



Faculté des Sciences de l'Ingénierat

Département de Génie des Procédés

MEMOIRE

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

Option : Génie pharmaceutique

**LA MISE EN ÉVIDENCE DE LA QUALITE D'UN
MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE DE FORME SÈCHE :
ÉTUDE ANALYTIQUE ET COMPARATIVE**

Présenté par :

ARAAR Oumaima

NOURI Abir

DIRECTEUR DE MEMOIRE : GUILANE Sarah Docteur Université BM- Annaba

Devant le jury :

Président : ZERDAOUI Mestafa, Professeur, Université BM- Annaba

Membre : SAYOUD Nassim, Docteur, Université BM- Annaba

Année universitaire

2018/2019.

ملخص

تمر عملية تركيب الأدوية بعدة مراحل متتالية تتميز بالدقة وتستوجب احترام المعايير الدولية. الهدف من هذا العمل هو دراسة جودة دواء جنيس® COPARALGAN مسكن للألم ومضاد للحمى؛ مصنع محليا من طرف الشركة الوطنية صيدال وحدة عناية.

مراقبة الجودة تمر على مرحلتين: أثناء التصنيع (in process) وقبل التوزيع (produit finis) كم اتقدم هذه المذكرة مقارنة تحليلية للدواء المدروس مع دوائين من نفس التصنيف الصيدلاني :
CODOLIPRANE® وهو الدواء، الأصلي مصنع من طرف الشركة الفرنسية SANOFI ودواء آخر جنيس® COEXPANDOL مصنع محليا من طرف BIOGALENIC Algérie
التحليل الفيزيائية والكيميائية لهذه المنتجات الثلاثة التامة الصنع تبين تكافؤها وامثالها للمعايير الدولية للصناعات الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: صناعة صيدلانية؛ تركيب الأدوية؛ مقارنة تحليلية؛ أدوية مسكنة للألم؛ دواء أصلي؛ دواء جنيس®؛ COPARALGAN®؛ CODOLIPRANE®؛ COEXPANDOL®

RESUME

Ce travail est une étude comparative de trois médicaments de la même spécialité : COPARALGAN[®] (de SAIDAL -Algérie-), CODOLIPRANE[®] (de SANOFI -France-) et COEXPANDOL[®] (BIOGALENIC-Algérie), le contrôle de qualité physico-chimique de ces trois produits finis montre leurs équivalence, et leurs conformité aux normes internationales exigées par la pharmacopée européenne.

Les résultats obtenus, de ces tests, permettant de conclure que toutes les substances testées sont conformes.

Ainsi, les mêmes tests ont été effectués sur trois lots de COPARALGAN[®] pour garantir que le produit pharmaceutiques est un produit conforme aux exigences strictes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des normes internationaux.

Mots clés : COPARALGAN[®]; CODOLIPRANE[®]; COEXPANDOL[®] ; Etude comparative ;
Contrôle qualité

ABSTRACT

This work is a comparative study of three drugs: COPARALGAN[®] (from SAIDAL - Algeria-) and CODOLIPRANE[®] (from SANOFI-France-) and COEXPANDOL[®] (BIOGALENIC-Algeria), the physico-chemical quality control of these three finished products shows their equivalence, and their compliance with the international standards required by the European Pharmacopoeia.

The results obtained from these tests make it possible to conclude that all the substances tested are in conformity.

Thus, the same tests were tested on three batches of COPARALGAN[®] to ensure that the pharmaceutical product is a product in accordance with the strict requirements of good manufacturing practice (GMP).

Key words: COPARALGAN[®]; CODOLIPRANE[®]; COEXPANDOL[®]; Comparative study

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de département de Génie des Procédés-UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, pour la richesse et la qualité de leurs enseignements.

Nous tenant à remercier sincèrement Dr. GUILANE Sarah qui, en tant que Directrice de mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle est bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous souhaiterons remercier Mlle BOUNABIAhlem qui nous a très bien expliqué et détaillé les différents sujets et points aborder, pendant toute la période de stage au niveau de l'unité SAIDAL -Annaba.

Nous adressons nos respectueux remerciements à tous les membres du jury qui nous ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail. Nous sommes certaines de pouvoir compter sur leurs vastes connaissances et leur esprit critique constructif.

