

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY  
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des Sciences de l'Ingénierat

Département de Génie des Procédés

## Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Option : Génie pharmaceutique

VALIDATION D'UN PROCÉDE DE FABRICATION D'UN  
MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE SUIVIE PAR UNE  
COMPARAISON AVEC SON MÉDICAMENT BREVETÉ

Par

**LASSOUED Maroua**

DIRECTEUR DE MÉMOIRE : **GUILANE Sarra**      **MAB**      **Université BM Annaba**

▪ **Devant les jurys :**

- **SAMAR Mohammed El Hadi**      **Pr**      **Université BM Annaba**
- **DJERAD Souad**      **Pr**      **Université BM -Annaba**

**Année Universitaire  
2017/2018**

*A cœur vaillant rien d'impossible  
A conscience tranquille tout est accessible  
Quand il y a la soif d'apprendre  
Tout vient à point à qui sait attendre  
Quand il y a le souci de réaliser un dessein  
Tout devient facile pour arriver à nos fins  
Malgré les obstacles qui s'opposent  
En dépit des difficultés qui s'interposent  
Les études sont avant tout  
Notre unique et seul atout  
Ils représentent la lumière de notre existence  
L'étoile brillante de notre réjouissance  
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal  
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal  
Espérant des lendemains épiques  
Un avenir glorieux et magique  
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis  
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri  
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,  
Je prie dieu que cette soutenance  
Fera signe de persévérance  
Et que je serai enchanté  
Par mon travail honoré*



*« Toute politique pharmaceutique vise à développer, dans la limite des ressources nationales, l'aptitude potentielle de produits pharmaceutiques à maîtriser les maladies courantes et à atténuer les souffrances»*

**OMS**

*« C'est une industrie qui va vivre ou mourir, selon sa capacité d'innovation»*

**Jean-Pierre GARNIER,  
PDG de Glaxo Smith Kline**

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقديم كخطوة أولى دراسة شاملة حول تصنيع و التحقق من صحة الدواء الجنييس برالقان التي تنتجه المجموعة الصيدلانية الجزائرية وحدة صيدال –عنابة .تتناول هذه الدراسة التعرف على مختلف مراحل تصنيع هذا المنتج الصيدلاني- برالقان - الذي ينتهي مع الحصول على دواء مطابق للمعايير الدولية ,وعلى متابعة التقنيات المختلفة للتحقق من صحة طرق المعايرة ، وبالتحديد التقنيات المطبقة لمعايرة الدواء- برالقان -.

من ناحية أخرى يوضح هذا العمل مقارنة من حيث النوعية بين هذا الدواء الجنييس الذي تنتجه شركة صيدال- الجزائر و-دولبيران- الدواء الأصلي الذي تنتجه شركة سانوفي -فرنسا والتي لها نفس التركيب النوعي والكمي للعنصر النشط ونفس الشكل الصيدلاني - أ قراص -.

**الكلمات المفتاحية:** برالقان ; دولبيران ; معايرة ; مقارنة ; عنصر نشط.

## RESUME

L'objectif de ce travail est de présenter dans un premier temps une étude complète sur la fabrication et la validation d'un médicament générique PARALGAN produit par le groupe Algérien pharmaceutique SAIDAL Unité -Annaba. Cette étude porte sur la connaissance des différentes étapes de fabrication de ce médicament qui se termine par l'obtention d'un produit pharmaceutique conforme aux normes internationales et sur le suivi de différentes techniques de validation des méthodes de dosage, précisément les techniques appliquées à la validation du PARALGAN.

Dans un second temps ce travail montre une comparaison en matière de qualité entre ce médicament générique produit par SAIDAL-Algérie et son médicament original Doliprane fabriqué par le groupe pharmaceutique français Sanofi qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif ainsi que la même forme pharmaceutique « comprimé ».

**Mots clés :** PARALGAN ;Doliprane ;validation ;comparaison ;principe actif.

## ABSTRACT

The objective of this work is to present as a first step a complete study on the manufacture and validation of a generic drug PARALGAN produced by the Algerian pharmaceutical group SAIDAL Unite -Annaba. This study focuses on the knowledge of the various stages of manufacture of this drug which ends with the obtaining of a pharmaceutical product in conformity with international standards and on the follow-up of different validation techniques of the methods of dosage, precisely the techniques applied to the validation of PARALGAN.

In a second step this work shows a quality comparison between this generic drug produced by SAIDAL-Algeria and its original drug Doliprane manufactured by the French pharmaceutical group Sanofi which have the same qualitative and quantitative composition in active ingredient and the same form pharmaceutical "tablet".

**Key words:** PARALGAN; Doliprane; validation ;comparison; active ingredient.

## DEDICACES

Pour chaque début il y a une fin, et ce que 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

***À mes chers frères :***

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité

**MAHDI, ZAKARIA, AYOUB, WALID**

et son petit-fils que j'aime beaucoup

**KOSAI.**

À celui qui ; m'a soutenue ; encouragée tout au long de ce projet, qui était toujours à mon côté, mon fiancé

**SEIF EDDINE**

Je n'oublierai pas les filles de la promotion 2018 de **Master Génie Pharmaceutique**

, Merci !! Pour tous ces souvenirs inoubliables.



**Maroua**

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Dieu tout puissant et tous avoir donné la santé et la volonté, et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je tiens à dire profondément et sincèrement merci.

Je tiens à remercier sincèrement Madame **GUILANE Sarra**, Docteur à l'Université Badji Mokhtar -Annaba. Je vous remercie pour votre estimable participation dans l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes respectueuses considérations et ma profonde admiration pour vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

J'adresse évidemment mes sincères remerciements à tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail. Je suis certaine de pouvoir compter sur leurs vastes connaissances et leur esprit critique constructif.

Mes remercies vont également à tous les travailleurs de l'unité **SAIDAL - ANNABA**, pour m'avoir chaleureusement accueillie au sein de cette usine. En particulier Monsieur **LALAGUI**, qui m'a aidée pour la réalisation de ce mémoire.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à mes amies et collègues de la promotion **2018-Master II Génie Pharmaceutique**.

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



## TABLE DES MATIERES

RESUME	
DEDICACE	
REMERCIEMENT	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE : PARTIE THEORIQUE	
INTRODUCTION	4
I .1.L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	4
I.1.1. Marche mondial des médicaments	5
I 1.2.L'industrie pharmaceutique en Algérie	6
I.1.2.1.Importation des médicaments en Algérie	7
I.1.2.2.Les principaux investisseurs	7
I .2.PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL	9
I 2.1.Historique	9
I 2.2.ORGANISATION DE GROUP SAIDAL	10
I.2.2.1.Les entités du SAIDAL	10
I.2.2.2.Les sites de production	11
I.2.3.la direction générale du groupe SAIDAL	13
I.2.4.Les centres de distribution	14
I.2.5.La gamme des produits SAIDAL	14
I.3.PRESENTATION D'USINE SAIDAL-ANNABA	15
I.3.1.Les médicaments fabriqués par l'unité - SAIDAL -Annaba	15
I.3.2.L'Organisation de l'usine SAIDAL-ANNABA	16

I.3.3.Les sections d'unité SAIDAL -Annaba	17
I.3.4.Démarche de produits	19
I.3.5.Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL Annaba	21
I.4.NOTIONS SUR LE MEDICAMENT ET LE CONTROLE DE QUALITE	22
I.4.1.medicament	22
I.4.1.1.Definition d'un medicament	22
I.4.1.2.Les éléments constitutifs du médicament	22
I.4.1.3.Conditionnement ou emballage	22
I.4.1.4.Conservation des médicaments et date de péremption	22
I.4.1.5.Lot et numéro de lot	23
I.4.1.6.Classification des médicaments	23
A. Les classifications utilisées en médecine	23
B. Classification selon les modes d'achats	23
C. Classification selon le brevet	24
1) Les médicaments princeps	24
2) Les médicaments génériques	24
I.4.2.Contrôle de qualité	25
I.4.2.1.Définition de la qualité pharmaceutique	25
I.4.2.2.Assurance de qualité	26
I.4.2.3.Normes de qualité	27
I.4.2.4.objectif du contrôle de qualité	27
I.5. FORMES PHARMACEUTIQUES	27
I.5.1.Forme pharmaceutique etvoie d'administration	27
I.5.1.1.Les comprimés	28
I.5.1.1.1.Définition	28
I.5.1.1.2.Caractéristiques	28
I.5.1.1.3.Excipients entrant dans la fabrication d'un comprime	28
I.5.1.1.4.Avantages et inconvénients des comprimés	29
I.5.1.1.5.Contrôle des comprimés	29
I.6.NOTION SUR SPECIALITE ETUDIE	30
I.6.1.Paracétamol	30

I.6.1.1.Définition	30
I.6.1.2.Origine et synthèse de paracétamol	30
I.6.1.3.Dénomination et formule chimique	31
I.6.1.4.Mécanisme d'action	31
I.6.1.5.Caracteristiques physico-chimiques du paracétamol	31
I.6.1.6.Caractéristiques pharmacocinétiques	32
I.6.1.7. Indication thérapeutique	32
I.6.1.8. Contre-indication	33
I.6.1.9.Danger de paracétamol	33
I.6.1.10.Médicaments issus de paracétamol	33
I.6.2.Presentation du PARALGAN® et DOLIPRANE®	34
I.6.2.1.DOLIPRANE®	34
I.6.2.2.PARALGAN®	34
I.6.2.3.Formulation chimique des deux médicaments	34
I.6.2.4.Role des excipients	35
I.6.2.5.Classe pharmaco- thérapeutique	35
I.6.2.6.posologie et mode d'administration	35
I.6.2.7.effets indésirables	36
<b>CONCLUSION</b>	<b>36</b>

## DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>38</b>
<b>II.1.PROCESSUS DE FABRICATION ET CONDITIONNEMENT DU PARALGAN</b>	<b>39</b>
II.1.1.materiels utilisé en cour de fabrication d'un médicament	40
II.1.2.matieres premières utilisé en cour de fabrication d'un médicament	41
II.1.3.Etapes de production	41
II.1.3.1.La Pesée	42
II.1.3.2.Mélange à sec	43

II.1.3.3.Mouillage et granulation	44
II.1.3.4.Le séchage	44
II.1.3.5.Le calibrage	44
II.1.3.6.Lubrification et le mélange final	45
II.1.3.7.La compression	46
II.1.3.8.Le conditionnement	49
<b>II.1.4.TRAITEMENTDECHETS SOLIDES</b>	<b>51</b>
<b>II.2.Validation de PARALGAN</b>	<b>52</b>
<b>HISTORIQUE</b>	<b>53</b>
<b>II.1. DEFINITION</b>	<b>53</b>
<b>II.2. OBJECTIF</b>	<b>54</b>
<b>II.3. Les pré-requis à la validation</b>	<b>54</b>
<b>II.4. INTERET DE LA VALIDATION</b>	<b>54</b>
<b>II.5. APPLICATION DE LA VALIDATION</b>	<b>55</b>
II.5.1.Choix de la méthode de dosage	55
II.5.2.Choix de la longueur d'onde	56
II.5.3.Choix du milieu	57
II.5.4 Critères de validation	59
II.5.4.1.La Spécificité	59
II.5.4.2.Intervalle de dosage	61
II.5.4.3.Fonction de réponse	61
II.5.4.4.Estimation de la justesse	65
II.5.4.5.Estimation de l'exactitude	67
II.5.4.6.Linéarité	68
<b>II.6.APPLICATION AU PRODUIT FINI</b>	<b>70</b>

<b>II.3.ÉTUDE COMPARATIVE</b>	<b>72</b>
<b>II.3.1. CADRE DE TRAVAIL</b>	<b>73</b>
<b>II.3.2. ECHANTILLON (MEDICAMENTS)</b>	<b>73</b>
<b>II.3.3.ÉTUDE COMPARATIVE</b>	<b>74</b>
a) Aspect	74
b) Poids moyen	76
c) Uniformité de masse	77
d) Friabilité	78
e) Test de désagrégation des comprimés (délitement)	80
f) dosage du principe actif dans les deux produits	82
équivalents par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV	
g) Test de dissolution	84
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>92</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>94</b>

# LISTE DES TABLEAUX

## PREMIERE PARTIE

### REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

- Tableau I.1** Les dix premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2016.
- Tableau I.2** Les premiers pays acheteurs de médicaments en provenance de France.
- Tableau I.3** Formes galéniques les plus courantes.
- Tableau I.4** Formulation chimique des deux médicaments.

## DEUXIEME PARTIE

### PARTIE PRATIQUE

- Tableau II.1** Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN.
- Tableau II.2** Les différents paramètres effectués sur les comprimés à l'aide d'un Duromètre.
- Tableau II.3** L'absorbance optimal par un balayage de différentes longueurs d'onde en fonction de la concentration pour chaque échantillon.
- Tableau II.4** L'absorbance optimal en fonction de différents milieux.
- Tableau II.5** Résultats de test de spécificité au premier jour.
- Tableau II.6** Résultats de test de spécificité au deuxième jour.
- Tableau II.7** La quantité adéquate de paracétamol avec la gamme de linéarité.
- Tableau II.8** Les données brutes des standards d'étalonnage « SE ».
- Tableau II.9** Résultats de fonction de réponse pour le standard d'étalonnage « SE ».
- Tableau II.10** Les Résultats de fonction de réponse pour le standard de validation « SV ».
- Tableau II.11** Prédiction inverse.
- Tableau II.12** Les Résultats de Biais suivant des différents niveaux de concentrations.
- Tableau II.13** Les résultats de taux de recouvrement pour chaque niveau de concentration.

**Tableau II.14** Les concentrations calculées à partir du différent niveau de concentrations introduites.

**Tableau II.15** Les Résultats de test de linéarité.

**Tableau II.16** Les résultats des densités optiques pour l'essai et standard.

**Tableau.II.17**La teneur en PARACETAMOL pour le PARALGAN.

**Tableau.I.18** Informations essentielles sur les produits PARALGAN® et DOLIPRANE®

**Tableau.II.19**Analyse organoleptique des deux produits finis PARALGAN® mg/ml et DOLIPRANE® mg/ml.

**Tableau.II.20** Les Résultats de pesés effectuer sur 10 comprimés des deux produits fini PARALGAN et DOLIPRANE

**Tableau.II.21** Les résultats de pesage de deux produits PARALGAN et DOLIPRANE

**Tableau.II.22**Résultats de test de friabilité pour les deux comprimés (PARALGAN et DOLIPRANE)

**Tableau II.23**Les résultats de test de désagrégation des comprimés

**Tableau II.24** Les résultats des densités optiques pour les échantillons et standard

**Tableau.II.25** La densité optique moyen pour les standards

**Tableau.II.26** La teneur en PARACETAMOL pour le PARALGAN

**Tableau.II.27** La teneur en PARACETAMOL pour le DOLIPRANE

**Tableau.II.28** Les critères d'acceptation pour le test de dissolution des comprimés

**Tableau.II.29**Le pourcentage de principe actif dissous en fonction de temps pour le PARALGAN

**Tableau.II.30**Le pourcentage de principe actif dissous en fonction de temps pour le DOLIPRANE

**Tableau.II.31** Les résultats de test de dissolution pour le DOLIPRANE sur le niveau 1

**Tableau.II.32** Les différentes valeurs de standard pour le niveau 1

**Tableau.II.33** Les résultats de test de dissolution pour le DOLIPRANE sur le niveau 2

**Tableau.II.34** Les différentes valeurs de standard pour le niveau 2

**Tableau.II.35** Résultat final entre s1 +s2

**Tableau.II.36** Les résultats de test de dissolution pour le PARALGAN sur le niveau 1

**Tableau.II.37** Les différentes valeurs de standard pour le niveau 1

# LISTE DES FIGURES

## PREMIERE PARTIE

### REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

- Figure I.1** Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2016.
- Figure I.2** Chiffre d'affaires total
- Figure I.3** Le signe du groupe SAIDAL.
- Figure I.4** Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique.
- Figure I.5** Représentation du groupe SAIDAL.
- Figure I.6** Les différentes classes thérapeutiques des médicaments.
- Figure I.7** Organigramme récapitulatif concernant l'organisation d'usine Annaba.
- Figure I.8** Démarche de production adoptée au niveau de l'unité *Pharmal* d'Annaba.
- Figure I.9** Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL.
- Figure I.10** Illustration de la tenue à revêtir dans l'usine pharmaceutique.
- Figure I.11** Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol.
- Figure I.12** Schéma de la réaction d'acylation de l'aniline en acétanilide.
- Figure I.13** Schéma de la réaction de synthèse du paracétamol.
- Figure I.14** Structure chimique de paracétamol.
- Figure I.15** Médicaments issue du principe actif paracétamol.

## DEUXIEME PARTIE

### PARTIE PRATIQUE

- Figure II.1** Les différentes étapes de fabrication des comprimés par méthode de granulation humide
- Figure II.2** La pesée des matières premières
- Figure II.3** Agitateur mobile
- Figure II.4** L'étape de mélange à l'unité de SAIDAL-Annaba à l'aide d'un mélangeur granulater de type « COLETTE »
- Figure II.5** Le séchage des poudres de PARALGAN effectué au niveau de l'unité SAIDAL d'Annaba sur un lit en inox
- Figure II.6** Appareil pour le calibrage « FREWITT »
- Figure II.7** Machine à comprimé rotative
- Figure II.8** Principe de fonctionnement de presse rotative



- Figure II.9** Contrôle des comprimés au cours de compression
- Figure II.10** Duromètre (ERWEKA)
- Figure II.11** Le conditionnement primaire
- Figure II.12** Le conditionnement secondaire
- Figure II.13** Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer avec une cuve en Quartz silice de 1 cm de largeur.
- Figure II.14** Protocole expérimental permettant le choix du milieu.
- Figure II.15** Protocole expérimental permettant l'optimisation de la longueur d'onde.
- Figure II.16** La fonction de réponse pour le standard d'étalonnage
- Figure II.17** La fonction de réponse pour le standard de validation
- Figure II.18** Linéarité de PARACETAMOL dans le PARALGAN
- Figure II.19** Les comprimés de PARALGAN®
- Figure II.20** Balance analytique METTLER-TOLEDO®XS 194 avec une Imprimante annexe METTLER TOLEDO® utilisé dans laboratoire SAIDAL.
- Figure II.21** Friabilimètre utilisé dans laboratoire SAIDAL
- Figure II.22** Appareil pour le délitement « ERWEKA » (déliteur)
- Figure II.23** Dissolutest SOTAX AT 7 de laboratoire d'unité SAIDAL
- Figure II.24** Cinétique de dissolution pour le PARALGAN
- Figure II.25** Cinétique de dissolution pour le DOLIPRANE

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale et qui ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles [1]. Elle constitue l'une des industries les plus importantes économiquement au monde.

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale [2].

Le médicament est un produit industriel particulier de par la réglementation qui régit sa conception, fabrication, conservation, distribution et délivrance. Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance.

En Algérie, les premières tentatives de coopération industrielle se sont produites dans le domaine du produit pharmaceutique généralement conclu par le groupe industriel SAIDAL dont les expériences se sont souvent soldées par un plus ou moins grand succès.

Pour mieux assimiler le procédé de fabrication des médicaments, et lier mes connaissances théoriques acquises au cours de ma formation avec le milieu industriel, j'ai effectué un stage pratique au sein de l'unité SAIDAL-Annaba, une usine de fabrication de médicaments.

Ce travail a pour but de suivre un procédé de fabrication et validation d'un médicament PARALGAN, médicament antalgique, et de faire une comparaison en matière de qualité entre ce médicament générique fabriqué par le groupe SAIDAL -Algérie-et son médicament original Doliprane fabriqué par Sanofi- France qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif ainsi que la même forme pharmaceutique « comprimé ».

La structure du présent mémoire se présente comme suit :

La première partie est une revue bibliographique consacrée à l'industrie pharmaceutique, la présentation du groupe SAIDAL et aux différentes notions fondamentales sur les médicaments et le contrôle qualité.

Une partie expérimentale qui résume le travail élaboré au sein de l'unité procédés de fabrication, validation, comparaison entre le médicament générique fabriqué localement et son médicament original.

**PREMIERE PARTIE**  
**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

# PREMIERE PARTIE

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### INTRODUCTION

Le marché du médicament ne cesse de connaître un essor grandissant et les industriels multiplient les gammes afin d'une part augmenter leur bénéfice et d'autre part, répondre à la demande des patients.

Au sein de l'industrie pharmaceutique, le département de production assure la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci en s'accommodant aussi bien des contraintes industrielles que réglementaires et économiques. Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, ces derniers doivent être testés sur leur identité, pureté, qualité, dosage et stabilité.

En Algérie, le domaine de fabrication et de contrôle qualité des médicaments connu un développement remarquable, La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé ; car un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un ou plusieurs pays en cas d'importation.

### I.1.L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur [3].

Une fois mis au point le médicament, c'est -à- dire retenue la dose efficace, choisie la forme la plus appropriée pour la conservation et la libération du principe actif,

l'industrie pharmaceutique est chargée de reproduire le prototype un très grand nombre de fois pour sa distribution nationale et internationale [4].

### I.1.1.MARCHE MONDIAL DES MEDICAMENTS

En 2016, le marché mondial du médicament est évalué à environ 941 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 882 milliards d'euros), en croissance de 3 % par rapport à 2015.

Le marché américain (Etats-Unis) reste le plus important, avec 47 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 15,4 % de parts de marché, le Japon (8,4 %) et les pays émergents (Chine et Brésil), 10,1 %.

