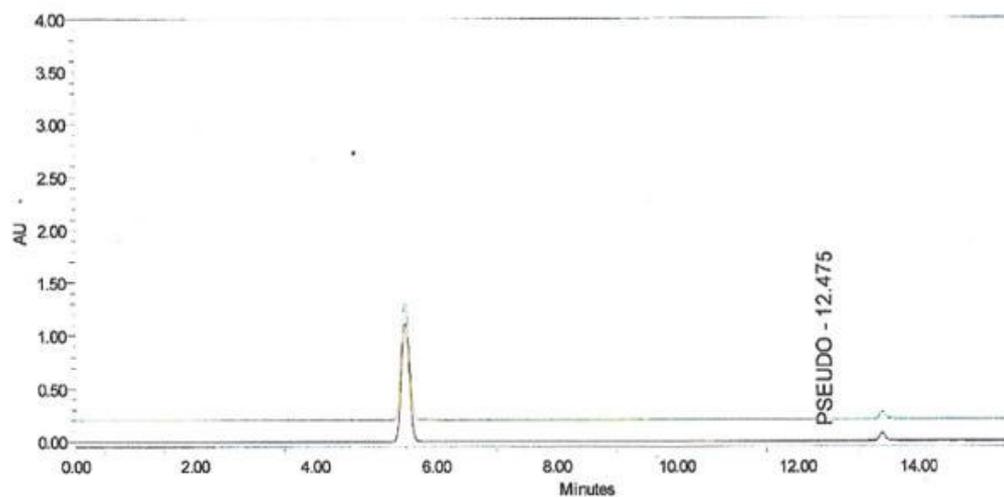
Figure 21 : chromatogrammes de la solution essais de paracétamol et de triprolidine

Les figures présentent les chromatogrammes obtenus par HPLC. De la substance de référence de la pseudoéphédrine. (Standard) et de la substance à examiner (échantillon).

La comparaison entre les deux pics montre que le pic obtenu avec la solution de l'échantillon, a la même temps de rétention que le pic obtenu avec la solution de référence. De ce fait, nous pouvons conclure que ce résultat est conforme à la norme.



**Figure 22 :** chromatogrammes de la solution standard de pseudoéphédrine



**Figure 23 :** chromatogrammes de la solution essai de pseudoéphédrine

## V.6.2.3. Dosage

Les résultats du dosage des trois principes actifs effectués sur le produit fini RHUMAFED<sup>®</sup> sont illustrés dans le tableau

**Tableau 16 : Résultats du dosage du produit fini RHUMAFED<sup>®</sup>**

		Tr (min)	Surface	Dosage (%)
<b>Paracétamol</b>				
<b>Standard</b>	Inj 1	5.491	2278574	-
	Inj 2	5.443	2266890	-
	Inj 3	5.480	2261056	-
	Moyenne	5.471	2268840	-
	% RSD	0.5	0.4	-
<b>Essai</b>	Inj 1	5.491	2279298	100.931
	Inj 2	5.489	2258308	100.002
	Moyenne	5.490	2268803	100.467
	% RSD	0.03	0.7	0.7
<b>Pseudoéphédrine</b>				
<b>Standard</b>	Inj 1	12.479	8233	-
	Inj 2	12.489	8227	-
	Inj 3	12.489	8155	-
	Moyenne	12.486	8205	-
	% RSD	0.04	0.3	-
	Inj 1	12.467	8757	107.262

<b>Essai</b>	Inj 2	12.474	8792	107.696
	Moyenne	12.470	8774	107.479
	% RSD	0.04	0.3	0.3
<b>Triprolidine</b>				
<b>Standard</b>	Inj 1	12.498	6025	-
	Inj 2	12.487	6006	-
	Inj 3	12.497	5933	-
	Moyenne	12.494	5988	-
	% RSD	0.05	0.8	-
<b>Essai</b>	Inj 1	12.482	5911	99.518
	Inj 2	12.475	6005	100.105
	Moyenne	12.478	5958	100.312
	% RSD	0.04	1.1	1.1

La pharmacopée européenne préconise un pourcentage allant de 90% à 110% pour chaque principe actif étudié. Les résultats obtenus du dosage montrent un pourcentage moyen pour le paracétamol est de 100.467%, celui de la pseudoéphédrine est de 107.479% et celui de la triprolidine est de 100.312% (tableau), ce qui est conforme à la norme édictée par la pharmacopée européenne.

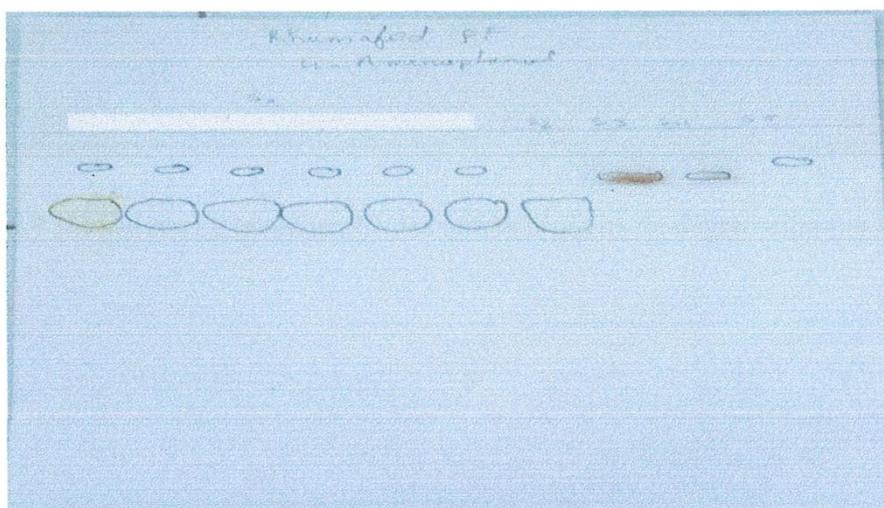
### V.6.3. Évaluation des produits de dégradation

Évaluation du produit de dégradation a été effectuée par CCM.

