

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

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES



Faculté de Technologie

## Mémoire Master II

Présentée par :

*M<sup>elle</sup> TILIOUINE Noumidia*

*M<sup>elle</sup> OUAIL Mounira*

Filière : Génie des Procédés

Option : Génie chimique

Thème

---

**ETUDE ET SUIVI DE LA FABRICATION ET CONTROLE DE  
QUALITE DE PARALGAN® 1 g**

---

*Soutenue le : 27/06/2024*

**Devant le jury composé de :**

Mr. AMITOUCHE Mourad	PROFESSEUR	U.M.B.B	Président
Mr. BALOUL Hakim	MCA	U.M.B.B	Examineur
Mme. YAHIA Zineb	MAB	U.S.T.H.B	Promotrice
Mme. OUAZENE Naima	MCA	U.M.B.B	Co-promotrice

Année universitaire : 2023/2024



*Dédicace*

*Pour chaque début il y a une fin, et ce qu'est beau dans toute fin c'est la  
Réussite et l'atteinte du but.*

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste  
travail comme un geste de gratitude :*

*À mes très chers parents*

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

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

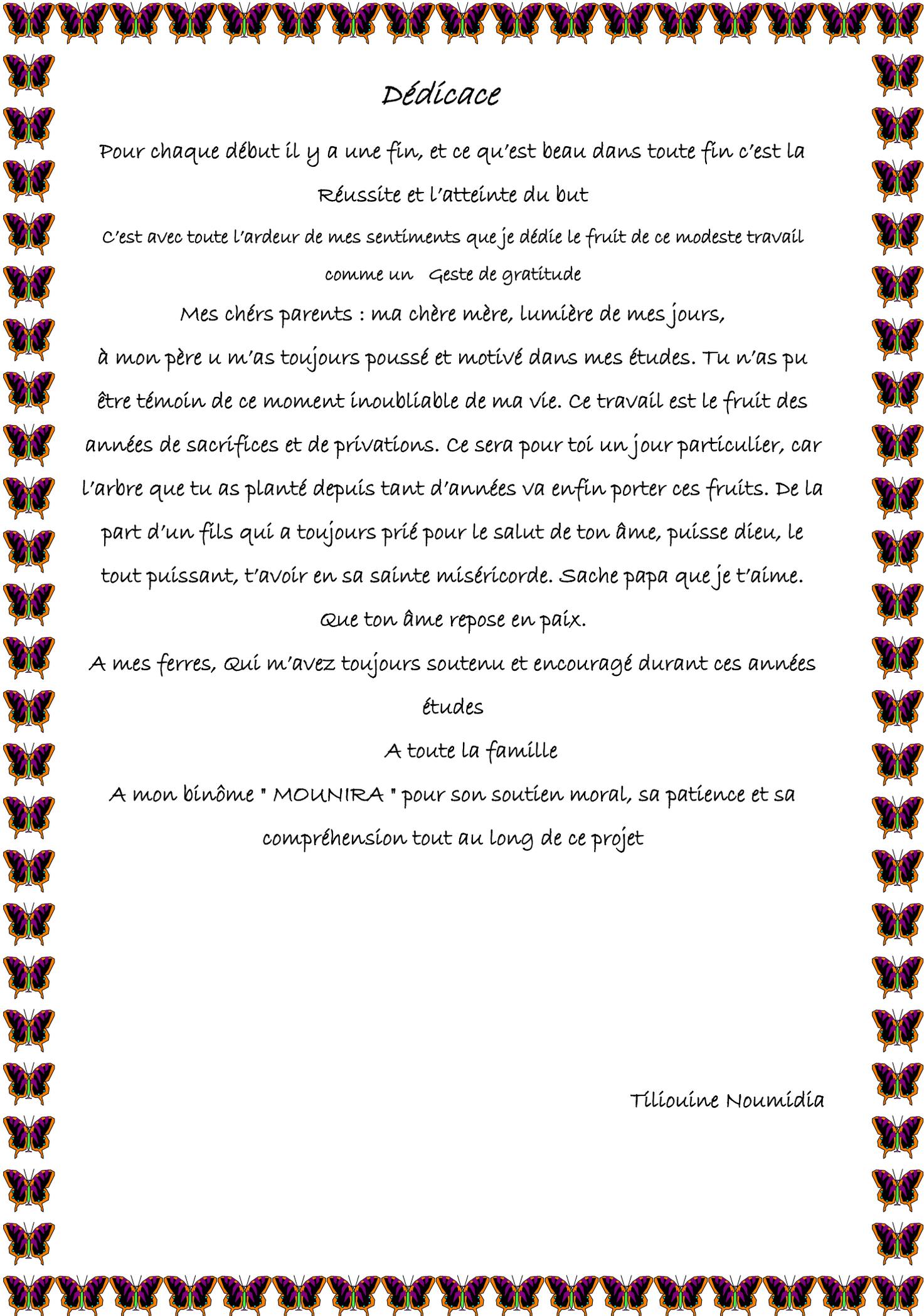
*A mon bon et gentil frère : ishak abd raaof*

*A mes très chères sœurs : nesrine, fouziya, marwa, maryame, Qui m'avez  
toujours soutenu et encouragé durant ces années études*

*Sans oublier mon binôme " Noumidia " pour son soutien moral, sa patience  
et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*Et enfin à toute la promotion Génie de chimie 2023/2024*

**OUAIL MOUNIRA**



## Dédicace

Pour chaque début il y a une fin, et ce qu'est beau dans toute fin c'est la  
Réussite et l'atteinte du but

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail  
comme un geste de gratitude

Mes chers parents : ma chère mère, lumière de mes jours,  
à mon père u m'as toujours poussé et motivé dans mes études. Tu n'as pu  
être témoin de ce moment inoubliable de ma vie. Ce travail est le fruit des  
années de sacrifices et de privations. Ce sera pour toi un jour particulier, car  
l'arbre que tu as planté depuis tant d'années va enfin porter ces fruits. De la  
part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de ton âme, puisse dieu, le  
tout puissant, t'avoir en sa sainte miséricorde. Sache papa que je t'aime.

Que ton âme repose en paix.

A mes ferres, Qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années  
études

A toute la famille

A mon binôme " MOUNIRA " pour son soutien moral, sa patience et sa  
compréhension tout au long de ce projet

Tiliouïne Noumídia

## Remerciements

Nous souhaitons débiter par exprimer notre profonde gratitude envers "ALLAH" pour nous avoir dotés de la force et du courage nécessaires pour mener à bien cet humble travail.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à Mme Naïma Ouazzane, notre promotrice, et à Mme Zineb YAHIA, notre Co-promotrice, pour leur patience et leur précieuse collaboration tout au long de cette période d'accomplissement.

Nous remercions le jury d'avoir accepté d'évaluer cette étude.

Nous sommes également redevables envers tous les personnels de l'entreprise SAIDAL d'El Harrach.

Enfin, nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance envers toutes les personnes qui ont apporté leur aide, de près ou de loin, directement ou indirectement, contribuant ainsi à la réussite de ce travail

## **Résumé**

*Les médicaments sont composés d'un ou plusieurs principes actifs, destinés à prévenir, guérir, soulager ou diagnostiquer une maladie chez l'homme ou l'animal. Ils peuvent être sous forme de comprimés, de gélules, de sirops, d'injections, de crèmes, etc.*

*Le paracétamol est une substance active, possède une large gamme de spécialités médicamenteuses telles que : doliprane, effergal, dafalgan, paralgan. De nos jours, il est devenu l'un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme, grâce à sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, Il est généralement disponible en divers forme galéniques : comprimés, sachets, comprimés effervescents, suppositoires.*

*L'objectif de notre travail est la fabrication du PARALGAN®1g, un médicament antalgique sous forme de comprimé sec, produit dans l'unité SAIDAL à El Harrach, et le contrôle de qualité des produits semi-finis et finis. Nous utilisons différentes méthodes d'analyse physico-chimique et microbiologique pour garantir que le produit est conforme aux normes de qualité pharmaceutique*

**Mots-clés :** SAIDAL, pharmaceutique, médicament, PARALGAN®1g

## ملخص

تتكون الأدوية من مكون واحد أو أكثر من المكونات النشطة التي تهدف إلى الوقاية من مرض ما أو علاجه أو تخفيفه أو تشخيصه لدى الإنسان أو الحيوان. قد تأخذ شكل أقراص أو كبسولات أو شراب أو حقن أو كريمات أو غير ذلك.

الباراسيتامول هو مادة فعالة لها مجموعة واسعة من التخصصات الطبية، بما في ذلك دولبران وإفبرالجان ودافالجان وبارالجان. وقد أصبح في الوقت الحاضر أحد أكثر المسكنات وخافضات الحرارة استخداماً على نطاق واسع لدى البشر، وذلك بفضل توافره في الصيدليات دون وصفة طبية، وهو متوفر بشكل عام في أشكال جالينية مختلفة: أقراص وأكياس وأقراص فوارة وتحاميل.

الهدف من عملنا هو تصنيع بارالجان 1جم وهو مسكن للألم في شكل أقراص جافة، يتم إنتاجه في وحدة SAIDAL في الحراش، والتحقق من جودة المنتجات شبه المصنعة والمنتجات النهائية. نستخدم العديد من طرق التحليل الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية للتأكد من أن المنتج يتوافق مع معايير الجودة الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: صايدال، الصيدلة، دواء، بارالجان 1 جم

## ***Abstract***

*Medicines are composed of one or more active ingredients designed to prevent, cure, relieve or diagnose a disease in humans or animals. They may take the form of tablets, capsules, syrups, injections, creams, etc.*

*Paracetamol is an active substance with a wide range of medicinal specialities, including doliprane, efferalgan, dafalgan and paralgan. Nowadays, it has become one of the most widely used analgesics and antipyretics in humans, thanks to its availability without a prescription in pharmacies. It is generally available in various galenic forms: tablets, sachets, effervescent tablets and suppositories.*

*The aim of our work is to manufacture PARALAGAN 1g, an analgesic drug in dry tablet form, produced at the SAIDAL unit in El Harrach, and to check the quality of semi-finished and finished products. We use various physico-chemical and microbiological analysis methods to ensure that the product complies with pharmaceutical quality standards.*

***Keywords:*** SAIDAL, pharmaceutical, drug, PARALGAN®1g.

**CQ** : Contrôle de qualité

**AQ** : assurance qualité

**PF** : Pharmacopée Française

**AMDAC** : Le protocole de l'analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets et Criticité

**CTA** : station de traitement l'air

**HVAC** : Chauffage, Ventilation et Climatisation (CVC)

**RO** : l'osmose inverse

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonnes Pratique de Laboratoire

**PE** : Pharmacopées Européenne

**AMM** : autorisation de mise sur la marche

**PA** : Principe actif

**MP** : Matière première

**PI** : produit intermédiaire

**AF** : LAF (sécheur) /lit d'air fluidisé

**PVC** : polychlorure de vinyle

**°C** : Degré Celcius

**HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute Performance

**UV/V** : spectrophotomètre d'absorption dans l'Ultraviolet Visible

**IR** : Infrarouge

**DGTA** : Dénombrement des germes aérobie totaux

**DMLT** : Dénombrement des moisissures et levures totaux

**NaCl** : Chlorure de Sodium

**Max** : Maximum

**Min** : Minimum

**Pi** : Poids individuel

**Pm** : Poids moyen

**RH** : humidité relative

**D** : la densité optique

**Q** : Quantité de Médicament Dissous

<b>Tableau I.1:</b> différent familles d excipient.....	7
<b>Tableau I.2:</b> normes de pureté de l'eau utilisée pour diverses les qualités de l'eau. ....	8
<b>Tableau I.3:</b> classes thérapeutique de médicament. ....	9
<b>Tableau IV.4:</b> équipement utilise pour la fabrication de PARALGAN 1g. ....	36
<b>Tableau IV.5:</b> les produits utilisés pour la fabrication de PARALGAN 1g. ....	37
<b>Tableau IV. 6:</b> matériel utilise dans les laboratoires. ....	37
<b>Tableau IV.7:</b> les réactifs utilisent dans les laboratoires pour le contrôle du produit.....	38
<b>Tableau IV.8:</b> excipients utilisent dans la fabrication du PARALGAN 1g. ....	40
<b>Tableau V.9:</b> résultats du dosage du PA.....	61
<b>Tableau V.10:</b> les masse moyenne des comprimés. ....	61
<b>Tableau V.11:</b> résultats des tests friabilité.....	62
<b>Tableau V.12:</b> résultats de la désagrégation. ....	63
<b>Tableau V.13:</b> résultats de l'épaisseur en cour de la compression. ....	63
<b>Tableau V.14:</b> résultats de dosage du PA.....	63
<b>Tableau V.15 :</b> les résultats de dissolution. ....	64
<b>Tableau V.16:</b> contrôle visuel dans conditionnent.....	65
<b>Tableau V.17:</b> paramètres chromatographique.....	66
<b>Tableau V.18:</b> les paramètres HPLC des impuretés.....	67
<b>Tableau V.19:</b> les résultats de control de l'eau. ....	68
<b>Tableau V.20:</b> résultats de contrôle de l'eau purifiée de fabrication. ....	68
<b>Tableau V.21:</b> les résultats de contrôle PARALGAN 1g.....	68

<b>Figure I. 1:</b> Formule chimique du principe actif-paracétamol.....	6
<b>Figure I. 2:</b> Composition d'un médicament.....	7
<b>Figure II.3:</b> Schéma de réaction de la synthèse du paracétamol.....	14
<b>Figure II.4 :</b> Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol du paracétamol.....	14
<b>Figure III.5:</b> Le sigle de groupe SAIDAL.....	27
<b>Figure III.6:</b> Organigramme de groupe SAIDAL.....	28
<b>Figure III.7:</b> Localisation du site El Harrach.....	30
<b>Figure III.8:</b> Organigramme du site EL HARACH.....	31
<b>Figure III.9:</b> Locaux du site d'EL HARACH.....	32
<b>Figure III.10:</b> L'atelier de production.....	32
<b>Figure III.11:</b> Organigramme du laboratoire de contrôle qualité.....	33
<b>Figure III.12:</b> Station de traitement d'air.....	34
<b>Figure III.13:</b> L'osmose inverse.....	35
<b>Figure IV.14:</b> Boite de PARALGAN 1g fabrique SAIDAL.....	38
<b>Figure IV.15:</b> Structure chimique de l'acétaminophène.....	39
<b>Figure IV.16:</b> Back stockage de matières premières.....	41
<b>Figure IV.17 :</b> Préchauffage de LAF.....	44
<b>Figure IV.18:</b> La presse de la compression.....	45
<b>Figure IV.19:</b> La forme de PARALGAN dans le blister.....	46
<b>Figure IV.20 :</b> Le contrôle qualité du grain.....	48
<b>Figure IV.21:</b> Le contrôle qualité des comprimés semi-fini.....	49
<b>Figure IV.22:</b> Contrôle qualité du produit fini.....	50
<b>Figure IV.23:</b> Les milieux de culture.....	52
<b>Figure IV.24:</b> Duromètre.....	53
<b>Figure IV.25:</b> Le fraibilimètre.....	54
<b>Figure IV.26:</b> L'appareil de la désagrégation.....	55
<b>Figure IV.27:</b> Prélèvement des enchantaient.....	57
<b>Figure IV.28:</b> La préparation des solutions.....	59
<b>Figure V.29:</b> Spectre d'adsorption en IR.....	65
<b>Figure V.30:</b> Le spectre de paracétamol RS258.....	66

<b>Figure V.31:</b> Chromatogramme du PARALGAN1g.....	66
<b>Figure V.32:</b> Représent le diagramme absorbance. ....	67

**SOMMAIRE**

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé**

**Liste des abréviations**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Sommaire**

**Introduction générale.....01**

### **Chapitre I : généralité sur les médicaments**

**I.1. Historique ..... 3**

**I.2. Définition du médicament ..... 5**

**I.3. composition d'un médicament ..... 6**

I.3.1. Le principe actif .....6

I.3.2. Les excipients .....6

**I.3.3. Eau purifiée ..... 7**

**I.4. Classification thérapeutique de médicament ..... 9**

Pénicilline, ciprofloxacine, clarithromyce .....9

**I.5. Les formes du médicamenteuses ..... 9**

I.5.1. Forme orale.....9

I. 5.1.1. La forme orale solide .....9

I.5.1.2. La forme orale liquide .....10

I.5.2. Administration par injection.....10

I.5.3. Formes ophtalmiques .....11

I.5.4. Formes dermiques ou transdermiques.....11

I.5.5. Formes médicamenteuses passant au travers de Muqueuses .....12

### **Chapitre II : industrie du médicament**

**II.1. Historique de l'industrie pharmaceutique en Algérie ..... 13**

**II.2. Historique de paracétamol ..... 13**

II.2.1. Origine et la synthèse de paracétamol .....14

II.2.2. Indications thérapeutiques.....14

II.2.3. Médicaments issus de paracétamol.....15

**II.3. Procédés de fabrications ..... 15**

II.3.1. Pesée de la matière première .....15

II.3.2. Le Tamisage .....16

II.3.3. La granulation.....16

II.3.4. Le calibrage .....	17
II.3.5. Le mélange .....	18
II.3.6. La compression.....	18
II.3.7. Le conditionnement .....	18
II.4. Contrôle qualité .....	19
II.4.1. Définition de la qualité .....	19
II.4.2. Contrôle de qualité.....	19
II.4.3. Objectif de contrôle qualité .....	19
II.4.4. Assurance qualité.....	19
II.4.5. Règle des cinq M .....	20
II.4.6. Types de control de qualité .....	20
II.4.7. Bonnes pratiques de laboratoire .....	24
II.4.8. Bonnes pratiques de fabrication .....	24
II.4.9. Autorisation de mise sur le marché .....	24
II.5. Le circuit de l'eau .....	24
II.5.1. L'eau dans entreprise pharmaceutique .....	24
II.5.2. L'eau purifie .....	25
II.5.3. Technologies de production d'eau à usage pharmaceutique .....	25
II.6. Des équipements de protection individuelle .....	26

### **Chapitre III : présentation de SAIDAL**

III.1. Présentation du groupe SAIDAL .....	27
III.2. Les filiales de SAIDAL .....	28
III.2.1. Pharmal .....	28
III.2.2. Antibiotical .....	29
III.2.3. Biotic .....	29
III.3. Les sites de groupe SAIDAL .....	29
III.4. Présentation de Site el Harrach .....	29
III.4.1. Localisation de site El Harrach .....	30
III.4.2. Organigramme du site El Harrach.....	31
III.4.3. Les locaux du site de production.....	31
III.5. Centre de traitement d'air .....	33
III.6. Station de traitement des eaux .....	34

### **Chapitre IV : Matériel et méthode**

IV.1. Présentation du PARALGAN1g .....	38
IV.1.1. Principe actif .....	38

IV.1.2. Les excipients .....	39
IV.2. Processus de fabrication du PARALGAN 1g .....	41
IV.2.1. Back de stockage.....	41
IV.2.2 Tamisages des matières premières .....	42
IV.2.3. La pesée .....	42
IV.2.4. Granulations.....	43
IV.2.5. Compression .....	45
IV.2.6. Conditionnement.....	46
IV.3. Contrôle qualité.....	48
IV.3.1. Analyses microbiologiques de l'eau .....	51
IV.3.1.1. Contrôle de l'eau .....	51
IV.3.2. Contrôle des grains.....	52
IV.3.2.1. L'aspect.....	52
IV.3.2.2. Le dosage du principe actif .....	52
IV.3.3. Contrôle en cours .....	52
IV.3.3.1. La dureté.....	52
IV.3.3.2. La friabilité.....	53
IV.3.3.3. Le test de désagrégation.....	54
IV.3.3.4.La sécabilité.....	55
IV.3.3.5. L'épaisseur .....	55
IV.3.3.6.La Masse moyenne .....	55
IV.3.4. contrôle du produit semi fini.....	56
IV.3.4.1. Le dosage de principe actif .....	56
IV.3.5. Contrôle du produit fini .....	56
IV.3.5.1. La dissolution .....	56
IV.3.5.2. Identification du PA.....	57
IV.3.5.3. Chromatographie liquide haute performance HPLC .....	58
IV.3.6. Contrôles microbiologiques du produit fini.....	59

## **Chapitre V : Résultats et discussion**

V.1. Résultats des analyses physico-chimiques .....	61
V.1.1. Analyse des grains et les comprimés.....	61
V.2. Analyses microbiologiques.....	68
V.2.1. Les résultats de l'eau .....	68
V.2.2. les résultats de l'eau purifiée de fabrication .....	68
V.2.3. Les résultats de PARALGAN fini.....	68

Conclusion générale et perspectives .....	70
<b>Références Bibliographique</b>	
<b>Annexes.....</b>	<b>76</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**

L'industrie pharmaceutique constitue un pilier essentiel des systèmes de santé à travers le monde. Elle englobe une multitude de services et d'entreprises dédiées à la recherche, au développement, à la fabrication et à la commercialisation de médicaments destinés à la santé humaine et animale. Elle est reconnue comme l'une des industries économiques les plus cruciales à l'échelle mondiale, elle joue un rôle clé dans l'amélioration de la qualité de vie et du bien-être des populations.