La France demeure, en 2016, le deuxième marché européen derrière l'Allemagne. Toutefois, elle voit sa part de marché reculer de 2,2 points en dix ans. Une étude QUINTILES IMS, publiée en décembre 2016, confirme cette tendance : la France perdrait deux places à l'horizon 2021, se faisant dépasser par l'Italie et l'Angleterre (*Outlook for n Global MedecinesThrough 2021*).[5]

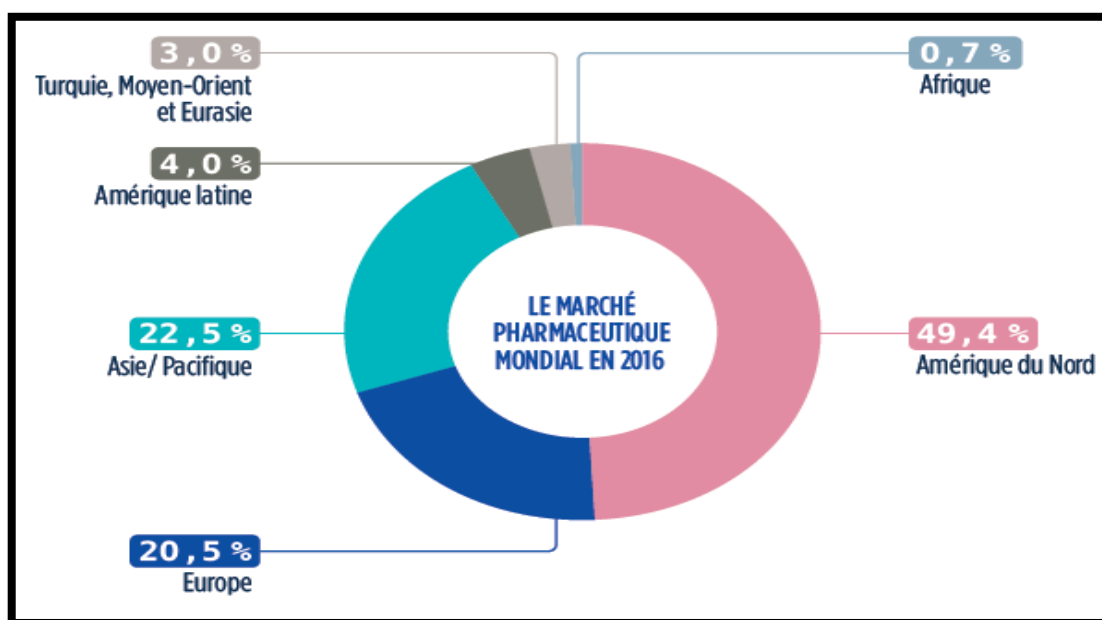


Figure I.1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2016 [5]

#### Classement des leaders du marché mondial du médicament

Le classement mondial des entreprises leaders par secteur d'activité pharmaceutique, regroupe les listes des plus grandes entreprises recensées pour ce qui est de chiffre d'affaires. Le tableau I.1 présente les dix plus grandes entreprises dans le secteur des médicaments par chiffre d'affaires en 2016 selon le Quintiles IMS.

Tableau I.1 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2016 [5]

classement	entreprise	Chiffre d'affaires PFHT* (en MdS)	Part de marché
1	NOVARTIS (Suisse)	52	5,5%
2	PFIZER (Etats-Unis)	50	5,3%
3	SANOVI (France)	45	4,8%
4	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	41	4,4%
5	GILEAD SCIENCES (Etats-Unis)	41	4,4%
6	MERCK & CO (Etats-Unis)	40	4,2 %
7	ROCHE (Suisse)	39	4,1 %
8	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	36	3,8 %
9	ABBVIE (Etats-Unis)	30	3,2 %
10	ASTRAZENECA (Royaume-Uni)	30	3,2 %

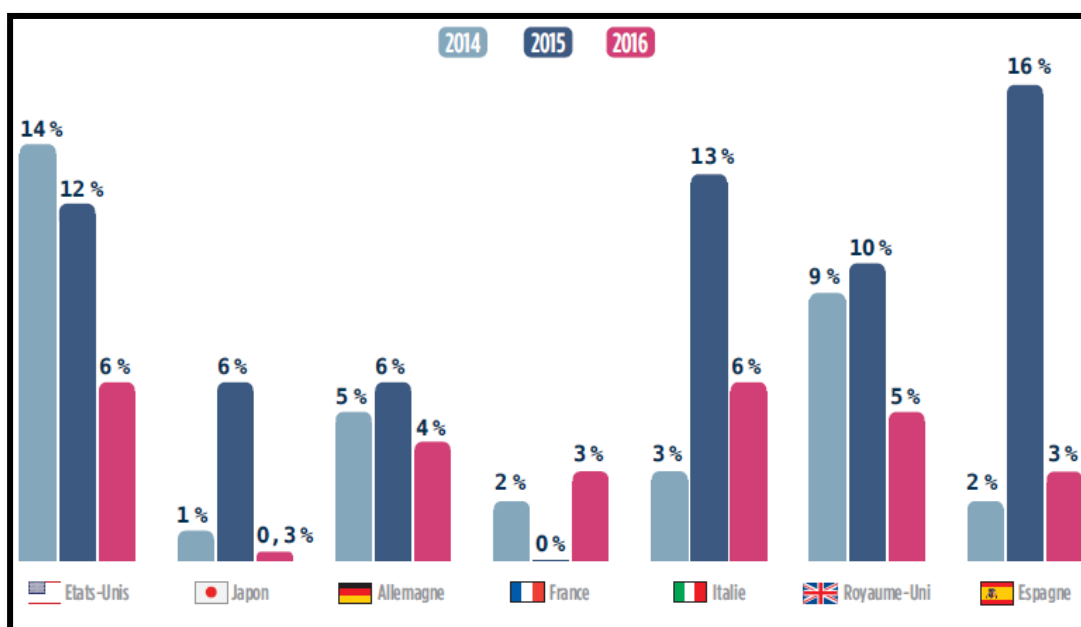


Figure I.2 : Chiffre d'affaires total [5].

### I.1.2.L'industrie pharmaceutique en Algérie

L'Algérie a atteint différents stades de développement et peut être dotée d'un éventail de politiques et de méthodes d'exécution. Les trois principaux domaines dans lesquels les politiques nationales pharmaceutiques ont un impact sont, la santé, l'économie et le développement national. Les directives qui découlent de cette politique nationale doivent tenir compte de l'existence des différences économiques, sociales spécifiques à l'Algérie. La politique nationale de Santé vise l'accès aux soins pour l'ensemble de la population.

Le marché algérien des produits pharmaceutiques est porteur. L'Algérie est au cours de développer son industrie pharmaceutique locale, afin de réduire la facture des importations et devenir ainsi une plate-forme de production de génériques [1,3].

#### **I.1.2.1.Importation des médicaments en Algérie**

Les laboratoires français occupent la première place dans la liste des pays ayant enregistré leurs médicaments en Algérie.

Le marché algérien consomme de plus en plus de médicament, la nomenclature des médicaments a atteint 4269 produits enregistrés fin de 2016. L'Algérie qui prévoit de produire 70% de ses besoins en médicament, continue toutefois, d'importer la moitié de sa consommation. L'Algérie qui s'approvisionne à hauteur de 76% des importations de cinq pays, dont près de la moitié de la France, consentent des efforts considérables pour le lancement de grands investissements localement.

D'ailleurs, un décret exécutif datant de l'année 2014 a interdit l'importation de 11 produits qui sont disponibles grâce à la production locale.

Toutefois, les projets d'investissement de plus d'un milliard de dollars sont en cours de réalisation en Algérie dans le secteur pharmaceutique. Il y a 147 unités de production qui sont en cours de réalisation, dont 80 unités pour les médicaments et 246 autres ont reçus leur validation.

Cependant, l'Etat est dans l'obligation de mettre en place une politique nationale pour la pharmacie, bien spécifique afin d'avoir une organisation meilleurs de secteur pharmaceutique [6,7].

#### **I.1.2.2.Les principaux investisseurs**

Les plus importants investissements du secteur pharmaceutique en Algérie:

- Le français SANOFI est n° 1, avec 13 % de parts de marché algérien.
- Hikma Parma (164.863.013 dollars),
- SAÏDAL (149.187.464 dollars),
- GSK (141.958.937 dollars),
- NOVARTIS (129.138.999 dollars)
- PFIZER (111.323.448 dollars).



- Le DANOIS NOVO NORDISK (85.264.536 dollars),
- L'américain MSD (85.264.536 dollars),
- Le français ROCHE DIAGNOSTICS (85.264.536 dollars) et Astra Zeneca (85.264.536 dollars) [6].

1990		2000		2010		2016	
Pays-Bas	178	Allemagne	966	Etats-Unis	2 324	Allemagne	2 633
Algérie	176	UEBL	908	Allemagne	1 795	Belgique	2 364
UEBL	171	Etats-Unis	834	Italie	1 239	Italie	1 731
Royaume-Uni	132	Italie	671	Espagne	1 147	Royaume-Uni	1 633
Italie	112	Espagne	520	Royaume-Uni 949	949	Japon	944
Tunisie	88	Suisse	440	Japon	863	Suisse	926
Suisse	77	Pays-Bas	361	Russie	747	Chine	803
Côte d'Ivoire	76	Algérie	312	Algérie	657	Espagne	751
Cameroun	64	Pologne	199	Pays-Bas	534	Algérie	581
La Réunion	60	Grèce	181	Suisse	500	Pays-Bas	553
Martinique	39	Irlande	139	Australie	466	Pologne	468
Espagne	36	Japon	134	Pologne	447	Russie	438
URSS	36	Autriche	126	Chine	435	Hongrie	378
Etats-Unis	35	Australie	121	Turquie	414	Nigeria	372

Tableau I.2 : Les premiers pays acheteurs de médicaments en provenance de France (en million d'euro) [05]

## I.2. PRESENTATION DU GROUPE SAIDAL

Le Groupe industrie ISAIDAL est un groupe pharmaceutique Généraliste algérien qui a été créé en 1982. Le groupe SAIDAL est une société par action SPA au capital social de 2500000000 dinars algérien dont la mission principale est de Développer ; produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché.



Figure I.3 : Le signe du groupe SAIDAL

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [6,8].

### I.2.1. Historique

En 1969 ; la pharmacie centrale algérienne PCA a été créée par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation ; la fabrication et la commercialisation de produit pharmaceutique à usage humain.

Dans le cadre de sa mission de production ; elle à créer en 1971 l'unité de production d'el HARRACH et racheté en deux étapes (1971 PUIS 1975) les unités *de biotic et pharml.*

A la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) ; sa branche de production fut érigée en entreprise nationale de production pharmaceutique ENPP par décret 82161 promulgué en avril 1982. son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa ; qui appartenait alors à la SNIC

(société national des industries chimiques) ; qui en avait assuré la réalisation ; lui fut intégré officiellement en 1988.

En 1985 ; L'ENPP a changé de dénomination pour devenir SAIDAL ; et en 1989 et la suite à la mise en œuvre des réformes économiques ; SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée d'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales pour acquérir le statut de société par actions.

En 1993 ; Des changements en été apportés au statut de l'entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales

En 1997 ; La société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (pharmal ; biotic et antibiotal) issues de cette restructuration

En 2009 ; SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.en 2010 ; elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38.75% à 44.51% .En 2011 ; SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%. En 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : *pharmal ,antibiotal et biotic* [8,9].

## **I.2.2.Organisation de groupe SAIDAL**

Le groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales *antibiotal, pharmal* et *biotic*.

### **I.2.2.1.Les entités de groupe SAIDAL**

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

- ❖ Les ateliers de production.
- ❖ Les ateliers de contrôle.

#### **A. Les ateliers de production**

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer :

- Formes sèches (comprimés, gélules).
- Formes liquides (sirops, ...).
- Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

Des ateliers doivent être totalement séparés des autres.

#### **B. Des parties communes :**

- La centrale de pesée.

- La laverie.
- Le conditionnement secondaire.

### C. Les laboratoires de contrôle

Comportent aussi plusieurs unités :

- Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.
- Le contrôle galénique.
- Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.

Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement [6].

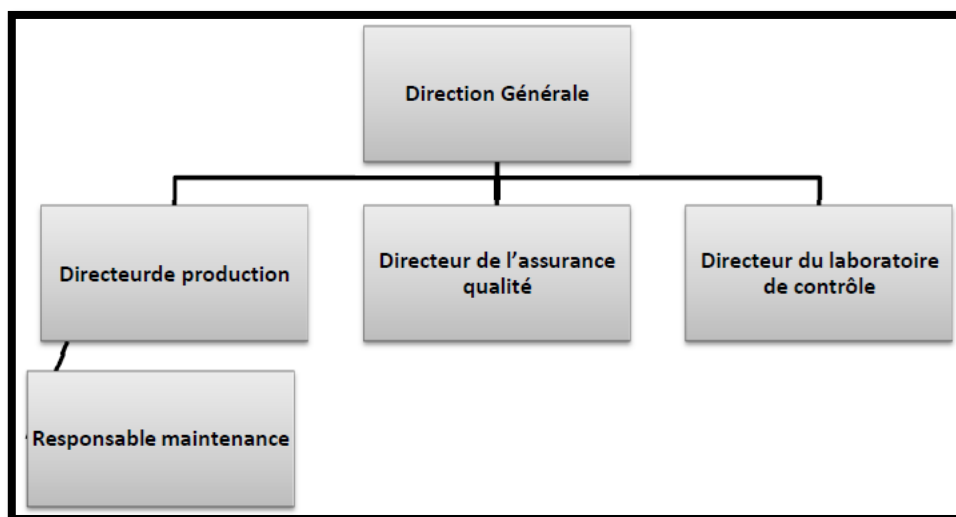


Figure 1.4 : Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique [6]

#### 1.2.2.2. les sites de production

SAIDAL compte 09 usines de production d'une capacité totale de 200 millions d'unités ventes :

- **Site de production de Dar El Beida**

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, l'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops (solutés buvables), Forme pâteuses (pommades, gel, crème), Suspension buvable, Sels, et Solution dermique.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage.

- **Site de production de Médéa**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Le Complexe Antibiotiques, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité.

- **Site de production de Constantine**

Cette usine a été auparavant transférée à *Pharmal* suite à la dissolution de l'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

- **Site de production du Gué de Constantine**

Il se compose de deux parties distinctes :

- La première partie pour la fabrication des formes galéniques : suppositoires, ampoules buvables et comprimés.
- Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons. Avec une capacité de production de plus de 18 millions d'unités de vente.

Cette usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire.

- **Site de production d'El-Harrach**

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers, un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimés et dragées et un atelier pommades avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente.

- **Site de production de Cherchell**

L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production. Unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée du contrôle physico-technique, microbiologique et pharmaco-toxicologique.

- **Site de production de Batna**

Spécialisé dans la production des suppositoires.

- **Site de production d'Annaba**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).

- Site de production de Constantine-unité d'Insuline-

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire [6, 8, 9].

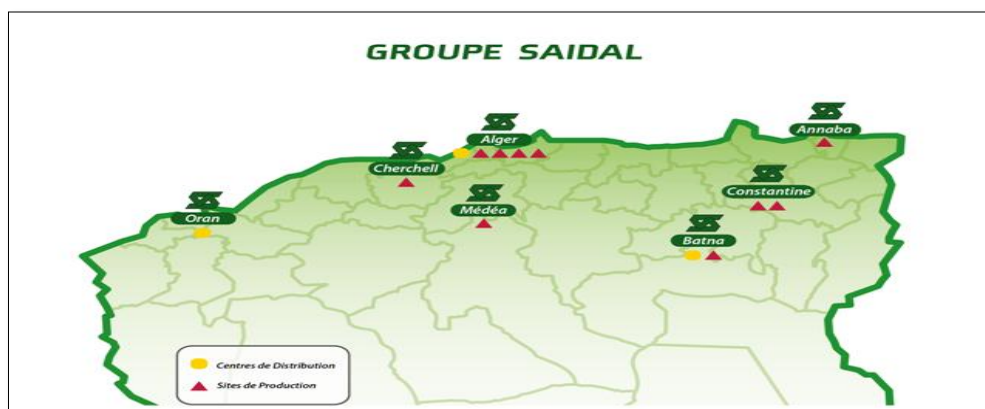


Figure I.5 : Représentation du groupe SAIDAL [8].

### 1.2.3.La direction générale du groupe SAIDAL

Structure décisionnelle regroupant les directions centrales [8].

- Direction de l'audit interne
- Direction de la gestion des programmes
- Direction de Stratégie et l'organisation
- Direction du marketing et des ventes
- Centre de recherche et développement
- Centre de la bioéquivalence
- Direction des achats
- Direction de l'assurance qualité
- Direction des affaires pharmaceutiques
- Direction des systèmes d'information
- Direction des finances et de la comptabilité
- Direction des patrimoines et des moyens généraux
- Direction de la communication
- Direction des opérateurs
- Direction du développement industriel
- Direction du personnel
- Direction de la formation
- Direction Juridique

### I.2.4. Les centres de distribution

Dotés de moyens logistiques forts appréciables et d'un potentiel humain jeune, dynamique et spécialisé, ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national :

- Centre de distribution centre : crée en 1996, il fut le premier centre de distribution du groupe il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encouragements obtenus ont permis de créer deux autres centres de distributions à Batna et à Oran.
- Centre de distribution est : crée en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région d'est
- Centre de distribution ouest : crée en 2000 afin d'assurer une meilleur distribution des produits dans la région de l'ouest [6,9].

### I.2.5. La gamme des produits SAIDAL

Leader national du médicament générique, SAIDAL a pour mission de contribuer autant que possible à prévenir , traiter et améliorer la qualité de vie des citoyens en répondant aux besoins médicaux majeurs.

La gamme des produits SAIDAL comporte un total de 299 produits qui couvrent la majorité des classes thérapeutiques avec notamment des produits innovants comme l'insuline.

Leurs gamme comprend actuellement 215 médicaments toutes formes et dosages confondus, représentés dans 21 classes thérapeutiques [10].



Figure I.6 : Image représente les différentes classes thérapeutiques des médicaments

### **I.3.PRESENTATION D'USINE SAIDAL-ANNABA**

L'unité SAIDAL d'Annaba est une unité de production et de conditionnement des médicaments; de forme sèche [11].

#### **I.3.1.Les médicaments fabriqués par l'unité - SAIDAL -Annaba**

L'unité SAIDAL ANNABA est spécialisée dans la production et conditionnement des médicaments suivants :

PARALGAN®(paracétamol 500 mg)

DIAPHAG®(gliclazide 80 mg)

VITA- C® (Acide ascorbique 500 mg)

NEUROVIT® (VIT B1 250 mg ;Vit B6 250 mg)

COPARALGAN® (paracétamol 400 mg; codéine 20 mg)[10].



### I.3.2.L'Organisation de l'usine SAIDAL-ANNABA

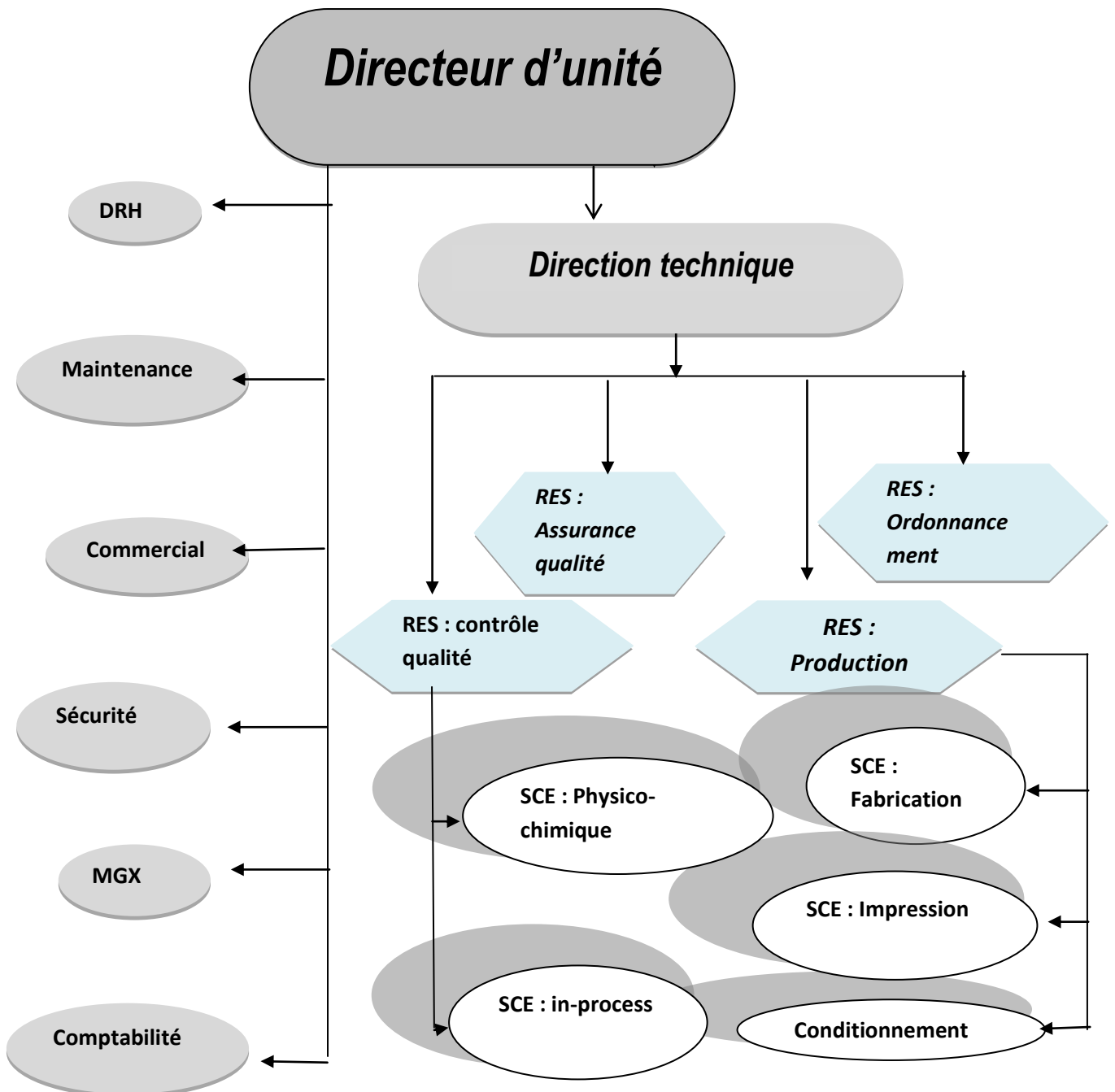


Figure I.7: Organigramme récapitulatif concernant l'organisation d'usine Annaba [9].