#### V.6.3.1. Recherche de 4-aminophinol

La recherche de la substance chimique 4-aminophinol a été faite réalisée par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

D'après la norme exigée par la pharmacopée, l'intensité de la tache de 4-aminophinole dans la solution 1 ne doit pas être plus intense que celle de la solution 4 correspondant à un pourcentage inférieure à 0.2% de 4-aminophinol. D'après la figure le chromatogramme obtenu montre que notre produit présente des résultats satisfaisants, qui sont conformes à la norme préconisée par la pharmacopée.



**Figure 24** : résultats de La recherche de 4-aminophinol par CCM

#### V.6.3.2. Autre produit de dégradations

La recherche de la substance chimique 4-aminophinol a été faite réalisée par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

D'après la norme exigée par la pharmacopée, le produit fini du RHUMAFED ne doit présenter aucune tache à par celle de la pseudoéphédrine, de la triprolidine, et paracétamol et éventuellement du 4-aminophinole. D'après la figure, le chromatogramme obtenu montre que notre produit présente des résultats satisfaisants, qui sont conformes aux normes édictées par la pharmacopée.

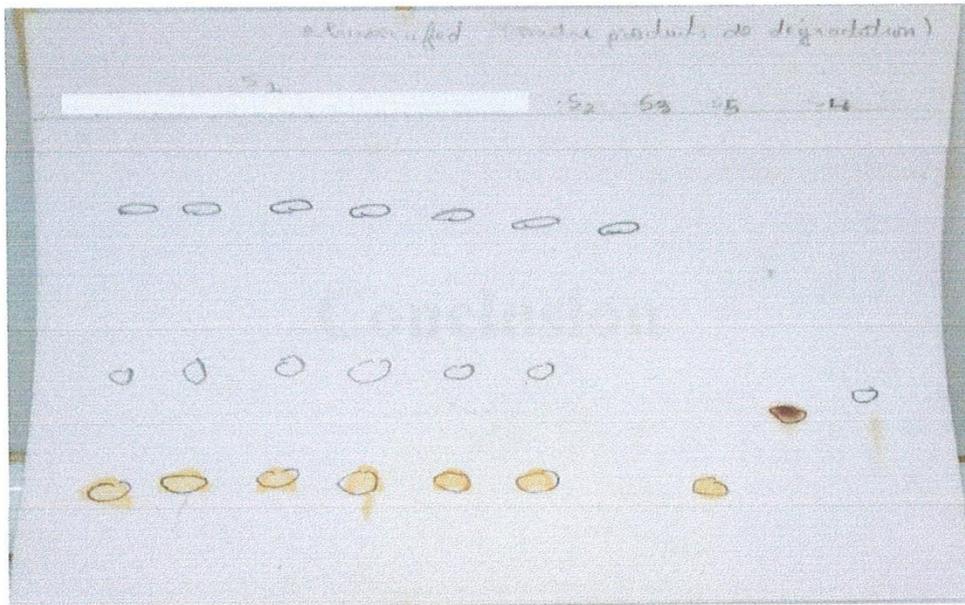


Figure 25 : Résultats de la recherche autre produit de dégradations par CCM

V.6.4. Résultats de contrôle microbiologique

Tableau 17 : Résultats de contrôle microbiologique

Paramètres	Résultats
DMLG	0 UFC /g
DMLT	0 UFC /g
E. Coli	absence



Figure 26 : Résultats de contrôle microbiologique



Figure 27 : les milieux

➤ Données de stabilité à long terme (30 °C et 65% RH)

Tableau 18 : Données de stabilité à long terme (30 °C et 65% RH)

Contrôle microbiologique	limites	0 mois	3 mois
Total bactéries aérobies viable	≤ 103 UFC/g	0 UFC	0 UFC
Levures et moisissures	≤ 102 UFC / g	0 UFC	0 UFC
E. Coli*	Absence	Absence	Absence

**Données de stabilité accélérées (40°C 75% RH)****Tableau 19** : Données de stabilité accélérées (40°C 75% RH)

Contrôle microbiologique	limites	1 mois	3 mois
Total bactéries aérobies viable	$\leq 103$ UFC/g	0 UFC	0 UFC
Levures et moisissures	$\leq 102$ UFC / g	0 UFC	0 UFC
E. Coli*	Absence	Absence	Absence

# **Conclusion générale**

**Conclusion générale**

Au cours de mon stage de fin d'étude de Master en génie chimique à la société SAIDAL, J'ai eu à formuler, fabriquer et effectuer des tests physique-chimique et pharmaco-techniques et microbiologiques des comprimés RHUMAFED<sup>®</sup> pour vérifier les critères de conformité du produit commercialisé.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la qualité du ce produit ainsi l'efficacité des contrôles effectués sur les trois PA paracétamol et la pseudoéphédrine et la triprolidine formant sa partie active et le PF RHUMAFED<sup>®</sup> à l'aide de certains méthodes d'analyses physico-chimique et pharmaco-techniques.

L'ensemble des résultats obtenus ont permis de refléter la qualité de RUMAFED<sup>®</sup>, et les paramètres physico-chimiques ont montré le respect des normes exigés par la pharmacopée européenne.

Cela nous permet de conclure que le produit RHUMAFED<sup>®</sup> est conforme aux exigences en vigueur et qu'il répond aux normes.