Avant sa commercialisation, le médicament doit faire l'objet d'analyses et de contrôles très rigoureux, pour garantir sa conformité.

Des normes de qualité fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler.

Le présent travail a été réalisé au niveau de l'entreprise SAIDAL à l'unité de production des formes sèches d'El Harrach et il vise plusieurs objectifs dont :

- L'immersion dans le monde de l'industrie pharmaceutique, en effet notre stage nous a permis de suivre toutes les étapes de fabrication du produit PARALGAN depuis les matières premières jusqu' à sa mise sous emballage, ce qui nous a permis de développer de nouvelles compétences et d'acquérir de nouvelles connaissances
- Le contrôle qualité du médicament PARALGAN 1g qui passe par une combinaison rigoureuse d'examen et d'analyses chimiques, physiques, mécaniques et biologiques en moyennant des équipements très précis, ce qui nous a permis de nous imprégner des protocoles et des équipements utilisés à ce propos, et de découvrir les laboratoires de microbiologie
- L'assimilation des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutiques ainsi que les Bonnes Pratiques de Laboratoire.
- Le suivi des procédés de production de l'eau purifiée utilisée dans la fabrication
- Découvrir les normes et réglementations spécifiques à l'analyse et à la conformité des médicaments.
- Relier nos connaissances théoriques acquises au cours de notre formation académique avec les pratiques du milieu industriel,

Ainsi et pour mener à bien cette étude, nous avons adopté un plan de travail avec cinq chapitres, le premier présente des généralités sur les médicaments

Le chapitre II porte sur l'industrie des médicaments. Le troisième chapitre donne une présentation de SAIDAL, quant au chapitre IV il passe en revue le matériel et les méthodes utilisés dans la fabrication et le contrôle, le cinquième chapitre présente les résultats obtenus accompagnés des interprétations.

Enfin, à l'issue de ce travail, est donnée une conclusion qui résume l'essentiel des résultats obtenus et qui offre des perspectives et recommandations pour les prochains travaux dans ce domaine.

# **PARTIE THÉORIQUE**

# **CHAPITRE I : Généralité sur le** **médicament**

Dans ce chapitre nous présentons l'historique des médicaments ainsi des généralités.

## I.1. Historique

Les premiers pas de la pharmacologie grecque remontent à l'Antiquité, où les penseurs grecs ont commencé à explorer les propriétés curatives des plantes et des substances naturelles. Selon les travaux de Dioscoride, un médecin et pharmacologue de l'Ier siècle. L'usage des plantes médicinales était déjà bien établi à cette époque. Son ouvrage majeur, le "De Materia Medica", qui répertorie plus de 600 plantes médicinales et décrit leurs propriétés curatives, est considéré comme une référence incontournable dans le domaine de la pharmacologie. Cette contribution majeure a jeté les bases de la classification des plantes médicinales et a servi de référence pour de nombreux autres chercheurs [1].

Un autre acteur majeur dans le domaine de la pharmacologie grecque est Hippocrate, souvent qualifié de père de la médecine moderne. Même s'il ne s'est pas concentré exclusivement sur la pharmacologie, ses écrits ont eu une influence significative sur cette discipline. Hippocrate a préconisé une approche holistique de la santé, mettant l'accent sur l'utilisation rationnelle des médicaments et soulignant l'importance de l'observation clinique. Ses idées ont jeté les bases d'une pratique médicale solide, y compris en pharmacologie [2].

Les avancées majeures de la pharmacologie grecque incluent l'identification de nombreuses substances actives présentes dans les plantes et le développement de techniques d'extraction et de purification pour les isoler. Ces découvertes ont ouvert la voie à l'utilisation de principes actifs spécifiques dans le traitement des maladies. Par exemple, la découverte de l'opium, qui a des propriétés analgésiques et sédatives, a été une avancée significative dans la gestion de la douleur. Les pharmaciens grecs ont joué un rôle clé dans ces découvertes et ont contribué à l'expansion des connaissances en pharmacologie [3].

La pharmacologie chinoise possède une histoire millénaire et ses origines peuvent être retracées dans les pratiques médicales traditionnelles de la Chine antique, remontant à plusieurs milliers d'années. Les premiers écrits sur la pharmacologie chinoise datent de l'époque de la dynastie Shang et de la dynastie Zhou. Ces textes anciens témoignent de l'usage précoce des plantes médicinales dans les soins de santé en Chine [3].

Les principes fondamentaux de la pharmacologie chinoise reposent sur des concepts essentiels tels que le Qi (énergie vitale), le Yin et le Yang (forces opposées mais complémentaires) et les Cinq Éléments (Bois, Feu, Terre, Métal, Eau). Ces principes fondamentaux constituent la base

De la médecine traditionnelle chinoise, incluant la pharmacologie. L'équilibre de ces forces est considéré comme crucial pour maintenir la santé et prévenir les maladies [3].

Un ouvrage majeur de la pharmacologie chinoise est la "Materia Medica", qui recense des centaines de plantes médicinales et décrit leurs propriétés curatives ainsi que leurs utilisations spécifiques. Ce recueil, compilé au fil des siècles par de nombreux chercheurs et médecins chinois, est une référence essentielle dans le domaine de la pharmacologie chinoise. Il a joué un rôle fondamental dans la transmission des connaissances sur les remèdes traditionnels à base de plantes [4].

L'âge d'or de la pharmacologie dans le monde arabe, qui s'étend du IXe au XIVe siècle, a été marqué par les contributions de nombreux érudits remarquables, Parmi ces érudits, Rhazès (Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya al-Razi), par Ibn Sina (Avicenne) et Ibn al-Nafis [4].

L'une des réussites des musulmans est aussi ce que disait Le Bon : "La médecine doit aux Arabes de nombreuses médicaments, telles que la sélékha, le sennami, la rhubarbe, le tamarin, la noix de muscade, l'écarlate, le camphre, la goule (alcool), etc., et leur doit l'art de la pharmacie et de nombreuses préparations encore utilisées, telles que les boissons, les léchages, les patchs, les onguents, la peinture, l'eau distillée.

De plus, la médecine leur doit des méthodes innovantes de guérison, redécouvertes récemment après avoir été oubliées pendant longtemps. Cela inclut la manière dont les plantes absorbent certains médicaments, comme démontré par Ibn Zuhr, qui traitait ses patients en les nourrissant de raisins et en leur administrant certains laxatifs.

Les musulmans ont été les premiers à utiliser le haschisch, l'opium, et l'ivraie dans le processus d'anesthésie. Cependant, l'une des réalisations les plus importantes des musulmans dans le domaine de la pharmacie et des médicaments est l'introduction de la pharmacie et des médicaments dans un système de contrôle rigoureux.

Le XIXe siècle est marqué par les avancées en chimie et en physiologie, permettant d'isoler les principes actifs. Par exemple, la morphine et la codéine sont extraites de l'opium, l'émétine de l'ipécacuana et la quinine du quinquina. La colchicine remplace l'écorce de saule et l'acide acétylsalicylique. D'autres substances importantes incluent la papavérine provenant du pavot, la digitaline de la digitale et l'ergotinine de l'ergot de seigle. En 1897, Hoffman réalise la synthèse de l'aspirine.

Le début du XXe siècle voit l'apparition de la novocaïne en 1901, des antisypilitiques en 1906 et des médicaments antipaludéens de synthèse en 1927. Cependant, l'ère moderne commence véritablement en 1937 avec la découverte de l'effet antibactérien des sulfamides. La pénicilline, découverte par Fleming en 1943, et la streptomycine en 1947 marquent des avancées significatives [5].

La période de 1930 à 1980 est marquée par une explosion de nouveaux médicaments, témoignant d'une révolution thérapeutique. Les pharmaciens relatent l'émergence rapide de diverses substances telles que les sulfamides (1935), les hormones sexuelles (1930-1935), les vitamines A, B et D (1930-1937), la pénicilline (1940-1944), la streptomycine (1945-1947), la cortisone (1948-1949), les tranquillisants (1952-1957), les antidépresseurs (1959-1965), les bêtabloquants (1964-1968), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (1964) et les hypolipémiants (1977). Cette révolution thérapeutique est souvent attribuée à l'essor rapide de la recherche au sein des entreprises pharmaceutiques. Dès les années 1930, ces entreprises ont systématiquement combiné les avancées en chimie, bactériologie et physiologie pour synthétiser de nouvelles molécules et modéliser biologiquement leurs cibles thérapeutiques. Ce processus de criblage a permis de sélectionner les composés les plus prometteurs pour les essais cliniques [6].

Au XXIe siècle, la pharmacie connaît des avancées majeures grâce aux progrès technologiques, à la recherche et à la médecine. Les développements clés incluent la technologie pharmaceutique avancée pour la fabrication précise de médicaments, la médecine de précision basée sur les caractéristiques individuelles des patients, les thérapies géniques et cellulaires pour traiter les maladies génétiques et le cancer, l'utilisation de l'intelligence artificielle et des big data pour la découverte de nouveaux médicaments, les médicaments biologiques et les biosimilaires pour diverses affections, ainsi que la télémédecine et la pharmacie en ligne. Le développement durable et éthique dans la production de médicaments est également une priorité.

A distribution au détail du médicament au sein de l'Union Européenne : un croisement entre santé et commerce La délimitation des règles appliquées à l'exploitation des officines, Olivier Debarge [7].

## **I.2.Définition du médicament**

Un médicament est une substance, composée d'un ou plusieurs principes actifs, destinés à prévenir, guérir, soulager ou diagnostiquer une maladie chez l'homme ou l'animal.

Les médicaments peuvent être sous forme de comprimés, de gélules, de sirops, d'injections, de crèmes [8].

Pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments, des réglementations strictes sont appliquées.

### I.3.composition d'un médicament

L'effet thérapeutique d'un médicament est obtenu grâce à l'action d'un ou plusieurs composants appelés principes actifs, qui sont associés à des excipients.

#### I.3.1. Le principe actif

Un principe actif est une substance chimique qui est responsable de l'activité pharmacologique du médicament ou d'un produit thérapeutique [8].

Le principe actif interagit avec des récepteurs spécifiques dans le corps pour avoir un effet thérapeutique souhaité.

Les composés actifs proviennent fréquemment de plantes, d'organismes marins ou de microorganismes, ou bien sont fabriqués en laboratoire [9]. Un exemple de principe actif est donné dans la figure I.1, il s'agit du paracétamol qui montre la formulation.

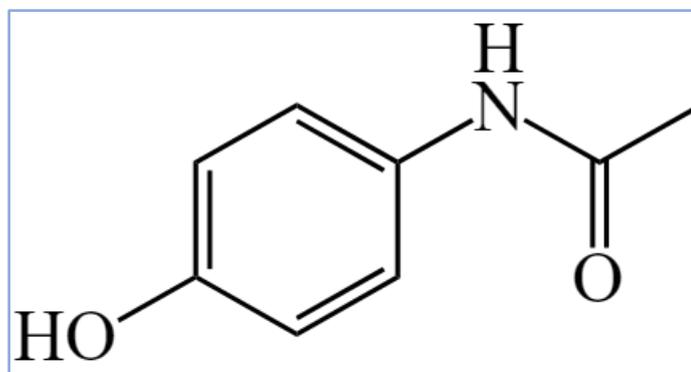


Figure I. 1: Formule chimique du principe actif-paracétamol.

#### I.3.2. Les excipients

Les excipients, nommés également véhicules ou adjuvants, sont des substances inactives par elles-mêmes, mais qui facilitent l'administration et la conservation du principe médicamenteux.

Une des qualités principales recherchées pour un excipient est son inertie ; en effet, il doit être dans la mesure du possible, inerte vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme [10]. La figure I.2 donne la composition d'un médicament.

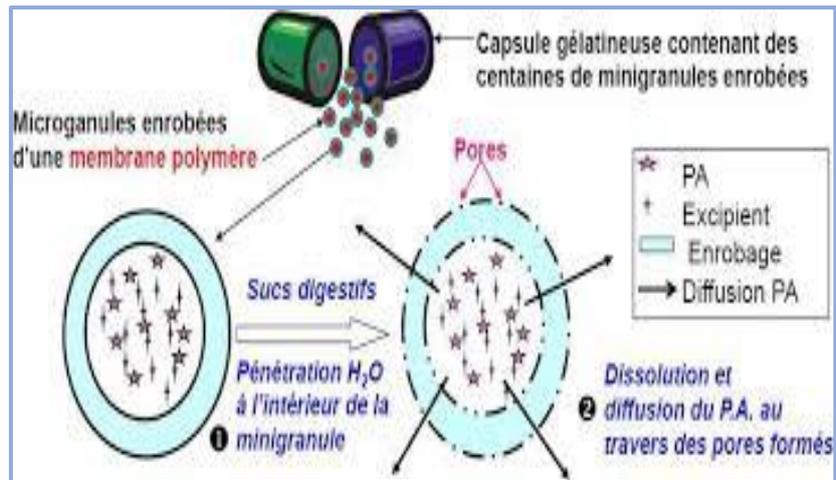


Figure I. 2:Composition d'un médicament.

Le galéniste expérimenté possède une bonne connaissance des caractéristiques physico-chimiques des excipients, ce qui lui permet de maîtriser l'art de la formulation. Le tableau I.1 donne les différentes familles d'excipient [11].

Tableau I.1:différentes familles d'excipient.

Les familles d'excipients	Les exemples
Les excipients liquides	Eau, alcool éthylique, propylène-glycol, huiles végétales.
Les cires	Cire blanche, lanoline, cire de carnauba.
Les hydrocarbures et silicones	Huile de vaseline, paraffine, huile de silicone.
Les sucres, dérivés des sucres et macromolécules hydrophiles	Saccharose, lactose, sorbitol, amidons, gommes (arabique, adragante), alginates, cellulose et dérivés (methylcellulose), protéines (gélatines), produits de synthèse (polyvidone).
Les produits minéraux	Silice, talc, divers silicates (kaolin, bentonite, oxyde de titane).
Les tensioactifs	Tensioactifs ioniques (anioniques et cationiques) et tensioactifs non ioniques.

### I.3.3. Eau purifiée

Dès les débuts de la chimie quantitative, il a été établi que l'eau utilisée dans les opérations d'analyse devait être évaluée et purifiée. Depuis lors, la baisse des limites de détection des méthodes instrumentales d'analyse a entraîné l'exigence de niveau de pureté élevé pour l'eau utilisée dans la préparation des solutions. L'eau destinée à un usage expérimental est soumise à des normes qui définissent les limites maximales autorisées en ce qui concerne les résidus secs, les résidus de calcination, le pH et la conductivité [12]. Les trois

qualités d'eau suivantes sont acceptables selon les normes ISO 3696 (1987) (ASTM-D et ASTM-C) :

*Qualité 1* : eau utilisée pour des analyses fréquentes. On peut la préparer en distillant simplement l'eau du robinet, en la déminéralisant ou en utilisant l'osmose inverse.

*Qualité 2* : eau adaptée à des méthodes analytiques plus sensibles, comme la spectroscopie d'absorption atomique et le dosage de substances traces. On peut la préparer en redistillant de l'eau distillée de qualité 1, en distillant de l'eau déminéralisée ou en l'obtenant par osmose inverse.

*Qualité 3* : est une eau qui satisfait aux exigences les plus rigoureuses, y compris celles de la chromatographie liquide haute performance et du dosage des substances présentes à l'état d'ultra-traces. Elle est préparée par osmose inverse ou déminéralisation de l'eau de qualité 2, puis filtration sur une membrane à 0,2 µm de pores pour éliminer les particules solides. Une autre approche implique la distillation de l'eau de qualité 2 dans un dispositif spécialement conçu [12]. Dans le tableau I.2 présente normes de pureté de l'eau utilisée pour diverses les qualités de l'eau.

Tableau I.2: normes de pureté de l'eau utilisée pour diverses les qualités de l'eau.

Paramètre	Pureté de l'eau		
	1	2	3
PH 25 °C	5,0-7,5	a	a
Conductivité électrique à 25°C (mS·m <sup>-1</sup> )	0,5 0,01		0,1
Matière oxydable ; quantité d'oxygène (mg·L <sup>-1</sup> )	0,4	0,08	b
Absorbance à 254 nm, 1 cm cell	c	0,01	0,001
Résidu après évaporation (mg kg <sup>-1</sup> )	2	1	c
Taux de SiO <sub>2</sub> (mg·L <sup>-1</sup> )	c	0,02	0,01

a : Dans l'eau très purifiée, les mesures de pH sont difficiles; les résultats sont peu fiables.

b : Non applicable.

c : Non précisé.

#### I.4. Classification thérapeutique de médicament

Il existe de nombreuses classes de médicaments [8]. Sur le tableau I.3 quelque exemple de classes thérapeutiques.

Tableau I.3: classes thérapeutiques de médicament.

Classe thérapeutique	Pathologies ciblées	Exemple
Analgésiques	Douleur	Aspirine, paracétamol ou opioïdes.
Antibiotiques	Infections bactériennes	Pénicilline, ciprofloxacine, clarithromyce
Antifongiques	Contre les infections fongiques	fluconazole ou terbinafine
Antiviraux	Infections virales	
Anti-inflammatoires	L'inflammation	Diclofénac, ibuprofène, prednisone
Médicaments contre le cancer	Tumeurs malignes	Cis platine, paclitaxel
Médicaments contre les troubles psychiatriques	Dépression, anxiété, schizophrénie, trouble bipolaire, lithium	Troubles de l'humeur
Médicaments cardiovasculaires	Hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque, maladies coronariennes	Traiter les maladies cardiovasculaires

#### I.5. Les formes du médicamenteuses

La forme pharmaceutique ou galénique du médicament doit favoriser une absorption rapide et optimale de la substance active vers l'organe cible. Cela revêt une grande importance, car une administration appropriée garantit une efficacité accrue et un risque réduit.

Le choix de la forme galénique est basé sur le site d'action, la durée d'action (immédiate, prolongée) et le patient (adulte, enfant) selon les indications du médecin Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes.

##### I.5.1. Forme orale

###### I. 5.1.1. La forme orale solide

Les formes orales sont les plus utilisées. Elles représentent 80% des formes pharmaceutiques [13].

- **Comprimé**

Il est obtenu par compression de poudre. Pour contribuer à sa bonne conservation, et éventuellement masquer un goût, le comprimé est le plus souvent entouré d'une pellicule ou d'un enrobage (comprimé pelliculé ou enrobé). Une barre de sécabilité est parfois présente pour permettre de prendre un demi-comprimé. Certains comprimés sont enrobés d'un film particulier, dit gastro résistant, qui évite leur dissolution dans l'estomac et leur dégradation par les sucs gastriques acides [14].

- **Gélule**

La gélule, composée de deux enveloppes de gélatine renfermant une poudre, certaines gélules à libération prolongée contiennent des micro-granules permettant une diffusion continue de la substance active sur 12 ou 24 heures, offrant l'avantage de ne prendre le médicament qu'une ou deux fois par jour et d'éviter des concentrations sanguines trop élevées [15].

- **Granules**

Ils sont constitués d'agrégats de particules de faible dimension. Les granules sont soit à croquer, soit à absorber après dissolution ou mis en suspension dans l'eau (granules pour sirop) [16].

- **Poudres**

Elles sont obtenues par mélange homogène de principe actifs et d'excipients secs préalablement pulvérisés. Elles se présentent soit en vrac ou en sachet unidoses [16].

### **I.5.1.2. La forme orale liquide**

- **Sirops**

La forme sirop est caractérisée par sa forte concentration en sucre qui lui donne sa consistance, assure sa conservation et permet de masquer la saveur désagréable des PA. Un sirop officinal renferme, selon sa méthode de préparation, entre 1650 et 1800 g de sucre par litre [17].

- **Ampoules**

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune) [18].

### **I.5.2. Administration par injection**

(Administration parentérale) comprend les voies suivantes :

- ✓ -Sous-cutanée (sous la peau)
- ✓ -Intramusculaire (dans un muscle)
- ✓ -Intraveineuse (dans une veine)
- ✓ -Intrathécale (autour de la moelle épinière).

Un médicament peut être préparé ou fabriqué de manière à ralentir la phase d'absorption à partir du site d'injection et ce pendant plusieurs heures, plusieurs jours ou pendant des durées plus longues. Il n'est pas nécessaire d'administrer ces produits aussi fréquemment que les formes pharmaceutiques à absorption plus rapide [19].

### I.5.3. Formes ophtalmiques

Les formes ophtalmiques sont ce qu'on appelle plus généralement les collyres, elles se présentent sous différentes formes galéniques comme des solutions, des émulsions, des suspensions, des poudres, des pommades, des gels ou des inserts. Elles doivent répondre à certaines caractéristiques pour permettre une administration sécurisée, les principales étant la stérilité, la tolérance locale et la stabilité physico-chimique [20].

### I.5.4. Formes dermiques ou transdermiques

- **Gels**

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents appropriés, la consistance est visqueuse.