On n'oublie pas nos parents pour leurs contributions, leurs soutiens et leurs patiences.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

RESUME	
REMERCIEMENT	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	
INTRODUCTION GENERALE	2

PREMIERE PARTIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION	5
I .1.L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	5
I.1.1. L'importance de l'industrie pharmaceutique	5
I 1.2. L'industrie pharmaceutique mondial	7
I.1.3. Le marché pharmaceutique national	8
I.1.4. Le rôle de l'état dans la régulation du marché algérien.....	9
I .2.PRESENTATION GENERALE DU GROUPE SAIDAL	10
I 2.1.Historique du groupe SAIDAL	11
I.2.2.Organisation de group SAIDAL	12
I.2.2.1. LA DIRECTION GÉNÉRALE DU GROUPE.....	12
I.2.2.2.Les sites de production.....	12
I.2.2.3. Les centre de distribution.....	14
I.2.2.4. Filiales et Participations	14
I.2.2.5. Présentation des filiales.....	15
I.3. PRESENTATION DE L'UNITE D'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	16
I.3.4. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL- Annaba	19
I.4.GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS	20
I.4.1.Médicament.....	20
I.4.1.1.Définition d'un médicament	20
I.4.1.2. Les composants d'un médicament.....	20
I.4.1.3. Dénominations des médicaments	21
I.4.1.4. Différents types des médicaments	22

1) Les médicaments princeps	22
2) Les médicaments génériques.....	22
I.4.2. Contrôle de qualité.....	23
I.4.2.1. Définition de la qualité pharmaceutique.....	24
I.4.2.2. Assurance qualité des médicaments	24
I.4.2.3. Les référentiels	25
I.4.2.4. La Pharmacopée	25
I.4.2.5. L'autorisation sur marché AMM	25
I.4.2.6. Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF)	26
I.5. FORMES PHARMACEUTIQUES	26
I.5.1. Forme pharmaceutique et voie d'administration	26
I.5.1.1. La forme comprimée	27
I.5.1.1.1. Définition.....	27
I.5.1.1.2. Types de comprimés.....	28
I.5.1.1.3. Avantages et inconvénients des comprimés	28
I.5.1.1.4. Fabrication des comprimés.....	29
I.5.1.1.5. Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé	30
I.6. PRESENTATION DU GENERIQUE CO-PARALGAN®400mg/20mg	31
I.6.1. Définition.....	31
I.6.2. Caractéristiques du COPARALGAN®.....	32
I.6.3. Définition de paracétamol	32
I.6.3.1. Origine et synthèse de paracétamol	33
I.6.3.2. Dénomination et formule chimique	34
I.6.3.3. Mécanisme d'action.....	34
I.6.3.4. Caractéristiques physico-chimiques du paracétamol.....	34
I.6.3.5. Caractéristiques pharmacocinétiques.....	34
I.6.3.6. Indication thérapeutique.....	35
I.6.3.7. Contre-indication.....	35
I.6.3.8. Danger de paracétamol	36
I.6.3.9. Médicaments issues de paracétamol	36
I.6.4. La codéine	36
I.6.4.1. Caractéristiques physico-chimiques de la codéine	36
I.6.4.2. Mécanisme d'action	37
I.6.4.3. Pharmacocinétique	37
I.6.4.4. Indications thérapeutiques	38
I.6.4.5. Effets secondaire	38

CONCLUSION	38
------------------	----

DEUXIEME PARTIE

PROCEDE DE FABRICATION DU COPARALGAN®

INTRODUCTION.....	40
II.1.MATERIELS UTILISE EN COUR DE FABRICATION	40
II.2.MATIERES PREMIERES UTILISE EN COUR DE LA FABRICATION DU COPARALGAN®	40
II.3. CARACTERISTIQUES DES EXCIPIENTS DU COPARALGAN®	41
II.4.ETAPES DE FABRICATION	43
a) La Pesée	43
b) Mélange à sec.....	45
c) Mouillage et granulation	46
d) Le séchage	46
e) Le calibrage	46
f) Lubrification.....	47
j) La compression.....	47
h) Conditionnement.....	48
II.5.LE CONTROLE DU PRODUIT COPARALGAN®	49
CONCLUSION.....	50