# **Glossaire**

## **Glossaire**

**Article de conditionnement** : tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.

**Assurance de la qualité** : somme des activités et des responsabilités destinées à assurer que les médicaments qui parviennent au patient sont sans danger, efficaces et acceptables.

**Blister** : emballage unitaire en plastique transparent alvéolaire, utilisé pour le conditionnement primaire de certaines formes galéniques.

**Contrôle en cours de fabrication** : contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément de contrôle en cours de fabrication.

**Diluant** : produit liquide qui sert à délayer ou à allonger le principe actif.

**Dossier de lot** : élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en œuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et sa destruction éventuelles.

**Durée de validité** : durée pendant laquelle, la conformité à toutes les spécifications de la monographie est exigée.

**Eau de process** : désigne l'eau utilisée dans les installations industrielles pour le fonctionnement d'un procédé ou la fabrication d'un produit.

**Libération** : Décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.

**Lot** : quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple : une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commune constituent un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.

**Matière première** : Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

**Matières premières à usage pharmaceutique** : Tous les composants des médicaments, c'est-à-dire la ou les substances actives, le ou les excipients, les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés.

**Produit intermédiaire** : Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

**Protocole** : Document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche.

**Pharmacopée** : c'est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit les critères de pureté des matières premières ou de préparations entrant dans la fabrication des médicaments ( à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

# **Références bibliographiques**

## Référence bibliographique

- [1]. OMS centre des médias.2014. OMS | Grippe (saisonnière)- aide-mémoire n°211 [Internet]. WHO. 2014 [cité 11 mai 2014]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>.
- [2]. (Moullin et coquerel, 2002).Pharmacologie.2Edition.Paris : Masson, 2002 :pp11 ; 12.
- [3]. (Hellali A, 1999) , pharmacologie fondamental et technique à l’usage de étudiants. Edition ENAG, 2002 : pp 14 ; 17.
- [4]. (Aiache et al, 2001) manuel de préparation en pharmacie. 11 Edition. Paris : Masson, 1990 : pp78.
- [5]. (Wehrlé P. et al, 2002), assurance qualité et bonnes pratique de fabrication. In : pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2012 : pp 57, 86.
- [6]. (Talbert M *et al*, 2001).Willoquet G. et Labayle D. (2001). Guide pharmaco, Edition Lamare, France : pp 22-44.
- [7]. (Rossetto, Y. (1998). Pharmacotechnie industrielle, Phi 41 IMT Editions Tours, pp : 524.
- [8]. **Le Hir A.(2004).**Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Collection Abrégés de Pharmacie, Masson, 8ème édition, Paris, p : 402.
- [9]. **Pharmacopée Européenne Vème édition (2005).**Conseil de l'Europe, Strasbourg.
- [10]. **Le Hir A. (2001).** Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques d Fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, p : 251-77.
- [11]. **Melcion J. (2000).** La granulométrie de l’aliment : principe, mesure et obtention. INRA Production Animale, 13 : 81-97.
- [12]. **Kroschwitz J. (1992).** Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (New York, Wiley Interscience).
- [13]. **Perry R. (1984).** Perry’s Chemical Engineers’ Handbook (New York, McGraw-Hill Inc.).
- [14]. **Anonyme 01** : Les blisters optimisent leurs solutions et étendent leurs protections. Emballage Digest ; août 05 ; rubrique dossier [www.emballagedigest.com](http://www.emballagedigest.com).Emballage Digest ; août 05 ; rubrique dossier [www.emballagedigest.com](http://www.emballagedigest.com).

- [15]. **Delarue F. (2000)**. À propos des dossiers de lot : application au service de Conditionnement. Th. D : Pharmacie : Caen. PP : 80.
- [16]. **E.levacher et al, 2006** mise en forme galénique des formes solide. In pharmacotechnie industrielle, 2<sup>ème</sup> Edition. IMTN Edition, 2006. pp : 345-417.
- [17]. (Wehrlé P. et al, 2002), assurance qualité et bonnes pratique de fabrication. In : pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2012 : pp 57, 86.
- [18]. (Le Hir A, et al ., 2009), Chaumeil J-C. et Brossard D. Pharmacie galénique, bonnes pratique de fabrication des médicaments.
- [19]. documentation juridique en pharmacie (DJP).1998.
- [20]. ducouso-kuntzler, S ; 2017. Tolérance et efficacité du paracétamol par voie sous-cutanée chez de patients en soins palliatifs : étude observationnelle. Science du Vivant (q-bio), <hal-01932101>.
- [21]. dictionnaire des médicaments SAIDAL. Edition 2005 p580-589.
- [22] **anonym02** [https://www.vidal.fr/Medicament/actifed\\_rhume-18728-pharmacocinetique.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/actifed_rhume-18728-pharmacocinetique.htm) [27/08/2019](#) 21:25.
- [23]. Pharmacopée Européenne.2017, 9<sup>ème</sup> édition.

# **Annexes**

**La pharmacopée :**

C'est un ouvrage réglementaire constitué de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications définissant les caractéristiques qualitatives et quantitatives de substances d'origine animale, végétale ou synthétique pour assurer une qualité optimale compatible avec les exigences des autorités réglementaires. Elle définit notamment les critères de pureté de matières premières ou les préparations entrant dans la fabrication des médicaments. Elle spécifie aussi les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. Différentes pharmacopées existent dans le monde. Les normes de chaque pharmacopée s'appliquent à l'état ou à un ensemble d'Etats.

**Organisation mondiale de la santé (OMS) :**

C'est une institution spécialisée de l'organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948. Elle dépend directement du conseil économique et de social des Nations unies et son siège se situe à Genève en suisse.