### I.3.3. Les sections d'unité SAIDAL -Annaba

- Elle est constituée de 3 sections :

#### Section 1

##### A- *Description Des Locaux*

Selon les BPF, les locaux doivent être situés, conçus, construits et adaptés de façon à convenir au mieux aux opérations effectuées. Leur plan, leur agencement et leur conception doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage facile, en vue d'éliminer les sources de contamination croisées entre médicaments.

Les locaux sont séparés physiquement et chaque atelier est identifié par une inscription sur la(es) porte(s). Un système de sécurité d'ouverture des ports peut également être mis en place.

L'unité SAIDAL de Annaba est une unité de production (fabrication et conditionnement) des médicaments elle est composée essentiellement de :

- Une zone de stockage
- Une zone de production
- Une zone contrôle de qualité
- Des zones annexes.

**A\_1\_les zones de stockages :** elle est divisée en 3 magasins :

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

Elle est de superficie suffisante permettant un stockage ordonné des différentes catégories de produit : matières premières articles de conditionnements produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaines, libérés, refusés retournés ou rappelés.

En particulier, elle est propre et sèche et maintenue dans des limites acceptables de température.

Les prélèvements d'échantillons, des matières premières sont effectués dans une zone séparée de façon à éviter la contamination

Les articles de conditionnements imprimés sont stockés dans de bonnes conditions de sécurité [9].

### **A\_2\_\_zone de production**

Elle est représentée par l'atelier de fabrications et deux lignes de conditionnements (pilulier et blister)

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations des fabrications effectué et selon les niveaux de propreté requise

Le matériel et le les produits sont arrangés de façon ordonnée et logique pour éviter toute confusion et de diminuer le risque d'omission ou l'erreur dans le déroulement de toute étapes de fabrication ou de contrôle Les surfaces intérieurs (murs, plafond et sols) sont lisses, exemptes de fissures et de joints ouvertes, et ne libèrent pas de particules, elles permettent un nettoyage aisé et efficace.

Les zones de productions sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (températures, humidités et filtrations) adaptés à la fois aux produits manipulés aux opérations effectuées et à l'environnement.

L'atelier de fabrication comporte plusieurs salles correspondant aux différentes étapes de la fabrication :

- Une salle de préparation
- Une salle de compression
- Une salle d'impression

Une salle laboratoire de *contrôle in process* : laboratoire pharmaco-technique ou se fait le contrôle au cours de la fabrication [8].

### **A-3-les zones de contrôles**

Le laboratoire est séparé des zones de productions ils sont spacieux répondant des exigences des BPF.

A ce niveau se déroulent des analyses physico-chimiques :

- contrôle des matières premières et articles de conditionnement

- contrôle des produits (grain et comprime et PF)

Les appareils sensibles sont protégés dans des locaux distincts [9].

#### A- 4\_les zones annexes :

Les sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de production et les zones de stockage. Les ateliers d'entretien sont isolés des zones de production. Le service de maintenance est l'ensemble d'action permettant de maintenir ou de rétablir un bien ,dans un état spécifique ou en mesure d'assurer un service déterminé.

Les principaux domaines d'activité de responsable de la maintenance dans l'unité SAIDAL Annaba sont :

- Maintenance des équipements
- Amélioration de l'état du matériel
- Approvisionnement et gestion des pièces détachées et fournitures :

Les pièces détachées et les outils sont rangés dans des locaux. Cette politique de maintenance utilisée est préventive.

#### Section2 :

Le matériel de fabrication et de contrôle est installé et entretenu en fonction de sa destination. Il est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les produits.

\_Les balances et le matériel de mesures sont qualifiés, ils sont portés, et de précision appropriée aux opérations de production et de contrôle

\_le matériel défectueux est retiré des zones de production et de contrôle et étiqueté

#### Section3 :

Postes clés : 04 postes clés :

- 1- Le directeur de site
- 2- Le directeur technique : qui doit être un pharmacien
- 3- Les responsables des structures [6, 8,11].

### I.3.4.Démarche de production

Pour la production de ses médicaments, L'unité SAIDAL importe les matières premières de différents pays (Chine et France). L'unité suit une démarche générale pour leur fabrication, le contrôle et le stockage. la démarche est résumée sur la figure I-9:

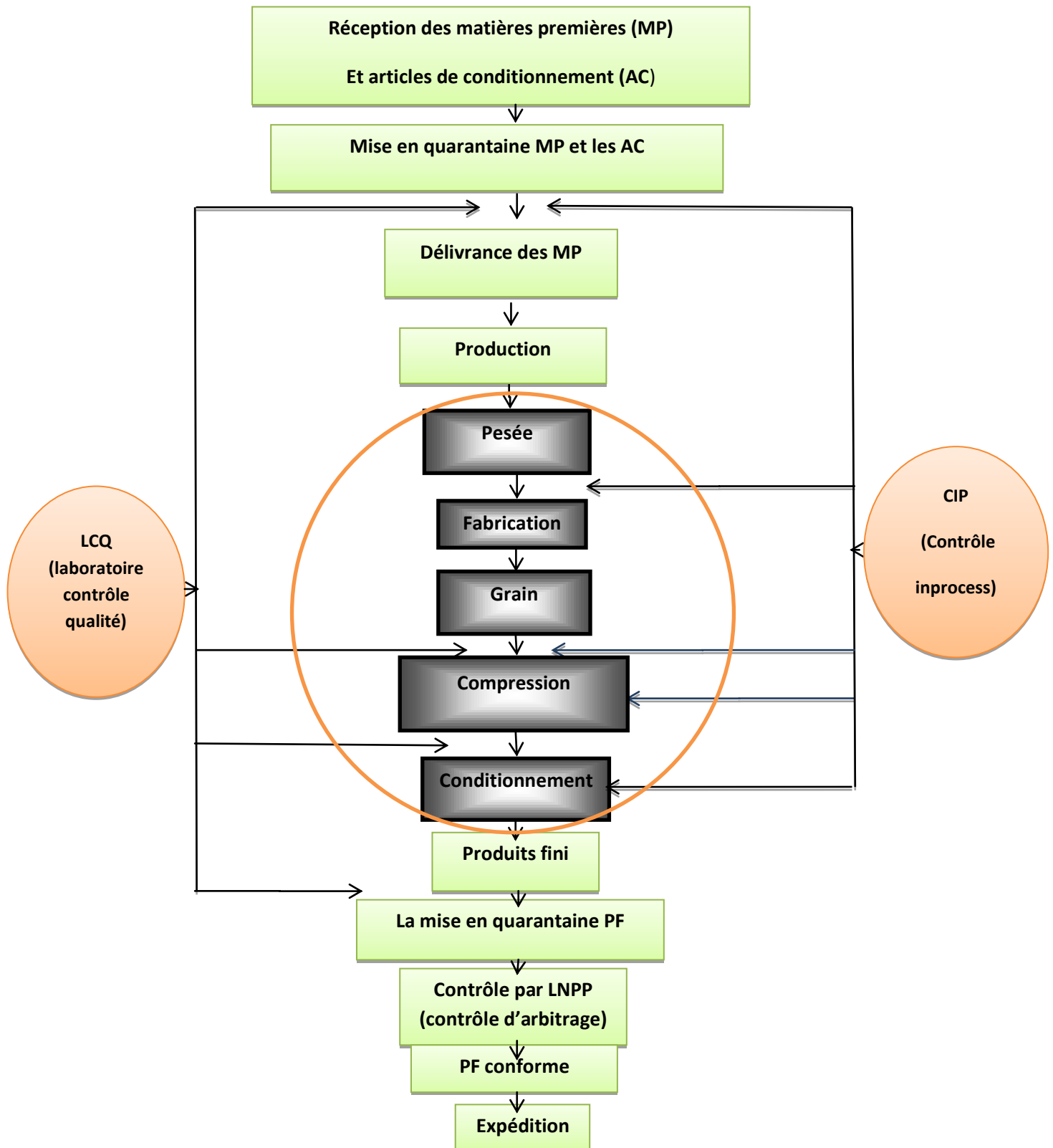


Figure I.8: Démarche de production adoptée au niveau de l'unité *Pharmal-Annaba*

### I.3.5. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL- Annaba

Les Activités résultants de la mise en œuvre d'un ensemble de systèmes, de procédures et de ressources selon une logique maîtrisée de conception, de réalisation, de vérification et d'amélioration continue. Le système de la qualité englobe notamment les systèmes de spécification, de documentation, de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité requis par les bonnes pratiques de fabrication [10]. Elle est basée sur la règle de 5M

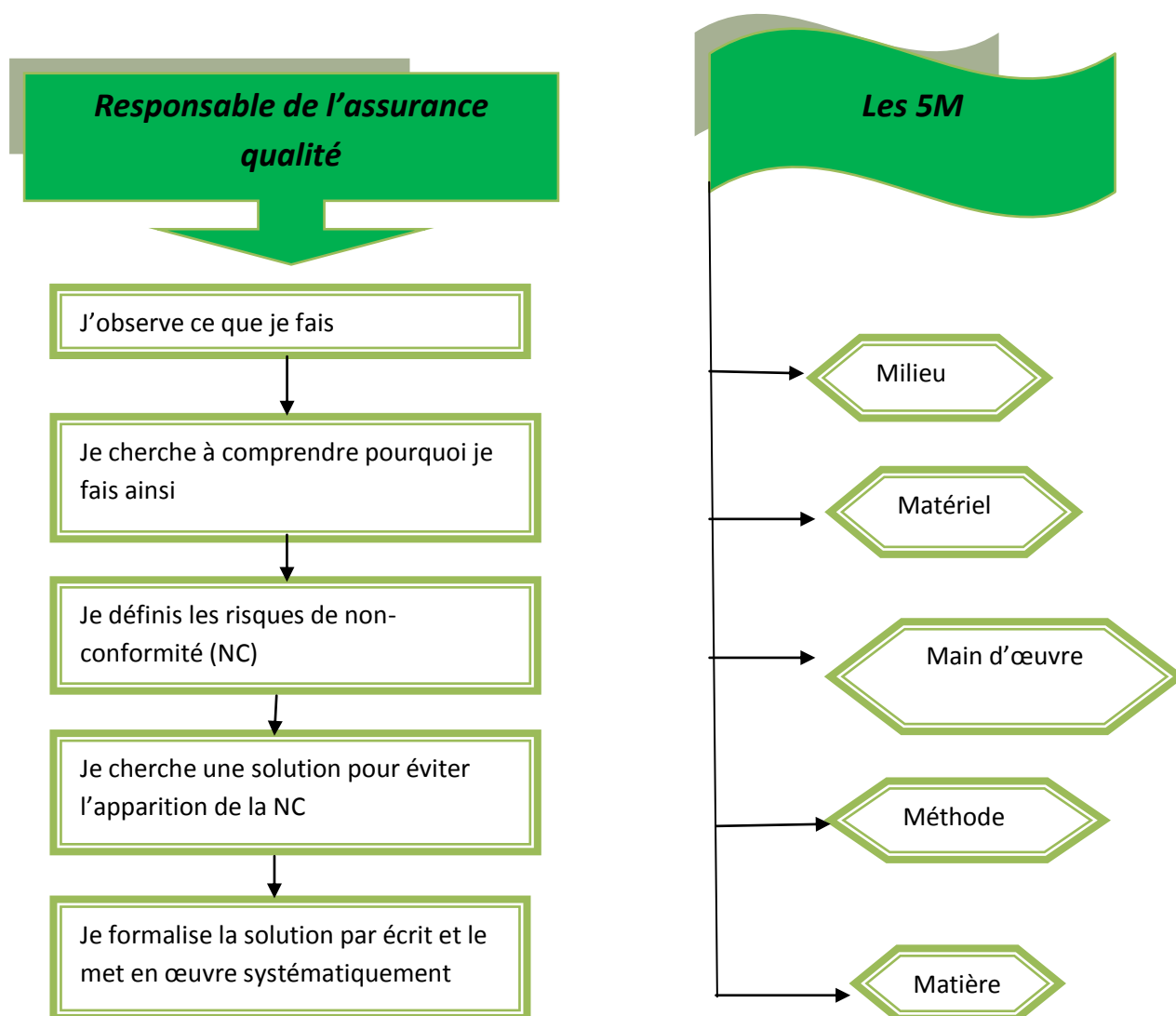


Figure I.9: Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL [9].

## I.4. NOTIONS ESSENTIELLES SUR LE MEDICAMENT ET LE CONTROLE DE QUALITE

### I.4.1. Médicament

#### I.4.1.1. Définition

Le médicament est défini par l'Organisation mondiale de la Santé « OMS » par: «On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [12].

#### I.4.1.2. Les éléments constitutifs du médicament

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

- **Principe actif (P.A)**

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [13].

- **Excipient ou adjuvant**

Les excipients est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation [13].

#### I.4.1.3. Conditionnement ou emballage

Il en existe deux types :

- **Le conditionnement primaire:** c'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.
- **Le conditionnement secondaire:** il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade [14].

#### I.4.1.4. Conservation des médicaments et date de péremption

##### a) La conservation

La conservation c'est-à-dire la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à :

▫ **Des agents physiques** : il s'agit surtout de la chaleur et/ou de la lumière qui peuvent dégrader les molécules. Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides...).

▫ **Des agents chimiques** : il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux. L'air, par exemple, oxyde le médicament. La vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence. Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans les tubes aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité [14].

**b) Date de péremption** : Tous les médicaments ont une date de péremption, c'est-à-dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit doit être jeté. Cette date est portée en clair sur l'emballage [14].

#### **I.4. 1.5. Lot et numéro de lot**

##### **a) Lot**

C'est la quantité de médicaments qui sont fabriqués au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité [6].

##### **b) Numéro de lot**

C'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations, y compris celles de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa fabrication. Le numéro de lot permet la traçabilité du médicament [6].

#### **I.4.1.6. Classification des médicaments**

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes. Il y a de nombreuses façons de classer les médicaments. Voici les plus importantes:

##### **a) Les classifications utilisées en médecine**

▫ **Classement par DCI (dénomination commune internationale)** : Un médicament est classé selon son (ou ses) principes actifs. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde et quel que soit le nom de marque qu'il porte. La DCI a servi de base pour de nombreux médicaments génériques.

▫ **Classement par action thérapeutique** : On appelle cela les "Familles pharmacothérapeutiques".

Par exemple les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques qui sont classés dans la spécialité "Psychiatrie".

##### **b) Classification selon les modes d'achats**

Il existe aussi d'autres façons de classer les médicaments :



- **Les médicaments "éthiques"** qui sont vendus en pharmacie uniquement sur présentation de l'ordonnance du médecin.
- **Les médicaments OTC (*Over the counter*)**, vendus directement sans qu'une Ordonnance du médecin soit nécessaire. Ces médicaments OTC sont également souvent appelés "médicaments d'automédication". Les médicaments en automédication comprennent d'une part les médicaments OTC, mais aussi les médicaments contenus dans la pharmacie familiale. Cette dernière étant souvent le réceptacle des médicaments prescrits non utilisés, elle peut être très dangereuse si elle est mal utilisée[12,14,15].

### c) Classification selon le brevet

- 1) **Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux »** : ou aussi de marque parce qu'ils bénéficient d'un brevet [15].

**Définition:** un princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit en quelques sortes du médicament « original », il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif) [6,9].

- 1) **Les médicaments génériques :**

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [6].

Le médicament générique est une notion aujourd'hui très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité.

Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique identique. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme.

Ces différences résident en particulier dans la composition en excipients qui sont des substances sans activité pharmacologique. Ils servent notamment à mettre en forme le médicament et à amener le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils

ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût.

Le répertoire des groupes génériques permet, pour chaque médicament de référence, de connaître les génériques associés. Fin 2012, il compte près de 7 800 spécialités génériques pour près de 1 100 spécialités de référence.

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament princeps : mêmes procédures d'obtention de l'AMM (nationale ou européenne), mêmes principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité, mêmes règles de prescription et de délivrance [11,13].

❖ Du fait de ces différences de galéniques possibles, on admet plusieurs types de médicament générique :

- Les « copie---copie » : médicaments Rigoureusement identiques et souvent issues de la même chaine de fabrication.
- Les Essentiellement similaires : seuls les excipients diffèrent, dont parfois des EEN.
- Les Médicaments assimilables : La forme chimique du principe actif ou la forme galénique sont différents. Rappelons Egalement que les médicaments génériques ne doivent pas être confondus avec des contrefaçons.

## **I.4.2. Contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité est la partie des B.P.F qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation et de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées.

Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs [13].

### **I.4.2.1. Définition de la qualité pharmaceutique**

La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de principe actif inscrite sur l'étiquette dans la limite de ses spécifications :

- Qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire ;
- Qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- Qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité [14].

### I.4.2.2. Assurance de qualité

L'assurance de qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des matières premières (principes actifs et excipients), la mise en application des B.P.F dans toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages [15].

#### a) Sécurité

Toute personne accueillie dans l'usine (apprenti, stagiaire, salarié) passe systématiquement le Bureau de responsable sécurité. La personne doit lire le règlement de L'usine, les règles de sécurité à observer, les attitudes à adopter en cas d'incident. A l'issue de cette lecture, elle doit remplir un petit questionnaire portant sur ces règles afin de vérifier ses Connaissances.

Ensuite, si la personne accueillie est amenée à travailler sur le site, elle trouve, sur chaque Machine, un classeur réunissant les fiche de sécurité indiquant tous les dangers encourus pour chaque type d'opération réalisée ainsi que les règles de sécurité à respecter autour de cette Machine.

Le responsable sécurité participe également au sein de la maintenance dans la mesure où il doit vérifier la conformité des matériels (matériels de levage, cuves, éléments de sécurité, etc....) une fois réparés [16].

#### b) Hygiène

Les mesures d'hygiène sont impressionnantes pour quelqu'un n'ayant jamais pénétré dans une usine de produits pharmaceutiques. Chaque personne qui rentre dans la zone de conditionnement doit porter un uniforme blanc spécial, des chaussures de sécurité, une charlotte sur la tête[16].

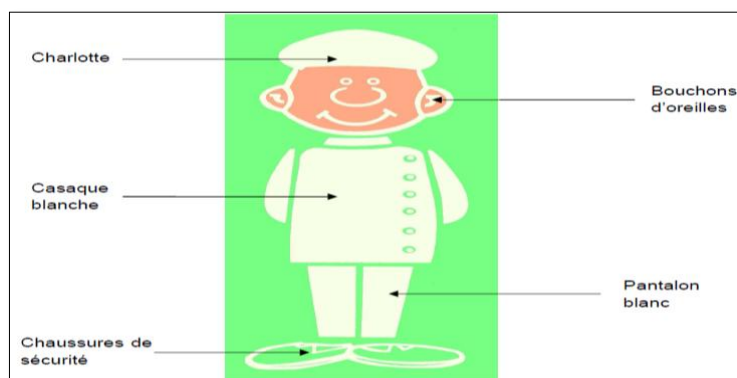


Figure I.10: Illustration de la tenue à revêtir dans l'usine pharmaceutique [16].

Pour rentrer dans la zone de fabrication, il faut ajouter à cela une blouse stérilisée, un masque respiratoire, des gants stériles et des sur-chaussures également stériles.

Le changement de tenue s'effectue dans des vestiaires spéciaux où des zones sont délimitées par des obstacles au sol pour que chacun puisse s'assurer de porter une tenue adéquate lors du passage entre deux zones [16].

#### **1.4.2.3. Normes de qualité**

Les spécifications comportent un ensemble de normes judicieusement choisies et assortie des méthodes d'analyse pouvant être utilisées pour évaluer l'intégrité des médicaments ou formes pharmaceutiques et des matières premières.

Pour s'assurer de l'uniformité de tous les lots d'un médicament présenté sous une ou plusieurs formes, il est nécessaire d'établir une norme appropriée pour l'identité, la pureté, la teneur, le comportement et d'autres caractéristiques. C'est le strict respect de ces normes qui permettent d'obtenir la qualité souhaitée [13].

#### **1.4.2.4. Objectif du contrôle de qualité**

Le contrôle de la qualité pharmaceutique vise à vérifier la conformité de la fabrication du médicament au dossier d'autorisation de mise sur le marché. Il permet aussi grâce à une vérification adéquate de la production et de la qualité d'éviter que des produits insatisfaisants ne soient mis sur le marché [13].

### **I.5. FORMES PHARMACEUTIQUES**

On appelle «formes pharmaceutiques» ou «formes galéniques», les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes [6].

#### **I.5.1. Forme pharmaceutique et voie d'administration**

Le choix de la forme et de la voie d'administration dépend :

- Des propriétés physicochimiques du médicament.
- du siège de l'affection: le médicament doit pouvoir l'atteindre; ce problème est l'un des Plus difficiles de la pharmacie; beaucoup de substances actives in vitro sont inactives in vivo faute de pouvoir atteindre leur cible en quantité suffisante (non absorption digestive, barrage hépatique, barrière hémato- encéphalique).
- De la pharmacocinétique qui doit permettre d'atteindre et de maintenir des concentrations actives, d'où le choix selon les cas de formes rapides ou retard.
- Du confort du malade: la voie orale est en règle la mieux acceptée ; la diminution du nombre des prises est toujours appréciée [6].

Tableau 1.3. Formes galéniques les plus courantes [6]

Forme pharmaceutique	voie d'administration
Orale	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
Parentérale	Solution aqueuses
Rectale	Suspositoires
Vaginale	Comprimés, solutions aqueuses
Ophthalmique	Solution aqueuses
O. R. L	Solution aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

### I.5.1.1. LES COMPRIMÉS

#### I.5.1.1.1. Définition

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés dans la plupart des cas à être absorbés tels quels par voie orale. Certains doivent être préalablement dissous dans de l'eau: comprimés effervescents. D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre une absorption directe du médicament [17].