- **Crèmes**

Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase, le tout ayant une consistance fluide.

- **Pommades**

Les pommades sont des préparations de consistance semi-solide, destinées à être appliquées sur la peau ou sur les muqueuses. Elles se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides on distingue :

*Les pommades hydrophobes (lipophiles) :* ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.

*Les pommades absorbant l'eau :* Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont

incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile telle que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitane, des monoglycérides, des alcools gras.

*Les pommades hydrophiles* : Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylène glycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau [21].

#### **I.5.5. Formes médicamenteuses passant au travers de Muqueuses**

**La voie nasale** : est dans certains cas utilisé pour éviter les sucs digestifs, mais aussi par les Toxicomanes. La voie nasale permet aussi d'éviter le métabolisme de premier passage Intestinal et hépatique [22].

**La voie oculaire à mettre dans les yeux** : La voie oculaire est une méthode d'administration de médicaments destinée à l'œil. Elle consiste à appliquer un principe actif directement sur la muqueuse conjonctive ou dans le sac conjonctival pour un effet local [23].

**La voie auriculaire** : Les préparations auriculaires sont des médicaments liquides, semi-solides ou en poudre qui sont destinés à être instillés, pulvérisés, insufflés, appliqués dans le conduit auditif ou utilisés pour lavage auriculaire. Ces médicaments doivent être placés dans le conduit auditif de l'oreille [24].

## **CHAPITRE II : Industrie des médicaments**

Dans ce chapitre nous montrons les méthodes de fabrication et le contrôle de qualité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique.

### II.1. Historique de l'industrie pharmaceutique en Algérie

L'histoire de l'industrie pharmaceutique en Algérie est riche et complexe, elle a traversé divers obstacles.

En 1962, l'état a joué un rôle important en nationalisant les entreprises pharmaceutiques existantes et en installant des politiques de santé publique pour s'assurer que tous les citoyens avaient accès aux médicaments.

L'Algérie a cherché à soutenir son industrie pharmaceutique au cours des années en favorisant la production locale, la recherche et le développement, ainsi que la formation de professionnels de la santé.

Des investissements importants ont été réalisés pour construire des usines pharmaceutiques, moderniser les infrastructures et promouvoir la collaboration avec des partenaires étrangers. Les défis et les contraintes de l'industrie pharmaceutique en Algérie comprennent la dépendance aux matières premières importées, la concurrence internationale et les fluctuations des politiques économiques.

Néanmoins, des progrès considérables ont été accomplis dans l'amélioration des capacités de production locale et dans la promotion des médicaments génériques.

De nos jours, l'industrie pharmaceutique en Algérie a connu une évolution significative et importante grâce à des politiques gouvernementales visant à garantir l'accès aux médicaments pour tous en mettant l'accent sur l'innovation, la qualité des produits et la conformité aux normes internationales. Malgré des problèmes vécues, l'Algérie travaille dans le but d'améliorer sa production locale et à développer une industrie pharmaceutique puissante et innovante.

Des mesures sont prises pour promouvoir la recherche scientifique, la collaboration avec d'autres établissements de recherche et la création des médicaments adaptés aux besoins du pays [25].

### II.2. Historique de paracétamol

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon. La première étape est la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans l'acide acétique glacial. Le para-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol.

En 1893, un médecin compare les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine. Cette dernière apparaît une molécule moins toxique. 50 ans plus tard, des essais cliniques confirment les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et donne une bonne tolérance. La molécule apparaîtra sur le marché américain en 1955 [26].

### II.2.1. Origine et la synthèse de paracétamol

Le paracétamol est un dérivé de l'aniline. C'est le principe actif du médicament le plus vendus et le plus prescrit au monde. Il est d'origine synthétique. Il peut être obtenu par l'acylation (schéma II.1) du para-aminophénol en solution dans l'acide éthanoïque, par l'action de l'anhydride acétique à 100°C.

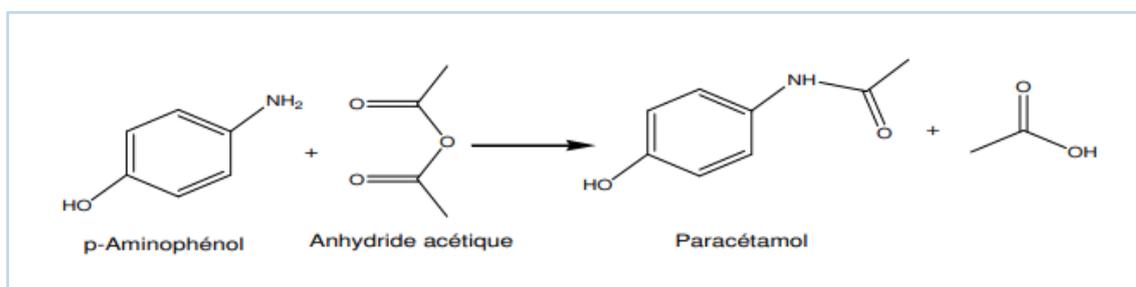


Figure II.3: Schéma de réaction de la synthèse du paracétamol

Une autre méthode de la synthèse du paracétamol par une acylation de l'aniline (appelée aussi phénylamine) au moyen de l'anhydride acétique (ou anhydride éthanoïque) (schéma II.2). Suivie d'un hydroxylation de l'acétanilide obtenu sous l'action de l'acide ascorbique [27].

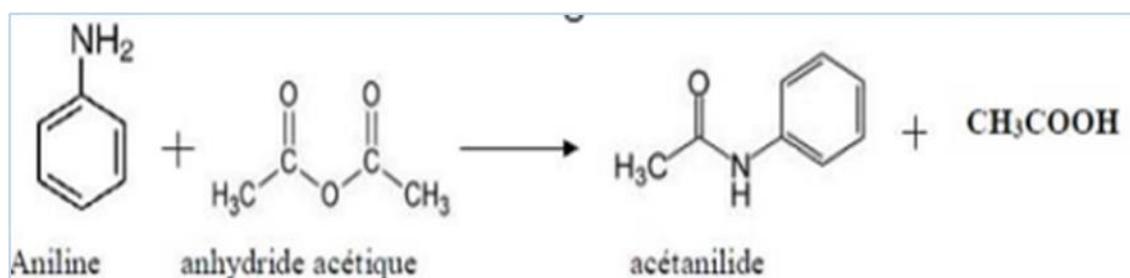


Figure II.4 : Schéma de la réaction d'acylation de l'aniline pour la synthèse du paracétamol.

### II.2.2. Indications thérapeutiques

Le paracétamol est le traitement symptomatique indiqué pour les infections douloureuses d'intensité légère, et fébriles.

Par ces deux actions pharmacologiques (antalgique et antipyrétique), le paracétamol intègre plusieurs traitements dans diverses disciplines médicales : pneumologie, rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie, etc.

En effet, les cliniciens et thérapeutes préconisent le paracétamol dans des cas multiples et variés tels que : céphalées, migraines, amygdalites, angines, pharyngites, douleurs dentaires [28].

### **II.2.3. Médicaments issus de paracétamol**

Le paracétamol est une substance active, possède une large gamme de spécialités médicamenteuses telles que : doliprane, efferalgan, dafalgan, paralgan. De nos jours, il est devenu l'un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme, grâce à sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, Il est généralement disponible en divers forme galéniques : comprimés, sachets, comprimés effervescents, suppositoires [29].

Il est même décliné sous forme des préparations liquides pour les jeunes enfants.

### **II.3. Procédés de fabrications**

La fabrication est l'ensemble des procédures qui conduisent à la transformation des matériaux premiers en produits finis. Elle respecte les normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements produisant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent soumettre à la bonne pratique de la fabrication. Le but de ces règles (BPF) est de garantir la qualité des médicaments et leur conformité aux normes de l'autorisation de la mise sur le marché (AMM). Les locaux, le matériel de laboratoire et les conditions de fabrication sont tous concernés à tous stades de sa production [30].

On s'intéresse dans ce chapitre a la forme sèche en particulier comprimés et les gélules.

#### **II.3.1. Pesée de la matière première**

La pesée est une étape importante dans la production pharmaceutique, car elle transporte les produits nécessaires au développement des lots pharmaceutiques jusqu'à l'atelier de photo production. Les pesées doivent donc être organisées de manière à garantir le respect des normes de la santé et de la sécurité. Son objectif est d'obtenir une précision opérationnelle et une traçabilité.

Les opérations de pesée sont généralement isolées afin de limiter tous les risques de contamination et d'erreur, et tous les mouvements de produits, d'air, de personnes, de matériaux et de document sont contrôlés [31].

### II.3.2. Le Tamisage

Ce procédé possède des avantages telle que, moins couteuse et facile a mise en œuvre, mais son utilisation est limitée aux particules de taille supérieure à 50  $\mu\text{m}$ . Le principe est de faire passer une masse connue à travers une série de tamis vibrants. Chaque fraction rejetée a ensuite été pesée [32].

Les facteurs pouvant affectés les résultats de la détection comprennent :

- ✓ Au tamis
- ✓ Pour le produit : forme et taille des particules, propriétés électrostatiques, friabilité et cohésion de la poudre
- ✓ Conditions opératoires : humidité et température, conditions de vibration, durée d'analyse, qualité de l'échantillon [33].

### II.3.3. La granulation

Son but est de transformer une poudre comprimée (mélange de principes actifs et d'excipients) difficilement utilisable directement en un agglomérat solide de particules, appelés granules, destiné à être utilisé dans la fabrication de comprimés. Cette modification de la texture de la poudre du comprimé apporte les caractéristiques suivantes : une densité plus élevée ; une meilleure fluidité, porosité plus élevée (pour faciliter la dissolution), facilité de compression (pour obtenir des comprimés de poids uniforme et de résistance mécanique appropriée).

La granulation peut être réalisée selon deux procédés :

#### a. Granulation par voie sèche

Ce procédé est utilisé pour former des granules sans utiliser de solution liquide, car le produit à granuler peut-être sensible à l'humidité et à la chaleur, ou il ne se comprime pas facilement. La formation de granules sans humidité implique le compactage et la réduction de la taille du mélange de façon à produire un mélange granulaire de taille uniforme qui s'écoule librement.

Les particules de poudre primaires sont donc mélangées à pression élevé à l'aide de granulateurs-mélangeurs à flottement ou grand cisaillement. La granulation par voie sèche peut être effectuée de deux façons : soit en produisant une grande plaque (ébauche) dans une

presse à comprimés à service intensif, soit en comprimant la poudre entre deux rouleaux afin de produire une feuille de matière (compactage par roulement).

Lorsque la granulation par voie sèche est effectuée à l'aide d'une presse à comprimés, les poudres pourraient ne pas présenter un flux naturel suffisant pour alimenter le produit de manière uniforme dans la filière, ce qui peut provoquer une densification irrégulière.

Le système de compactage par roulement (granulateur-compacteur) utilise un système d'alimentation par trémie qui assure l'alimentation uniforme de la poudre entre les deux rouleaux.

Les poudres sont donc comprimées entre ces deux rouleaux sous forme de ruban ou de petites pastilles, puis broyées dans un broyeur à cisaillement faible. Lorsque le produit est bien comprimé, il peut passer à travers un broyeur et un mélangeur final avant d'être pastillé [34].

#### **b. Granulation par voie humide**

Ce processus de granulation couramment utilisé consiste en quatre étapes successives et est utilisé lorsque le PA est capable de résister à la chaleur et à l'humidité :

- ✓ 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 ou liant.
- ✓ La granulation est une technique qui consiste à passer une masse pâteuse homogène dans un granulateur pour la fractionner en granules humides.
- ✓ Le séchage est le processus de séchage des granules humides dans des séchoirs ou des étuves.
- ✓ Calibration qui permet d'obtenir des granules secs de taille hétérogène par tamisage et des granules secs de taille homogène [35].

#### **II.3.4. Le calibrage**

Son but est de diminuer la taille des particules du grain produit. Il améliore la biodisponibilité en augmentant la surface spécifique et la vitesse de dissolution du principe actif. Les propriétés d'écoulement sont également améliorées, ce qui permet un remplissage lors de la compression plus efficace des matrices [31].

### II.3.5. Le mélange

La préparation d'une poudre composée de plusieurs composants nécessite le mélange. Ce processus est influencé par les solides (poudre), les matériaux utilisés et les conditions opératoires.

Il est nécessaire de mélanger plusieurs composants pour créer une poudre. Les solides, les matériaux utilisés et les conditions de fonctionnement affectent le processus de mélange. Il est possible d'obtenir des mélanges homogènes lors de cette opération grâce à l'utilisation de divers appareils, chacun d'entre eux garantissant un confinement et une gestion 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 [36].

### II.3.6. La compression

La compression consiste à obtenir un comprimé à grains soit directement à partir d'un mélange de poudre, soit par granulation sèche ou humide [37].

### II.3.7. Le conditionnement

Le conditionnement fait référence à un ensemble d'opérations qui conduisent à un produit fini à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement.

L'article L 601 du code de la santé publique par l'agence française définit la spécialité pharmaceutique comme « un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement spécifique et caractérisé par une dénomination spéciale... » [38].

#### a. Le conditionnement primaire

Le récipient ou tout autre type de conditionnement avec lequel le médicament se trouve directement en contact. La phase de conditionnement primaire est difficile car le produit semi-ouvré est toujours en contact avec l'environnement extérieur. Les formes galéniques sèches du type comprimé ou gélules sont conditionnées en blisters. Les emballages composés d'aluminium PVC (polychlorure de vinyle) sont le plus souvent thermoformés et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux réimprimés si nécessaire [38].

#### b. Le conditionnement secondaire

L'étui est généralement utilisé pour le représenter. Ce type de conditionnement ne pénètre pas directement dans le médicament, mais il le protège ; Il peut inclure plusieurs emballages

primaires (blisters), des accessoires et une documentation. Pour cet emballage extérieur, le papier et le carton sont largement utilisés. C'est un support marketing ainsi qu'un support pour les indications. Pour cet emballage extérieur, le papier et le carton sont largement utilisés. Ces substances sont légères et peu coûteuses. Il sert à la fois de support marketing et d'indications [39].

## **II.4. Contrôle qualité**

### **II.4.1. Définition de la qualité**

La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent la capacité de répondre aux besoins exprimés ou implicites [40].

La qualité peut être évaluée en fonction de divers critères tels que la performance, la fiabilité, la durabilité, la sécurité, l'efficacité, la conformité aux normes et les coûts, etc. L'évaluation de la qualité peut être effectuée à différents niveaux tels que le niveau du produit, le niveau du processus et le niveau du système de gestion de la qualité [41].

### **II.4.2. Contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité dans la production de médicaments comprend un ensemble d'actions afin d'assurer que les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finis répondent aux normes de qualité requises [42].

Les analyses physico-chimiques et microbiologiques peuvent être utilisées pour contrôler la qualité. Leurs résultats sont utilisés pour déterminer si les produits peuvent être approuvés pour la distribution ou s'ils doivent être rejetés ou soumis à des correctifs pour les améliorer.

### **II.4.3. Objectif de contrôle qualité**

Le contrôle de qualité a pour objectif d'assurer que les produits ou services d'une entreprise respectent les normes de qualité établies par celle-ci ou par des réglementations spécifiques.

Cette démarche permet d'identifier les éventuels défauts ou d'erreurs dans les produits ou les services avant leur mise sur le marché, afin d'assurer la satisfaction des clients et de préserver la réputation de l'entreprise [43].

### **II.4.4. Assurance qualité**

L'assurance qualité dans la production de médicaments englobe l'ensemble du processus depuis l'approvisionnement des substances pharmaceutiques jusqu'à la

transformation des substances pharmaceutiques en un produit fini disponible pour le consommateur.

Une entreprise met en place ce système pour garantir directement la qualité des médicaments, les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles [44].

#### **II.4.5. Règle des cinq M**

Méthode d'analyse qui vise à déterminer les différentes causes potentielles d'un problème. En effet, cela facilite l'identification de la cause fondamentale d'un dysfonctionnement [45].

La main-d'œuvre, les matériaux, les matières, méthodes et le milieu sont les cinq M du processus de production :

*La main-d'œuvre* : englobe toutes les personnes qui ont un lien direct ou indirect avec le projet étudié. Cela inclut leurs compétences, niveau de connaissances, motivation, capacité à influencer, effectif du personnel, niveau de coordination et l'organisation des équipes [9].

*Matière* : il s'agit des matières premières, des composants, des pièces ou des produits utilisés dans le processus de production ou de réalisation. Cela inclut la qualité, la conformité aux spécifications et la disponibilité [9].

*Matériel* : cette liste regroupe les causes potentielles qui peuvent être attribuées aux supports techniques et aux produits utilisés, tels que les machines, les outils et les équipements. Elle inclut des aspects comme la capacité, l'âge, le nombre ainsi que la maintenance [46].

*Méthodes* : se réfère aux procédures, aux instructions, aux normes et aux règles utilisées pour réaliser le processus de production. Les problèmes liés aux méthodes peuvent inclure des problèmes de qualité de la documentation, des erreurs de communication, ou des problèmes de mise en œuvre [46].

*Milieu* : se réfère à l'environnement de travail, y compris les conditions physiques telles que la température, l'humidité et l'éclairage, ainsi que les facteurs sociaux et culturels tels que les attitudes et les croyances [46].

#### **II.4.6. Types de control de qualité**

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matière premières jusqu'à la libération de produits finis. Ce CQ concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique [30].

### a. Control de qualité physico-chimique

Le contrôle de qualité physico-chimique est une méthode utilisée afin de vérifier que les matières premières, les produits semi-finis et finis répondent aux spécifications physiques et chimiques requises. Les tests physico-chimiques incluent la mesure de : Densité, viscosité, pH, conductivité électrique, couleur et texture et de l'odeur.

D'autres tests physico-chimiques peuvent inclure la titration, la chromatographie et la spectrophotométrie.

#### ➤ Chromatographie liquide à haute performance HPLC

Aux domaines scientifiques, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique d'analyse très utilisée pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un échantillon. Les composants de l'échantillon sont dissous dans la phase mobile qui est pompée à travers d'une colonne remplie d'une phase stationnaire.

Les différentes parties de l'échantillon interagissent différemment avec la phase stationnaire, ce qui entraîne leur séparation dans le temps et leur détection par un détecteur approprié [47].

Cependant, l'utilisation de cette technique et l'interprétation de ses résultats nécessitent un équipement et une formation spécifiques. Pour garantir la qualité des résultats, les méthodes HPLC doivent être validées conformément aux normes en vigueur [48].

#### ***Objectif de l'HPLC dans le contrôle qualité :***

On cite quelques objectifs de l'utilisation d'HPLC dans le contrôle de qualité :

- *Contrôler la pureté et la qualité des ingrédients actifs* : dans un produit pharmaceutique. De plus, cette méthode permet de trouver et de quantifier les impuretés qui peuvent avoir un impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit [49].
- *Déterminer la quantité des ingrédients actifs* : elle est utilisée pour déterminer la quantité d'ingrédients actifs présents dans une formulation de médicament. Cette information est essentielle pour s'assurer que la dose thérapeutique prescrite est administrée correctement au patient.
- *Déterminer la stabilité du produit* : utilisé pour évaluer la résistance des médicaments au cours du temps. Cette méthode permet d'identifier les modifications de la composition d'un produit qui peuvent avoir un impact sur sa qualité, son efficacité et sa sécurité [50].

- *Contrôler de qualité des excipients* : utilisé pour évaluer la pureté et la quantité d'excipients utilisés dans la formulation d'un médicament. Les ingrédients qui ne sont pas des ingrédients actifs mais qui sont ajoutés à une formulation pour améliorer sa stabilité, sa viscosité ou sa biodisponibilité sont appelés excipients.
- *Contrôler de qualité des produits finis* : utilisé pour contrôler la qualité des produits finis avant leur distribution.

### ➤ Spectrophotomètre UV visible

Une technique d'analyse optique largement utilisée est le spectrophotomètre UV-visible, qui permet de déterminer la concentration d'un échantillon en fonction de son absorption ou de sa transmission de lumière dans le spectre UV-V.

Cette méthode est fréquemment utilisée pour évaluer les concentrations de substances organiques et inorganiques telles que les acides aminés, les peptides, les protéines, les vitamines, les oligonucléotides, les acides nucléiques et les ions métalliques [51].

L'industrie pharmaceutique utilise fréquemment un spectrophotomètre UV-V pour contrôler la qualité des médicaments, en particulier pour mesurer la quantité de principe actif dans un produit fini.

#### ***Objectif d'UV-V dans le contrôle de qualité :***

Les applications les plus courantes de la spectrophotométrie UV-V dans le contrôle qualité des médicaments incluent :

- *Détermination de la concentration des principes actifs* : la concentration des principes actifs dans les formulations médicamenteuses peut être mesurée à l'aide d'une spectrophotométrie UV-V. La base de cette méthode est la capacité des molécules de principe actif d'absorber la lumière ultraviolette ou visible à des longueurs d'onde particulières. La concentration peut être calculée en utilisant une courbe d'étalonnage préalablement établie en mesurant l'absorption de la lumière par une solution contenant le principe actif [52].
- *Détection des impuretés* : utilisé pour identifier les impuretés présentes dans les médicaments, dans les PA et la synthèse des contaminations environnementales [53].
- *Contrôle de la pureté* : la pureté d'un échantillon est déterminée en mesurant son absorption de la lumière à différentes longueurs d'onde [53].