Selon sa constitution, l'OMS a pour objectif d'amener tous les peuples du monde au niveau de santé le plus élevé possible, la santé étant définie dans ce même document comme un « état de complet bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité».

**Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF) :**

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les BPF représentent donc un ensemble de textes règlementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné. Il existe un texte européen des BPF qui constitue une référence dans les pays de l'union Européenne.

**Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :**

Les bonnes pratiques de laboratoires (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

La finalité des BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Ainsi reconnus au niveau international, elles permettent de limiter la reproduction d'études équivalentes et de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire.

**Autorisation de mise sur le marché (AMM) :**

Document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autre : le nom du produit, les formes galéniques, la forme (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci.

## Partie expérimentale

### Spectroscopie infrarouge

Le spectre infrarouge est une classe spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique elle recouvre une large gamme de technique, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption.



**Figure 1:** Spectroscopie infrarouge (HATR-FTIR)



**Figure 2 :** Polarimètre



**Figure 3: Etuve**



**Figure 4: Four a moufle type (BICASA)**



**Figure 5 :** Appareillage de Karl Fisher type (Metrohm)



**Figure 6 :** Spectromètre UV-Visible type (PerkinElmer)

### **Principe de friabilité**

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



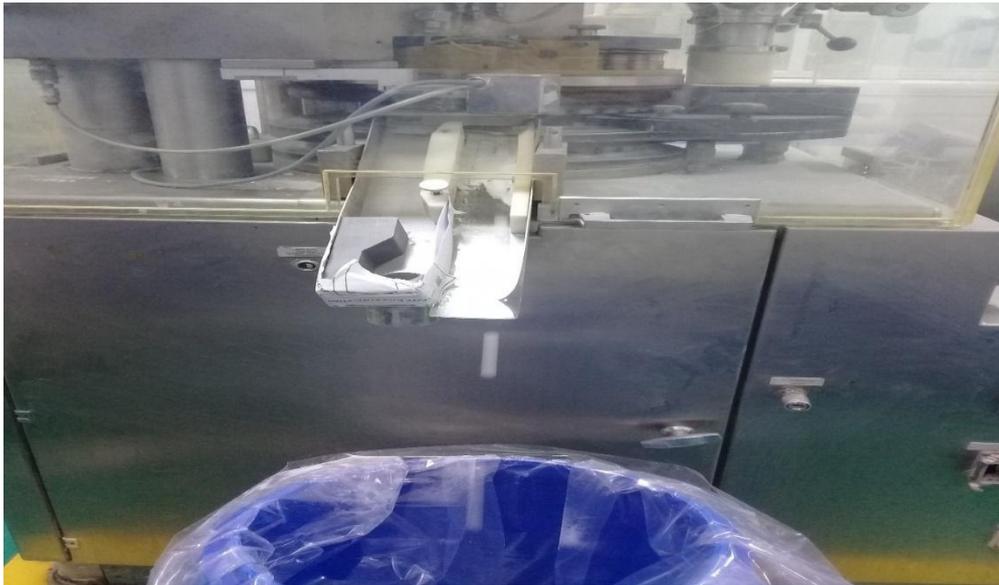
**Figure 7** : Friabilimetre type (ERWEKA)



**Figure 8 :** Tamiseur type (FRWITT) ouverture de maille 1.5 mm



**Figure 9 :** Mélangeur granulatore COLLETE type (GRAL)



**Figure 10** : Comprimeuse rotative de type (KILIAN RTS)



**Figure 11** : chaine de fabrication



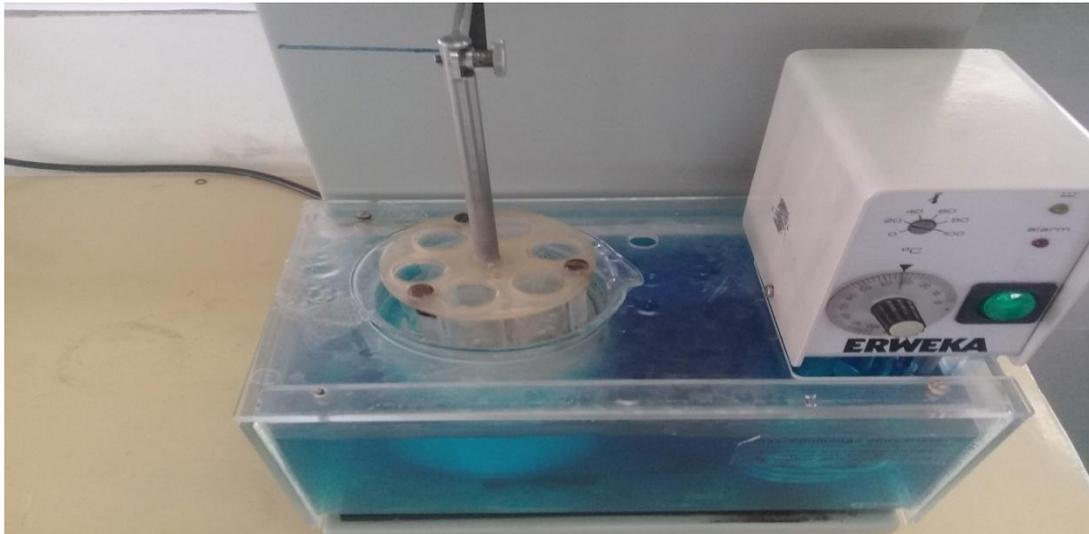
**Figure 12** : friabilimetre type (ERWEKA)



**Figure 13** : balance électronique type (SARTORIUS)

### **Principe de désagrégation**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.



**Figure 14** : délitement type(ERWEKA)

La désagrégation n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif.