#### I.5.1.1.2. Caractéristiques

- Avalés, croqués, à dissoudre ou à désagréger dans de l'eau avant la prise.
- Libère le PA à différents étages du Tractus Gastro-Intestinal(TGI).
- Forme variable généralement cylindrique.
- Solides mais certains sécables [17].

#### I.5.1.1.3. Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé :

- Les diluants :

Ce sont des poudres inertes qui jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

- **Les liants :**

Ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles.

- **Les désintégrant :**

Leur rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

- **Les lubrifiants**

- **Les mouillants:** ils permettent d'augmenter la vitesse de dissolution.

- **Les édulcorants:** ils donnent une saveur sucrée à la préparation.

- **Les colorants:** produit qui masque une couleur désagréable ou apporte une couleur.

- **Les aromatisants:** produits qui apportent une saveur et une odeur agréables à la préparation.

- **Les conservateurs:** produits qui préservent des altérations [18].

#### **I.5.1.1.4.avantages et inconvénients des comprimés**

##### **a)Avantage**

- Dosage précis par unité de prise
- Emploi facile, les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité suffisante pour subir les opérations conditionnement et le transport.
- Milieu sec et condensé, favorable à une bonne conservation.
- Fabrication industrielle à grande échelle, d'où prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable des principes actifs peut être masquée par enrobage.
- Contrôle de la libération du PA par enrobage [19].

##### **c)Inconvénients**

- Le comprimé constitue une forme concentrée, qui peut être nuisible pour la muqueuse digestive.
- Sa mise au point est délicate.
- Les principes actifs liquides ne peuvent être mis en comprimés [17,20].

#### **I.5.1.1.5.Contrôle des comprimés**

Les contrôles doivent être effectués sur :

- Les matières premières: principe actif, excipients et articles de conditionnement;
- Les phases intermédiaires de fabrication;
- Les comprimés finis [19].

## I.6. NOTIONS SUR LES SPECIALITES ETUDIEES

### I.6.1. Paracétamol

#### I.6.1.1. Définition

Le paracétamol, aussi appelé **acétaminophène**, c'est le principe actif non seulement du PARALGAN mais aussi de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques, antipyrétiques, substances qui combattent la fièvre et des douleurs d'intensité faible et modérée. Il peut être seul ou en association à d'autres analgésiques. Il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires [21,22].

#### I.6.1.2. ORIGINE ET SYNTHÈSE DE paracétamol

Le paracétamol est un dérivé de l'aniline. C'est le principe actif du médicament le plus vendu et le plus prescrit au monde. Il est d'origine synthétique. Il peut être obtenu par l'acylation (Figure I-13) du para-aminophénol en solution dans l'acide éthanóïque (acide acétique), par l'action de l'anhydride acétique à 100°C [23,24].

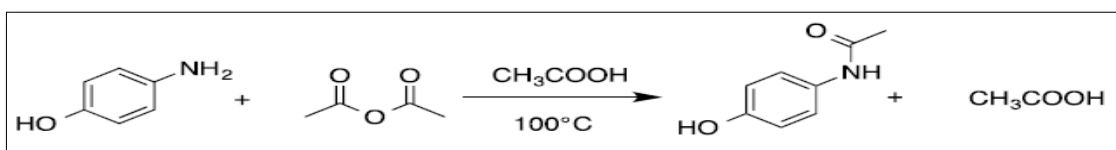


Figure I.11 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol.

Le paracétamol peut être aussi obtenu suivant une autre voie comprenant d'abord une acylation de l'aniline (Appelée aussi phénylamine) au moyen de l'anhydride acétique (ou anhydride éthanóïque) (Figure I-14). Suivie d'une hydroxylation de l'acétanilide obtenu sous l'action de l'acide ascorbique

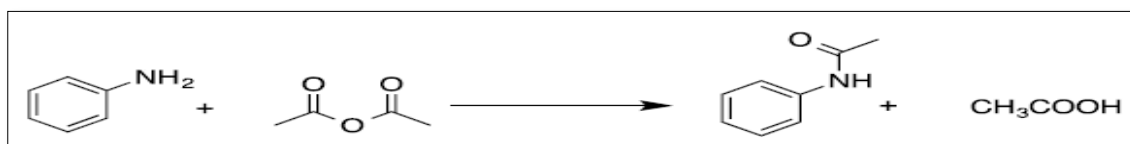


Figure I.12: Schéma de la réaction d'acylation de l'aniline en acétanilide [21].

Équation de la synthèse :



Figure I.13: Schéma de la réaction de synthèse du paracétamol [21].

### I.6.1.3. Dénomination et formule chimique

De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont :

- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est : **Paracétamol**.
- La dénomination anglo-saxonne selon l'US *Pharmacopeial Convention* est : **Acétaminophen**,
- Le nom chimique est : **N-acétyl-para-aminophénol**.

La formule chimique du paracétamol est :  $\text{CH}_3\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$  [25].

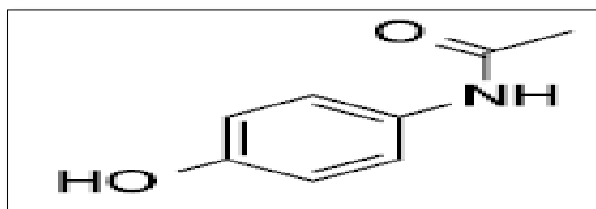


Figure I.14: Structure chimique de paracétamol [26].

### I.6.1.4. Mécanisme d'action

Cela fait plus d'un siècle que l'homme utilise le paracétamol en thérapeutique, pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques. Cela dit, son mécanisme d'action reste néanmoins un sujet controversé et au stade hypothétique [27, 28]. Cependant, de récentes études convergent sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central [29].

### I.6.1.5. Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol

Le paracétamol est un acide organique faible ( $\text{pK}_a = 9,5$ ) très liposoluble, qui se présente sous forme de poudre cristalline, blanche, inodore et de saveur amère, sa



Température de fusion à p = 1 bar : 168-172 C°. Il absorbe dans l'UV avec un maximum d'absorption à la longueur d'onde de 244 nm et sa masse molaire est de 151,17 g/mol.

Il est assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol très peu soluble dans l'éther et le chloroforme [30].

#### **I.6.1.6.Caractéristiques pharmacocinétiques**

##### **a. Absorption**

Administré par voie orale, le paracétamol est rapidement et presque totalement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal par diffusion passive. L'absorption est beaucoup plus rapide dans l'intestin grêle que dans l'estomac [32].

Le paracétamol subit une biotransformation hépatique dès le premier passage hépatique, quant à sa biodisponibilité absolue, elle est satisfaisante et avoisine les 80% [31,33]

##### **b. Distribution**

La distribution du paracétamol est rapide et uniforme présente un volume de 0,9L/Kg : il est diffusé dans tous les milieux liquidiens (sang, liquide céphalorachidien, salive, lait, liquide interstitiel) et tissus de l'organisme.

En cas de surdosage, l'absorption et la distribution complète du paracétamol sont obtenus au bout de quatre heures pour les comprimés et poudre et au bout de deux heures pour les sirops [34].

##### **c. Métabolisme**

Le paracétamol est métabolisé (c'est-à-dire transformé) essentiellement au niveau du foie.

Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Il existe une voie métabolique, moins importante, catalysée par le Cytochrome (plus précisément par les isoenzymes) [35].

##### **d. Elimination**

Comme le suggère sa demi-vie très courte (2 heures), le paracétamol est complètement éliminé dans les 24 heures qui suivent son ingestion.

Il est éliminé exclusivement dans les urines sous forme « inchangé » et sous forme de métabolites (dérivés conjugués).

La forme inchangée du paracétamol est filtrée au niveau glomérulaire, quant aux formes conjuguées, elles sont rapidement excrétées au niveau tubulaire [35,36]

#### **I.6.1.7.Indication thérapeutique**

Le paracétamol est le traitement symptomatique indiqué pour les affections douloureuses d'intensité légère, et/ou fébriles [26,37].

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

En effet, les cliniciens et les thérapeutes préconisent le paracétamol dans des cas multiples et variés tels que : céphalées, migraines, douleurs dentaires, états grippaux, rhumatismes, algies musculaires, douleurs utérines, gastrites [38,39].

#### I.6.1.8. Contre-indication

Les contre-indications absolues sont [40 ;41] :

- L'hypersensibilité au paracétamol, qui est rare,
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère, qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol
- La porphyrie

#### I.6.1.9. Danger de paracétamol

Il peut se manifester par une toxicité hépatique lors de l'ingestion massive à des fins suicidaires [42,43].

#### I.6.1.10. Médicaments issues de paracétamol

Le Paracétamol vient donc comme la substance active d'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, sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, Il est généralement disponible en divers forme galéniques : comprimés, sachets, comprimés effervescents, suppositoires, Il est même décliné sous forme des préparations liquides pour les jeunes enfants [42,44].

	
<p>DOLIPRANE® 500 mg 16 comprimés</p>	<p>PARALGAN® 500 mg 20 comprimés</p>



sécables	sécables
	
DAFALGAN® 1 g 8 comprimés pelliculés	EFFERALGAN® 1 g 8 comprimés pelliculés

Figure I.15 : Médicaments issue du principe actif paracétamol

## I.6.2.Présentation des médicaments PARALGAN® et DOLIPRANE®

### I.6.2.1.DOLIPRANE® (comprimé de 500 mg paracétamol)

Est un médicament antalgique et antipyrétique à base de paracétamol, Il est présenté sous forme de comprimés blanc non enrobé plat et sécable, conditionné dans des blisters (boite de 16 comprimés) [19].

### I.6.2.2.PARALGAN® (comprimé de 500 mg paracétamol)

Le PARALGAN est un médicament antalgique contenu de paracétamol .Il est présenté sous forme des comprimé blanc non enrobé plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre conditionné dans des blisters boite de 20 comprimés [19].

### I.6.2.3.Formulation chimique des deux médicaments

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

Tableau I.4 : Formulation chimique des deux médicaments.

Médicament	PARALGAN	DOIIPRANE
PA	paracétamol	paracétamol
excipients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboxyméthyl Amidon Sodique</li> <li>• Stéarate de Magnésium</li> <li>• Talc</li> <li>• Amidons de Mais</li> <li>• PVP K30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboxyméthyl Amidon Sodique</li> <li>• Stéarate de Magnésium</li> <li>• Talc</li> <li>• Amidon de Blé</li> <li>• Amidon Prégélatinisé</li> <li>• Lactose</li> </ul>

## I.6.2.4.Rôle des excipients [18, 19,10]:

Les DILUANTS	Ils permettent de compléter le volume de particule, lorsqu'il est insuffisant pour parvenir à un Comprimé de taille convenable. Ex : Lactose
Les LIANTS	Leur rôle est de lier les particules entre elles, et de faire que, suite à la compression, l'agglomérat reste intact jusqu'à son utilisation par le malade. Ex : amidons de maïs, amidons de blé, Amidon Prégélatinisé, PVP K 30.
Les DELITANTS	Leur rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé, (qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade. Ex : Produits gonflant en milieu aqueux (Carboxyméthylcellulose CMAS)
LES LUBRIFIANTS	Ils sont destinés à faciliter les étapes de fabrication des comprimés, grâce à leur triple rôle : rôle glissant : augmenter la fluidité des particules dans les tubulures des machines rôle anti-adhérent : empêcher que les particules ne collent aux matrices et poinçons après compression rôle antifriction : permettre une bonne répartition des forces de compression en réduisant les frictions entre les particules et donne aussi une poudre brillante, lisse et non poussiéreuse. Ex : Stéarate de magnésium, talc

## I.6.2.5.Classe pharmaco- thérapeutique

Analgésique, antipyrétique.

## I.6.2.6.Posologie et mode d'administration

## a)Posologie

Réservés à "adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans).

Enfant: La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg (jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.)

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum [41,42].

#### **b) Mode d'administration**

Voie orale.

#### **I.6.2.7.Effets indésirables**

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané.

Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés,

Très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie [31, 44,45].

## **CONCLUSION**

Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires.

Dans ce sens, on va essayer d'expliquer :

- A- Processus de fabrication et conditionnement du PARALGAN
- B- Une validation du médicament PARALGAN
- C- Une étude qualitative comparative de deux médicaments équivalents, l'un produit par SAIDAL -Algérie- et l'autre de SANOFI -France.

**DEUXIEME PARTIE**  
**PARTIE PRATIQUE**

# DEUXIEME PARTIE

## PARTIE PRATIQUE

### INTRODUCTION

Le stage que j'ai effectué au sein de l'unité SAIDAL d'Annaba consiste en un suivi du procédé de fabrication et analyse d'un médicament générique PARALGAN. Cette unité associée au groupe SAIDAL compte en personnel permanent de 127 personnes. Elle accueille beaucoup de visiteurs en majorité des stagiaires.

J'ai pu, tout au long de la période de mon stage, prendre connaissance du procédé de fabrication du PARALGAN, son conditionnement ainsi que les appareils destinés à ces faits. J'ai en outre élaboré, avec l'aide du personnel de laboratoire, les tests de contrôle (analyse) pendant et après la fabrication du PARALGAN mais également appris comment valider une méthode de dosage, particulièrement celle appliquée au PARALGAN, et finalement j'ai fait une comparaison en matière de qualité de deux produits finis essentiellement similaires, le PARALGAN : le médicament fabriqué à l'unité SAIDAL d'Annaba et DOLIPRANE de laboratoire français Sanofi.

Le rapport de mon travail sera donc divisé en trois parties essentielles :

- ❖ Description du procédé de fabrication du PARALGAN.
- ❖ La méthode validation appliquée au PARALGAN.
- ❖ Résultats des tests de comparaison entre les deux médicaments : PARALGAN et DOLIPRANE.

# **I. PROCEDE DE FABRICATION DU PARALGAN**



## I. PROCÉDE DE FABRICATION DU PARALGAN

Les différentes étapes de production du produit PARALGAN doivent reprendre aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur autorisation de fabrication et de mise sur le marché.

Le produit doit être menée est surveillée par des personnes compétentes et le rendement doit être contrôlé.

- Précaution : la production du produit PARALGAN (500 mg) exige certaines précautions relatives au BPF à savoir :
  - Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
  - Eviter en cour de fabrication le contact prolongé du produit avec l'air et l'humidité.
  - Le port de gants et masques est obligatoire lors de la manipulation des produits [46].

### I.1. Matériels utilisé en cour de fabrication

Le procédé de fabrication du médicament PARALGAN (500 mg) demande :

- Balance 'METLAIRE - TOLEDO' de portée 150 KG
- Mélangeur -granulateur COLLETTE
- Calibreur oscillant F
- REWITT
- Comprimeuse rotative KILIAN RTS32
- Grille de 1 ,5 mm
- Sacs en polyéthylène
- Futs en inox
- Etuve type BONAPATCHI et OLSA
- Papier sulfurisé
- Station d'eau ALEX 35

## I.2. Matières premières utilisées en cours de la fabrication du PARALGAN

Différentes matières premières sont utilisées pour la fabrication du PARALGAN. Le tableau suivant montre la quantité prise de chaque matière pour un seul lot.

Tableau II.1. Les quantités des matières premières pour un seul lot de PARALGAN

Compositions	Matières premières	Quantités (kg)
Principe actif	Paracétamol	185.2
excipients	PVP K 30 (liant)	10
	Amidon de maïs	5.18
	Carboxyméthyl amidon sodique	13.2
	Stéarate de magnésium	2.2
	Talc	4.4

Il est important pour le procédé de fabrication des comprimés de vérifier que les propriétés physiques et chimiques des matières premières en particulier la nature, la pureté des principes actifs et des excipients, la forme cristalline, la finesse des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication et du mode d'action désiré.

## I.3. Etapes de fabrication

Le procédé de fabrication de PARALGAN nécessite plusieurs opérations :

la pesée, le mélange, le mouillage, le séchage, le calibrage, la lubrification, la compression et le conditionnement.

Ces opérations sont sommairement expliquées sur la figure II.1.

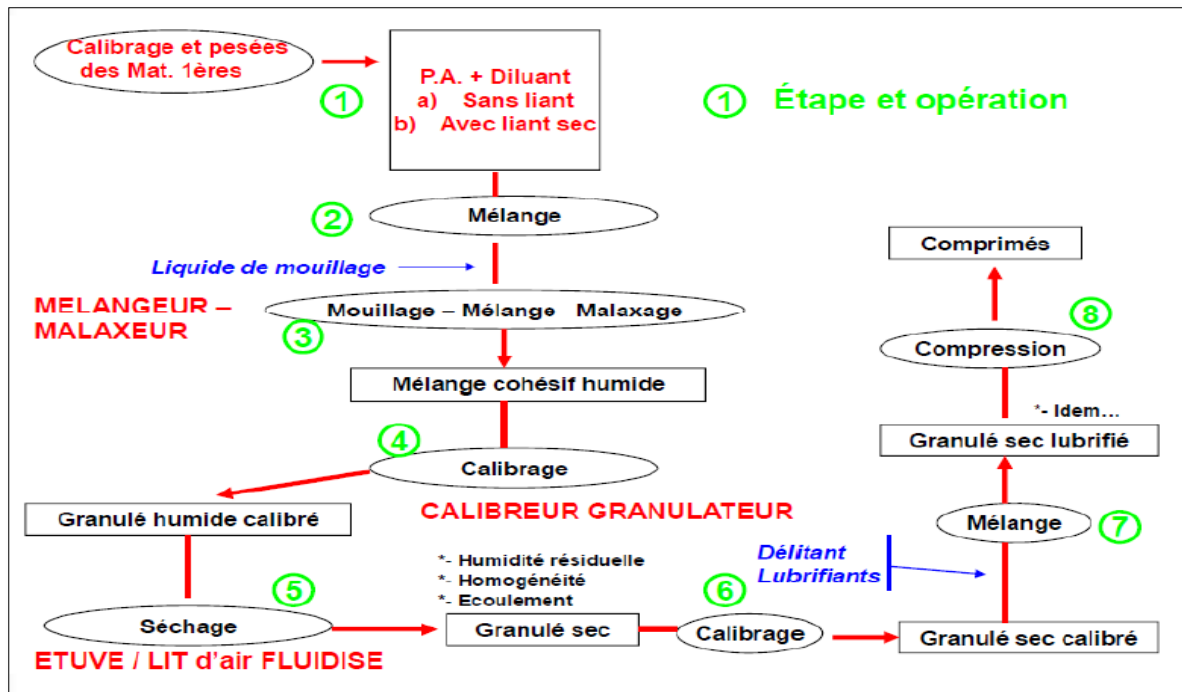


Figure II.1 : Les différentes étapes de fabrication des comprimés par la méthode de granulation humide

#### a) La Pesée

Elle consiste à peser les matières premières dans la centrale des pesées selon les instructions de fabrication en respectant les quantités données dans le **tableau II-1**.

Avant de procéder à la pesée, les précautions suivantes sont à prendre :

- Vérification de la propreté des locaux.
- Vérification de la propreté et bon fonctionnement du matériel.

Après avoir pesé les matières premières, il faut remplir les étiquettes de pesées et les attacher à chaque sac [10].



Figure II.2 : La pesée des matières premières

- **Préparation de la solution de mouillage** : La méthode de préparation est **par voie humide**

Cette étape consiste à Introduire l'eau purifiée Dans un fut en inox puis incorporer progressivement le PVP K30 sous agitation jusqu'à l'obtention d'une parfaite dissolution et laisser reposer pendant 24 h.

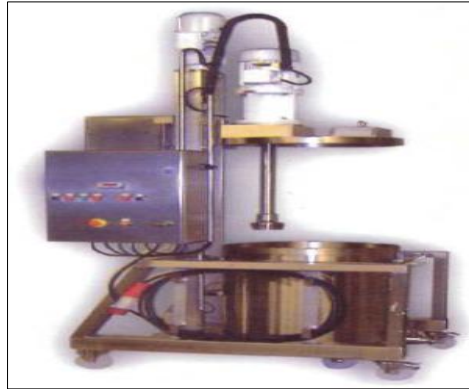


Figure II.3 : Agitateur mobile

#### b) Mélange à sec

Il consiste à mélanger dans un mélangeur granulateur de type « COLETTE », le principe actif (le paracétamol) et les autres excipients (CMAS ; amidon de maïs et le talc).

Le but de ce mélange est d'arriver à avoir un système homogène c'est-à-dire obtenir la meilleure distribution possible entre les composants du mélange. Le mélange se fait pendant 5 minutes à une vitesse de 99 à 105 tr/min.

Chaque fraction prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions [19].



Figure II.4 : L'étape de mélange à l'aide d'un mélangeur granulateur de type « COLETTE »

**c) Mouillage et granulation**

Cette étape consiste à mouiller la poudre obtenue dans l'étape précédente, par une solution qui est préparée 24 h à l'avance. Cette dernière est constituée par le PVP K 30, et l'eau déminéralisée.

Le but de ce mouillage est de lier entre les particules de la poudre (paracétamol et excipients) grâce au PVP K 30 qui est un agent liant. Il permet également de diminuer les forces de compressions.

Le mouillage a lieu dans le mélangeur à une vitesse d'agitation de 102 tr/min pendant 15 minutes [9].

**d) Le séchage**

Le granulé humide obtenu après mouillage est étalé sur des plateaux recouverts de papier blanc sulfurisé sans trop de les charger et laissé sécher dans une étuve appelée BONAPATCHI.

Le temps de séchage est fixé à 24 h pendant lesquelles le granulé est remué toutes les 3 heures. Il se fait dans une étuve, à une température comprise entre 60 à 65 °C [9].



**Figure II.5 : Le séchage des poudres de PARALGAN effectué sur un lit en inox**

**e) Le calibrage**

Il a pour but de concasser et broyer les grains qui se sont collés les uns contre les autres (après mouillage) afin d'obtenir des dimensions bien déterminées. Il se fait grâce à un appareil calibreur appelé « FREWITT » avec une ouverture de maille de 1,5 mm qui

concasse le grain jusqu'à l'obtention d'une poudre et le calibre de manière à ce que les particules aient le même diamètre.