- *Analyse de la dissolution* : afin de déterminer la vitesse à laquelle un principe actif se dissout dans l'estomac et l'intestin grêle. La quantité de PA dissous peut être déterminée en mesurant l'absorption de la lumière à différentes longueurs d'onde [53].

En conclusion, la spectrophotométrie UV-V est une technique d'analyse largement utilisée dans le contrôle de la qualité des médicaments car elle est simple, rapide et précise.

### **b. 2. Control de qualité microbiologique**

Une étape cruciale du processus de fabrication est le contrôle de qualité microbiologique des médicaments pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Le contrôle microbiologique est utilisé pour identifier les micro-organismes pathogènes et surveiller l'environnement de fabrication pour réduire la contamination [8].

#### ***Tests microbiologiques utilisés :***

- ***Test de stérilité*** : cette méthode consiste à assurer que les produits pharmaceutiques ne présentent pas des microorganismes viables. L'échantillon a été étudié dans le milieu de culture approprié permet d'identifier la présence des micro-organismes [54].

Pour déterminer la stérilité du produit, les résultats doivent être interprétés selon des critères précis. Les autorités réglementaires établissent ces normes.

- ***Test de toxicité des conservateurs*** : l'objectif de ce test est de déterminer la concentration maximale d'un conservateur qui est utilisé dans un produit pharmaceutique sans causer de toxicité pour les patients. La viabilité des cellules cultivées est testée à différentes concentrations de conservateurs [54].
- ***Test de pyrogènes*** : c'est une analyse effectuée dans le cadre de la surveillance de la qualité des médicaments. Son objectif est de détecter la présence de substances pyrogènes, qui peuvent causer de la fièvre chez les patients et dans les produits pharmaceutiques avant leur utilisation [54].
- ***Test d'endotoxines bactériennes*** : les bactéries libèrent des composés toxiques appelés endotoxines lorsqu'elles meurent ou se divisent. Les réactions inflammatoires provoquées par ces toxines peuvent entraîner des problèmes de santé graves chez les plantes, les animaux et les êtres humains. Les tests d'endotoxines bactériennes sont utilisés pour contrôler la qualité des produits pharmaceutiques afin de s'assurer que les niveaux d'endotoxines sont conformes aux normes réglementaires [55].

#### **II.4.7. Bonnes pratiques de laboratoire**

Un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires qui effectuent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques [56].

Les principaux objectifs des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont les suivants :

- ✓ Garantir la qualité et la validité des données produites lors d'essais non cliniques ;
- ✓ Assurer les sujets d'étude et le personnel impliqué dans les essais sont protégés ;
- ✓ Encourager la clarté et la traçabilité des données produites, lors d'essai non clinique ;
- ✓ Faciliter la reconnaissance mondiale des données d'essais non cliniques.

#### **II.4.8. Bonnes pratiques de fabrication**

Les normes internationales de qualité appelées bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que dans d'autres industries telles que l'alimentation et les dispositifs médicaux. Les BPF sont des normes minimales que les fabricants doivent respecter pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits [57]. Les principaux objectifs des BPF sont les suivants :

- ✓ Garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits finis ;
- ✓ Réduire les risques de contamination, d'erreurs de fabrication et de mal-structure ;
- ✓ Assurez-vous que les produits sont suivis tout au long du processus de fabrication, de la réception des matières premières jusqu'à la distribution des produits finis ;
- ✓ Évitez les résultats de tests de contrôle de qualité avec des résultats positifs ou négatifs.

#### **II.4.9. Autorisation de mise sur le marché**

L'autorisation de la mise sur le marché (AMM) est un procédé de réglementation des médicaments et des produits de la santé. La procédure se fait par une demande contient des informations détaillées sur sa composition, sa fabrication, sa qualité, sa stabilité, sa sécurité et son efficacité. Une analyse des bénéfices et des risques du produit ainsi que des données d'essais cliniques et non cliniques doivent accompagner cette demande [57].

### **II.5. Le circuit de l'eau**

#### **II.5.1. L'eau dans entreprise pharmaceutique**

L'eau est l'utilité la plus consommée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse d'un principe actif ou de la formulation d'un produit fini, comme l'élément principal ou comme

solvant dans le nettoyage des contenants, des équipements ou des conditionnements primaires [58].

L'eau intervient également dans la stérilisation des équipements et la sanitisation de systèmes (stérilisation à la vapeur ou sanitisation à l'eau surchauffée). Elle entre donc en contact direct ou indirect avec le produit qui sera administré au patient et c'est à ce titre que le législateur a imposé un cadre réglementaire [59].

### II.5.2. L'eau purifiée

L'eau purifiée est destinée à la préparation des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempte de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. La qualité de l'eau purifiée est fonction de sa conductivité électrique et la pharmacopée européenne [60].

### II.5.3. Technologies de production d'eau à usage pharmaceutique

L'eau à usage pharmaceutique provient du réseau d'eau potable. L'eau est une matière première critique pour l'industrie pharmaceutique. La qualité de l'eau potable mise à disposition est insuffisante pour les utilisations comme, les activités de production ou de nettoyage.

Le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation, humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques). Le niveau de la qualité exigée par l'utilisateur de l'eau pure oriente principalement les choix technologiques [61].

#### *a. Filtration*

La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui sépare les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat). On distingue principalement la filtration sur charbon actif.

- *Filtration sur charbon actif*: cette méthode consiste à biodégrader et oxyder les matières organiques ainsi qu'éliminer ou absorber certains micropolluants pour améliorer le goût, l'odeur et la couleur de l'eau. Utilisé également comme catalyseur, il permet d'éliminer le chlore résiduel et les chloro-amines [62].

### *b. . L'adoucissement*

Son objectif est de limiter les ions  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  en solution, et les remplacer par des ions  $Na^+$  grâce à des résines échangeurs de cations divalents [63].

*Principe* : l'eau chargée d'ions  $Ca^{2+}$  passe sur des billes de résine sur lesquelles sont fixés des ions  $Na^+$ . Par échange d'ions, les ions sodium sont consommés et dilués dans l'eau.

Tandis que les ions  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  sont évacués à l'égout avec les eaux de rinçage des billes. Celles dernières sont régénérées régulièrement par une solution saturée en sels de sodium. Néanmoins, il est recommandé d'installer un adoucisseur pour les eaux excessivement dure et en étant conscient des quelques inconvénients de l'eau adoucie.

La saturation de la résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours :



Elle s'effectue avec des pastilles de  $NaCl$  ; Les ions  $Na^+$  se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  sont évacués à l'égout sous forme des sels comme :  $CaCl_2$  et de  $MgCl_2$ .

### *c. Osmose inverse*

L'osmose inverse est une technologie de purification de l'eau qui utilise des membranes semi-perméables pour éliminer les ions, les molécules et les grosses particules de l'eau ultrafiltre. Dans l'osmose inverse on applique une pression pour surmonter la pression osmotique sur la solution à filtrer pour obtenir de l'eau pure. [64]

## **II.6. Des équipements de protection individuelle**

Les équipements de protection individuelle (EPI) sont essentiels pour réduire les risques d'exposition aux produits chimiques et des bruits des machines. Ils comprennent des gants, des vêtements, des chaussures, des masques, des lunettes de protection, des casques et la distance. Le choix des EPI doit être adapté aux produits manipulés et aux opérations spécifiques pour une protection optimale du corps, des yeux, du visage et des oreilles [65].

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

## **CHAPITRE III : Présentation de** **groupe SAIDAL**

Ce chapitre présente le groupe de SAIDAL et le site de production EL HARACH.

### III.1. Présentation du groupe SAIDAL

Le Groupe industriel SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien qui a été créé en 1982, le groupe SAIDAL est une société par actions (SPA) au capital social de 2500000000 dinars algériens. Sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire [66].

Il est actuellement considéré comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, avec le chiffre d'affaires à 19,5 milliards de dinars (DA) en 2023. La figure III.5 représente le sigle de groupe de SAIDAL [67].



Figure III.5: Le sigle de groupe SAIDAL.

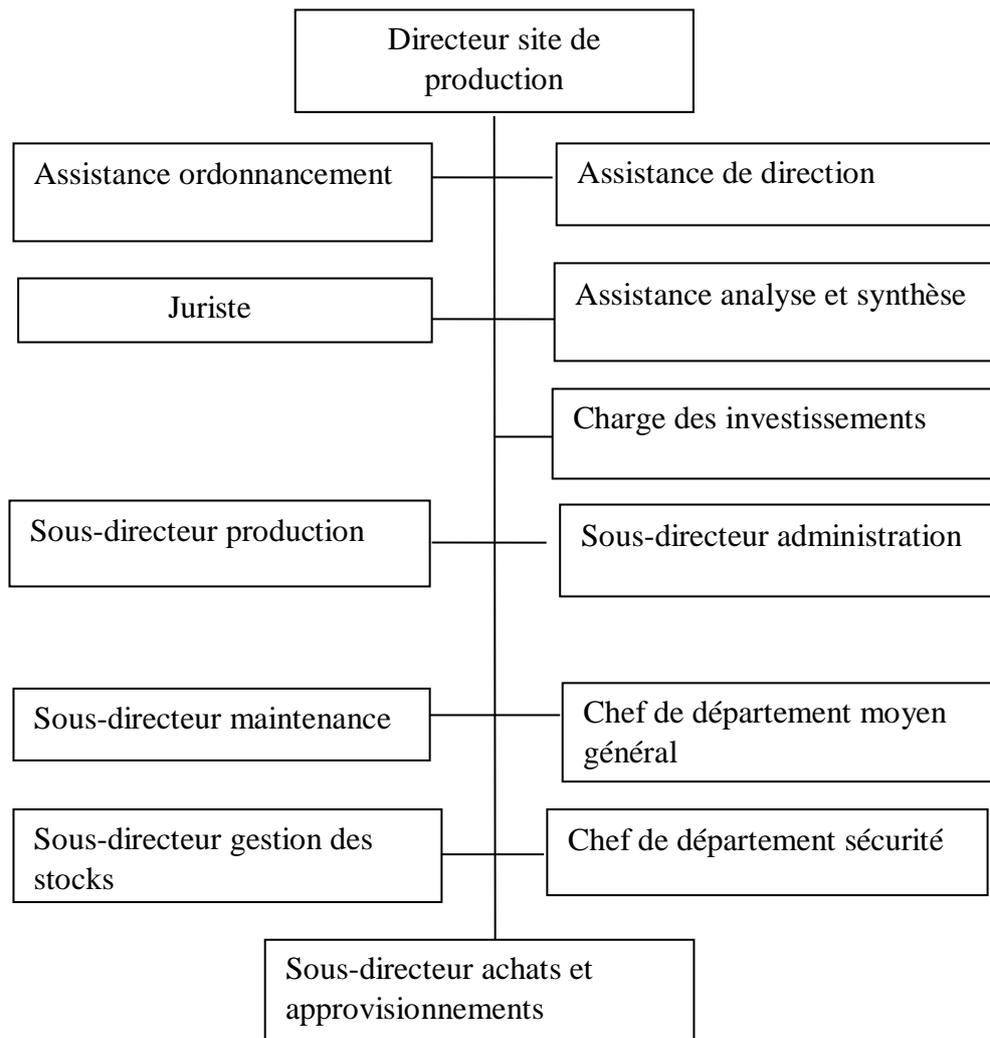


Figure III.6: Organigramme de groupe SAIDAL

## III.2. Les filiales de SAIDAL

### III.2.1. Pharmal

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

### III.2.2. Antibiotical

Cette filiale située à Médéa, elle est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée des installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique.

### III.2.3. Biotic

Par sa longue expérience et son savoir-faire dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes, cette filiale offre un large éventail de médicaments [70].

### III.3. Les sites de groupe SAIDAL

1-*Unité de Dar El Beida* : elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops, Formes pâteuses etc.

2-*Unité d'Annaba* : elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et Gélules) ;

3-*Unité de Constantine* : elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides ;

4-*Unité Gué de Constantine* : elle est spécialisée dans la fabrication des formes galéniques : comprimés, Suppositoires, ampoules buvables, solutés massifs, poches et flacons ;

5-*Unité El Harrach* : elle est spécialisée dans la fabrication sèche uniquement (comprimé, la gélule) ;

6-*Unité de Cherchell* : elle est spécialisée dans la fabrication des solutions buvables (sirops), formes sèches (comprimés, sachets poudres, gélules) et du concentré d'hémodialyse sous ses trois formes (acide, basique et acétate);

7-*Unité de Batna* : elle est spécialisée dans la fabrication des suppositoires [69].

### III.4. Présentation de Site el Harrach

Le site de production El-Harrach est l'un des nouveaux sites de production du groupe industriel SAIDAL, créé dans le cadre des nouveaux sites et de la mise à niveau des sites existants. Le protocole de l'analyse des modes de défaillance et de leurs effets et criticité (AMDEC) a été adopté au niveau de la ligne de conditionnement et laboratoire d'analyse.

Le site a été réalisé dans l'un des locaux de l'ex Entreprise DIGROMED, il a été conçu selon les normes et exigences bonnes pratiques de la fabrication (BPF), dédiée à la production et au conditionnement de la forme sèche, sous forme de comprimés (enrobés, non enrobés) et gélules. En mars 2017, le personnel s'est installé dans le nouveau site EL Harrach, afin de mettre en œuvre la première partie de sa mission « l'obtention de l'autorisation d'exploitation

et le lancement des lots de validations » en mars 2018 le site de production El Harrach a lancé ses premiers lots de validation.

#### III.4.1. Localisation de site El Harrach

La figure III.7. Représente la localisation du site de production d'El Harrach

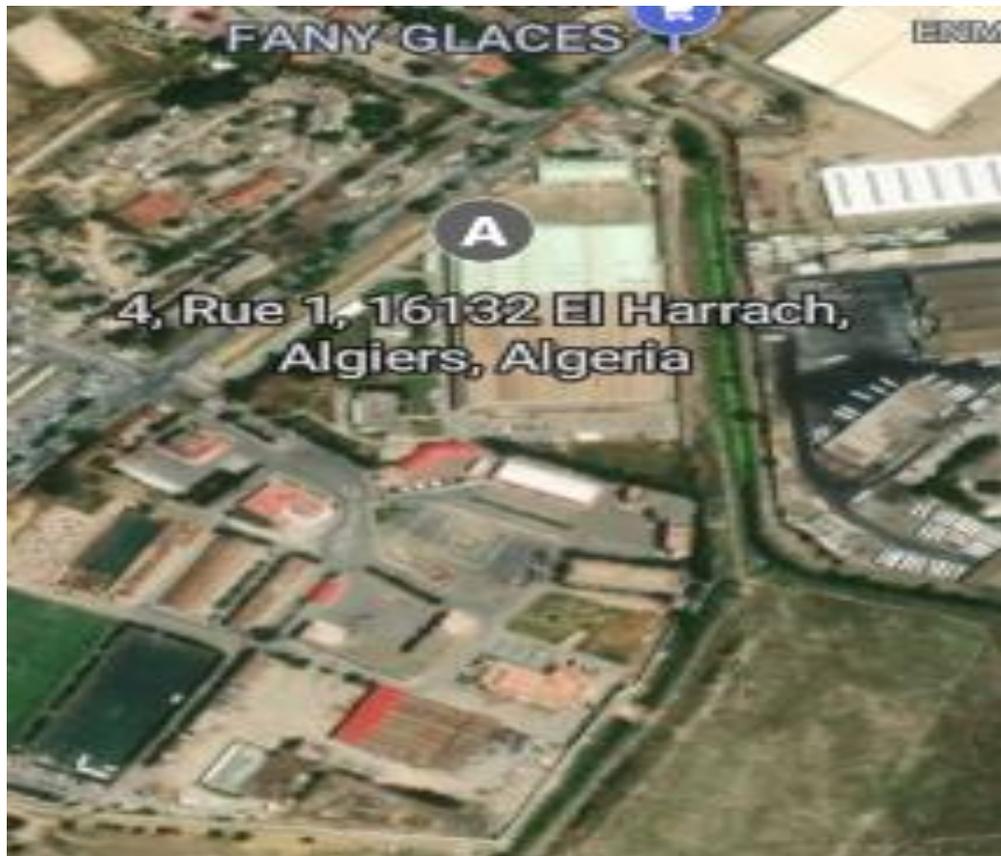


Figure III.7: Localisation du site El Harrach

**III.4.2. Organigramme du site El Harrach**

La figure III.8 montre l'organigramme de site El Harrach.

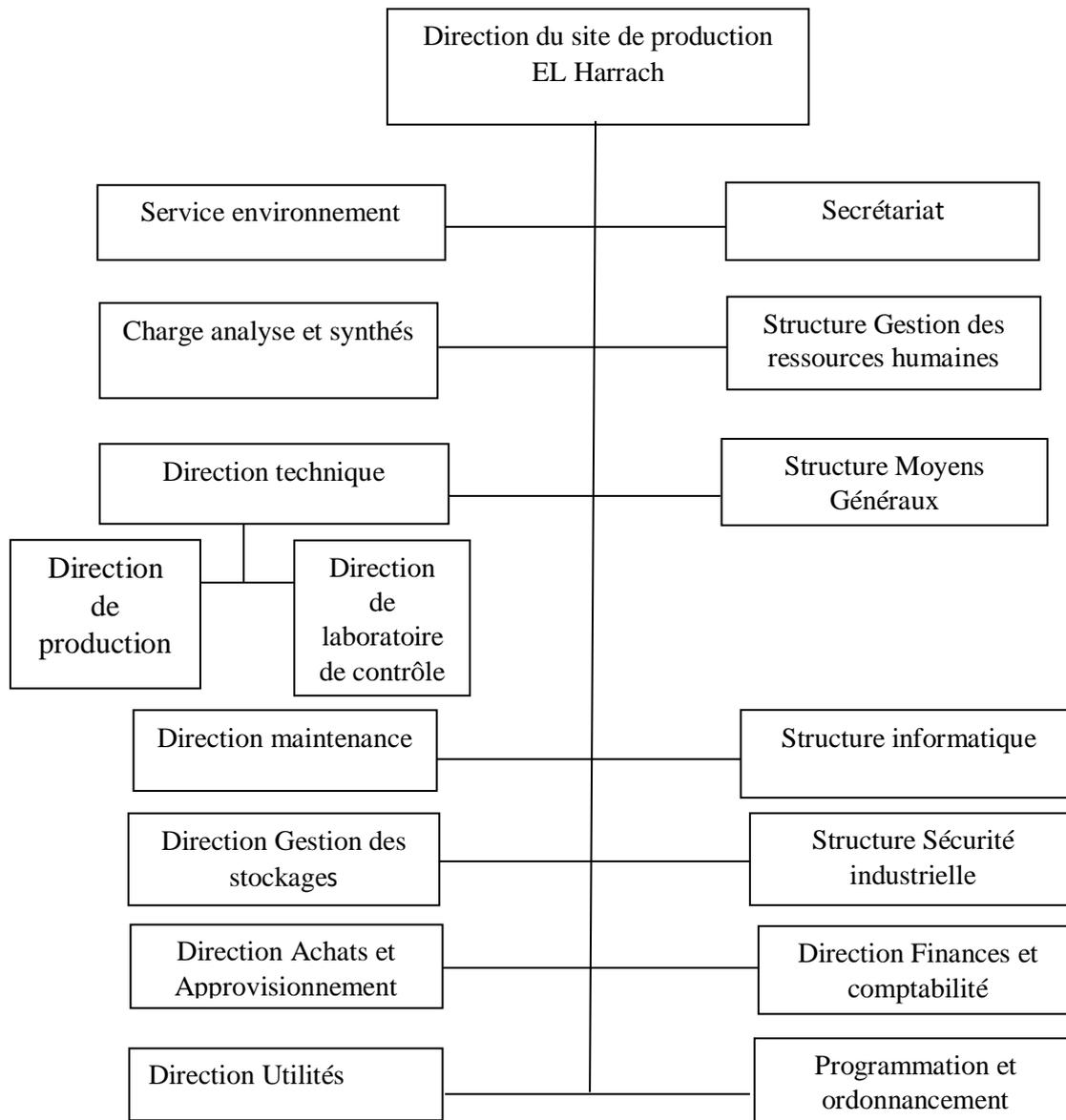


Figure III.8: Organigramme du site EL HARACH

**III.4.3. Les locaux du site de production**

Le site est département en cinq parties bien distinctes qui coopèrent entre elles. Ces dernières se représentées sur la figure III.9.



Figure III.9: Locaux du site d'EL HARACH.

L'atelier de production d'une superficie de 2700m<sup>2</sup> est composé de neuf locaux, représentés sur la figure III.10.