#### **Principe de dissolutest**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des comprimés.

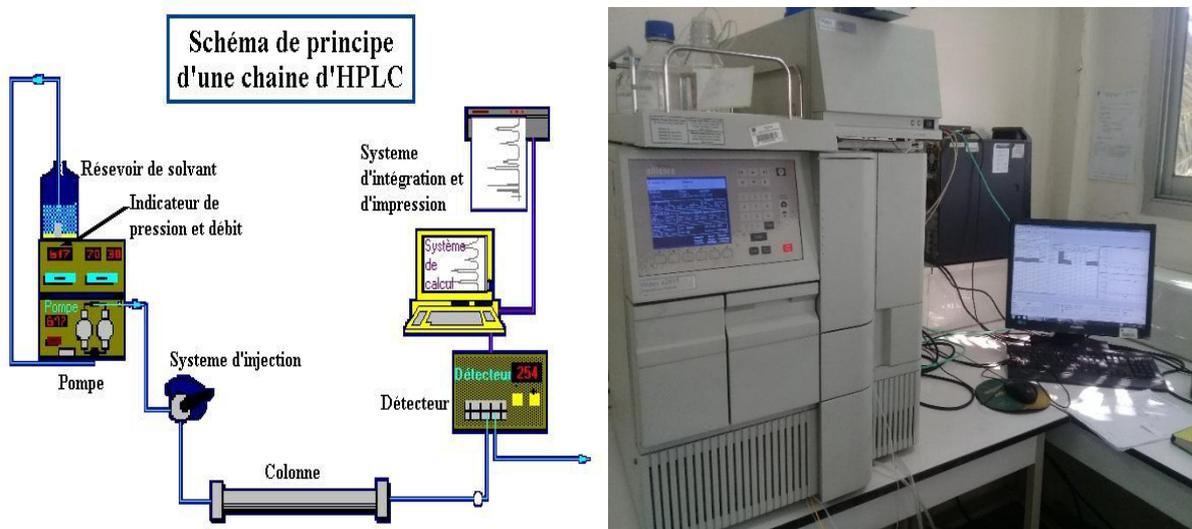
Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.



**Figure 15** : dissolutest type (ERWEKA)

## Principe de HPLC

La chromatographie en phase liquide à haute performance est l'une des techniques de séparation analytiques récentes les plus employées dans les laboratoires d'analyse chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Elle est dotée d'une grande précision permettant la recherche de traces, il est possible de la coupler à un spectromètre de masse. Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement.