A la fin du calibrage qui prend 45 min, le test d'humidité est réalisé afin de vérifier le taux d'humidité du grain obtenu [9,48].



Figure II.6 : Appareil pour le calibrage « FREWITT »

**f) Lubrification et le mélange final [19,48]**

Cette opération a pour but de lubrifier le granulé calibré. Elle consiste alors à introduire le granulé dans la COLETTE et incorporer les lubrifiants (stéarate et talc) qui en plus de bel aspect de brillance qu'ils donnent aux comprimés, jouent un rôle très important lors de la compression des comprimés.

Le mélange se fait dans un réacteur appelé « mélangeur granulateur ». On mélange les matières pendant 3 minutes avec une vitesse d'agitation de 102 tr/min. Une fois le mélange prêt, on recueille le granulé dans des futs en inox munis de sacs et on les étiquetés.

Le rendement du mélange pour les différentes pesées effectuées doit être 98-102 %, (norme pharmaceutique). Ce rendement  $R_p$ , est calculé à partir de la relation suivante :

$$R\% = (\text{Masse du grain obtenu} / \text{Masse initiale}) \times 100$$

Le rendement de production du lot pour lequel nous avons suivi le procédé de fabrication est de 99.4%.

Avant l'étape de la compression : un échantillon doit être prélevé par le laboratoire de contrôle de qualité service physicochimie pour une analyse (dosage du grain) et un échantillon pour le laboratoire in-process pour contrôler le taux d'humidité.

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

Le taux d'humidité est réalisé sur une prise d'essai de 10 g à 105°C pendant 15 min à l'aide d'un dessiccateur infrarouge.

La valeur du taux d'humidité résiduelle obtenue doit être comprise dans les limites exigées 2,5-3 %.

Ce test doit se faire pour les raisons suivantes :

- Si, l'humidité est trop élevée, l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice et aux poinçons (collage).
- Si elle est trop faible, la cohésion des comprimés sera insuffisants et les comprimés seront plus friables et se cliveront facilement [48].

La valeur du taux d'humidité résiduelle que j'ai obtenu est de : 2.8%.

**g) La compression**

C'est l'étape finale qui nous donne les comprimés de PARALGAN. Elle se fait généralement sur des machines de deux types : une machine alternative et une machine rotative. L'unité SAIDAL d'Annaba utilise la machine rotative RTS 32 [9].

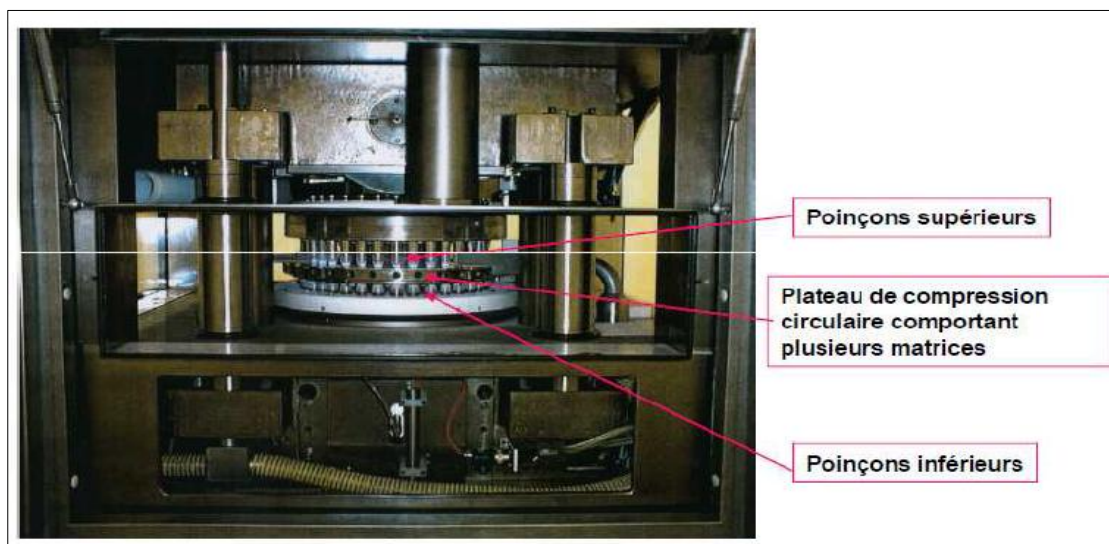


Figure II.7 : Machine à compression rotative

**Description de l'appareil**

L'appareil est constitué de :



- ❖ Une matrice percée d'un trou cylindrique verticale.
- ❖ Deux poinçons (inférieur et supérieur) dont l'amplitude des déplacements verticaux est parfaitement réglés par un système de disque et de vis.
- ❖ Une trémie et un sabot qui assurent l'alimentation en grain.

Ce système de distribution du grain (sabot) est fixe. Ce qui est mobile c'est l'ensemble des matrices et jeux poinçons qui se déplacent horizontalement. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieurs et inférieurs qui tournent en même temps qu'elle.

La compression est obtenue par passage entre deux galets d'acier qui l'obligent à se rapprocher en exerçant une forte pression sur le grain. L'ajustage de la dureté se fait en réglant l'écartement de deux galets. La force de compression s'exerce sur les deux faces du comprimé.

Le remplissage se fait en deux temps : dans un premier temps, le poinçon inférieur s'abaisse de telle sorte que la chambre de compression accepte un léger excès et dans un second temps, il remonte à la position qui correspond exactement au poids du grain désiré.

L'excédent est alors enlevé. Cette machine présente un grand intérêt dans le sens où elle donne un rendement élevé et elle est silencieuse car la compression est moins brutale (par rapport à la machine alternative).

Les comprimés obtenus après compression sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par aspiration. Un examen visuel permet d'éliminer les comprimés qui présentent des défauts [48].

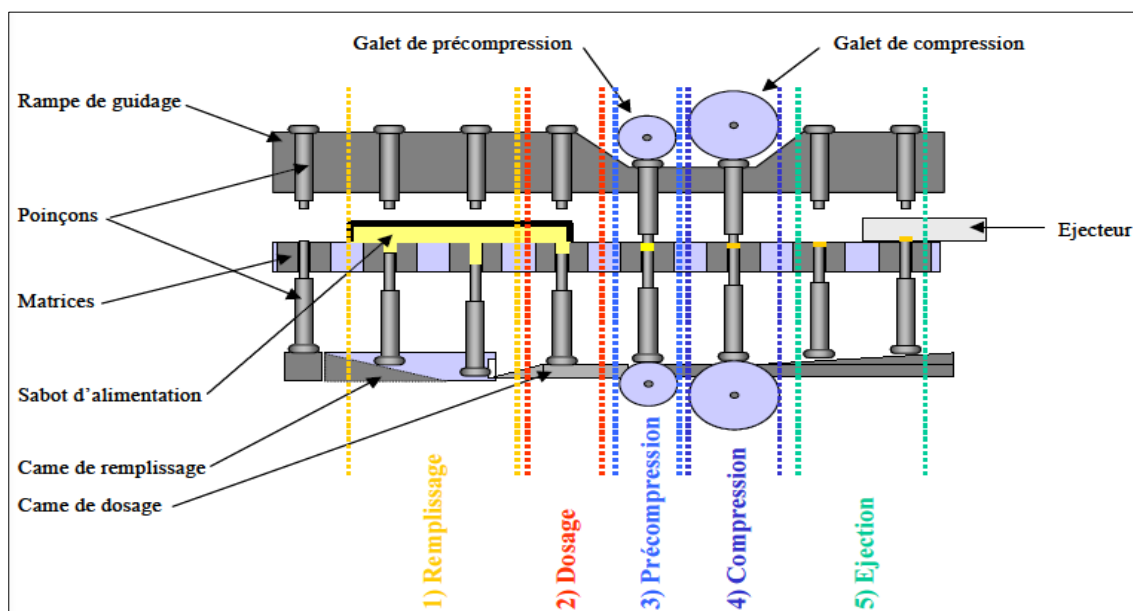




Figure II.8 : Principe de fonctionnement de presse rotative

Contrôle des comprimés en cours de compression

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

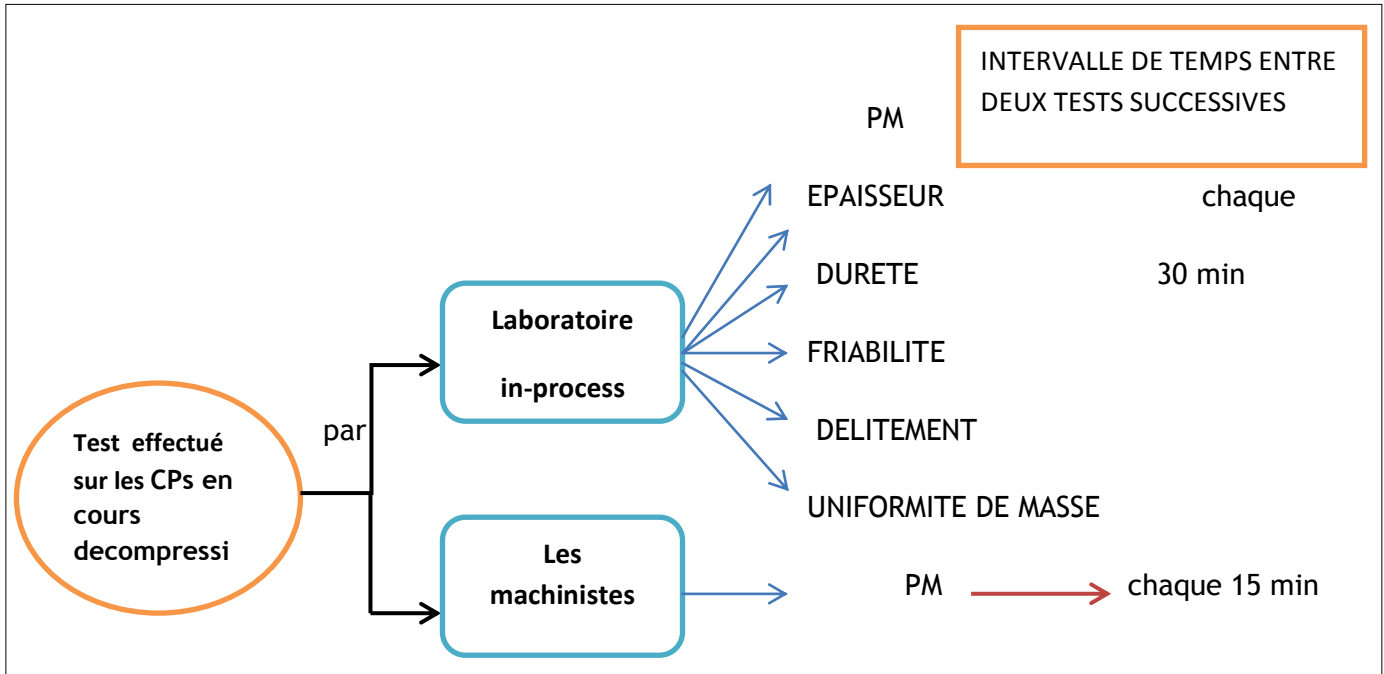


Figure II.9 : contrôle des comprimés au cours de compression

➤ **La dureté :** le but est 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.

L'unité SAIDAL d'Annaba utilise pour contrôler la dureté des comprimés du PARALGAN, un Duromètre« ERWEKA »qui affiche la valeur de la dureté et le diamètre et l'épaisseur du comprimé.



**Figure II.10 : Duromètre (ERWEKA)**

Si la dureté n'est pas constante, il faut effectuer un réglage des poinçons.

Les normes :

- Dureté  $\geq 5KP$
- L'épaisseur [4.4mm-5.4mm]  
Diamètre 12 mm

Les tests effectués sur les comprimés par le Duromètre est résumé dans le tableau suivant :

**Tableau II.2 :** les différents paramètres effectués sur les comprimés à l'aide d'un Duromètre

comprimé propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Epaisseur(mm)	4.40	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48
Diamètre (mm)	12.5	12.48	12.53	12.48	12.48	12.48	12.49	12.43	12.47	12.49
Dureté (kp)	9.82	8.57	10.63	10.32	10.38	8.76	11.26	9.88	9.76	11.01

#### **h) Le conditionnement**

Il consiste en un emballage des comprimés qui en assure la conservation. L'ensemble de protection en contact directe avec le médicament doit être bien choisi pour éviter qu'il change de propriétés qui diminuent son efficacité.

L'un des plus importants rôles du conditionnement est de fournir un élément d'identification et d'information c'est-à-dire l'ensemble d'une étiquette et une notice avec mode d'emploi, précautions à prendre, numéro du lot de fabrication...etc. Pour le conditionnement du PARALGAN au sein de l'unité SAIDAL de Annaba, il y a deux étapes de conditionnement.

##### **1. Le conditionnement primaire**

Il consiste à mettre les comprimés dans les blisters (matière plastique) qui constituent une protection en plastique servant d'emballage. Il s'agit d'un conditionnement unitaire qui assure la protection individuelle de chaque comprimé et permet son identification jusqu'au moment de l'administration.



Figure II.11 : Le conditionnement primaire

## 2. Le conditionnement secondaire

Il s'agit d'une étape de conditionnement où 20 comprimés protégés dans des blisters sont placés dans des étuis cartonnés contenant une prospection.

A la fin du conditionnement, le rendement de conditionnement,  $R_c$ , est évalué comme suit :

$R_{c\%} = (\text{Nombre de boîtes livrées au magasin} / \text{Nombre de boîtes livrées au conditionnement}) \times 100$

La norme exige que le rendement soit compris entre 99 et 101%. Le rendement de conditionnement pour le mois de mars 2018 était de 100 % ce qui est un rendement conforme.



Figure II.12 : Le conditionnement secondaire

#### **I.4. Traitement déchets solides**

A tous les stades de productions, il y a toujours des pertes de poudre, grain et comprimés, qui entrent dans le cadre des déchets tout comme les cartons, papiers issus du conditionnement et les autres déchets ménagers.

L'unité SAIDAL-Annaba a pris connaissance de l'importance du respect de l'environnement en faisant appel à des experts afin d'améliorer la gestion et le traitement des déchets industriels dangereux. Elle dispose d'un service d'environnement qui se charge, en collaboration avec le service de production, des déchets solides.

Les déchets solides (cartons et papiers) sont récupérés et envoyés à l'entreprise de recyclage d'Annaba située à la commune de CHAIBA (daïra de Sidi Amer). Les autres déchets (comprimés, poudre, diverses matières chimiques) sont mis dans des sacs en plastiques et emballés dans des cartons. Ils sont pesés et identifiés puis isolés pour éviter toute contamination. Ils sont traités par combustion dans l'incinérateur du groupe SAIDAL se trouvant à Médéa. Il s'agit d'un four qui dispose de filtres qui laissent passer les matières non toxiques et retiennent les toxiques.

Quant aux déchets domestiques, ils sont emballés dans sacs et stockés dans des conteneurs (poubelles) pour être évacués par les services d'hygiène de la commune d'Annaba.

## **II. VALIDATION ANALYTIQUE DE LA METHODE DE DOSAGE APPLIQUEE AU PARALGAN**

## II. VALIDATION ANALYTIQUE DE LA METHODE DE DOSAGE APPLIQUEE AU PARALGAN

### HISTORIQUE

Avant le début des années **1960**, la validation ne représentait pas une exigence réglementaire, les industries pharmaceutiques n'étaient pas obligées de prouver la sécurité de leurs médicaments.

Avant **1962**, les écarts aux spécifications étaient démontrés en prélevant des échantillons sur le produit fini et de les analyser.

En **1962**, aux États-Unis l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur et procureur) exige des fabricants de médicaments de démontrer l'efficacité, la sécurité de leurs produits, et de déclarer leurs effets indésirables à la FDA.

C'est en **1963** que les premiers règlements cGMP, basés sur les directives de contrôle ont été publiés et devenus effectifs.

En **1978**, l'expression « procédé de fabrication validé » a été définie dans « Drug Process Inspections Compliance Program » un programme exigeant la conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués.

En mai **1987**, une directive sur les principes généraux de validation de procédé a été émise pour les industries pharmaceutiques (U.S. FDA, 1987), cette directive a été récemment mise à jour (U.S. FDA, 2011).

En **1989**, première édition du guide Européen GMP: il remplace toutes les directives nationales dans l'union Européenne. En Europe **2001**, l'annexe 15 du guide GMP intitulée « Qualification et Validation » (Commission Européenne 2001) et la « Note for Guidance on Processus Validation » (EMA, 2001). En **2010**, révision de la directive EMA 2001

### II.1. Définition

Selon la norme ICH (the International Conférence on Harmonisation), la validation d'une méthode est définie comme étant l'ensemble des opérations nécessaires pour prouver que le protocole est suffisamment exacte et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis et ceci pour un usage déterminé [20].

## II.2. Objectif

L'objectif de la validation est d'apporter la preuve documentée que le procédé mis en œuvre dans des conditions opératoires définies, est capable de conduire de manière efficace et reproductible à un produit conforme aux spécifications préétablies. La démarche de validation d'un process va permettre de démontrer que :

Le protocole de fabrication, établi et approuvé pour fabriquer un produit donné est maîtrisé. Il permet d'obtenir un produit ayant les caractéristiques et la qualité requise.

La reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité est réalisable et assurée. Chaque étape de validation sera documentée et soumise pour approbation.

## II.3. Les pré-requis à la validation

Avant qu'un procédé ne puisse être validé, le matériel de fabrication et le matériel de contrôle doivent être qualifiés. D'autres aspects de la fabrication doivent être validés, notamment la fourniture des services critiques (eau, air, alimentation électrique, etc.) et les opérations auxiliaires, comme le nettoyage du matériel et la désinfection des locaux.

Le succès de la validation repose également sur le personnel conduisant la validation qui doit être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter leur tâche.

Une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation complète du procédé.

## II.4 INTERET DE LA VALIDATION

L'industrie pharmaceutique est un secteur spécifique; sa spécificité est due à son rôle très délicat qui est de produire et de mettre sur le marché des produits qui ont un impact direct sur la santé de la population, c'est pour cela, que ce secteur est très réglementé et contrôlé.

Les autorités réglementaires exigent que le médicament soit testé afin de prouver qu'il répond aux critères de qualité, sécurité et efficacité avant sa mise sur le marché,

c'est pour cela que les fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de fabrication. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, qui, lorsqu'elle est bien conduite, présente de nombreux avantages pour le fabricant, notamment :

- Une meilleure compréhension du procédé
- Réduction des risques de pertes financières dues aux défauts
- Réduire le risque de non conformité à la réglementation

- Fournit l'assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinis
- Augmentation de la productivité

La validation de procédé de production pharmaceutique doit fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité requise. La validation de procédé est considérée comme un moyen de gestion stratégique de la qualité et d'amélioration des performances ; elle a des avantages reconnus (pour les patients aussi bien que les fabricants) et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients.

## II.5. Application de la validation : validation des comprimés de PARALGAN

### II.5.1. Choix de la méthode de dosage

Au niveau de l'unité SAIDAL-Annaba. La validation des comprimés du médicament PARALGAN se fait par deux méthodes analytiques :

- **Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)**
- **Spectrophotométrie (UV/visible)**

Le choix d'une méthode de dosage est généralement basé sur les propriétés physico-chimiques de la substance à analyser ainsi que sur sa concentration.

Il est à noter cependant, que la méthode ne sera fiable, ni utilisable qu'après une étude de validation.

Au cours de mon stage effectué à l'unité SAIDAL-Annaba la validation a été effectuée par un dosage spectrophotométrique.



Figure II.13 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer



Le choix de la méthode spectrophotométrique par rapport à la technique de dosage par HPLC est soutenu par les arguments suivants:

- Manipulation plus facile.
- Temps plus court.
- Fiabilité.
- Economie.

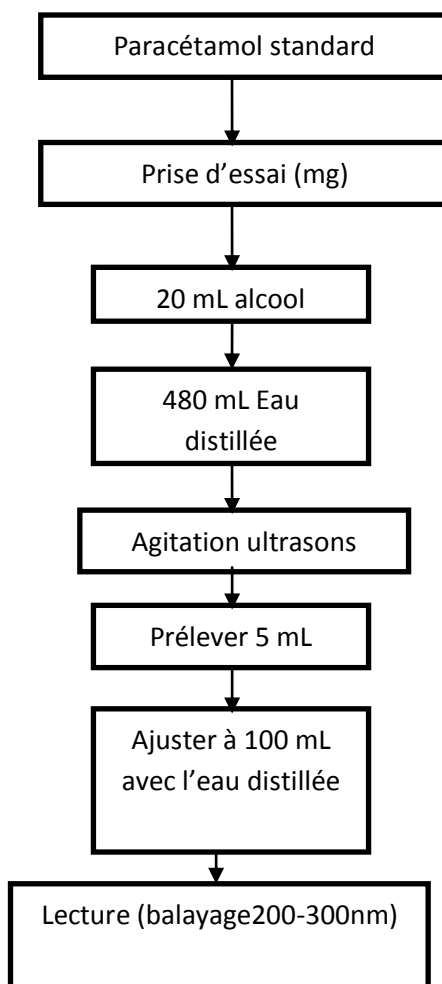
La spectrophotométrie UV visible est une méthode très largement utilisée notamment en industrie pharmaceutique dans le contrôle qualité de médicaments. La validation de ces méthodes analytiques a pris une grande importance dans la mesure où elle permet de fournir des résultats fiables.

### II.5.2. Choix de la longueur d'onde

#### Objectif

Détermination de la longueur d'onde spécifique du paracétamol. La détermination de la longueur d'onde a été effectuée par un balayage spectrophotométrique des solutions de paracétamol à différentes concentrations dans un intervalle de 200 à 300 nm.