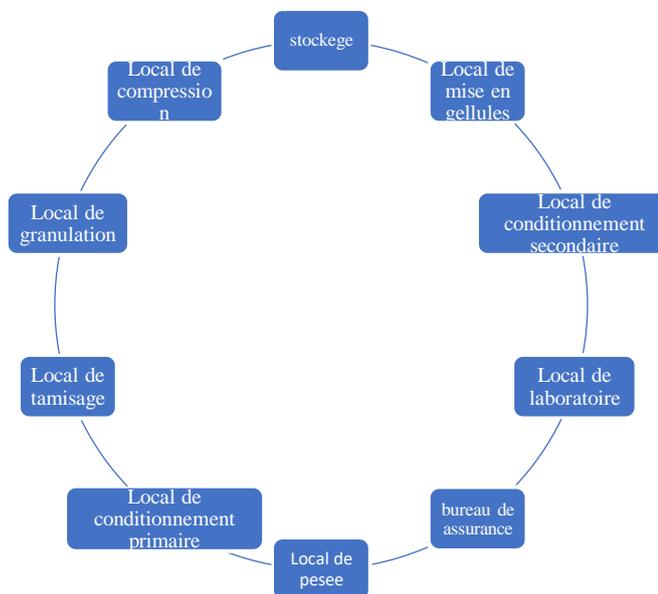


Figure III.10: L'atelier de production

La figure III.3 représente l'organigramme du laboratoire de contrôle qualité.

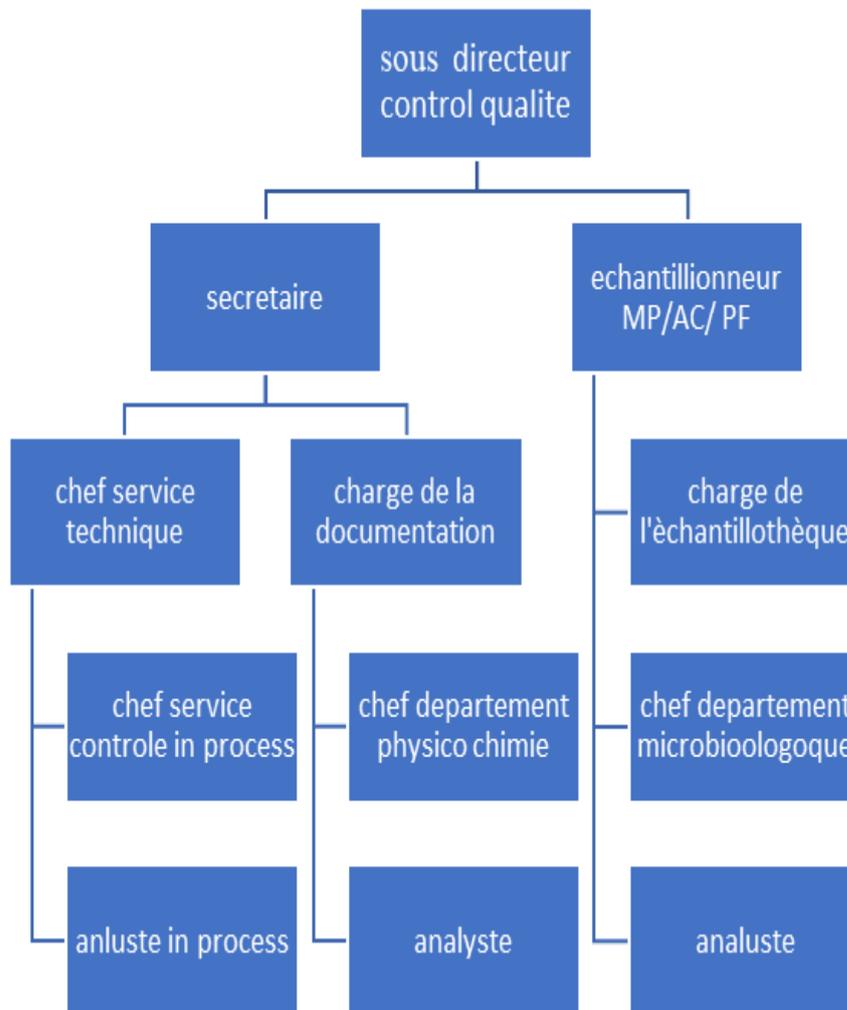


Figure III.11: Organigramme du laboratoire de contrôle qualité.

### III.5. Centre de traitement d'air

La centrale de traitement d'air (CTA) permet de maintenir une ambiance confortable dans une pièce en l'alimentant en air de qualité tout en assurant l'extraction des gaz carboniques. Dans les salles exigeants un confort particulier, par exemple pour les blocs opératoires, l'air soufflé à un rôle supplémentaire. Sous ces conditions, l'installation aéraulique doit permettre de définir un périmètre de sécurité, de réduire la concentration en microorganismes, de réguler la température, la pression et l'humidité et d'éliminer les odeurs et autres polluants. La figure III.12 représente la station de traitement d'air.



Figure III.12: Station de traitement d'air.

Le rôle de la CTA au sein de l'industrie pharmaceutique est de chauffer, refroidir et humidifier les chambres blanches et les hangars par air conditionné, le chauffage de l'air est assuré par batterie d'eau chaude préparée en production frigorifique et L'humidification est réalisée par un humidificateur à vapeur.

### III.6. Station de traitement des eaux

Le traitement de l'eau est une étape cruciale dans l'industrie pharmaceutique, garantissant que l'eau utilisée dans les processus de fabrication répond à des normes de qualité strictes. L'utilisation d'eau non traitée ou mal traitée peut entraîner une contamination, compromettant la sécurité et l'efficacité des médicaments. Par conséquent, les sociétés pharmaceutiques doivent mettre en œuvre des méthodes efficaces de traitement de l'eau (le traitement primaire, le traitement secondaire et le traitement final). Chaque étape utilise différentes technologies, comme la filtration, l'osmose inverse (OI), la désinfection aux ultraviolets (UV) et les traitements chimiques pour répondre aux exigences réglementaires et maintenir leur réputation de produire des produits de haute qualité [70]. La figure III.13 représente l'osmose inverse



Figure III.13: L'osmose inverse.

## **CHAPITRE IV :** **Matériel et méthodes**

Dans ce chapitre nous allons présenter les matériels et les méthodes d'analyses utilisés au niveau de la production et des laboratoires.

L'objectif de notre travail est :

- Le suivi de la fabrication industrielle du PARALGAN 1g comprimé;
- Le contrôle qualité de ce médicament par analyse physico-chimique et bactériologique du produit fini et semi fini ;
- Le suivi des étapes de fabrication de l'eau purifiée et les analyses bactériologiques de cette eau ;
- Le suivi de la ligne de conditionnement.

Dans les tableaux IV.4 et IV.5 sont données respectivement les équipements utilisés au niveau de la production, pour fabriquer le PARALGAN 1g.

Tableau IV.4: équipement utilisé pour la fabrication de PARALGAN 1g.

Les équipements	Marque	Fonction
Balance	RADWAG WPW 600H5	Peser la matière première
Tamiseur IMA	CC800	Séparer les particules en fonction de leur taille
Cuve	INOXPA	Préparer en solution liante
Mélangeur Granulateur	DIOSNA CCS800	Assurer en une seule étape les opérations de mélange et de granulation
LAF de séchage	LAF CAP600 DIOSNA	Sécher le produit par un flux d'air chaud
Calibreur	DIOSNA CCS8000	Homogénéiser la taille des grains fabriqués
BIN		Stocker les grains
Comprimeuse rotative	FETTE 2200i TYPE D	Assurer la transformation des grains en comprimés
Blistereuse		Former des blisters
Encartonneuse		Introduire les blisters et la notice dans leur étui.
Trieuse		Contrôler le poids de chaque produit est trier en fonction des valeurs mentionnées
Encaisseuse		Regrouper les étuis en caisses pour l'expédition.

Tableau IV.5: les produits utilisés pour la fabrication de PARALGAN 1g.

Les produits
Paracétamol
Povidone PVP K30
Amidone de maïs
Stéarate de magnésium
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
L'eau purifiée

Les tableaux IV.6 et IV.7 représentent respectivement le matériel et les réactifs utilisés dans les laboratoires pour le contrôle du produit fini et semi fini.

Tableau IV. 6: matériel utilise dans les laboratoires.

Matériel	Marque
Agitateur magnétique	
Balance analytique	Type AS. 220. R2
Balance dessiccateur	TOLEDO EXCELLENCE PLUS HX 204
pH mètre	METTLER TOLEDO
HPLC	
Spectromètre UV	
Spectrophotomètre IR	IRAffinity-1S SCHIMADSU
Spectrophotomètre d'adsorption dans L'UV /VIS	PERKIN ELMER
Fusiomètre	BUCHI M-560
Duromètre	PHARMA TEST PTB420
Cloche à vide : Teste l'étanchéité des blisters	
Fiabilimètre à double tambour : Ce test physique vérifie que vos comprimés conserveront leur forme Initiale durant le transport	PHARMA TEST - PTF 200
Dissolutest couplé	PTWS 820D
Hotte à flux laminaire vertical	FLOWFAST
Appareil de désagrégation des comprimés et de la gélule	Pharma test

Tableau IV.7: les réactifs utilisés dans les laboratoires pour le contrôle du produit.

Les réactifs
L'eau purifiée
Dioxyde de carbone (bouteilles)
Hydroxyde de sodium $NaOH$
Acétone
Acide chlorhydrique
Dichromate de potassium ( $K_2Cr_2O_7$ )

### IV.1. Présentation du PARALGAN1g

Le PARALGAN est un médicament antipyrétique et analgésique qui contient du paracétamol comme ingrédient actif. Le médicament PARALGAN 1g comprimé ; Peut être commercialisé dans différents pays : Panadol Extra Strength (USQ) ; Dafalgan 1g (France) ; Perfalgan 1g (France) ; Benuron 1g (Germany). La figure IV.14. Représente la boîte PARALGAN 1g commercialisé par SAIDAL.



Figure IV.14: Boîte de PARALGAN 1g fabrique SAIDAL.

#### IV.1.1. Principe actif

Le principe actif de PARALGAN 1g comprimé est le paracétamol ou acétaminophène : c'est un composé chimique utilisé comme analgésique (anti-douleur) et antipyrétique (anti-fièvre), qui figure parmi les médicaments les plus communs, utilisés et prescrits au monde. La structure chimique de l'acétaminophène est donnée dans la figure IV.15.

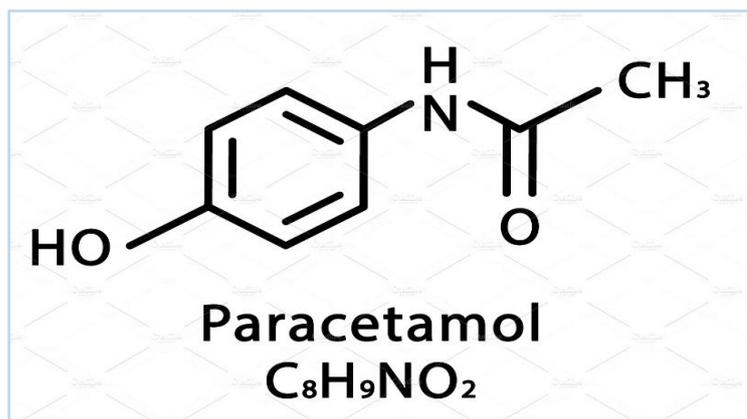


Figure IV.15: Structure chimique de l'acétaminophène.

Les différentes caractéristiques du principe actif présenté ci-dessous, sont fournies par le document interne de SAIDAL.

**Nom IUPAC :** N-(4hydroxyphényl) acétamide;

**La masse molaire :** 151,2 g/mol ;

**La teneur de paracétamol :** 99,0% à 101,0% (substance desséchée);

**Conservation :** à l'abri de la lumière;

**La référence :** document interne;

**Point de fusion :** 168°C à 172 °C;

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

#### IV.1.2. Les excipients

Les différents excipients utilisés dans la formulation du PARALGAN 1 g sont présentés dans le tableau IV.8

Les excipients	AMIDON DE MAÏS	Stéarate de magnésium	Povidone PVP k 30	Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Structure chimique	(C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> ) <sub>n</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> MgO <sub>4</sub>	C <sub>6n</sub> H <sub>9n+n</sub> NnON	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> Na
Aspect	_poudre d'un blanc mat _très fine	_poudre blanche _très fine _léger _onctueuse à la touche	_Blanche ou blanc-jaune _hygroscopique	_poudre fine _fluide _blanche ou sensiblement blanche _très hygroscopique
La solubilité	_Pratiquement insoluble dans l'eau froide. _et dans l'éthanol à 96% _ la présence de grain ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle	_insoluble dans l'eau _ insoluble dans l'éthanol anhydre	_facilement soluble dans l'eau -dans l'éthanol à 96%et le méthanol _très pue soluble dans l'acétone	_pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène _la substance à examiner donne avec l'eau une suspension translucide
Teneur	/	Mg : 4,0% à 5,0% (substance desséchée) <b>-acide des stéarique dans la fraction des acides gras : au minimum 40,0%</b> <b>-somme des acides stéarique et palmitique dans la fraction des acides gras : au minimum 90,0%</b>	11,5 %à 12,8% d'azote (substance anhydre)	2,8 %à 4,2 % de sodium substance lavée avec de l'éthanol à 80 % et desséchée)
Conservation	/	/	En récipient étanche	_en récipient étanche -à l'abri de la lumière
Point de fusion	200°C	Au minimum 53° C	130°C	/
Rôle	L'amidon de maïs peut aider à réguler la vitesse de dissolution des comprimés et à améliorer la biodisponibilité des médicaments.	C'est un lubrifiant ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti adhérents.	Agent liant : favorisent l'adhésion entre les grains ; empêchent le phénomène de clivage ; il permet de réduire la force de compression	Il joue un rôle crucial en assurant que les comprimés se désintègrent rapidement dans le corps, permettant une libération rapide et efficace du paracétamol

Tableau IV.8:excipients utilisés dans la fabrication du PARALGAN 1g.

## IV.2. Processus de fabrication du PARALGAN 1g

Le processus suivi consiste à vérifier la conformité des matières premières, en se basant sur un document essentiel appelé "carte de fabrication". Ce document englobe toutes les étapes de production, conformément à la 9ème édition de la pharmacopée européenne.

### IV.2.1. Back de stockage

Avant de procéder à la pesée des matières premières (MP) telles que le principe actif et les excipients, il est important de vérifier certains éléments pour garantir leur conformité. Ces éléments comprennent :

- Contrôle de la température et de l'humidité : il est très important de maintenir un environnement de stockage stable.
- Sécurité et prévention des incendies : les zones de stockage des M.P doivent être équipées des systèmes de protection contre les incendies.
- Stérilisation : les entrepôts doivent être propres et stérilises, avec des inspections et des nettoyages périodiques.
- La conformité de la matière première est vérifiée fiche technique du fournisseur
- Vérifie la date d'expiration.
- Contenants et emballage : il est nécessaire d'utiliser des contenants hermétiques, pour éviter les poussières et toutes les contaminations.

Le local de stockage des MP (Back stockage) est présent sur la photo de la figure IV.16.



Figure IV.16: Back stockage de matières premières.

### IV.2.2 Tamisages des matières premières

Procéder au tamisage du carboxmethyl amidon sodique suivant l'instruction de tamisage 1,5 mm taille d'ouverture de maille du tamis.

### IV.2.3. La pesée

Comme à chaque étape du procédé de fabrication, les PBF sont soigneusement respectées telles que :

- ✓ Vérifier la présence de la fiche de ligne.
- ✓ Obtenir l'approbation d'Assurance qualité (AQ) et la joindre au dossier de lot.
- ✓ Assurer la disponibilité du matériel nécessaire pour la pesée.
- ✓ Vérifier la présence de l'attestation de propreté du local, ainsi que des attestations des équipements et des matériels.
- ✓ Remplir et mettre en place la fiche d'identification de l'opération en cours au niveau du local de pesée.
- ✓ Vérifier la présence des étiquettes de conformité du LCQ (Laboratoire de Contrôle Qualité) des matières premières.
- ✓ Vérifier la présence des bons d'approvisionnement (BA) et des certificats d'analyse (CA) Fournis par les fournisseurs pour toutes les matières premières, et les joindre au dossier de lot.
- ✓ -Vérifier la qualité et l'identité des matières premières.
- ✓ Vérifier la conformité de l'aspect des matières premières selon les bons d'approvisionnement.

Une fois ces vérifications effectuées on procède à la pesée selon la désignation de l'opération.

- ✓ Peser les bins vides et imprimer les tickets correspondants
- ✓ Procéder à la pesée des excipients
- ✓ Procéder à la pesée des matières premières, en effectuant deux pesées pour assurer la précision du poids.

#### IV.2.4. Granulations

La granulation permet la préparation de granulés destinés à la fabrication de comprimés. De manière générale, la modification de la texture initiale de poudre permet l'obtention des caractéristiques suivantes :

- Un meilleur écoulement ;
- Une meilleure conservation de l'homogénéité ;
- Une porosité supérieure qui favorise la dissolution.

La granulation passe par les six étapes suivantes :

##### *a. Préparation de la solution liante :*

La solution liante est préparée par mélange povidone PVP K30 et d'eau en quantités étudiées (65 L d'eau + 15 kg PVP). Le mélange est effectué dans cuve INOXPA et place sous agitation à 250 tr/min jusqu'à dissolution complète

##### *b. Préparation du mélange initial :*

Chargez les matières premières dans le granulateur mélangeur à l'aide d'un pistolet aspirant et mélangez à une vitesse de lame de 5 tr/min du mélangeur, avec un dragage fréquent toutes les 30 secondes dans la séquence de chargement suivante :

- Paracétamol
- Paracétamol
- Paracétamol
- Carboxymethyl amidon sodique
- Amidon de maïs
- Paracétamol
- Paracétamol
- Paracétamol

La poudre a été séchée et mélangée dans le granulateur à une vitesse de 80 tr/min pendant 5 minutes.

##### *c. Mouillage et granulation :*

La solution liante est pulvérisée en agitant les poudres avec la pompe péristaltique 80 tr/min de la pale de mélange. Une fois que la solution de mouillage a été agitée, la

pulvérisation de la solution avec une buse de mouillage de 5,5mm à 350trs/min et un débit de 9,5 l/min.

**d. Préchauffage de LAF :**

Le but de l'utilisation d'un préchauffeur LAF est de diminuer l'humidité du mélange grâce à l'emploi d'air sec. Des prises d'échantillons pour la mesure de s'effectuent chaque 10min. La mesure est réalisée l'humidité de relative (HR) par la balance dissecteur mètre. La norme de l'humidité relative 1,8% à 2,5 % . La figure IV : 17 représenté préchauffage de LAF.



Figure IV.17 : Préchauffage de LAF.

**e. . Transfert du grain humide vers le LAF, séchage et calibrage sec :**

Le transfert des grains vers le LAF s'effectue, via un conduit, par une pompe d'aspiration les grains subissent un séchage par de l'air sec avec un débit 2000 à 2500 m<sup>3</sup>/h jusqu' a de taux humidité 1.8-2.8%. Les grains sont ensuite acheminés vers le calibreur par aspiration.

Le calibrage a pour but de concasse et broyer les cristaux après séchage, pour l'obtention d'une poudre de granulation homogène. Cette opération permet d'obtenue des grains de dimensions bien déterminées et séparer ceux qui ont pu se coller entre eux au cours du séchage. Le granulé séché est transféré sur le calibreur oscillant ayant une ouverture de maille de 1.5mm.

**f. Pesée des bins et calcul du rendement de granulation :**

Pour connaitre la quantité de lubrifiant (stéarate de magnésium), on calcule le rendement de granulation R. Ce dernier est calculé selon la loi :

$$R = \frac{M_1}{M_2} \times 100$$

IV.2

$M_1$  : Masse du grain fabriqué.

$M_2$  : Masse théorique du grain.

Le choix de la quantité de lubrifiante est déterminé selon de la valeur de R. A la fin de l'opération de granulation les grains obtenus sont stockés dans le bin au niveau du couloir propre.

Dans le cas où le rendement dépasse la norme ( $100 \pm 5$ ) ajuster la quantité de stéarate de magnésium selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Masse du grain fabriqué}}{99}$$

#### IV.2.5. Compression

La compression est un processus dynamique irréversible, au cours duquel la densité et la résistance du compact augmentent alors que son volume et sa porosité diminuent. Cette opération conduira à la formation des comprimés.

##### *a). Mise en marche de la presse a comprime FETTE 2200i type D :*

- Sélectionner la recette PARALGAN 1;
- Introduire le numéro de lot;
- Faire marcher a vidé la comprimeuse pendant 15 min;
- Alimenter la trémie de remplissage en grain en ouvrant la vanne de bin;
- Mettre en marche le dépoussiéreur et le détecteur des métaux.

La figure IV.18. Représente la presse de la compression.