**Figure 16** : Schéma de principe et la chaîne de HPLC type (Waters 2998)



Figure 17 : Les milieux

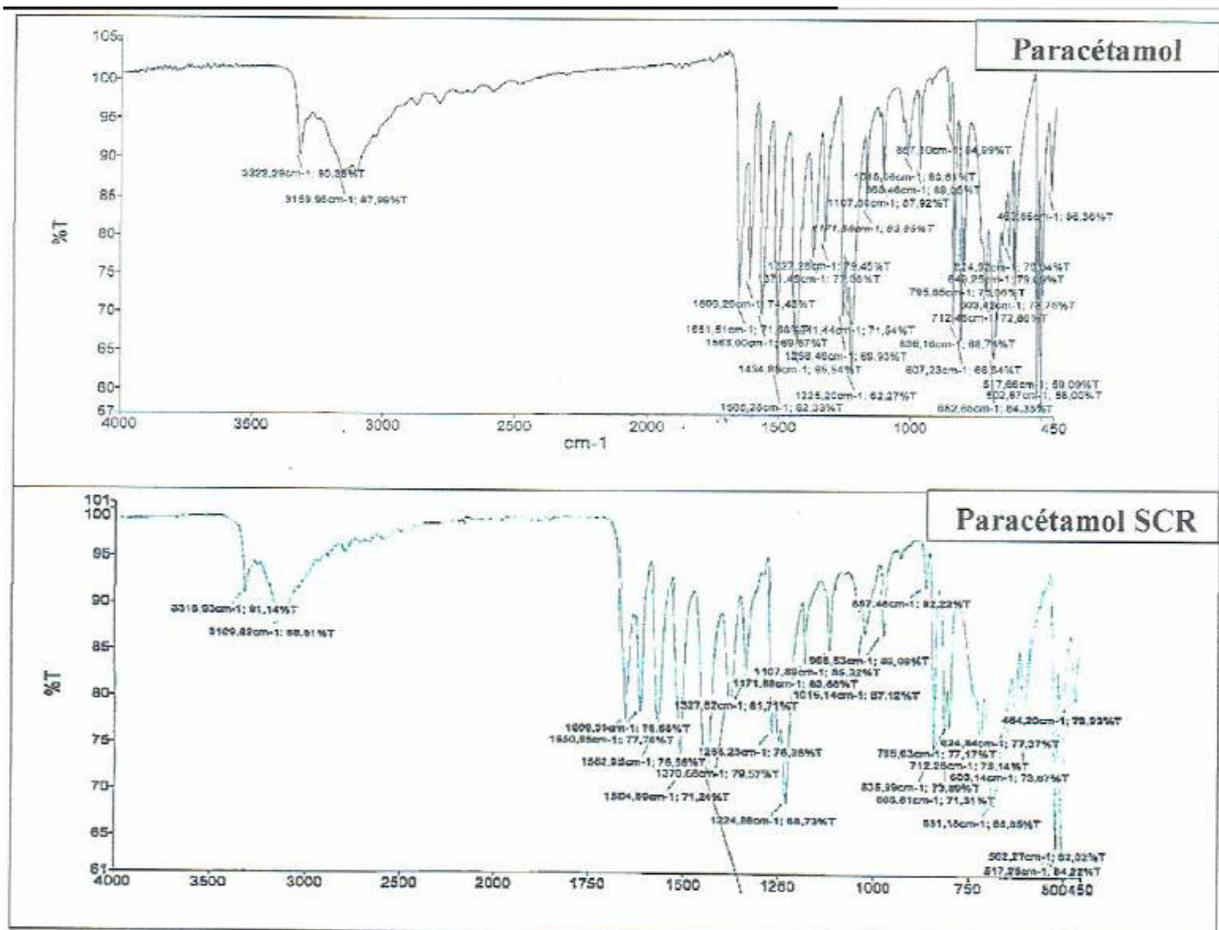
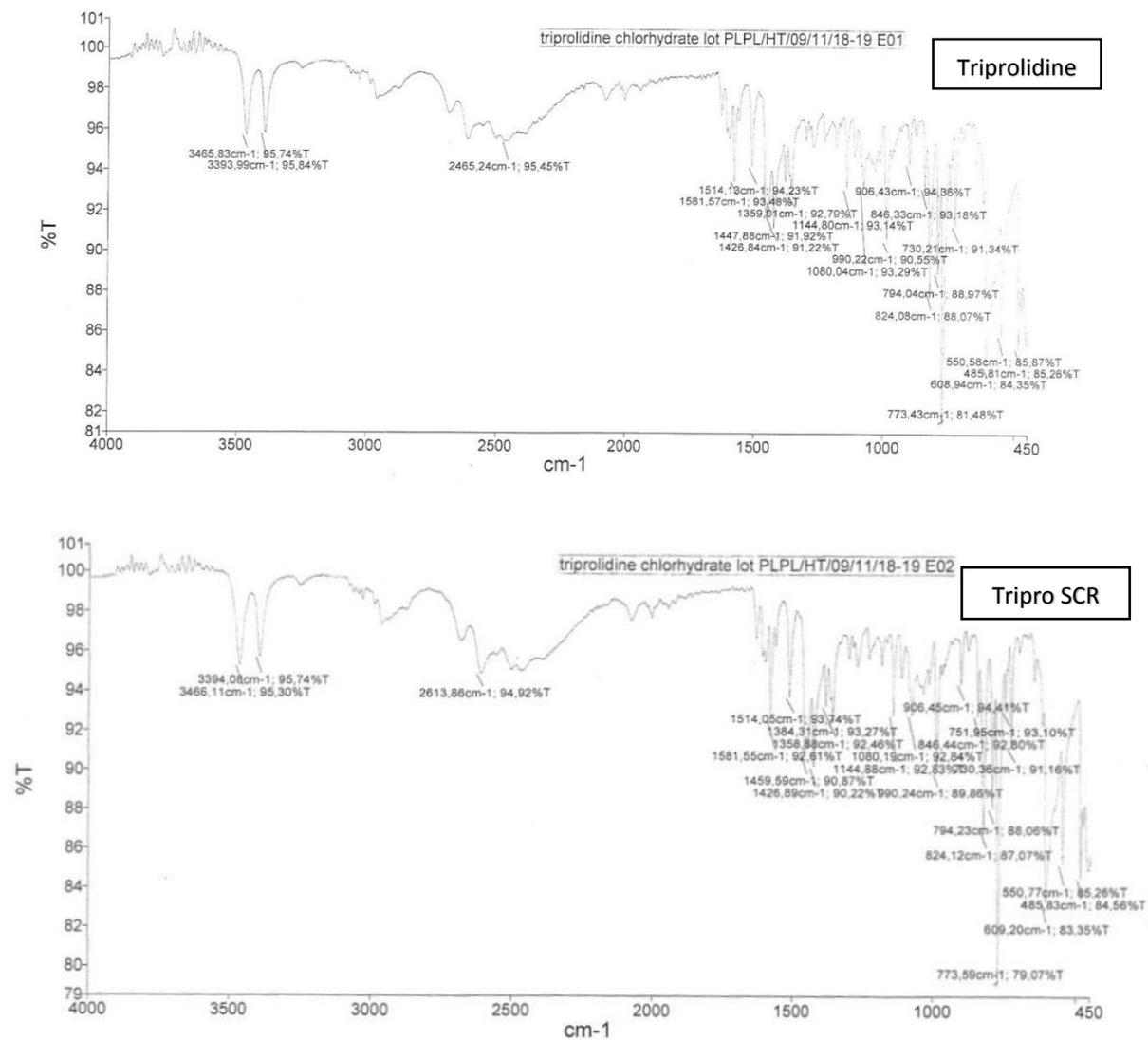
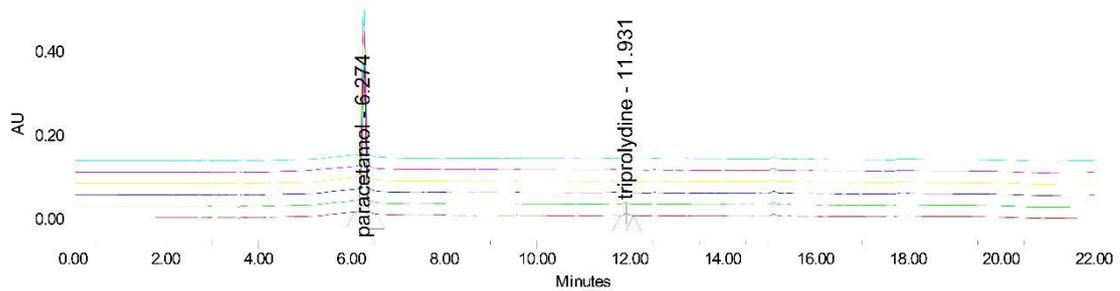