TROISIEME PARTIE

CONTROLE DE QUALITE

INTRODUCTION.....	52
II.1.LABORATOIRE IN-PROCESS	52
III.1.1.Uniformité de masse.....	52
III.1.2.Taux d'humidité	54
III.1.3.Dureté et l'épaisseur	55
III.1.4.Test de friabilité	56
III.2.LABORATOIRE DE QUALITE	58
III.2.1.Aspect	58
III.2.2.Poids moyen.....	59
III.2.3.Test de dissolution	60
III.2.4.Identification et dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® par HPLC	64
CONCLUSION.....	67

QUATRIEME PARTIE

ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT PRINCEPS
ET DE DEUX SES GENERIQUES

INTRODUCTION.....	69
IV.1.LES ESSAIS PHYSICOCHIMIQUES	70
IV.1.1.Test de friabilité	70
IV.1.2. Test de dureté	70
IV.1.3. Epaisseur des Comprimés	71
IV.1.4. Uniformité de masse	72
IV.1.5. Poids moyen.....	73
IV.2. ESSAIS LIES A LA NATURE DU PRINCIPE ACTIF	74
IV.2.1. Test de dissolution	74
IV.2.2.Dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® et CO-DOLIPRANE® et CO- EXPANDOL® par HPLC	76
CONCLUSION.....	77
CONCLUSION GENERALE	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	80

LISTE DES TABLEAUX

PREMIERE PARTIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau I.1: Les cinq budgets en R&D dans le monde.	6
Tableau I.2 : Les performances du Top 10 de l'industrie pharma mondiale.	8
Tableau I.3: Les différentes filiales et participation du groupe SAIDAL	14
Tableau I.4 : Représentation des trois classes des médicaments génériques.....	22
Tableau I.5 : Formes galéniques les plus courantes.	27
Tableau I.6: Représentation des avantages et les inconvénients des comprimés.....	28

DEUXIEME PARTIE

PROCEDE DE FABRICATION DU COPARALGAN®

Tableau II.1 : Les matières premières de COPARALGAN.	41
---	----

TROISIEME PARTIE

CONTROLE DE QUALITE

Tableau III.1 :N° de lot avec La date de fabrication.	52
Tableau III.2 : Les résultats de poids pour les trois lots.....	53
Tableau III.3 :les résultats de Taux d'humidité(%)	54
Tableau III.4 : Les résultats de la dureté pour les trois lots.	55
Tableau III.5 : Les résultats de l'épaisseur pour les trois lots.	56
Tableau III.6 : Les résultats de test de friabilité pour les trois lots.	57
Tableau III.7 : Aspect des trois lots de COPARALGAN® 400mg/20mg.	58
Tableau III.8 : Les résultats de poids moyens pour les trois lots.....	60
Tableau III.9 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 198.	62
Tableau III.10 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 203.	62
Tableau III.11 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 217.	63

Tableau III.12 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 217 après l'action correctif.	64
Tableau III.13 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 198.	66
Tableau III.14 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 203.	66
Tableau III.15 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 217.	66

QUATRIEME PARTIE

ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT PRINCEPS ET DE DEUX SES GENERIQUES

Tableau IV.1 : Friabilité des comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-EXPANDOL® et de CO-DOLIPRANE®.	70
Tableau IV.2 : Dureté des 10 comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® et de CO-EXPANDOL®.	71
Tableau IV.3 : Epaisseur des 10 comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® et de CO-EXPANDOL®.	72
Tableau IV.4 : Uniformité de masse des 20 comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® et de CO-EXPANDOL®.	73
Tableau IV.5 : Poids moyen des comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® et de CO-EXPANDOL®.	74
Tableau IV.6 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg.	74
Tableau IV.7 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.	75
Tableau IV.8 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-EXPANDOL® 400mg/20m.	75
Tableau IV.9 : Dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg.	76
Tableau IV.10 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.	76
Tableau IV.11 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-EXPANDOL® 400mg/20mg.	77

LISTE DES FIGURES

PREMIERE PARTIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Figure I.1: Le signe du groupe SAIDAL.....	10
Figure I.2: Organigramme récapitulatif concernant l'organisation d'usine Annaba.....	16
Figure I.3: Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL	19
Figure I.4: Représentation de la composition De médicament.....	21
Figure I.5: Diagramme des 5M	24
Figure I.6 : Différents forme des comprimés	27
Figure I.7 : Représentation des étapes de la granulation par voie humide	29
Figure I.8: Représentation des étapes de la granulation par voie sèche	30
Figure I.9: COPARALGAN® 400mg / 20 mg	31
Figure I.10: Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol..	33
Figure I.11: Schéma de la réaction d'acylation de l'aniline en acétanilide	33
Figure I.12: Schéma de la réaction de synthèse du paracétamol.....	33
Figure I.13: Structure chimique de a : Paracétamol et b : la Codéine	38