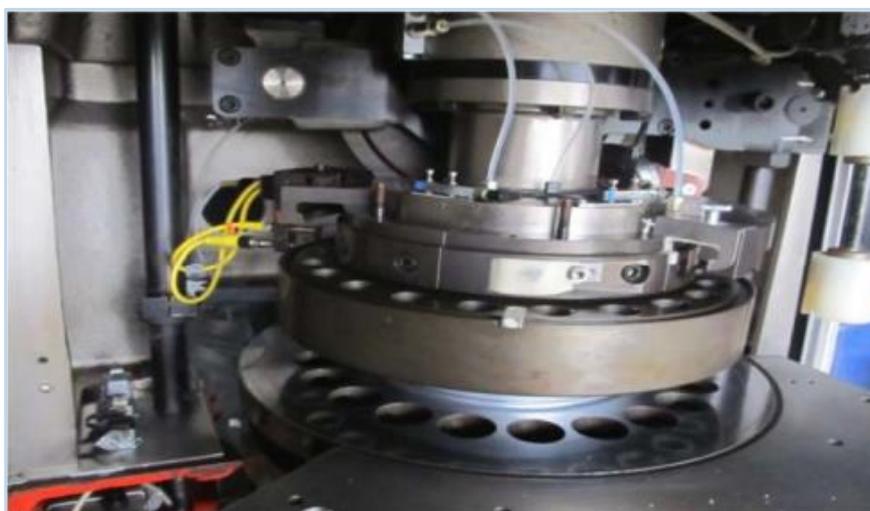


Figure IV.18:La presse de la compression.

***b.. Réglage des paramètres de la compression***

Procéder aux réglages de la machine suivant les spécifications du produit PARALGAN1g.

**IV.2.6. Conditionnement*****a. Conditionnement primaire :***

Le conditionnement primaire comprend les opérations suivantes :

- Le formage des plaques de PVC;
- Le remplissage des plaques de PVC par les comprimés;
- L'emballage de ces plaques par l'aluminium;
- Contrôle de réchauffage des plaques de scellage;
- Impression des données variables sur le blister;
- Découpe des blisters;
- Contrôle d'étanchéité des blisters;
- Stockage des blisters dans l'entrepôt automatique.

La Figure IV.19. Représente les formes de PARALGAN1g dans la Blistereuse.



Figure IV.19: La forme de PARALGAN dans le blister .

***b. Conditionnement secondaire :***

Le conditionnement secondaire s'effectue selon les étapes suivantes :

- Empilement des blisters au niveau de l'entrepôt automatique;

- Contrôle de l'insertion du produit à l'intérieur du tiroir;
- Préparation de la notice étendue pour l'insertion dans l'étui;
- Formage de l'étui;
- Introduction du blister dans l'étui;
- Contrôle de présence de la notice à l'intérieur de l'étui;
- Impression des données variables sur l'étui du côté de l'opérateur;
- Clôture de l'étui à l'encastrement ; Application de la vignette sur l'étui;
- Contrôle de la présence de la vignette et élimination des étuis sans vignette;
- Disposez les étuis dans des cartons ; Sortie des cartons du machin.

### IV.3. Contrôle qualité

Le contrôle qualité s'effectue, au niveau de l'unité, selon les organigrammes présentés sur les figures IV.120, IV.21 et IV.22.

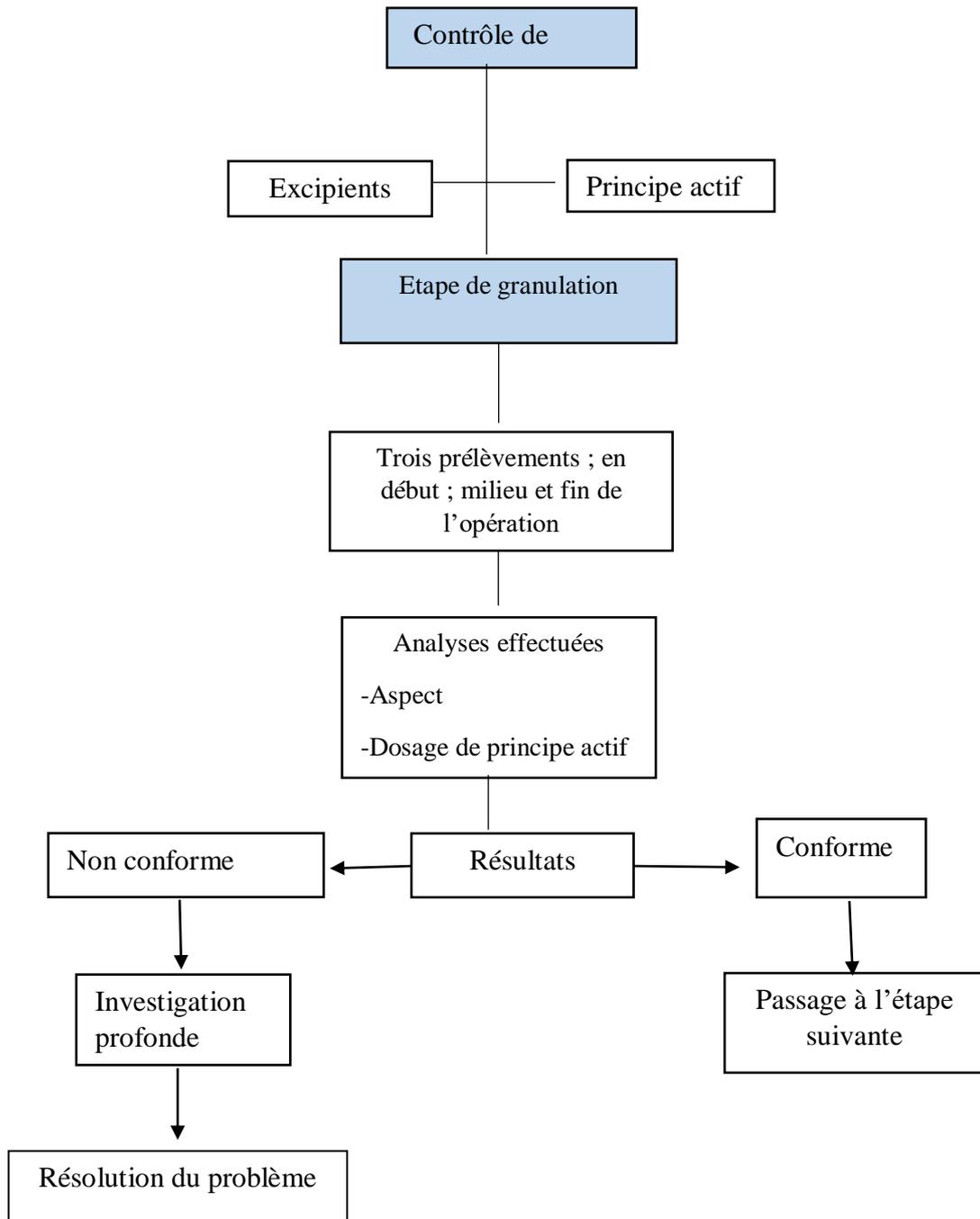


Figure IV.20 : Le contrôle qualité du grain

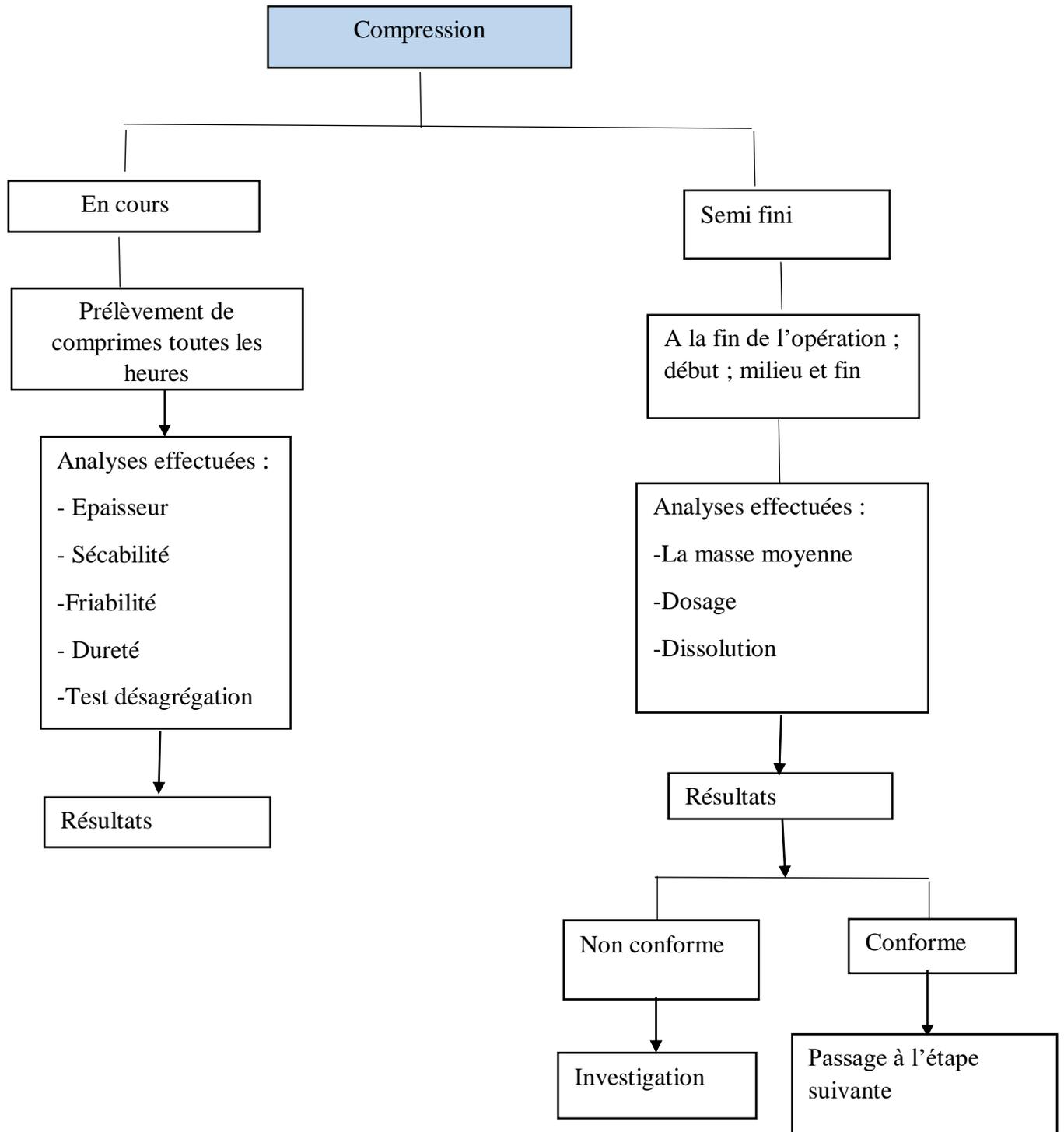


Figure IV.21:Le contrôle qualité des comprimés semi-fini.

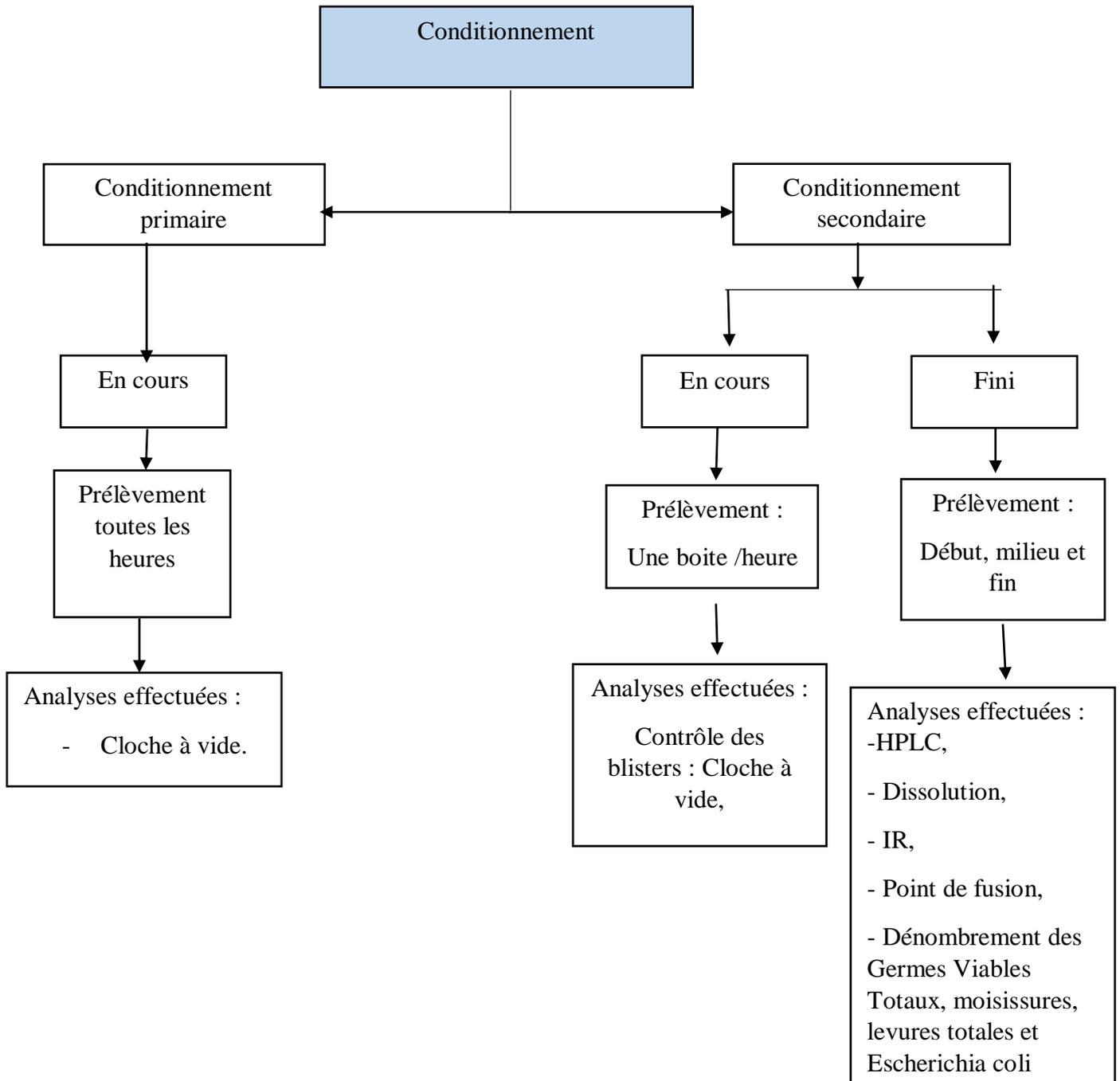


Figure IV.22: Contrôle qualité du produit fini.

### IV.3.1. Analyses microbiologiques de l'eau

Le but de ce contrôle est de s'assurer que le produit fini PARALGAN1g est conforme aux normes sur le plan microbiologique (Pharmacopée Européenne 2017 9ème édition). Le contrôle microbiologique s'effectue par :

- Dénombrement de bactéries aérobies viables totales, des levures et des moisissures.
- Recherche des germes pathogènes.

En microbiologie toutes les manipulations se sont effectuées sous la hotte.

#### IV.3.1.1. Contrôle de l'eau

Prélèvement est effectué dans les flacons stériles de 500ml, au niveau de la station de traitement des eaux et la production de manière aseptique.

##### a. l'eau purifiée

###### *Dénombrement des germes aérobies viables totaux :*

Avant toute utilisation, le matériel est stérilisé à température 180°C pendant 30 min. Un volume de 100ml d'eau est filtré au moyen d'un trompe à eau à travers un filtre de 0,45µm de porosité.

Le filtre est placé dans une boîte de pétri stérilisée de 55mm de diamètre, contenant un milieu de culture (gélose R2A). L'incubation s'effectue pendant 5 jours à 30-35°C.

##### b. l'eau adoucie et osmosée

###### *Dénombrement de la charge bactérienne totale (CBT) :*

On dilue aseptiquement 10ml d'échantillon à analyser dans 90ml d'eau distillée stérile après on va homogénéiser, puis on filtre à travers une membrane filtrante stérile de porosité 0,45µm. La membrane est déposée sur le milieu (Count Agar) préalablement coulé en boîte de pétri de 55mm de diamètre, l'incubation s'effectue pendant 48 heures à 37°C.

- *Dénombrement des coliformes totaux :*

On filtre 200ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile de porosité 0,45µm, après on dépose la membrane sur le milieu Mac Conkey Agar probablement coulé en boîte de pétri 55mm de diamètre et on incube à 37 °c pendant 48h.

- *Recherche de Pseudomonas aeruginosa :*

On filtre 200ml d'échantillon à analyser à travers une membrane filtrante stérile de porosité 0.22µm, et on dépose la membrane sur le milieu Cétrimide agar préalablement coulé

en boîte de pétri 55mm de diamètre, ensuite on incube la membrane à 37°C pendant 72h. La figure IV.23, représente le travail expérimental effectué au laboratoire microbiologie.



Figure IV.23: Les milieux de culture.

### c. l'eau de fabrication

Pour effectuer l'analyse microbiologique de l'eau de fabrication, les mêmes étapes que celles utilisées pour le dénombrement des coliformes totaux ont été suivies

#### IV.3.2. Contrôle des grains

Après l'étape de granulation 3 prélèvements sont effectués, dans la masse des granulats produits, des analyses sur l'aspect visuel et le dosage du principe actif sont effectuées dans le laboratoire de contrôle, ainsi si les résultats ne sont pas conformes aux normes, le procédé de fabrication s'arrête jusqu'à ce que le problème soit réglé.

##### IV.3.2.1. L'aspect

Cet examen se fait visuellement, il renseigne sur la couleur du grain, son homogénéité et sur la probable présence de particules étrangères.

##### IV.3.2.2. Le dosage du principe actif

Cet examen est effectué par spectroscopie d'absorption dans UV.

#### IV.3.3. Contrôle en cours

##### IV.3.3.1. La dureté

Le but de ce test d'évaluer la résistance du comprimé. On peut tout simplement vérifier que les comprimés se cassent bien entre les doigts mais qu'ils résistent à une chute d'un mètre environ sur le sol.

Techniquement la détermination de la dureté des comprimés se fait par un duromètre qui applique une force pour provoquer la rupture par écrasement. La figure IV.24 représente le duromètre utilisé dans notre travail.



Figure IV.24: Duromètre.

#### IV.3.3.2. La friabilité

Le test de friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leur surface ne soit pas endommagée, ou ne présente pas de signes d'abrasions ou de rupture, sous l'effet de toute la manipulation (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

La friabilité est exprimée en fonction de la perte de masse et consiste à déterminer si le niveau de compression des comprimés respecte la norme de fabrication.

*Mode opératoire :*

- Prélever 10 comprimés de PARALGAN1g, ils doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai, procéder à leur pesée, puis les placer dans le friabilimètre et régler à 100 rotation /minute Faire sortir les comprimés de l'appareil ;
- Eliminer la poussière comme précédemment et peser à niveau.

La figure IV.25 montre la photo du friabilimètre utilisé.



Figure IV.25: Le fraibilimètre.

Le résultat est exprimé en termes de perte de masse et calculé en pourcentage de la masse initiale.

$$\text{Friabilité \%} = \frac{(M_i - M_f)}{M_i} \times 100 \quad \text{IV.3}$$

$M_i$  : masse initiale des comprimés.

$M_f$  : masse finale des comprimés (non fêlés, non fissurés et non cassés).

L'essai est effectué sans répétition, toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est  $\geq 1\%$ , répéter l'essai à 2 reprises et calculer la moyenne des 3 résultats.

#### IV.3.3.3. Le test de désagrégation

*Principe de la méthode* : Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger. L'échantillon d'analyse comporte 9 comprimés.

*Mode opératoire* :

Le test de désagrégation pour un comprimé de PARALGAN 1g consiste à immerger le comprimé dans un appareil de désagrégation contenant de l'eau purifiée à  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Un panier-rack maintient les comprimés, et un chronomètre mesure le temps nécessaire à la désagrégation complète en particules suffisamment petites pour passer à travers le maillage du fond des tubes. Le temps de désagrégation enregistré doit respecter les spécifications de la Pharmacopée européenne, ne dépassant pas 15 minutes pour des comprimés non enrobés. la figure IV.26 Représente l'appareil utilisé pour le test de désagrégation.



Figure IV.26: L'appareil de la désagrégation.

#### IV.3.3.4. La sécabilité

*Principe de la méthode :* Le test de sécabilité est basé sur la possibilité de diviser les comprimés en fractions avec des quantités exactes.

*Mode opératoire :*

L'échantillon d'analyse comporte 30 comprimés au hasard, ces comprimés sont cassés à la main en deux parties. On obtient deux fractions de 30 moitiés de comprimés. L'analyse se fait par pesées individuelles. La masse moyenne obtenue est comparée aux normes.