Figure 18 : Spectre IR de paracétamol et sa substance chimique de référence



**Figure 19 :** Spectre IR de triprolidine et sa substance chimique de référence





Sample Name: Rhumafed lot 4235 g01; Date Acquired: 9/9/2019 1:49:23 PM CET; Vial: 10; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g02; Date Acquired: 9/9/2019 2:12:09 PM CET; Vial: 11; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g03; Date Acquired: 9/9/2019 2:34:56 PM CET; Vial: 12; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g04; Date Acquired: 9/9/2019 2:57:41 PM CET; Vial: 13; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g05; Date Acquired: 9/9/2019 3:21:21 PM CET; Vial: 14; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g06; Date Acquired: 9/9/2019 3:44:12 PM CET; Vial: 15; Injection: 1

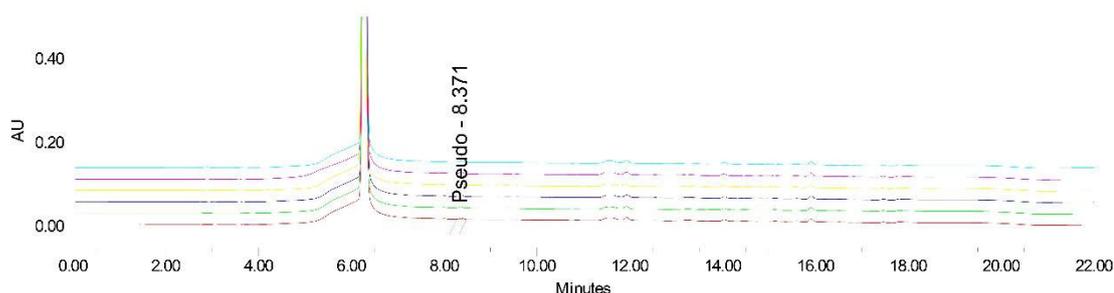
### Peak Summary with Statistics

Name: paracetamol

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	EP Plate Count	Symmetry Factor	Area (μV*sec)	Amount
1	Rhumafed lot 4235 g01	10	1	paracetamol	6.274	3.176311e+004	1.057879e+000	1719509	84.763
2	Rhumafed lot 4235 g02	11	1	paracetamol	6.269	3.197426e+004	1.066678e+000	1737584	85.654
3	Rhumafed lot 4235 g03	12	1	paracetamol	6.278	3.204810e+004	1.050167e+000	1644518	81.066
4	Rhumafed lot 4235 g04	13	1	paracetamol	6.251	3.152326e+004	9.858812e-001	1962919	96.761
5	Rhumafed lot 4235 g05	14	1	paracetamol	6.274	3.188281e+004	1.053897e+000	1855644	91.473
6	Rhumafed lot 4235 g06	15	1	paracetamol	6.277	3.166861e+004	1.037051e+000	1979485	97.578
Mean					6.270			1816610.1	89.549
Std. Dev.					0.010			137657.2	6.8
% RSD					0.16			7.6	7.6

Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID: 60031  
 Page: 1 of 2

Project Name: rhumafed cps  
 Date Printed: 9/11/2019  
 11:30:52 AM Africa/Algier



Sample Name: Rhumafed lot 4235 g01; Date Acquired: 9/9/2019 1:49:23 PM CET; Vial: 10; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g02; Date Acquired: 9/9/2019 2:12:09 PM CET; Vial: 11; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g03; Date Acquired: 9/9/2019 2:34:56 PM CET; Vial: 12; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g04; Date Acquired: 9/9/2019 2:57:41 PM CET; Vial: 13; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g05; Date Acquired: 9/9/2019 3:21:21 PM CET; Vial: 14; Injection: 1

Sample Name: Rhumafed lot 4235 g06; Date Acquired: 9/9/2019 3:44:12 PM CET; Vial: 15; Injection: 1

### Peak Summary with Statistics

#### Name: Pseudo

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	EP Plate Count	Symmetry Factor	Area ( $\mu\text{V}\cdot\text{sec}$ )	Amount
1	Rhumafed lot 4235 g01	10	1	Pseudo	8.371	5.597459e+004	1.108550e+000	15586	100.548
2	Rhumafed lot 4235 g02	11	1	Pseudo	8.365	5.667114e+004	1.090536e+000	14752	95.169
3	Rhumafed lot 4235 g03	12	1	Pseudo	8.375	5.716460e+004	1.145899e+000	13377	86.296
4	Rhumafed lot 4235 g04	13	1	Pseudo	8.346	5.717858e+004	1.111741e+000	13895	89.636
5	Rhumafed lot 4235 g05	14	1	Pseudo	8.370	5.574202e+004	1.115238e+000	17077	110.167
6	Rhumafed lot 4235 g06	15	1	Pseudo	8.371	5.543470e+004	1.098083e+000	16214	104.597
Mean					8.366			15150.0	97.736
Std. Dev.					0.011			1408.1	9.1
% RSD					0.13			9.3	9.3