Le schéma ci-dessous récapitule l'ensemble des opérations effectuées dans cette étape :



**Figure II.14: Protocole expérimental permettant l'optimisation de la longueur d'onde****Résultats**

Les résultats du balayage spectral des différentes solutions de paracétamol sont présentés sur le tableau

**Tableau II.3: L'absorbance optimal par un balayage de différentes longueurs d'onde en fonction de la concentration pour chaque échantillon.**

Lecture : par balayage	Concentration massique			
Longueur d'onde ( $\lambda$ )	0.008242 mg/ml	0.0094m g/ml	0.010597 mg/ml	0.011775mg /ml
242	0,5462	0,5961	0,6789	0,7387
243	0,5482	0,5970	0,6786	0,7405
244	0,5696	0,6183	0,7007	0,7611
245	0,5371	0,5862	0,6670	0,7272

Les résultats du balayage spectral ont montrés une absorbance maximale à la longueur d'onde  $\lambda = 244$  nm, cette dernière correspond donc à la longueur d'onde spécifique du paracétamol.

**II.5.3. Choix du milieu**

Le Paracétamol, grâce à ses propriétés physique, est très soluble dans l'éthanol et peu soluble dans l'eau [19]. Cependant l'alcool absorbe la lumière UV. Afin d'éviter ce problème nous avons mis aux point différents milieux en variant les pourcentages d'eau et d'alcool.

- Milieu 01 : alcool et l'eau V/V : 4/96.

- Milieu 02 : alcool et l'eau V/V : 2/98.
- Milieu 03 : eau pure (100%)

Le protocole est présenté sur la figure II.3 :

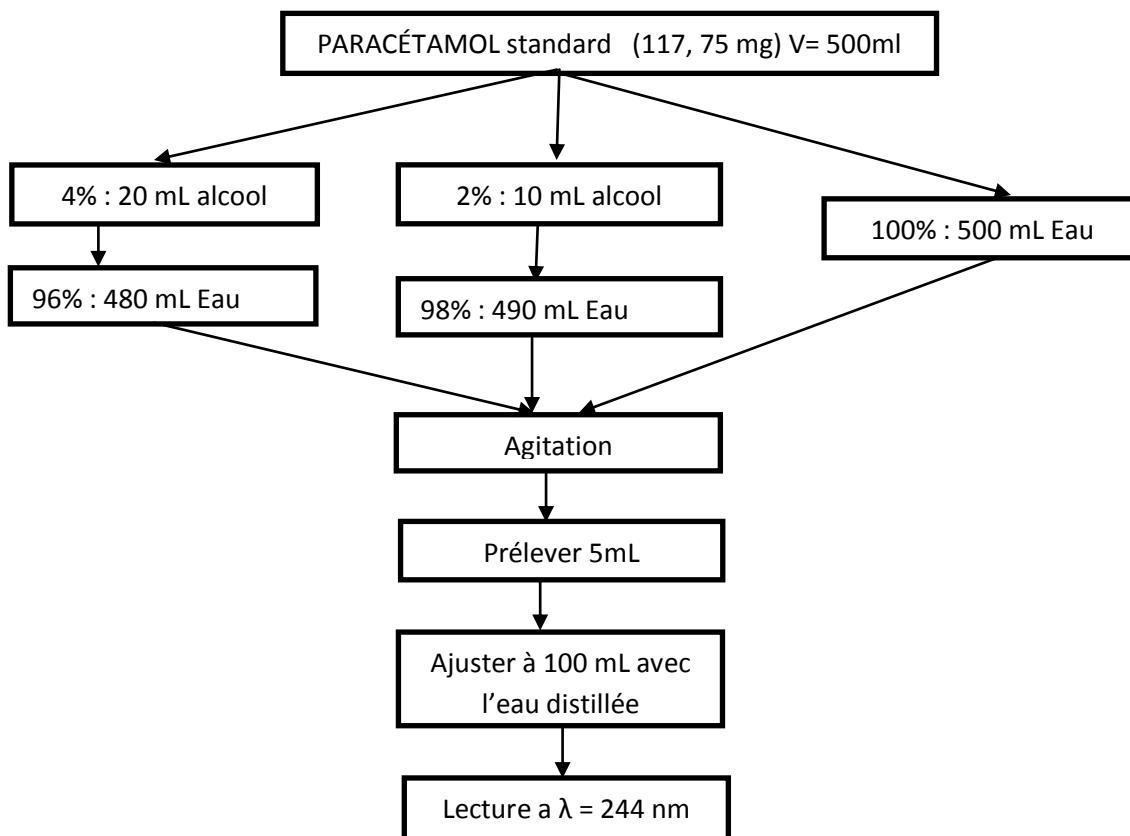


Figure II.15: Protocole expérimental permettant le choix du milieu.

➤ Résultats

Suite à une lecture par le spectrophotomètre a une longueur d'onde  $\lambda = 244\text{nm}$

Tableau II.4 : L'absorbance optimal en fonction de différents milieux.

n° d'essai	Milieux Alcool/eau	Absorbances $\lambda=244\text{nm}$
1	V/V : 4/96	0,7394
2	V/V : 2/98	0,7154

3	Eau 100%	0,6781
---	----------	--------

L'absorbance la plus élevée est celle du paracétamol dans le milieu 1(4/96), ceci s'explique par la dissolution totale de ce dernier, engendrant une absorbance maximale.

#### II.5.4 Critères de validation

La validation d'une méthode doit répondre à un ensemble de critères tels que :

- Spécificité / Sélectivité
- Intervalle de dosage
- Fonction de réponse
- Justesse
- Exactitude
- Linéarité

##### II.5.4.1. La Spécificité

L'étude de la spécificité consiste à démontrer l'absence d'interférences entre les excipients et le principe actif lors de l'absorption.

Elle est réalisée sur le placebo, le standard et la forme pharmaceutique reconstituée suivant le même protocole.

**Blanc:** Eau distillée+ méthanol.

**Placebo:** masse pesée environ 22,29 mg. Contenant tous les excipients entrant dans la composition du produit à étudier en l'occurrence le PARALGAN® 500mg à l'exception du principe actif, c'est-à-dire :

- Talc : 2,80 mg
- Stéarate de Mg : 1,40mg
- PVP K30 : 6,36mg
- CMAS : 8,44mg
- AMIDAN DE MAIS : 3,29mg

**Solution standard:** masse pesée exactement 117,75 mg de paracétamol.

**Forme pharmaceutique reconstituée :** masse pesée exactement 117,75 mg de paracétamol et 22,29 mg de placebo.

- Effectuer le contrôle des solutions préparées selon le mode opératoire ci-dessus dans les mêmes conditions.
- Pour chaque solution, deux préparations indépendantes sont réalisées, analysées sur deux jours successifs, à raison d'une préparation par jour.
- Pour chaque préparation deux lectures successives sont effectuées.

On procède à l'identification par la méthode spectrophotométrie UV-Visible des trois solutions préparées.

➤ **Critère d'acceptation**

La méthode est dite spécifique si le signal mesuré ne provient que du standard.

➤ **Les Résultats**

**JOUR 01 : le 12/04/2018**

**Tableau II.5: résultats de test de spécificité au premier jour.**

Essais	Absorbance	S. Forme Reconstituée	S. Standard	S. Placebo
01	DO	0.7442	0.7415	-0.0277
02	DO	0.7339	0.7302	-0.0192

**JOUR 02 : le 13/04/2018**

**Tableau II.6: résultats de test de spécificité au deuxième jour.**

Essais	Absorbance	S. Forme Reconstituée	S. Standard	S. Placebo
01	DO	0.7275	0.7218	-0.0169
02	DO	0.7346	0.7355	-0.0080

### ➤ Interprétation

Aucune absorbance significative a apparue à la longueur d'onde  $\lambda=244$  nm pour les solutions placebo qui contiennent les excipients seules ce qui explique que ces derniers n'interfèrent pas avec le principe actif PARACETAMOL au cours du dosage.

#### II.6.4.2. Intervalle de dosage

L'intervalle de dosage varie selon l'usage pour lequel la procédure analytique est prévue.

La fonction de réponse d'une procédure analytique se traduit à l'intérieur de l'intervalle de dosage.

L'intervalle de Dosage de PA (Paracétamol) dans un produit fini PARALGAN® à 500 mg se fait selon La gamme de linéarité suivante : 70%, 90%, 100%, 110% et 130% en analyte à doser.

- Calcul de prise d'essai du standard par la méthode suivante :
 

100%	→	117,75mg	$X = 70 * 117,75 / 100$
70%	→	X	

### ➤ Résultats

Tableau II.7: la quantité adéquate de paracétamol avec la gamme de linéarité

Pourcentage	Prise d'essai standard (mg)
70 %	82.418
90 %	105.966
100 %	117.75
110 %	129.514
130 %	153.062

#### II.5.4.3. Fonction de réponse

Pour déterminer la fonction de réponse Deux plans d'expérience sont nécessaires :

- **Plan d'Étalonnage « PE »** : ce plan est préparé à partir de l'analyte à doser, il sert à calculer la fonction de réponse d'une procédure d'analyse.

Ce plan porte sur la préparation de trente solutions. Pour chaque solution cinq niveaux de concentrations avec une répétition de deux lectures pour chaque préparation, le tous répétés sur une série de trois jours successifs (5×2×3).

- **Plan de Validation « PV »** : ce plan est préparé à partir d'une forme reconstituée, servant à calculer les caractéristiques de la validation. 45 solutions seront préparées : 05 niveaux de concentrations avec 03 répétitions de lecture, sur 03 jours successifs (5×3×3).

Les essais de validation de la même série doivent être effectués le même jour que ceux de l'étalonnage.

La gamme de linéarité est : 70%, 90%, 100%, 110% et 130% en analyte (PA ou des conservateurs dans un PF), afin de déterminer l'intervalle de Dosage du (Paracétamol) dans le produit fini PARALGAN® à 500mg.

La Fonction de réponse est déterminée sur la base des données brutes des standards d'étalonnage et validation « SE ; SV ».

La relation entre la réponse Y (Réponse de l'instrument) et la quantité X (concentration) doit être une droite linéaire :  $Y = a + b X$

Il est nécessaire de déterminer la pente, l'ordonnée à l'origine, le coefficient de détermination et l'erreur résiduelle.

➤ **Critères d'acceptation**

Le coefficient de détermination  $R^2$  doit être supérieur à 0,99.

Ce coefficient n'est pas une indication fiable sur la qualité des résultats obtenus par la procédure d'analyse.

Tableau II.8 : Les données brutes des standards d'étalonnage « SE ».

Niveau Concentration	Les Essais	C, Théorique	signal obtenu série 01	signal obtenu série 02	signal obtenu série03
70%	1/1	0,00825	0,5117	0,518	0,5194
	2/1	0,00825	0,512	0,5192	0,5136
	Moyen	0,00825	0,51185	0,5186	0,5165
90%	1/2	0,01056	0,6377	0,6746	0,6633
	2/2	0,01056	0,6491	0,6766	0,6665
	Moyen	0,01056	0,6434	0,6756	0,6649
100%	1/3	0,011774	0,6994	0,7231	0,7227
	2/3	0,011774	0,6961	0,7224	0,7224
	Moyen	0,011774	0,69775	0,72275	0,72255
110%	1/4	0,0129514	0,8012	0,8143	0,8262
	2/4	0,0129514	0,8048	0,8235	0,8204
	Moyen	0,0129514	0,803	0,8189	0,8233
130%	1/5	0,0153062	0,9145	0,9261	0,9219
	2/5	0,0153062	0,919	0,9266	0,9252
	Moyen	0,0153062	0,91675	0,92635	0,92355

➤ Résultats

Les résultats de l'étude de la fonction de réponse sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau II.9 : Résultats de fonction de réponse pour le standard d'étalonnage « SE »

Modèle mathématique	Série N01	Pente (b)	L'ordre à l'origine (a)	Coefficient de corrélation (R)	Coefficient de détermination (R <sup>2</sup> )



Y= a + b x	N <sup>0</sup> 1	58,334386259	0,028063994	0,994744789	0,992406799
	N <sup>0</sup> 2	57,98274458	0,050101144	0,997554865	0,991211455
	N <sup>0</sup> 3	58,54522547	0,041255587	0,994574447	0,990441581

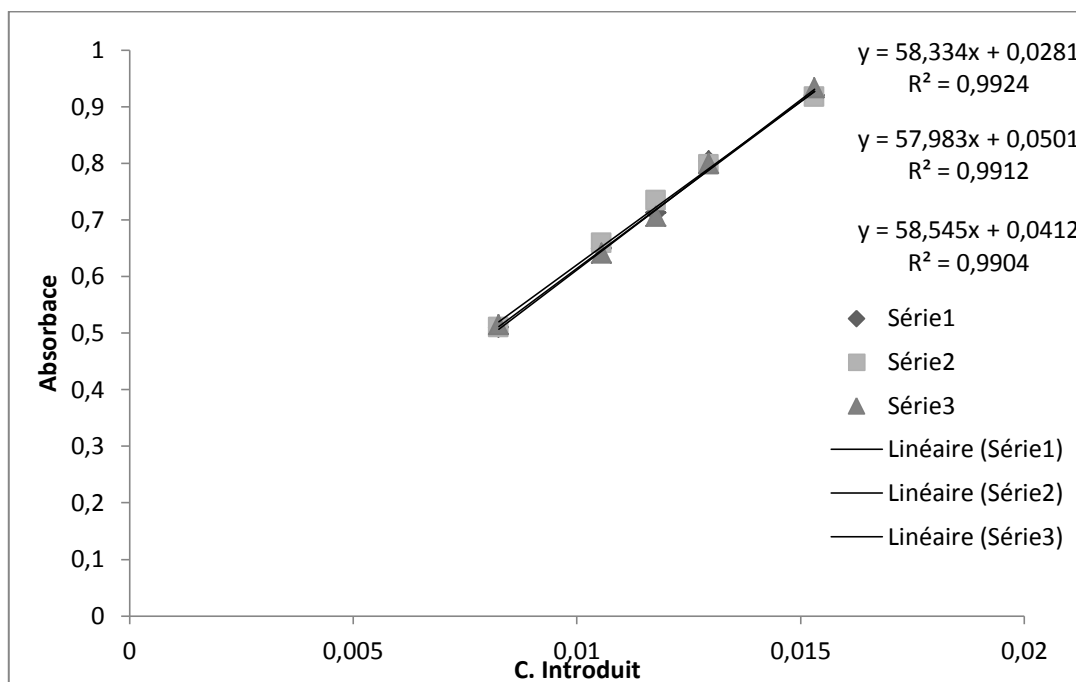
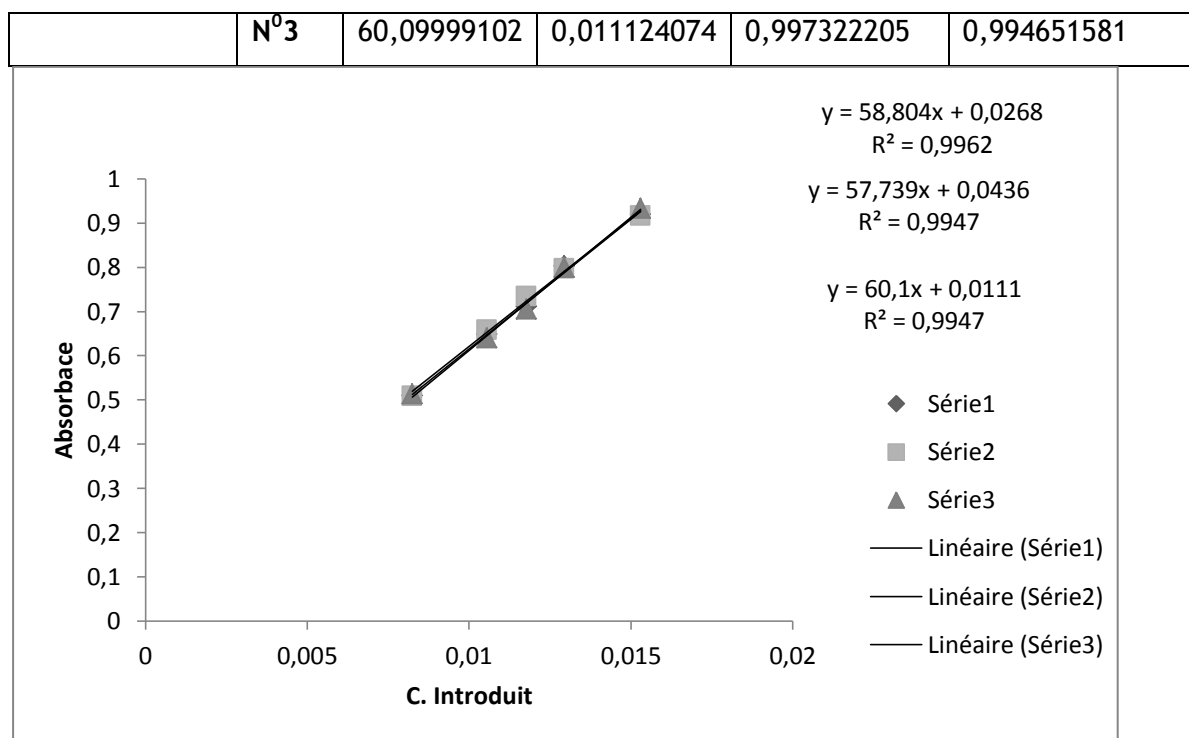


Figure II.16 : la fonction de réponse pour le standard d'étalonnage

Les résultats présentés sur la figure II-4 montrent que Le coefficient de détermination R<sup>2</sup>est supérieur à 0,99 pour les 03 séries.

Tableau II.10 : résultats de fonction de réponse pour le standard de validation « SV »

Modèle mathématique	Série N01	Pente (b)	L'ordre à l'origine (a)	Coefficient de corrélation (R)	Coefficient de détermination (R <sup>2</sup> )
Y= a + b x	N <sup>0</sup> 1	58,80386259	0,026763994	0,998101597	0,996206799
	N <sup>0</sup> 2	57,73892836	0,043589815	0,997326108	0,994659365



**Figure II.17** : la fonction de réponse pour le standard de validation

Les résultats présentés sur la figure II-5 montrent que Le coefficient de détermination  $R^2$  est supérieur à 0,99 pour les 03 séries.

#### II.5.4.4. Estimation de la justesse

L'estimation de la justesse s'effectue avec les concentrations calculées provenant des « SV et SE ». Elle est réalisée à chaque des niveaux de concentration.

**Estimation de la justesse** : La justesse (ou le biais) est estimé en calculant la différence entre la moyenne arithmétique des concentrations introduites et la moyenne des concentrations calculées comme suit :

$$\text{Biais}_j (\%) = \frac{\bar{x}_{j,c} - \bar{x}_j}{\bar{x}_j} \times 100$$

$\bar{x}_{j,c}$  : est la moyenne arithmétique des concentrations calculées du niveau de concentration  $j$ .

$\bar{x}_j$  : la moyenne des concentrations introduites du niveau de concentration  $j$ .

$j$  :  $\in [l, m]$  l'indice de concentration.

- **Prédiction inverse** : la prédiction inverse se fait sur la base des réponses des standards de validation et à partir du signal obtenues par les « SE », on détermine les concentrations calculées

**Tableau II.11 : Prédiction inverse**

Niveaux Concentration	Série N°01		Série N°02		Série N°03	
	C, introduite (mg/ml)	C, Calculée (mg/ml)	C, introduite (mg/ml)	C, Calculée (mg/ml)	C, introduite (mg/ml)	C, Calculée (mg/ml)
70%	0,00825	0,008270197	0,00825	0,008273932	0,00825	0,008330645
	0,00825	0,008310889	0,00825	0,008492358	0,00825	0,008320885
	0,00825	0,008275059	0,00825	0,008447088	0,00825	0,008213425
90%	0,01056	0,010525645	0,01056	0,010804689	0,01056	0,011062461
	0,01056	0,010459212	0,01056	0,010908771	0,01056	0,010911179
	0,01056	0,010433514	0,01056	0,01078835	0,01056	0,010928162
100%	0,011774	0,011574117	0,011774	0,011577767	0,011774	0,012106594
	0,011774	0,011512484	0,011774	0,011585648	0,011774	0,012129033
	0,011774	0,011525405	0,011774	0,011622041	0,011774	0,011953497
110%	0,0129514	0,012954627	0,0129514	0,013217724	0,0129514	0,013105811
	0,0129514	0,012949787	0,0129514	0,01326235	0,0129514	0,0134151812
	0,0129514	0,012924039	0,0129514	0,013418398	0,0129514	0,013502454
130%	0,0153062	0,015345537	0,0153062	0,015480837	0,0153062	0,015216406
	0,0153062	0,015257104	0,0153062	0,015543629	0,0153062	0,015047947
	0,0153062	0,015159852	0,0153062	0,015396784	0,0153062	0,015190244

- **Critère d'acceptation** :  $|\text{Biais\%}| \leq \lambda$  :  $\lambda$  est 5% pour les spécialités pharmaceutiques.

**Tableau II.12 : Résultats de Biais suivant des différents niveaux de concentrations**

NIVEAUX DE CONCENTRATION	BIAIS (%)
70%	0,921854094
90%	1,874981662
100%	-0,358052839
110%	0.018769077
130%	-0,085267554

A partir des valeurs de BIAIS calculés, on peut dire que la méthode de validation de PARALGAN est juste.

#### II.5.4.5. Estimation de l'exactitude

L'exactitude est estimée par la détermination de taux de recouvrement qui est déterminé à partir les valeurs de BIAIS comme suit :

$$\text{TAUX DE RECOUVREMENT (\%)} = \text{BIAIS} + 100$$

L'erreur totale d'une procédure analytique évalue son aptitude à produire des résultats exacts. Elle est estimée pour chaque niveau j de concentration.

##### ➤ Critère d'acceptation

La méthode de dosage de paracétamol dans le produit fini PARALGAN sera dite exacte si le taux de recouvrement moyen calculé est compris entre **98 %** et **102%**.

**Tableau II.13 : les résultats de taux de recouvrement pour chaque niveau de concentration**

NIVEAUX DE CONCENTRATION	BIAIS (%)	TAUX DE RECOUVREMENT(%)
70%	0,921854094	100,921854
90%	1,874981662	101,874982
100%	-0,358052839	99,6419472
110%	0.018769077	100.018769
130%	-0,085267554	99,9147325
Taux de recouvrement moyen		<b>100,477221</b>
Critères d'acceptation		Entre <b>98 %</b> et <b>102%</b> .