#### IV.3.3.5. L'épaisseur

Ce test vérifie que les comprimés ont une épaisseur uniforme, essentielle pour garantir une bonne dissolution, une posologie précise et une facilité d'emballage. En résumé, ce test est crucial pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

*Mode opératoire :*

Le mode opératoire du test consiste à calibrer un micromètre, puis à mesurer l'épaisseur de 10 comprimés sélectionnés aléatoirement. Chaque comprimé est placé entre les mâchoires de l'instrument pour enregistrer précisément son épaisseur. Les mesures sont ensuite comparées aux spécifications établies pour assurer leur conformité.

#### IV.3.3.6. La Masse moyenne

Pour l'ensemble des comprimés du même lot, 20 comprimés ont été pesés individuellement en utilisant une balance de précision.

La masse moyenne est calculée par la formule suivant :

$$M_{moy} = \frac{\sum_{i=1}^{20} Mi}{20}$$

IV. 4

Le contrôle de la masse moyenne des comprimés est effectué chaque 30 minute sur 20 comprimés.

#### IV.3.4. contrôle du produit semi fini

A ce niveau le contrôle est effectué sur des échantillons prélevés et classés en trois lots, le début, le milieu et la fin de l'opération de compression. En plus des mêmes tests réalisés précédemment, le dosage du principe actif et la solubilité sont effectués sur ce prélèvement.

##### IV.3.4.1. Le dosage de principe actif

Ce dosage a pour objectif la détermination du PA (paracétamol dans un comprimé) pour garantir la qualité et la conformité des produits par rapport aux spécifications techniques préétablies par la pharmacopée.

Le dosage s'effectue sur 20 comprimés prélevés au hasard. Le mode opératoire détaillé est donné ci-dessous :

Peser et broyer 20 comprimés. Prendre 166.666 mg (équivalent à 150mg de paracétamol) de poudre dans un flacon de 200 ml. Ajouter 50 ml de *NaOH* 0.1 M et 100 ml d'eau purifiée. Mélanger, filtrer et prélever 10 ml du filtrat. Diluer à 100 ml avec de l'eau. Prendre 10 ml de la solution précédente, ajouter 10 ml de *NaOH* 0.1 M et diluer à 100 ml avec de l'eau. Mesurer l'absorbance à 257 nm. Calculer la quantité de paracétamol en utilisant la valeur spécifique d'absorbance de 715 au maximum à 257 nm.

#### IV.3.5. Contrôle du produit fini

##### IV.3.5.1. La dissolution

L'objectif de ce test est d'examiner la dissolution pour assurer une libération efficace et prévisible du paracétamol dans le corps.

*Préparation des solutions :*

Préparation de la solution tampon phosphate pH=5,8.

La solution tampon préparée est placée dans le dissolutest à 6 vases de contenance 900ml, dans chaque vase est placé un comprimé de PARALGAN et en agite pendant 45min jusqu'à ce que le PA est libéré. Après la dissolution complète.

*Mode opératoire*

- Prélever un échantillon de 20 ml du milieu de dissolution et filtrer à travers un filtre seringue de 0,45  $\mu\text{m}$  ; voire la figure IV.27.
- Prendre 1ml du filtrat dans une fiole de 100 ml et diluer au volume avec une solution d'hydroxyde de sodium 0,1M (équivalente à 0,00075% de paracétamol) ;
- Mesurer l'absorbance de cette solution à 257 nm en prenant comme blanc hydroxyde de sodium ;
- Le taux de dissolution en paracétamol, est donné directement par la chaîne de mesure.



Figure IV.27: Prélèvement des échantillons.

**IV.3.5.2. Identification du PA**

Identification de PA s'effectue sur un échantillon de 10 comprimés selon le protocole :

- Broyage des comprimés
- isoler le PA : dissoudre 555,555 de broyat dans 20 ml d'acétone
- filtrer, évaporer, sécher à 105°C pendant 5 min.

Pour suivre l'analyse du résidu par IR et point de fusion.

**Spectrophotométrie d'absorption dans IR :** examiner le résidu par spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge en comparant le spectre de celui-ci avec le spectre de référence de paracétamol.

**Point de fusion :** cet examen est réalisé dans un fusiomètre avec une vitesse de chauffage de 1°C/min.

### IV.3.5.3. Chromatographie liquide haute performance HPLC

#### *Mode opératoire*

Le mode opératoire passe par la préparation des solutions et l'injection dans l'appareil.

Phase mobile utilisée et préparée selon de Protocole :

250ml volume de méthanol contenant 1,15g de la solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% avec 375 volume de solution de phosphate disodique ( $Na_2PO_4$ ) à 17,905g/l (0,05M) et 375 volumes de solution de phosphate sodique ( $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ ) à 7,8g/l (0,05M).

*Solution 1* : dans une fiole de 10ml, on dissout une quantité de poudre de comprimés contenant l'équivalent de 222,22mg de paracétamol dans 8ml de phase mobile, en utilisant un bain à ultrason, puis compléter à 10 ml avec la phase mobile, bien agiter et filtrer sur un filtre seringue de 0,45µm.

*Solution 2* : diluer 1ml de la solution 1 dans un 20ml de phase mobile puis diluer 1 ml de cette solution dans 20 ml de phase mobile.

*Solution 3* : introduire 20mg de 4-aminophénol dans une fiole de 100ml (solution A)

Introduire 20mg de paracétamol dans une fiole de 100ml (solution B).

Introduire 2ml de chaque solution dans une fiole de 20ml et compléter au volume avec la phase mobile.

*Solution 4* : dissoudre 20,0mg de 4-chloroacétanilide dans du méthanol et compléter à 100,0ml avec le même solvant. Prélever 1,0 ml de cette solution et compléter à 100,0ml avec la phase mobile. Prélever 1 ml de la solution obtenue et compléter à 10 ml avec la phase mobile. La figure IV.28 Représente la préparation des solutions.



Figure IV.28: La préparation des solutions.

Injection les solutions 1, 2, 3,4. Les enregistrements chromatographiques sont 12 fois plus longs que le temps de rotation de la couleur primaire (paracétamol). Le 4-aminophenol et le 4-hloroacetanilide ont des surfaces similaires, tandis qu'aucune autre impureté n'a une surface supérieure à la couleur primaire obtenue avec la solution (2).

#### **IV.3.6. Contrôles microbiologiques du produit fini**

Les contrôles microbiologiques des médicaments garantissent l'absence de micro-organismes, incluant le dénombrement des germes et la recherche d'*Escherichia coli*.

##### ***Préparation de l'échantillon :***

L'examen microbiologique du produit fini s'effectue sur échantillon de 9 comprimés prélevés à partir de quatre boîtes préalablement stérilisées avec de l'alcool (des trois premières boîtes on retire 6 comprimés à raison de 2 par boîte et 3 comprimés de la quatrième boîte). Les 09 comprimés sont dissous dans 90ml de solution tampon peptone au chlorure de sodium à pH =7. Le mélange est bien homogénéisé et placé dans un bain marie, après dissolution on obtient une solution notée A.

##### ***Le dénombrement des Germes Viables Totaux (DGAT), moisissures et levures totales (DMLT) :***

Prélever 4 fois 1 ml de solution A et déposer chaque prélèvement dans une boîte de Pétri de 90 mm de diamètre. Dans 2 des boîtes, ajouter 15-20 ml de milieu gélosé TSA pour le DGAT, et dans les 2 autres boîtes, ajouter 15-20 ml de milieu gélosé Sabouraud pour le DMLT. Agiter délicatement les mélanges en mouvement circulaire pour assurer une distribution homogène sans bulles. Incuber les boîtes TSA à 30-35°C pendant 3-5 jours et les boîtes Sabouraud à 20-25°C pendant 5-7 jours.

***Recherche de micro-organisme spécifiques (Escherichia coli) :***

- ensemencer 100 ml de milieu TSB avec 10mL de la solution ;
- Homogénéiser et incubé à 30-35 °C pendant 18h à 24h ;
- Agiter le récipient puis transférer 1 ml de son contenu dans 100mL de milieu liquide Mac Conkey et incubé à 42-44 °C pendant 24 à 48h ;
- Effectuer une subculture sur gélose Mac Conkey et incubé à 30- 35 °C pendant 18 à 72h.

Le capteur de colonies automatique est utilisé pour dénombrer les germes DGAT, DMLTet Escherichia coli

**Chapitre V**  
**Résultats et discussions**

## V.1. Résultats des analyses physico-chimiques

### V.1.1. Analyse des grains et les comprimés

A la fin de l'étape de granulométrie l'analyse de l'aspect physique ainsi que la teneur en PA a été effectuée.

Visuellement l'aspect des grains est conforme aux normes, en effet la coloration des grains est blanche avec absences de taches.

Par ailleurs, le dosage du principe actif, l'acétaminophène, est effectué par spectroscopie UV/V en utilisant une référence (voir protocole chapitre IV), les valeurs sont données en % et pour toutes les analyses effectuées les résultats répondent aux normes comme mentionné dans le tableau V.9.

Tableau V.9: résultats du dosage du PA

Résultats		Norme british pharmacopée 95,0%<D<105%
Haute	103,35%	
Milieu	103,16%	
Bas	103,72%	
Moyenne	103,41%	

Les résultats au niveau de la granulation sont conformes aux normes le processus de fabrication passe à l'étape suivante, la compression. Dans ce paragraphe seront présentés les résultats des analyses en cours et à la fin du procédé de compression.

#### **Masse moyenne :**

Tableau V.10: les masse moyenne des comprimés.

	Semi-fini			Fini	Norme pharmacopée européenne 1055,56<Mm<1166,66
	A la fin	En cours	Écart en mg	Produit fini	
La masse moyenne (Mg)	1094,63	1090,70	3,93	1092,59mg	

La masse moyenne en cours du procédé est calculé sur la base d'un ensemble de comprimés prélevés à raison de 20 comprimés chaque 30 minutes.

A la fin du procédé de compression la masse moyenne est calculée sur 60 comprimés prélevés à raison de 20 comprimés en début, milieu et fin de compression selon la relation équation V.1.

Pour le produit fini l'examen de la masse moyenne est effectué selon le même protocole que le produit semi fini à la fin de la compression.

Les résultats montrent que la masse moyenne des comprimés est conformes aux normes.

$$M_m = \frac{(M_{m1} + M_{m2} + M_{m3})}{3} \quad V.1$$

$M_{m1}$  : la masse moyenne de début.

$M_{m2}$  : la masse moyenne de milieu.

$M_{m3}$  : la masse moyenne de fin.

$M_m$  : la masse moyenne.

#### ***Friabilité :***

La friabilité F des comprimés est vérifiée en cours et à la fin de procédé de compression par un friabilimètre les résultats sont donnés en pourcentage et calculés selon la relation Eq V.2. Le protocole de mesure est donné au chapitre IV.11.

Tableau V.11: résultats des tests friabilité

	Procédé de compression		Écart	Norme Pharmacopée
Friabilité	A la fin	En cours	0.02%	<1%
	0,32 %	0,30		

$$F = \frac{(M_i - M_f) \times 100}{M_i} \quad V.2$$

La valeur moyenne de la friabilité est se situe dans l'intervalle de la norme, donc le produit est conforme.

**Temps de Désagrégation :**

Le temps de désagrégation est vérifié en cours et à la fin du procédé de compression par l'équipement présente au chapitre IV.12. Les résultats sont donnés directement par l'appareil en minutes.

Tableau V.12: résultats de la désagrégation.

	Procédé de compression		Écart	Norme pharmacopée européenne
Désagrégation	A la fin	En cours	52,2 s	< 15min
	6,33min	7,2 min		

Les valeurs obtenues sont conformes à la norme.

**Épaisseur :**

L'examen de l'épaisseur des comprimés a été effectué en cours du procédés de compression. Les résultats sont donnés dans le tableau V.13 ils sont conformes à la norme.

Tableau V.13: résultats de l'épaisseur en cour de la compression.

Minimum	Maximum	Moyenne	Norme
6,93 mm	7,08mm	6,8mm	6,9-7,2 mm

**Dosage du PA :**

Le protocole de dosage du PA est le même à l'étape de produit semi-fini et fini, il est présenté dans chapitre IV. Les résultats de ce dosage sont donnés dans le tableau V.14.

Tableau V.14: résultats de dosage du PA.

	Semi-fini	Fini	Norme british pharmacopée
Résultats	A la fin	A la fin	95,0%<D<105%
	100,1	101,5	

La teneur en PA est de 100,1 % pour le produit Semi-fini et 101,5 % pour le produit fini cela répond parfaitement à la norme.

**Test de dissolution :**

Le test de dissolution a été effectué sur le produit semi-fini et fini, selon le protocole donné dans le chapitre IV. Les résultats sont donnés en % et présentés dans le tableau V.15.

Tableau V.15 : les résultats de dissolution.

Cp N°	Semi-fini		Fini		Norme pharmacopée européenne
	Q	Moyenne	Q	Moyenne	
CP 01	Q 1=99,13	99,29	Q 1 :99,93	101,69%	Q>75%en 45min
CP 02	Q2=101,08		Q2 :101,80		
CP 03	Q 3=99,67		Q3 :102,86		
CP 04	Q 4=97,23		Q4 :101,40		
CP 05	Q 5=98,52		Q5 :102,64		
CP 06	Q6=100,15		Q6 :101,14		

Le taux de dissolution Q a été calculé selon la relation Eq V.3.

$$Q = \frac{\text{Assaie} \times 900 \times 100}{715} \quad V.3$$

Q : Le taux de dissolution en paracétamol.

$A_{essie}$  : Absorbation de la solution essai.

Les résultats obtenus par test dissolution sur 6 comprimés sont dans la norme pour le produit semi-fini et le produit fini.

**Aspect du comprimé (produit fini) :**

Le contrôle visuel du produit fini représenté dans ce tableau V.16.

Tableau V.16: contrôle visuel dans conditionnement.

Paramètre	Norme Pharmacopée Française (PF)	Résultats
Étui	Selon la méthode d'analyse PF	Conforme
Vignette		Conforme
Notice		Conforme
Blister		Conforme
Comprimés sous blisters		Conforme

On remarque que les comprimés ont une forme ovale biconvexe et blancs sécables, Ils se situent dans l'intervalle de la norme, donc les comprimés sont conformes.

**Identification du PA dans le produit fini :**

**Analyse IR :**

Spectrophotométrie d'adsorption en IR : le spectre obtenu (figure V.29) est superposable avec le spectre de référence de paracétamol RS 258.

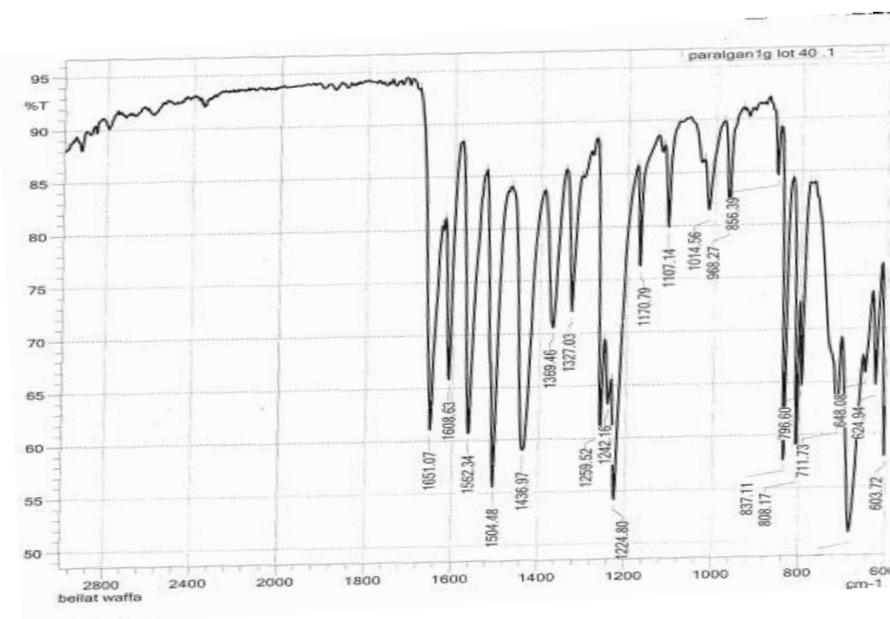


Figure V.29: Spectre d'adsorption en IR.

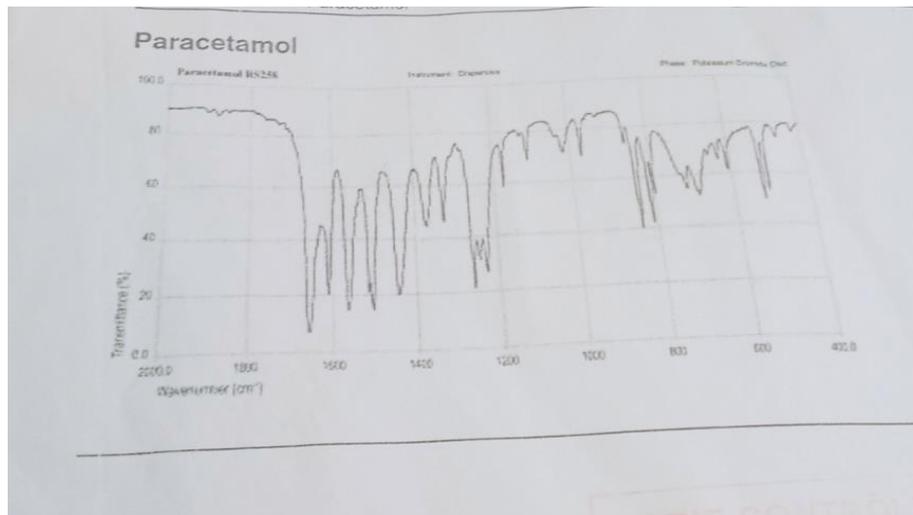


Figure V.30: Le spectre de paracétamol RS258.

### **Chromatographie HPLC :**

L'analyse de Chromatographie HPLC sert à séparer et à identifier les constituants d'un mélange.

La Figure V.31 présente les chromatogrammes de PARALGAN 1g, on constate qu'il y a présence d'un PA avec un temps de rétention TR pratiquement identique pour l'injection 1 et 2. Les paramètres des chromatogrammes sont donnés dans le tableau V.17.

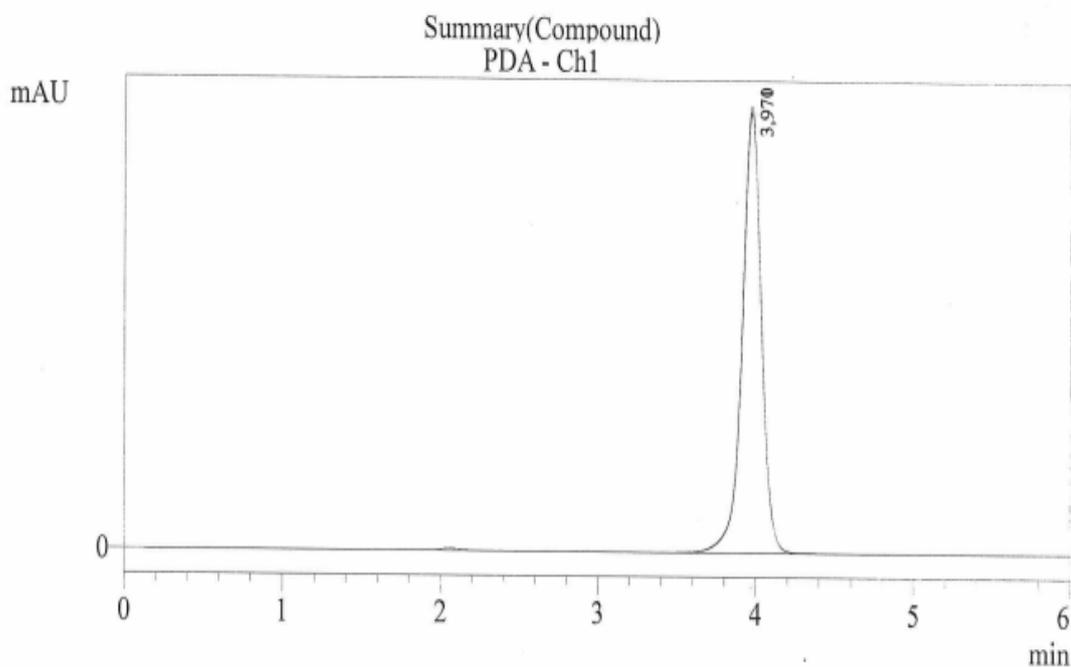


Figure V.31: Chromatogramme du PARALGAN 1g.

Tableau V.17: paramètres chromatographiques.

Titre	TR min	Aire
Paralgan 1g lot 39 -solution s2 inj 1	3,970	3179880
Paralgan 1g lot 39 -solution s2 inj 3	3,971	3141772
Moyenne	3,971	3160826

D'après le tableau il y a reproductibilité des résultats en effet le temps de rétention est pratiquement le même ainsi que la surface les deux injections contiennent le même PA avec la même quantité.

L'identification des impuretés est donnée dans le chromatogramme (figure V.32) ainsi que dans le tableau V.18.