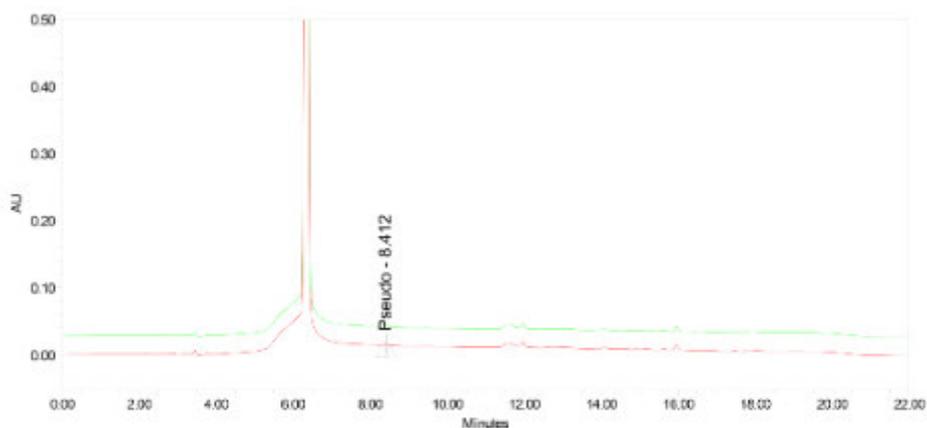
Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID: 60031  
 Page: 1 of 1

Project Name: rhumafed cps  
 Date Printed: 9/11/2019  
 11:32:19 AM Africa/Algier

**Figure 21** : Les fiches chromatographiques des resultats de la dessolotion

Empower 3  
SOFTWARE

## Peak Summary Report



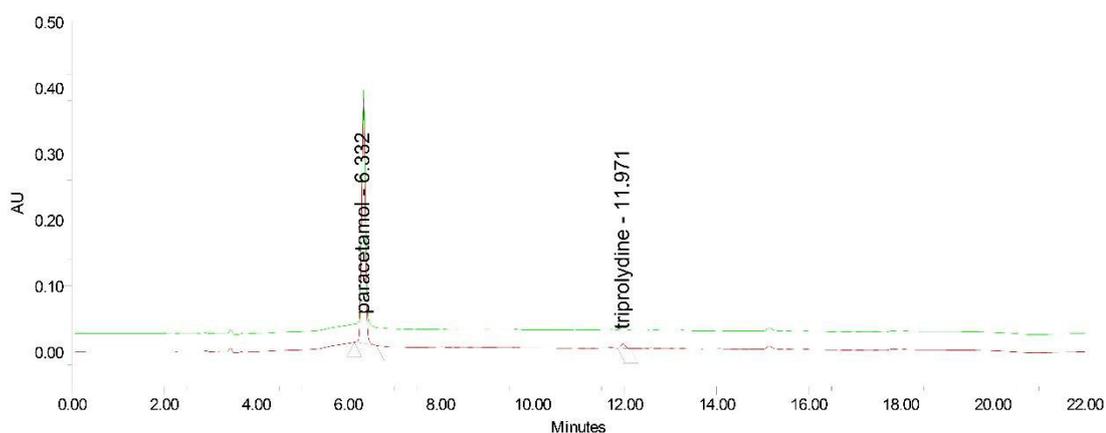
— Sample Name: Rhumafed dosage lot4235; Date Acquired: 9/9/2019 1:37:57 AM CET; Vial: 30; Injection: 1  
 — Sample Name: Rhumafed dosage lot4235; Date Acquired: 9/9/2019 2:00:47 AM CET; Vial: 30; Injection: 2

**Peak Summary with Statistics**  
**Name: Pseudo**

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	EP Plate Count	Symmetry Factor	Area (μV <sup>2</sup> sec)	Amount
1	Rhumafed dosage lot4235	30	2	Pseudo	8.411	4.394263e+004	1.083759e+000	21652	99.313
2	Rhumafed dosage lot4235	30	1	Pseudo	8.412	4.462504e+004	1.075013e+000	21367	97.625
Mean					8.412			21529.8	98.590
Std. Dev					0.000			229.8	1.1
% RSD					0.00			1.1	1.1

Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID: 60031  
 Page: 1 of 1

Project Name: rhumafed cps  
 Date Printed: 9/11/2019  
 11:33:32 AM Africa/Algier



Sample Name: Rhumafed dosage lot4235; Date Acquired: 9/9/2019 1:37:57 AM CET; Vial: 30;  
Injection: 1

Sample Name: Rhumafed dosage lot4235; Date Acquired: 9/9/2019 2:00:47 AM CET; Vial: 30;  
Injection: 2

### Peak Summary with Statistics

#### Name: paracetamol

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	EP Plate Count	Symmetry Factor	Area ( $\mu V \cdot sec$ )	Amount
1	Rhumafed dosage lot4235	30	1	paracetamol	6.332	2.878108e+004	1.043197e+000	2025661	94.177
2	Rhumafed dosage lot4235	30	2	paracetamol	6.333	2.874955e+004	1.043607e+000	2018280	93.834
Mean					6.333			2021970.3	94.006
Std. Dev.					0.001			5218.8	0.2
% RSD					0.02			0.3	0.3

### Peak Summary with Statistics

#### Name: tripropylidine

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	EP Plate Count	Symmetry Factor	Area ( $\mu V \cdot sec$ )	Amount
1	Rhumafed dosage lot4235	30	1	tripropylidine	11.971	8.565289e+004	1.074123e+000	41993	96.557
2	Rhumafed dosage lot4235	30	2	tripropylidine	11.970	8.492145e+004	1.087392e+000	42203	97.040
Mean					11.970			42098.1	96.798
Std. Dev.					0.000			148.4	0.3
% RSD					0.00			0.4	0.4

Reported by User: System  
Report Method: Peak Summary Report  
Report Method ID 60031  
Page: 1 of 1

Project Name: rhumafed cps  
Date Printed:  
9/11/2019  
11:34:32 AM Africa/Algier

**Figure 22 :** Les fiches chromatographiques des résultats de dosage par HPLC