En se référant au **tableau II.14**, on note que le taux de recouvrement moyen (100,48%) calculé se situe entre **98,0 %** et **102,0 %**. Par conséquent, la méthode de dosage de paracétamol dans le produit fini PARALGAN est exacte.

#### II.5.4.6.Linéarité

Pour déterminer la linéarité, on trace le graphe: Concentration calculée en fonction de la concentration introduite

Il est nécessaire de déterminer la pente, l'ordonnée à l'origine et le coefficient de détermination. les calculs des concentrations ont été présentés précédemment dans le paragraphe Fonction de Réponse.

- **Critère d'acceptation** Le coefficient de détermination  $R^2$  doit être supérieur à 0,99.
- **Résultats**

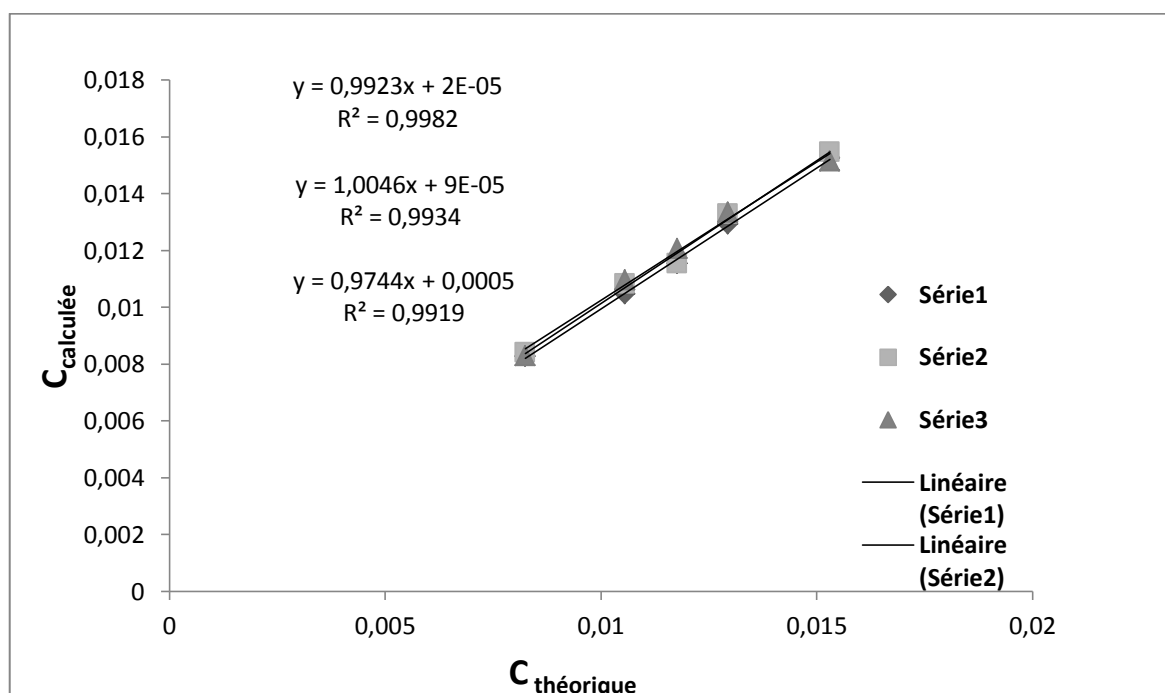
**Tableau II.14 : Les concentrations calculées à partir du différent niveau de concentrations introduites**

Niveaux Concentration	C, Théorique	C, Calculée S1	C, Calculée S2	C, Calculée S3
70%	0,00825	0,008270197	0,008273932	0,008330645
	0,00825	0,008310889	0,008492358	0,008320885
	0,00825	0,008275059	0,008447088	0,008213425
90%	0,01056	0,010525645	0,010804689	0,011062461
	0,01056	0,010459212	0,010908771	0,010911179
	0,01056	0,010433514	0,01078835	0,010928162
100%	0,011774	0,011574117	0,011577767	0,012106594
	0,011774	0,011512484	0,011585648	0,012129033
	0,011774	0,011525405	0,011622041	0,011953497
110%	0,0129514	0,012954627	0,013217724	0,013105811
	0,0129514	0,012949787	0,01326235	0,013415812
	0,0129514	0,012924039	0,013418398	0,013502454
130%	0,0153062	0,015345537	0,015480837	0,015216406
	0,0153062	0,015257104	0,015543629	0,015047947
	0,0153062	0,015159852	0,015396784	0,015190244

Les résultats de l'étude de la linéarité sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau II.15** : résultats de test de linéarité

Modèle mathématique	Série N°1	Pente (b)	L'ordre à l'origine (a)	Coefficient de corrélation (R)	Coefficient de détermination (R <sup>2</sup> )
Y=a+ b X	N°1	0,992264447	2,12122E-05	0,999084883	0,998170604
	N°2	1,00465268	9,82834E-05	0,996705144	0,993421144
	N°3	0,97437832	0,000495508	0,994944715	0,991914985



**Figure II.18:** Linéarité de PARACETAMOL dans le PARALGAN

Les résultats présentés sur la figure II.6 montrent que Le coefficient de détermination R<sup>2</sup> supérieur à 0,99 pour les 03 séries.

A l'aide de l'outil de décision à la fois pratique et visuel, on choisi la fonction de réponse la plus appropriée et la plus simple, en fonction de cette dernière en utilisant les valeurs prédites des standards d'étalonnage et de validation on a documenté la justesse et l'exactitude de la procédure analytique. On a également validée l'intervalle de dosage .et

On a aussi obtenu une estimation de l'exactitude globale de la procédure de dosage par la vérification de la linéarité de la relation de la concentration estimée versus la concentration introduite.

Suite aux résultats obtenus on peut conclure que la méthode est valide pour le dosage du principe actif (paracétamol) dans le produit fini PARALGAN® dans l'intervalle de mesure allant de 0,00825 mg/mL à 0,0153062 mg/mL.

## II.6. Application au produit fini

Dosage du principe actif PARACETAMOL dans le produit fini PARALGAN®500mg par spectrophotométrie UV

➤ **Produit Fini** : PARALGAN®500mg Lot 8871

- **date fabrication** : Mars. /2018
- **date de péremption** : Mars. /2020

➤ **Lecture**

Lire les densités optiques (DO) de deux solution préparée (standard ; essai) au spectrophotomètre UV à une longueur d'onde 244 nm, en utilisant la solution blanc.

➤ **Calcul**

$$T(\text{mg/cps}) = \frac{DO_e}{DO_{std}} \times \frac{P_{std}}{P_e} \times \text{dillutions} \times PM$$

**DO e** : Densité optique de l'essai.

**DO s**: Densité optique de standard.

**PE s** : prise d'essai du standard exprimée en mg.

**PE e** : prise d'essai de l'essai exprimée en mg.

**PM** : poids moyen de théorique = 594.48 mg/cps.

➤ **Critères d'acceptation** : [475 à 525] mg/comprimé.

Tableau II.16 : les résultats des densités optiques pour l'essai et standard

Absorbance	Essais (mg)	Standards (mg)
DO	0.7381	0.7368
DO	0.7471	0.7409
DO	0.7352	0.7594
moyen	0.740133333	0.7457

➤ Lecture

Tableau II.17 : la teneur en PARACETAMOL pour le PARALGAN

DO. Standard	DO. Essai	P.ESSAI (mg)	P.STANDAR (mg)	PM (mg/cps)	DOSAGE (mg/cps)
0,7457	0,740133	140	117,8	594,54	496,528246
0,7457	0,740133	140	117,8	594,48	496,478137
0,7457	0,740133	140	117,8	594,00	496,077266

Les résultats de la méthode de dosage du principe actif **PARACETAMOL** dans le produit fini **PARALGAN®500 mg** par spectrophotométrie UV est satisfaisante car les valeurs sont dans les limites : [475 à 525] mg/comprimé.



**III.ETUDE COMPARATIVE ENTRE PARALGAN<sup>®</sup>  
MEDICAMENT GENERIQUE ET DOLIPRANE<sup>®</sup>  
MEDICAMENT BREVETE**

### III.ETUDE COMPARATIVE ENTRE PARALGAN® ET DOLIPRANE®

L'Algérie est au cours de développer son industrie pharmaceutique locale, afin de réduire la facture des importations et devenir ainsi une plate-forme de production de génériques.

Néanmoins, nos produits pharmaceutiques trouvent des difficultés pour s'imposer dans le marché national, et reste le médicament importé est le plus préférable que locale en choix de qualité d'après les avis des citoyens algériens.

Bien que La surveillance exigé pour les médicaments princeps et génériques est la même, La fabrication et le contrôle avant commercialisation sont soumis aux mêmes normes.

Les autorités de santé sont chargées d'analyser les effets indésirables des médicaments, les médicaments génériques ne sont pas plus à risque que le princeps, des accidents de qualité sont parfois observés concernent aussi bien les princeps que les génériques.

De ce fait, on va faire une comparaison en matière de qualité entre PARALGAN®, le médicament fabriqué localement par l'unité de SAIDAL Annaba, et le médicament original fabriqué par le laboratoire français SANOFI pour :

- ❖ Assuré la conformité des médicaments produits en Algérie avec celle en France.
- ❖ Démontrer que le produit pharmaceutique local est de qualité.
- ❖ Promotion de la production locale.
- ❖ Encourager la réduction de la facture de l'importation des médicaments et maîtrise des dépenses des médicaments.

#### III.1. Cadre de travail

Notre étude analytique est réalisée au sein des laboratoires de l'unité SAIDAL-ANNABA dans laboratoire de contrôle physicochimique.

Cette étude physicochimique a été réalisée sur le générique et le princeps selon le protocole de contrôle de laboratoire « LCQ » SAIDAL.

#### III.2. Echantillon (médicaments)

Notre échantillon est constitué de deux médicaments équivalents, PARALGAN® et DOLIPRANE®.

Tableau II.17: Informations essentielles sur les produits PARALGAN® et DOLIPRANE®

NOM DU MEDICAMENT	PARALGAN®	DOLIPRANE®
DCI	Paracétamol (500 mg)	Paracétamol (500 mg)
LES EXCIPIENTS	Carboxyméthyl Amidon Sodique Stéarate de Magnésium Talc PVP K30 Amidons de Mais	Carboxyméthyl Amidon Sodique Stéarate de Magnésium Talc Lactose Amidon de Blé Amidon Prégélatinisé
FORME PHARMACEUTIQUE	Comprimé	Comprimé
NOM DU LABORATOIRE FABRICANT	SAIDAL (Algérie)	SANOFI(France)
NUMERO DE LOT	8931	DL010E
nbrcps/boite	20	16
DATE DE FABRICATION	MARS/2018	Novembre/2017
DATE DE PEREMPTION	MARS/2021	Novembre/2020
PRIX(DA)	50	60

### III.3.Étude comparative

- h) Aspect
- Principe

L'observation à l'œil nu des Comprimés permet de révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture) qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation [46].



**Figure II.19 : Les comprimés de PARALGAN®**

Cette analyse a été faite à l'aide d'un contrôle organoleptique qui est essentiel dans le protocole de la caractérisation d'une substance du produit. En effet, si la substance présente des spécifications d'aspect, de gout ou d'odeur non conformes conduirai à la conclusion que le produit présente des impuretés ou peut être le produit ne constitue pas la substance recherchée [47]. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau II.20. Analyse organoleptique des deux produits finis PARALGAN® mg/mL et DOLIPRANE® mg/mL.**

Substance / Aspect	Norme	PARALGAN®	DOLIPRANE®
<b>Forme et apparence</b>	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage
<b>Gout</b>	Légèrement Amer	Légèrement Amer	Légèrement Amer
<b>Couleur</b>	Blanche	Blanche	Blanche
<b>Odeur</b>	/	/	/

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

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

**i) Poids moyen**

➤ **Principe**

Le poids moyen de 10 comprimés doit rester entre les limites fixées pour ces échantillons dont la norme est 564-624 mg.

La vérification de poids moyen se fait sur un échantillon de 10 comprimés prélevés au hasard. Le poids de chaque comprimé doit se trouver dans l'intervalle 564-624 mg.

S'il y a des comprimés dont le poids est inférieur à 564 mg, il faut alors régler la machine de compression.

Une variation progressive de la masse moyenne peut être due à une évolution dans l'alimentation de la chambre de compression [46,48].

➤ **Appareillage**



Figure II.20 : Image d'une balance analytique METTLER-TOLEDO®XS 194 avec une imprimante annexe METTLER TOLEDO® utilisé dans laboratoire SAIDAL.

➤ **Description de l'appareil**

La balance analytique METTLER-TOLEDO® XP 105 Delta Range comprenant une imprimante annexe METTLER TOLEDO® RS-P42 permet une précision de pesage et enregistrement facile des données [49].

L'essai consiste à peser 10 comprimés pour chaque produit et vérifie par la suite le poids moyen [47].

➤ **Méthode de calcul**

Le poids moyen = poids totale / nombre de comprimés [47,48].

Cette masse doit rester entre les limites [564-624] mg [47]. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau II.21 : résultats de pesés effectués sur 10 comprimés des deux produits fini PARALGAN et DOLIPRANE**

	Comprimé du PARALGAN	Comprimés du PARALGAN	La norme
Poids moyen (mg)	585.94	583.96	[564-624] mg/cps
Résultat	Conforme	Conforme	

D'après les résultats présentés sur ce tableau, on peut conclure que le poids moyen (comprimés) pour les deux produits générique et princeps est dans les normes [564-624mg/comprimés] ; et donc les deux comprimés sont conformes.

**j) Uniformité de masse**

➤ **Principe [50, 51] [52]**

Le test d'uniformité de masse appliqué aux Comprimés d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de Comprimés prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des Comprimés de l'échantillon prélevé.

Il doit assurer que La répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en Principe Actif pour l'ensemble des Comprimés d'un même lot.

➤ **Mode opératoire**

La masse des comprimés doit être uniforme et conforme à la norme exigée par la pharmacopée européenne.

Pour ce faire, on va peser individuellement 20 unités prélevées au hasard, et déterminer la masse de chaque comprimé pour les deux produits.

Avant de commencer la pesée il doit être assuré que la balance est raccordée au réseau d'alimentation pendant 20 minutes au minimum. Durant la pesée et l'impression [47, 48,53].

➤ **Critères d'acceptation**

La norme préconise pour le PARALGAN et DOLIPRANE est que le poids doit rester dans les limites [564-624] mg pour chaque comprimé [47,53].

➤ **Résultat**

➤ Les tableaux ci-dessous, montrent les résultats obtenus sur la pesée de 20 comprimés pour chaque produit (PARALGAN et DOLIPRANE) :

**Tableaux II.22:** les résultats de pesage de deux produits PARALGAN et DOLIPRANE

comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Poids(g) PARALGAN	586.9	586.2	576.5	590.2	573. 5	586.5	590.2	579.1	592.3	593.9
Poids(g) DOLIPRANE	575.7	593.9	586.4	583.4	598. 6	591.0	578.2	585.0	586.3	587.1

comprimés	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Poids(g) PARALGAN	593. 4	586.8	585.3	593.9	591. 7	586.8	578.0	599.9	600.1	598.8
Poids(g) DOLIPRANE	591. 4	586.3	580.4	583.7	588. 2	594.3	581.5	585.7	597.9	592.4

D'après ce test on peut dire qu'on a une uniformité de masse pour les deux échantillons car la masse des comprimés compris dans les limites [564-624] mg.

**k) Friabilité**

➤ **Principe [51, 52,53]**

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

Les comprimés doit être suffisamment résistant pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations ultérieur.

### ➤ Appareillage

Friabilimètre marque : ERWEKA TA 40.



Figure II.21 : Images d'un friabilimètre utilisé dans laboratoire SAIDAL

### ➤ Description de l'appareil

C'est un tambour rotatif constitué d'un polymère synthétique, transparent, d'un diamètre intérieur de 286 mm environ et d'une hauteur de 39 mm environ, à surface intérieures polies, ne produisant pas d'électricité statique.

L'une des faces du tambour est amovible. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, selon une trajectoire curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement, dont la vitesse de rotation est de 25 tr/min environ. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent d'une hauteur de 130 mm environ sur la paroi ou les uns sur les autres [50,54].

L'essai consiste à Prélever un échantillon des comprimés correspondant d'aussi près que possible à un poids de 6.5 g et on note le poids (P1), les comprimés sont mis dans un friabilimètre. Il est mis en marche et il effectue des mouvements de rotations ce qui entraîne un frottement entre les comprimés. Après 4 min, on enlève les comprimés et on les pèse de nouveau et on note (P2) [47,53].

### ➤ Méthode de calcul [47]

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

$$\text{Taux de Friabilité} = (P1 - P2 / P1) * 100$$

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des comprimés non enrobés prélevés.



La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1 pour cent de la masse des comprimés soumis à l'essai. Le taux de friabilité est  $\leq 1\%$  [47,53].

Les résultats de test de friabilités sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau II.23 : Résultats de test de friabilité pour les deux comprimés (PARALGAN et DOLIPRANE)**

	P1 (mg)	P2 (mg)	Friabilités	Résultats
PARALGAN	6.499	6.483	0.24%	Conforme
DOLIPRANE	6.648	6.633	0.22%	Conforme

D'après ces résultats on peut dire que le test de friabilité qu'on a fait sur les deux comprimés est conforme, et donc ces comprimés peuvent supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir (chocs mécaniques, frottements, attrition) jusqu'au moment de l'utilisation.

#### **l) Test de désagrégation des comprimés (délitement)**

##### **➤ Principe**

Le test de désagrégation appliqué aux comprimés non enrobés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies et donc à déterminer la première phase de libération du Principe Actif et les conditions de sa libération [48,50,54].

Le test de désagrégation des comprimés fait partie des essais pour contrôler la «disponibilité in vitro » du Principe Actif qu'ils contiennent [55,53].

### ➤ Appareillage



Figure II.22 : Appareil pour le délitement « ERWEKA » (déliteur)

### ➤ Description de l'appareil

Le déliteur est constitué de 6 tubes en verre de 77.5 mm de long et de 21.5 mm de diamètre intérieur. Ces tubes sont maintenus verticaux par plaques percées de 6 trous. Une tige métallique reliée à un système mécanique assure un mouvement alternatif vertical (montée et descente) de 30 déplacements par minute.

L'ensemble est plongé dans l'eau à 37°C (la température du corps humain) [48].

Pour l'essai, on place un comprimé puis un disque (pastille) dans chaque tube. On met en marche le déliteur jusqu'à désintégration complète et on note les temps de désagrégation des comprimés pour chaque essai [47,48].

### ➤ Les critères d'acceptation

A la fin du temps spécifié (15 min), on remonte le porte- tubes hors du liquide, et on examine les unités.

Si les 6 unités sont désagrégées. (Aucun résidu sur la grille) : Le produit est conforme.

S'il y a 1 ou 2 unités qui ne sont pas désagrégées : Refaire le test sur 12 unités supplémentaires.

Le test est satisfaisant si on a au moins 16/18 unités sont désagrégées [48].

➤ **Résultats****Tableau II.24 : Les résultats de test de désagrégation des comprimés**

	TEMPS DE DELITEMENT	LA NORME	RESULTAT
PARALGAN	6.00 (min)	<15 min	conforme
DOLIPRANE	5.30 (min)		

**Interprétation des résultats**

Pour ces 2 échantillons, les comprimés sont désagrégés avec un temps inférieur à 15 min. Et de cela nous concluons que les tests de désagrégation pour ces deux produits étudiés sont conformes.

**m) dosage du principe actif dans les deux produits équivalents par la méthode spectrophotométrique**➤ **principe**

La méthode de dosage de principe actif dans les produits finis est appliquée pour la quantification de ce principe actif dans les formulations pharmaceutiques et l'évaluation de la qualité des comprimés [53].

➤ **Critères d'acceptation**

La norme exigée pour le dosage de PARALGAN et DOLIPRANE est [475 à 525] mg/ comprimés [47].

➤ **Méthode de calcul [47]**

$$T (\%) = (DOe / DOs) \times (Ps / Pe) \times PM \times \text{dilutions}$$

**DOe** : Densité optique d'essai

**DOs**: Densité optique de témoin

**Ps** : prise d'essai de standard exprimé en mg

**Pe** : prise d'essai exprimé en mg

**PM** : poids moyen = 594,48

➤ **Résultats**

Les résultats de l'absorbance obtenu par le spectrophotomètre sur les échantillons (PPARALGAN et doliprane) et la solution standard sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau II.25 : les résultats des densités optiques pour les échantillons et standard**

Densité optique de standard(DOS)		Densité optique des échantillons(DOE)	
Standard 1	Standard 2	PARALGAN	DOLIPRANE
0.736	0.734	0.735	0.732

**Tableau II.26 : La densité optique moyen pour les standards**

DOS 1	0.736
DOS 2	0.734
DOS moy	0.735

On calcule la teneur en principe actif pour les deux spécialités à partir la relation précédente pour pouvoir interpréter les résultats.

**Tableau II.27 : La teneur en PARACETAMOL pour le PARALGAN**

T (mg/cp)	PM	DOe	DOs	Pe	Ps
505,33832	594,48	0,735	0,735	588,2	500
496,475697	594,48	0,735	0,735	698,7	500

**Tableau II.28: La teneur en PARACETAMOL pour le DOLIPRANE**

T (mg/cp)	PM	DOe	DOs	Pe	Ps
500,976097	594.48	0,732	0,735	590,9	500
493,131393	594.48	0,732	0,735	600,3	500

A partir de ces résultats nous concluons que la teneur en PARACETAMOL pour les deux médicaments PARALGAN et DOLIPRANE est dans les normes exigées pour ces deux comprimés qui est entre [475à525] mg/ comprimés et donc le test pour ces deux échantillon est conforme

#### n) Test de Dissolution

##### ➤ Principe [46]

Le test de dissolution est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif paracétamol à partir d'un comprimé en fonction de temps 30min dans un milieu d'une solution tampon.