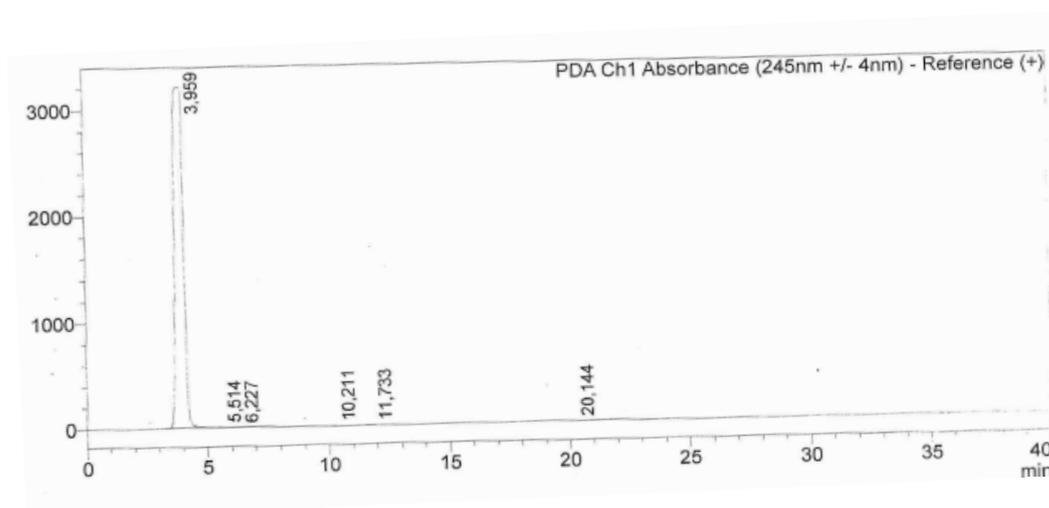


Figure V. 32: Représente le diagramme absorbance.

Tableau V.18: les paramètres HPLC des impuretés.

PIC	TR	Aire	Hauteur	Nom	Reference
1	3,959	83179054	3211743	Paracétamol	245nm +/- 4nm
2	5,514	33022	3363	Imp 1	
3	6,227	12259	980	Imp 2	
4	10,211	6748	348	Imp 3	
5	11,733	20586	745	Imp 4	
6	20.144	3053	67	Imp 5	
Total		83254722	3217246		

Cinq impuretés ont été détectées sur le chromatogramme avec des aires et des hauteurs négligeables devant celles du PA.

## V.2. Analyses microbiologiques

### V.2.1. Les résultats de l'eau

*Les résultats de control de l'eau osmose, adoucie, l'eau purifie et de l'eau station :*

Le tableau V.19. Représent les résultats de control de l'eau osmose, Adoucie, l'eau purifie et de l'eau Station.

Tableau V.19: les résultats de control de l'eau.

	ADI 1	ADI 2	OSM	STATION	Normes
Dénombrement des germes aérobies totaux	22	14	18	04	<100
Cherche s des coliformes totaux	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
-Recherche de Pseudomonas aeruginosa	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs

Les résultats obtenus par les analyses de microbiologie de différents types de l'eau est situent dans la norme donc sont conforme

### V.2.2. les résultats de l'eau purifiée de fabrication

Le tableau V.20 représente les résultats de contrôle de l'eau purifiée de fabrication" PARALGAN 1g".

Tableau V.20: résultats de contrôle de l'eau purifiée de fabrication.

Numéro de lot	Dénombrement des germes aérobies viables totaux	Les normes
Lot 39	17µfc/ml	<100µfc/ml

Les résultats de cette analyse sont dans la norme donc l'eau de fabrication est conforme.

### V .2.3. Les résultats de PARALGAN fini

Le tableau V.13 représente les résultats de contrôle PARALGAN fini

Tableau V.21:les résultats de contrôle PARALGAN 1g.

Tests	Résultats	Norme UFC/g
DGAT	00	<100
DLMT	00	<100
Escherichia coli	Absence	Absence

Les résultats de ces analyses sont situés dans les normes donc ils sont conformes.

**CONCLUSION GENERALE ET**  
**PERSPECTIVES**

### Conclusion générale et perspectives

Ces dernières années, le contrôle qualité a gagné en importance, notamment dans le domaine pharmaceutique. Son objectif principal consiste à examiner les normes qui assurent les caractéristiques du produit, à évaluer les résultats obtenus et à écarter les produits qui ne répondent pas à ces normes.

Dans ce contexte cette étude pratique, réalisée au sein de l'unité de production pharmaceutique industrielle du groupe SAIDAL, située à El Harrach et spécialisé dans la fabrication des médicaments sous forme sèche, a pour but d'explorer les différentes étapes de production des comprimés PARALGAN 1g et de suivre rigoureusement les mesures de contrôle mises en place pour garantir sa qualité.

Ce travail nous a permis de nous familiariser avec le milieu professionnel et de mettre en pratique les connaissances préalablement acquises dans le cursus universitaire. A travers un suivi détaillé du processus de fabrication et contrôle qualité, une solide compréhension des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire ont été acquises.

Le contrôle qualité s'est effectué sur plusieurs niveaux et il a passé au crible tous les détails de la production ; ainsi il a porté sur les matières premières, le produit semi fini, le produit fini, et l'eau qui rentre dans le processus de fabrication, ces contrôles se sont effectués à travers une série d'analyses selon des protocoles précis et réglementés.

Les résultats des analyses physico-chimiques et microbiologiques confirment que le produit fabriqué par l'unité répond aux normes et exigences internationales du secteur. Cela englobe toutes les étapes de production, depuis le stockage des matières premières jusqu'au conditionnement du produit fini, en passant par la formulation et le contrôle qualité.

Ces résultats témoignent de la rigueur et du sérieux appliqués dans l'industrie pharmaceutique algérienne, où la moindre erreur peut avoir des conséquences graves. Comme perspectives à ce travail nous proposons

- L'analyse des effluents rejetés par l'unité, analyse des charges globales de pollution par la DCO, mais aussi le dosage individuel des matières premières notamment des principes actifs dont la présence dans les eaux constitue une source de préoccupation majeure pour les scientifiques.

- Sur la base des résultats d'analyse des effluents, il serait possible de proposer les traitements les plus efficaces des rejets liquides de l'unité.
- Suivi des déchets solides de l'unité ; emballages, comprimés objets de tests destructifs, etc.
- Contrôle de l'efficacité du circuit d'aération
- Etude approfondie d'un seul procédé en particulier
- Explorer des différentes défaillances techniques de l'unité et examiner les démarches et approches adoptées par le personnel expert pour identifier les problèmes et aboutir aux solutions adéquates.

## *Références bibliographiques*

**Bibliographique**

- [1] riddle, john m. "dioscorides on pharmacy and medicine." university of texas press, 2012..
- [2] lloyd, geoffrey e.r. "hippocratic writings." penguin classics, 1983.
- [3] nutton, vivian. "ancient medicine." routledge, 20.
- [4] li, shizhen. "compendium of materia medica." foreign languages press, 2003.
- [5] . rhazès "kitab al-hawi" (le grand livre).
- [6] aperçus de l'histoire de la science cosmique chez les musulmans, dr abdullah hijazi ,  
إنجازات علماء المسلمين في الصيدلة (alukah.net).
- [7] dans revue internationale de droit économique 2011/, (t.xxv), pages 193 à 238 ,éditions  
association internationale de droit économique, consiste le 18/04/2024.
- [8] sébastien m, mathieu g, nicolas c. 2014. bases fondamentales en pharmacologie : sciences  
du médicament. paris : elsevier-masson. 2p.
- [9] organisation mondiale de la santé. "les médicaments : questions et réponses." consulté le  
[09/05/2023], disponible sur : <https://www.who.int/medicines/services/inn/en>.
- [10] aiache . j- m ;beyssac .g,cardot .j-m ,hoofart .r,(2001).initation a la connaissance du  
medicament .paris :masson .p.337.
- [11] vincent limousin, association interchimie 99 (association loi 1901), mars 1998 - n°26.
- [12] analyse chimique quantitative de vogel –page 90, j .mendham, jean toullec, monique  
mottet .2005..
- [13] les différentes formes de médicaments - vidal consiste le 03/05/2024.
- [14] 10 chapitre 3.pdf (univ-setif.dz) chapitre 3, cour en ligne, université stif.
- [15] [https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles- bon-usage/formes-medicament.html](https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html)  
consiste le 18/04/2024.
- [16] tabert marc., gervais roselyne, willoquet gèraed , guide pharmacie clinique. wolters  
kluwer, france page 33.
- [17] thomas boulanger, formes pharmaceutiques et voies d'administration, ifsi, mercredi 24  
septembre 2014 p 51.
- [18] document module de pharmacologie, sara bencherchali, , module de pharmacologie , d  
05/01/2006, p 5.
- [19] [https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%3%a9dicaments/administration-des-  
m%3%a9dicaments-et-pharmacocin%3%a9tique/absorption-des-m%3%a9dicaments](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%3%a9dicaments/administration-des-m%3%a9dicaments-et-pharmacocin%3%a9tique/absorption-des-m%3%a9dicaments)  
consiste 19/04/2024.

- [20] formes ophtalmiques : dossier complet | techniques de l'ingénieur (techniques-ingenieur.fr) auteur(s) : denis brossard, sylvie crauste-manciet, relu et validé le 30 nov. 2023, consiste le 16/04/2024.
- [21] pommades et crèmes - : l'anatomie de la peau et les formes pharmaceutiques cutanées (123dok.net) consiste le 03/05/2024.
- [22] mm klibet fahima , cour en ligne vie master 1 biochimie appliquée département de biochimie & mc, université des frères mentouri constantine- 1.. faculté des sciences de la nature et de la vie consiste le : 15/05/2024.
- [23] <https://icrcat.com/fr/traitements-et-tests-de-diagnostic/injections-intravitreennes/> consiste le.
- [24] cour en ligne chapitre 1 : les forme pharmaceutique, université djilali bounaama de.
- [25] khaled brahmi - "l'industrie pharmaceutique en algérie : entre le droit national et les engagements internationaux.
- [26] <https://www.sciencesetavenir.fr/> consiste le 08/05/2024.
- [27] synthèse du paracétamol | lelivrescolaire.fr consiste le 09/05/2024.
- [28] sous la direction de j.pèlissier et e.viel, douleur et médecine physique et de réadaptation ,masson ,paris,2000 ;p 3.
- [29] a.j. cummings m.l. king, b.k. martin. « a kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man. s.l. : br. j.pharm chem, 1967. pp. 150-157..
- [30] talbert m, willoquet g, et labayle d. 2001. guide pharmaco, edition lamare, france, pp : 25-44..
- [31] le hir a. (2004). pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments .collection abrèges de pharmacie, masson ,8eme edition,paris,p :402.
- [32] pharmacopée européenne vème edition (2005). conseil de l'europe, strasbourg.
- [33] (melcion j, (2000). la granulation de l'aliment : principe, mesure et obtention. inra production animale ,13 :81-97.
- [34] le hir (2001). pharmacie galénique, bonne pratiques de fabrication des médicaments, 7 edition, masson ; paris, pp : 120-269.
- [35] le hir a (2001). comprimés .in : abrèges de pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments ,8eme edition, masson, p : 251-277.
- [36] kroschwitz j, (1992) ; kirk-othmer encyclopedia of chemical technology (new york,wiley interscience ).
- [37] (levacher, 2006)..

- [38] (anonyme 02).les blisters optimisent leurs solutions et étendent leurs protections emballage digest ; aout05 ; rubrique dossier www .emballagedigest.com.
- [39] (delarue f; (2000) .a propos des dossiers de lot : application au service de conditionnement. d : pharmacie : caen.p :80..
- [40] lambert, r, (2013). l'importance de l'approche qualité mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique. université de lorraine. faculté de pharmacie.
- [41] monographie interne de saidal..
- [42] dossier pharmaceutique saidal.
- [43] benmaadi, a, (2016). contrôle de qualité et microbiologie d'une forme sèche de comprimés : biotechnologie microbienne. université a. mira- bejaia..
- [44] guergour h, (2020). pharmacotoxicologie. faculté des sciences de la nature et de la vie. université bachir el ibrahimi de bordj bou arreridj.
- [45] adeli k, ahmadzai n, (2016). drug safety and pharmacovigilance: a practical approach. john wiley & sons..
- [46] chellab a, berkani m, 2022. chimie physique. université 08 mai 45 guelma – algérie 2021/2022 pp (14-17)..
- [47] agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, projet « cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé », juillet 2007, vers.
- [48] heinz l, klaus m, 2003. atlas de poche de pharmacologie. 3ème édition. france. flammation sa.
- [49] le hir, j-c chaumeil d, brossard, 2009. pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. paris. elsevier-masson..
- [50] wiam d, 2013. projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle : études des interactions physico-chimiques des bêtabloquants avec les excipients. page 9 université de carthage.
- [51] rédaction médisitele ; (mardi 17 février 2015)..
- [52] goinard f, bardou m, 2011. pharmacologie et thérapeutiques. ue2.11. elsevier masson.
- [53] boudendouna a, 2010. méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, en vue de l'obtention du doctorat de l'université de toulouse. université de toulouse..
- [54] thomas b, « les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations », pharmacie galénique ifsi, 2014..

- [55] conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. (2009). lignes directrices tripartites harmonisées de l'ich :système qualité pharmaceutique q10.récupéréde <https://www.ich.org/pro>.
- [56] (word health organization. quality assurance of pharmaceuticals a campendium of guidelines and related materials. good manufacturing practices and inspection, 2007.16-17p..
- [57] encyclopédie de sécurité et de santé au travail 3éme édition française chapitre 79 l'industrie pharmaceutique.
- [58] quality of water for pharmaceutical use, cpmp/qwp/158/01, mai 2002. consiste le : 15/10/2024.
- [59] bonnes pratiques de fabrication, annexe 8 échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement. 2011. consiste-le : 15/05/2024.
- [60] pharmacopée européenne, monographie "eau purifiée" (01/2009 :0008).
- [61] aurélie, dubreuil. eau pharmaceutique une matière première clé. montpellier : association saint pierre institut, qualité et gestion des risques ; 2013. report no. : 07/08.
- [62] pierre.mouchet. traitement des eaux avant utilisation strasbourg: techniques de l'ingénieur; 2000.
- [63] . m.beutler , s.steiner , a.kropf. production et stockage d'eau purifiée a l'officine. 2003; 14..
- [64] best water technologie for you and planet blue, la maintenance et l'exploitation des installations de production des eaux pharmaceutiques 29/04/2024.
- [65] <https://www.officiel-prevention.com> consiste le 01/06/2024.
- [66] <https://saidalgroup.dz/>.
- [67] saidal: hausse de 35% du chiffre d'affaires en 2023 (aps.dz).
- [68] wissam belimane, rapport de stage cas : pharml filiale du groupe pharmaceutique saidal en algérie, ecole des hautes etudes commerciales d - licence en management 2010..
- [69] <http://www.gazettelabo.info> consiste le 29/04/2024.
- [70] traitement de l'eau dans l'industrie pharmaceutique - ro agua water treatment solutions.

# ***ANNEXES***

## 1. Analyse physico-chimique

### 1.1. Analyse de l'eau purifiée

La collecte d'un échantillon d'eau purifiée a eu lieu dans des conditions stériles et rigoureuses, à l'aide d'un flacon avec bouchon. Après le remplissage, on ferme le flacon et on note toutes les informations sur l'eau prélevée, y compris la date et la quantité. Il convient de souligner qu'il ne faut pas plus de 8 heures entre le prélèvement et l'analyse.

#### A. Aspect

Nous effectuons une inspection visuelle pour évaluer l'apparence et la couleur de notre produit à l'aide de l'observation directe.

#### B. Détermination de pH

##### *Principe*

Le pH de l'eau purifiée est mesuré à l'aide d'un pH-mètre. L'électrode est immergée dans un bécher contenant l'eau purifiée et la valeur de pH est affichée sur un écran de visualisation.

##### *Mode opératoire*

Pour mesurer le pH de l'eau purifiée, l'électrode du pH-mètre est d'abord rincée à l'eau purifiée. Ensuite, il est immergé dans un bécher contenant l'échantillon d'eau purifiée à analyser. Une fois l'électrode mis en place, la valeur de pH est affichée. Cette procédure permet d'évaluer l'acidité ou l'alcalinité de l'eau purifiée, fournissant ainsi des informations sur sa qualité et sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**Norme :** La valeur du pH est comprise entre [5 à 7].

#### C. Conductivité

##### *Principe*

L'eau purifiée en vrac est considérée conforme si la conductivité mesurée à la température enregistrée ne dépasse pas les valeurs indiquées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Température et exigences de conductivité

Température °C	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	100
Conductivité ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	3,6	4,3	5,1	5,4	6,5	7,1	8,1	9,1	9,7	9,7	9,7	10,2

---

### *Mode opératoire*

Le processus de mesure de la conductivité de l'eau purifiée commence par le rinçage de l'électrode de verre à l'eau purifiée. Ensuite, l'électrode est immergée dans l'échantillon d'eau purifiée à analyser et la valeur de conductivité est lue.

*Norme* : La valeur est  $\leq 4,3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  à 20 C°.

#### **D. Vérification de la présence des Substance oxydable**

Les bactéries présentes dans l'eau utilisent l'oxygène dissous pour éliminer ces substances. Cependant, des rejets excessifs de matière organique peuvent entraîner une diminution notable de l'oxygène dissous dans l'eau, perturbant ainsi l'équilibre biologique de l'écosystème aquatique. Ce test est la seule méthode utilisée pour déterminer la présence ou l'absence limitée de la substance oxydable (résidus organiques) dans l'eau destinée à un usage pharmaceutique.

#### *Mode opératoire :*

Pour réaliser ce test :

- Prélever 100 ml d'un échantillon d'eau purifiée et le verser dans un bécher.
- Ajouter 10 ml d'acide sulfurique dilué.
- Introduire 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M (un indicateur coloré), puis agiter légèrement.
- Placer le bécher sur une plaque chauffante sous la hotte jusqu'à ébullition, puis attendre 5 minutes et observer la couleur. Si la solution devient rose, l'eau est considérée conforme selon ce test.

#### **E. Vérification de présence des Nitrate**

##### *Principe*

L'azote organique subit une réaction d'oxydation qui le transforme en composés ammoniacaux, puis en nitrates. En plus d'être produits naturellement, les nitrates sont également fabriqués industriellement à partir de l'azote de l'air et du gaz naturel, car ils sont utilisés comme engrais.

**Mode opératoire**

- Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, prélevez 5 ml d'un échantillon d'eau purifiée.
- 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/L et concentration de 100 g/L, ainsi que 0,1 ml de solution de diphénylamine.
- Ajoutez goutte à goutte, tout en agitant, 5 ml d'acide sulfurique R exempt d'azote.
- Placez le tube dans un bain-marie à 50°C.

Norme :  $\leq 0,2$  ppm.

**1.2. Analyse des matières premières**

La matière première subit un nombre important d'analyse avant d'être utilisée dans la fabrication du PARALGAN 1g. Certaines de ces analyses ressemblent à ceux réalisées au produit et d'autres sont différentes, mais le temps ne nous permettait pas de tout réaliser alors on s'est contenté du contrôle de qualité du produit. Néanmoins, on va citer les principales analyses qui se font aux matières premières et ce sans les détaillées

**Paracétamol (PA)**

Les contrôles effectués au paracétamol sont donnés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Les contrôles de qualité du paracétamol.

Les matières premières	Les contrôles de qualité
Paracétamol	Cadre sulfurique
	Substance apparentées (impuretés) par HPLC
	Perte à la dessiccation
	Dosage par titrimétrie
	Conductivité
	Point de fusion
	Identification par Spectrophotomètre d'adsorption dans IR
	Solubilité
	Aspect de la solution

*Les excipients*

Les tableaux. Représente le contrôle effectuée sur les excipients

Tableau 3 : Tests d'analyse d'Amidon de maïs.

Matière	Les tests des analyses
Amidon de maïs	Aspect
	Solubilité
	Examen microscopie
	Ph
	Perte à la dessiccation
	Cendre sulfurique
	Détermination du dioxyde de soufre
	Réaction avec l'iode
	Contamination microbiologie
	Solubilité dans l'eau

Tableau 4 : tests des analyses de Povidone k30.

Matière	Test d'analyse
Povidone K 30	Aspet
	Solubilité
	Spectrophotométrie I. R
	Réaction avec le diméthylamino-benzaldéhyde
	Solubilité dans l'eau
	Aspect de la solution de PROVIDONE k30
	PH
	Viscosité,
	Aldéhydes
	Peroxydes
	Acide formique
Hydrazine-CCM	

	1-Vinylpyrrolidin-2-one (HPLC)
	Cendre sulfuriques
	Teneur en eau

Tableau 5 : Tests de Carboxyméthylamidon sodique (type A).

Matière	Teste d'analyse
Carboxyméthylamidon sodique (type A)	Aspect
	Solubilité
	pH
	Glycolatedesofium
	Chlorure de sodium
	Fer
	Perte à la dessiccation
	Titration potentiométrique
	Contamination microbiologie