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

##### ➤ Appareillage



Figure II.23 : dissolutest SOTAX AT 7 de laboratoire d'unité SAIDAL

##### ➤ Description de l'appareil

L'appareil est composé des éléments suivants : 6 récipients qui peut être couvert, en verre ou autre matériau transparent inerte ; un moteur ; chaque récipient contient un agitateur constitué d'une tige et d'un palette. Les récipients sont partiellement immergés dans un bain d'eau thermostaté de taille approprié et chauffé par un dispositif approprié. Le bain d'eau thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5$ ].

L'analyse des prélèvements a été réalisée par : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer, avec une cuve en Quartz silice de 1 cm de largeur et longueur d'onde maximum : 244 nm.

➤ **Mode opératoire**

L'essai consiste à placer six comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution et de maintenir les conditions opératoire précédant de milieu et volume et température [2,3].

➤ **Conditions opératoires [47]**

- Milieu de dissolution : solution tampon pH 5,8
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml
- Type d'agitation : 50 trs / min
- Température :  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

➤ **Méthode de calcul [47]**

$$T (\%) = (\text{DOE} / \text{DOT}) \times (\text{P}_s / \text{P}_e) \times (\text{PM} / \text{D}) \times 100\%$$

**DOe** : Densité optique d'essai

**DOs**: Densité optique de témoin

**P<sub>s</sub>** : prise d'essai du témoin exprimé en mg

**P<sub>e</sub>** : prise d'essai exprimé en mg

**PM** : poids moyen = 594,48

**D** : dose théorique 500mg

➤ **Les critères d'acceptation**

La norme exigée pour le test de dissolution est :  $T(\%) \geq 80\%$  en 30 min

Les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution dans 30 min sont conformes aux critères d'acceptation du tableau III.11.pour suivre l'essai jusqu'au 3<sup>e</sup> niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus à un niveau précédent pour les deux étapes.

Dans le tableau II.29, la valeur de Q est de 75 pour cent, sauf indication contraire. La grandeur Q est la quantité totale spécifiée de substance active passée en solution [48].

Tableau II.29 : les critères d'acceptation pour le test de dissolution des comprimés [48].

NIVEAUX	NOMBRE D'UNITES EXAMINEES	CRITERES D'ACCEPTATION
S <sub>1</sub>	6	Aucune unité n'est inférieure à Q+5 pour cent (80%).
S <sub>2</sub>	6	La moyenne des 12 unités (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) est égale ou supérieur à Q et aucune unité n'est inférieure à Q-15 pour cent (60%).
S <sub>3</sub>	12	La moyenne des 24 unités (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) est égale ou supérieur à Q, au maximum 2 unités peuvent être inférieure à Q-15 pour cent (60%), et aucune unité n'est inférieure à Q-25 pour cent (50%).

### Résultats

1) Suivi de comportement de paracétamol dans une solution maintenu à des conditions précis.

- Calcul le pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps à partir d'un échantillon des comprimés. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents (5 ; 10 ; 15 ; 20 ; 25 ; 30) à une longueur d'onde 244nm. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau II.30: le pourcentage de principe actif dissous en fonction de Temps pour le PARALGAN

Temps de prélèvement (min)	D.O standard	D.O essai	Prise essai	Prise standard	PM	D	Dissolution (%)
5	0.73235	0,17631	593.4	500	594.7	500	25,25458
10	0.73235	0,33854	593.4	500	594.7	500	45,21548
15	0.73235	0,47411	593.4	500	594.7	500	63,32154
20	0.73235	0,59465	593.4	500	594.7	500	79,42152
25	0.73235	0,69065	593.4	500	594.7	500	92,24225
30	0.73235	0,73018	593.4	500	594.7	500	97,52165

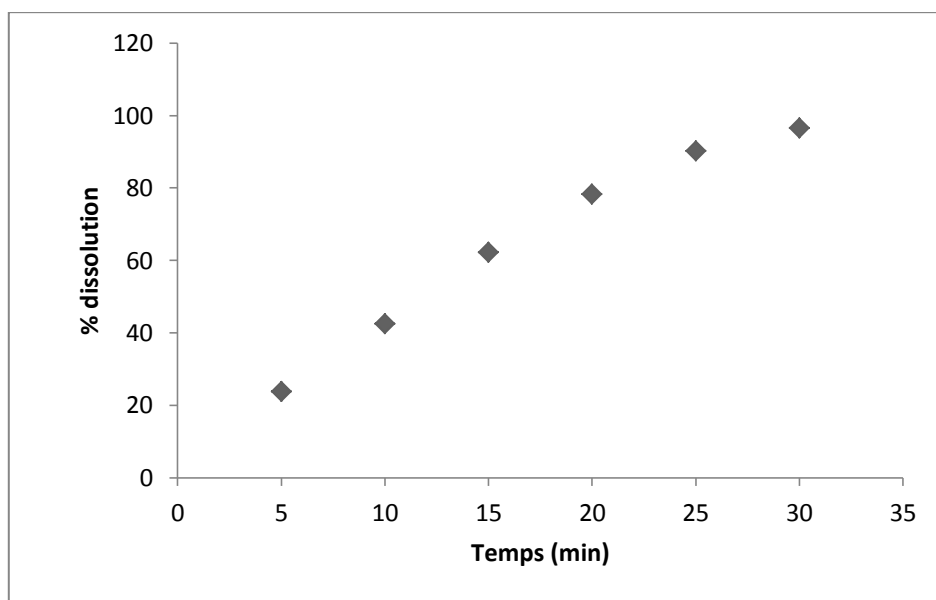


Figure.II.24 : Cinétique de dissolution pour le PARALGAN

Tableau II.31 : le pourcentage de principe actif dissous en fonction de temps pour le DOLIPRANE

TEMPS DE PRELEVEMENT (MIN)	D.O STANDARD	D.O ESSAI	PRISE ESSAI	PRISE STANDARD	PM	D	DISSOLUTION (%)
5	0,75095	0,17861	591.2	500	595.5	500	23,7845998
10	0,75095	0,31952	591.2	500	595.5	500	42,5487789
15	0,75095	0,46725	591.2	500	595.5	500	62,2214799
20	0,75095	0,58766	591.2	500	595.5	500	78,2558855
25	0,75095	0,67754	591.2	500	595.5	500	90,2254479
30	0,75095	0,72510	591.2	500	595.5	500	96,5588799



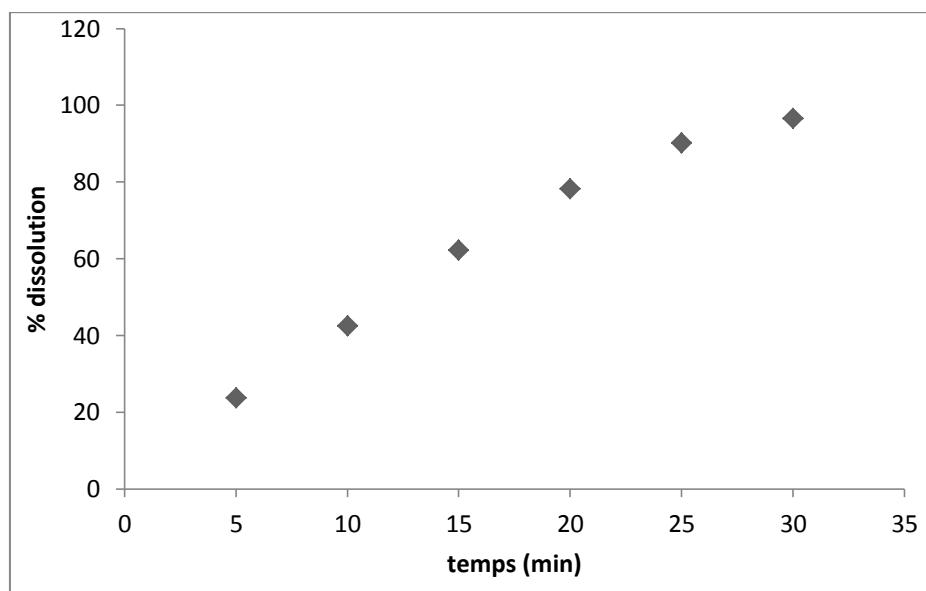


Figure.II.25 : Cinétique de dissolution pour le DOLIPRANE

La durée de libération de principe actif (paracétamol) pour les deux échantillons, est dans l'intervalle de temps prescrit (30 min). Donc, nous avons confirmé l'aptitude des deux comprimés (DOLIPRANE ; PARALGAN) à laisser passer en solution dans un milieu déterminé avec un temps spécifié, le PARACETAMOL qu'ils contiennent.

2) On détermine la quantité finale de PARACETAMOL dissoute par une méthode spectrophotométrique à une longueur d'onde maximale de 244 nm après 30 minutes.

Selon les critères d'acceptation de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> (S1) :  
Aucune unité ne doit être inférieure à Q+5 pour cent (80%).

Tableau.II.32 : les résultats de test de dissolution pour le DOLIPRANE sur le niveau 1

Dos	DOe	Pe	Ps	PM	dissolution	CA (S1)	CA (S2)	résultats
0,75145	0,6902	590,9	500	595,55	92,5718846	>80%	>60%	conforme
0,75145	0,6419	600,3	500	595,55	84,7456027	>80%	>60%	conforme
0,75145	0,5485	595,9	500	595,55	72,9493433	<80%	>60%	conforme
0,75145	0,6658	591,2	500	595,55	88,9230579	>80%	>60%	conforme
0,75145	0,6566	597,9	500	595,55	87,0343049	>80%	>60%	conforme
0,75145	0,7293	594,9	500	595,55	97,1584068	>80%	>60%	conforme
		PM = 595.55			87,2304334			

Tableau.II.33 : les différentes valeurs de standard pour le niveau 1

DOs 1	0,75268
DOs 2	0,75022
DOS moy	0,75145

D'où :

**CAS<sub>1</sub>** : critères d'acceptation pour le niveau 1

**CAS<sub>2</sub>** : critères d'acceptation pour le niveau 2

D'après les résultats qu'on a trouvés sur le premier niveau :

On observe qu'il y a une unité inférieure à 80 pour cent, donc le test sur le premier niveau n'est pas conforme.

Alors, on passe au deuxième niveau et on compare avec les critères d'acceptation de la pharmacopée européenne 8<sup>EME</sup> (S2)

$S1+S2 \geq Q = 75\%$  et aucune unité n'est inférieure à  $Q-15\% = 60\%$ .

SELON PHARMACOPEE 8<sup>EME</sup> (S2) on trouve que:  $S1+S2 \geq Q = 75\%$

Tableau.II.34 : les résultats de test de dissolution pour le DOLIPRANE sur le niveau 2

Dos	DOe	P e	P s	PM	DISSOLUTION	C.A	RESULTATS
0,75095	0,6412	596.1	500	595,55	86,0571048	>60%	conforme
0,75095	0,6614	584.5	500	595,55	87,3253477	>60%	conforme
0,75095	0,5648	591.7	500	595,55	75,1672237	>60%	conforme
0,75095	0,6571	596.3	500	595,55	87,8061702	>60%	conforme
0,75095	0,5945	600.2	500	595,55	78,8552318	>60%	conforme
0,75095	0,6878	599,9	500	595,55	91,6907257	>60%	conforme
		PM= 595,55			S1= 84,483634		

Tableau.II.35: les différentes valeurs de standard pour le niveau 2

DOS 1	0,7413
DOS 2	0,7606
stdmoy	0,75095

Tableau.II.36 : Résultats final entre s1 +s2

S1	87,23	
S2	84,48	
MOY	85,855	CONFORME

On trouve que La moyenne des 12 unités ( $S_1+S_2$ ) est supérieur à Q (85.85 >75) et aucune unité n'est inférieure à Q-15 pour cent (**60%**). Selon les critères d'acceptation de la pharmacopée européenne. Le test de dissolution pour le DOLIPRANE est conforme.

Tableau.II.37 : Les résultats de test de dissolution pour le PARALGAN sur le niveau 1

STAND	Essai	P.ESSAI	P.STANDAR	PM	dissolution	CA (S1)	RESULTAT
0,78225	0,72511	603,4	500	594,7	<b>91,3589197</b>	>60%	conforme
0,78225	0,69447	600,4	500	594,7	<b>87,9356894</b>	>60%	conforme
0,78225	0,69442	593,4	500	594,7	<b>88,996606</b>	>60%	conforme
0,78225	0,71111	582,2	500	594,7	<b>92,8574924</b>	>60%	conforme
0,78225	0,71558	600,1	500	594,7	<b>90,6539921</b>	>60%	conforme
0,78225	0,72001	594	500	594,7	<b>92,1519331</b>	>60%	conforme
		594,7			<b>90,6591055</b>		

Tableau.II.38 : les différentes valeurs de standard pour le niveau 1

DOS 1	0,77884
DOS 2	0,78566
stdmoy	0,758225

Dans le test de dissolution de PARALGAN, les résultats ont été satisfaisantes de premier niveau, car aucune unité n'est inférieure à Q+5 pour cent (**80%**). Selon les critères d'acceptation de la pharmacopée européenne le test dissolution de PARALGAN est conforme.

**CONCLUSION**

**GENERALE**

## CONCLUSION GENERALE

Le séjour que j'ai passé au sein de l'unité SAIDAL- Annaba m'a donné l'opportunité de découvrir le milieu industriel d'une part, et d'autre part de consolider mes connaissances théoriques sur Le procédé industriel de fabrication du PARALGAN notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, réacteurs chimiques, et appareillage de laboratoire.

Le PARALGAN fabriqué à partir d'un principe actif importé de Chine, passe par plusieurs étapes de mise en œuvre et subit diverses analyses physico-chimiques dont l'objectif est de satisfaire les normes internationales relatives aux médicaments.

Tout au long de mon stage, j'ai suivi le procédé de fabrication du PARALGAN ainsi que les analyses et les contrôles de ce médicament. J'ai également pris connaissance des différents appareils associés à la fabrication du PARALGAN (réacteurs et appareillages d'analyse). aussi, avec l'aide du personnel de l'unité, j'ai appris les techniques de validation des méthodes de dosage, précisément la technique appliquée au PARALGAN.

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

.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] N.Boukli-Hacene, « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien ».Université Abou-BekrBelkaid- Tlemcen.Mémoire du Magister. 2011.pp.44-54.
- [2] A. Mars, « Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique ». Édition HEURES. Paris. 2005.
- [3] Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie». 2011.
- [4] R.Denine. « Cours de pharmacie galénique ». OPU. Alger. 2008.
- [5] LEEM, « bilan économique du secteur de médicament ».La direction des affaires économiques avec l'appui de la direction de la communication. France.2017.pp12-34.
- [6] H.Gherrarba, Z.Imoudane. «Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nauseidum».Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana. Mémoire de master.2015.pp1-37.
- [7] L. Benhamadi. « L'Algérie importe 50% de sa consommation en médicaments ». Journal de L'Econews. 2016.
- [8] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>.
- [9] Z.Samira.« Processus de fabrication produit fini PARALGAN ».Rapport de stage.Université Annaba, Alger.2017. pp1-24.
- [10] M. Abdallah, « fabrication et contrôle de NEUROVIT ». Université Constantine.Mémoire de master.2014. pp1-4.
- [11] A.Ounissi, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ».Université Abou-BekrBelkaid Tlemcen. Mémoire du Master.2014. pp16-21.
- [12] M.L.Castelli, L.Braverman, « Les 1000 médicaments les plus utilisés ». 3emeédition. Paris. 1988.
- [13] Z.Orphee, « contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry ». Université de Ghinia, thèse de doctorat.2008. pp 42-54.
- [14] A.Berrached, « le rôle des visiteurs médicaux dans la promotion des produits

- Pharmaceutiques en Algérie ».Université'AbouBakrBelkaid-Tlemcen.Mémoire deMagister. 2010. pp 3-45.
- [15] C.Martinez, « Perception du médicament générique par les patients de Midi-pyrénées : les catégories socio- professionnelles ont-elles une influence ? ».université TOULOUSE III PAUL SABATIER. Thèse de doctorat.2014. pp45-65.
- [16] T.Berniere,« DELPHARM ». IUFM de Caen. Rapport de stage en entreprise. 2009.
- [17] A. Le Hir, « pharmacie galénique ». Masson. Paris. 1997.
- [18] M.Djebbar, « cours de pharmacie galénique ».Université Badji Mokhtar-Annaba.Première année master génie pharmaceutique. 2017.
- [19] S.Sghairia ;A.Slimani ;Z.Ukundimana, « suivi du procédé de fabrication, contrôle et analyse du PARALGAN-unité SAIDAL ». Mémoire de licence.2009.pp 74-77.
- [20] K. EL BOURAKADI, « Optimisation et validation d'une méthode de dosage simultané de paracétamol et la caféine dans différentes formes pharmaceutiques : Comprimé, Sachet, et Gélule, Chimie des Molécules Bio Actives ». Mémoire de master.Alger.2016. pp24-32.
- [21] Y. Driad, « Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique », Th.Pharm. Alger.2009. pp12-23.
- [22] J.Marie, Gazengel, « Le préparateur en pharmacie-pharmacologie ». TEC et DOC. Alger. (2007).
- [23] D.Stora, « Pharmacologie B.P, classes pharmacologie ».ÉditionProphyre. Paris. (2005).
- [24] J.Mesplede, C. Saluzzo, « Cent manipulations en chimie organique et inorganique ». Bréal. 1ère Ed. Paris, 2004.
- [25] C.L. Marec, « Histoire du paracétamol ». Le praticien en anesthésie-réanimation. 2005. 9. pp321-328.
- [26] Paracétamol. Pharmacopée Européenne. 5ème éd. 2004.
- [27] J.Bonnefont, J.P.Courade, A.Allaoui,A.Eschalier« Mécanismes de l'actionantinociceptive du paracétamol ». Drugs, 2003, 63 (2), pp 1-4.
- [28] B.B.Brodie, J.Axelrod, «The fate of acetanilide in man». J. Pharmacol. Exp. Ther. 1948. 94 (1).pp 29-38.



- [29] F.B. Flinn, B.B. Brodie, «The effect on the pain threshold of *N*-acetyl *p*-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide». *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1948. 94 (1). pp 76-77.
- [30] F. Ellis, « Paracétamol - a curriculum ressource ». Osborne. 1ère Ed. Londres. 2002.
- [31] A. Serrie, C. Thurel, « La douleur en pratique quotidienne : diagnostic et traitement ». Arnette. 2ème Ed. Paris. 2002.
- [32] K.D. Rainsford, « Aspirin and related drugs ». CRC Press. 1ère éd. New York. 2004
- [33] A. Ellrodt, « Urgences médicales ». Estem. 5ème Ed. Paris. 2005
- [34] H.P. Rang, M. Dale, « Pharmacology ». Churchill Livingstone. 5ème Ed. USA. 2003
- [35] H. Kupferschmidt. « Traitement de l'intoxication au paracétamol ». Centre Suisse d'Information Toxicologique. 2004.
- [36] F. Schneider, M. Hasselmann, C. Kummerlen « Le paracétamol : produit analgésique, antipyrétique sans action anti-inflammatoire ». *La revue du praticien- Médecine générale*. 1989. 54. pp 9-13.
- [37] J. Pelissier, E. Viel, « Douleur et médecine physique et de réadaptation (Volume 38 de Problèmes en médecine de rééducation) ». Elsevier Masson. Paris. 2000.
- [38] G. Geraud, N. Fabre, « Guide pratique des migraines et céphalées ». Elsevier Masson. 1ère Ed. Paris. 2001.
- [39] M.J. Arnaud, « The pharmacology of caffeine ». *Prog. Drug Res.* 1987. 31. pp 273-313.
- [40] H. Raybaud, « Fièvre de l'enfant et du nourrisson », [www.esculape.com](http://www.esculape.com)
- [41] G. Dutau, F. Rancé, S. Fejji, A. Juchet, F. Brémont, P. Nouilhan. « Intolérance aux additifs alimentaires chez l'enfant : mythe ou réalité ». *Rev FR Allergol*. 1996. 36. pp 129-42.
- [42] A.J. Cummings M.L. King, B.K. Martin « A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man ». *Br. J. Pharm. Chem.* 1967. 29. pp 150-157.
- [43] L.F. Prescott, « Paracetamol: past, present, and future ». *Am. J. Ther.* 2000. 7, pp 143-147.
- [44] S. Schück, H. Allain, « La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques ». *La Revue du Praticien*. 1997. 47. pp 555-569.

- [45] P. Skelbred, B. Album, P.Lokken, «Acetylsalicylic acid vsparacetamol Effects on post-operative cours».Europ. j. clin. Pharmacol. 1977. 12.pp 257-264.
- [46] A. Le Hir, « Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques de fabrication ». In : Abrégés de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Masson. 2001. pp 1-35.
- [47] protocole de mode opératoire pour le laboratoire SAIDAL Annaba.
- [48] Pharmacopée Européenne. 8<sup>ème</sup> édition.2014. pp 224-229.
- [49] P.Wehrlé, « Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides ». In: Pharmacie galénique mode. Formulation et technologie pharmaceutique. Maloine. 2007. p 96-105.
- [50] Pharmacopée européenne -5ème Edition ; 2004 - Version électronique (CD-ROM)
- [51] A. Le Hir, « Comprimés ». In : Abrégés de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Masson. 2001. pp 251-77.
- [52] Pharmacopée britannique -2007- Version électronique (CD-ROM)
- [53] K. J.FRANCK ,« Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline ».Thèse de doctorat N° : 79. Université MOHAMMED V Faculté de médecine et de pharmacie -RABAT. 2008.
- [54] E. Levacher, « Méthodes générales d'analyse des formes solides ». In : Phamacotechnie industrielle. 2ème édition. IMT Editions. 2006. p 423-431.
- [55] A.Le Hir, « Biodisponibilité des formes orales ». In : Abrégés de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Masson. 2001. p 290-304.