DEUXIEME PARTIE

PROCEDE DE FABRICATION DU COPARALGAN®

Figure II.1 : Représentation des étapes de fabrication du produit COPARALGAN®.....	44
Figure II.2 : La pesée des matières premières.....	44
Figure II.3 : Préparation de la solution liante.	45
Figure II.4 : L'étape de mélange à l'aide d'un mélangeur granulateur de type « COLETTE».....	45

Figure II.5 :Appareil pour le calibrage « FREWITT ».	46
Figure II.6 :Machine à compression rotative.	47
Figure II.7 : Le conditionnement primaire.	48
Figure II.8 : Le conditionnement secondaire.	49
Figure II.9 : Conditionnement tertiaire.	49

TROISIEME PARTIE
CONTROLE DE QUALITE

Figure III.1 : Dessiccateur utilisé au niveau de l'unité SAIDAL-Annaba	54
Figure III.2 : Appareil Duromètre.	55
Figure III.3 : Appareil Friabilimètre.	57
Figure III.4 : Balance analytique METTLER-TOLEDO®XP 105 Delta Range	59
Figure III.5: Appareil de dissolution a palette tournante (dissolutest).	62
Figure III.6 : HPLC.	65

QUATRIEME PARTIE
ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT
PRINCEPS ET DE DEUX SES GENERIQUES

Figure IV.1 :CO-DOLIPRANE®et CO-EXPANDOL® 400mg / 20mg	70
--	----

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) 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.

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients. Ceci reste aussi un défi majeur pour la santé publique. Plusieurs mécanismes pour l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ont été développés au cours des années, appuyés par plusieurs directives. [1]

L'industrie pharmaceutique a pour principale objectif la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments génériques qui doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux avec un prix d'achat plus abordable vu la faiblesse du pouvoir d'achat.

Pour répondre à tous ces objectifs le complexe pharmaceutique SAIDAL dispose de laboratoires où toute nouvelle forme générique est soumise à différents contrôles : physicochimique, microbiologique et toxicologique assurant le volet qualitatif des génériques. Les études de bioéquivalence assurant une efficacité thérapeutique identique à la molécule mère, indispensables pour la mise sur le marché de médicaments génériques.

Parmi l'ensemble des médicaments génériques nous avons opté pour un médicament antalgique utilisé par voie orale COPARALGAN® 400mg/20mg.

Notre médicament antalgique de forme sèche mérite-il cette autorisation de mise sur le marché (AMM) ? Obéit-il aux normes de la Pharmacopée Britannique 2008 "XII version", Pharmacopée Européenne 2008 "6ème édition" et la Pharmacopée Européenne 2017 « 9ème édition »

Pour réussir à répondre à cette problématique, nous avons tracé les objectifs suivants :

La mise en évidence de la qualité de CO-PARALGAN® sur le plan physico-chimique réalisée au sein du laboratoire de l'unité SAIDAL-ANNABA.

Notre mémoire est construit en quatre parties :

- ✓ La première partie s'intéresse à la description du groupe SAIDAL et à différentes notions fondamentales sur les médicaments et le contrôle qualité.
- ✓ La deuxième partie présente le processus de fabrication de COPARALGAN®.
- ✓ La troisième partie comprend les résultats des tests effectués sur les 3 lots de COPARALGAN® 400mg/20mg
- ✓ La quatrième partie présente une étude comparative en matière de qualité entre de trois médicaments de la même spécialité : COPARALGAN®, CODOLIPRANE® et COEXPANADOL®.

**PREMIERE PARTIE
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

L'industrie pharmaceutique est une industrie florissante, plus productive et importante économiquement dans le monde, elle définit comme la zone économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine [2].

Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie. Il reste un secteur clé et un important réacteur de croissance de l'économie mondiale. Néanmoins, perte de brevets sur les médicaments-protagonistes qui tombent progressivement et à grande vitesse dans le domaine public, mesures nationales de régulation des prix, poids de la crise économique sur les produits, 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.

L'industrie pharmaceutique est fortement dépendante de perspectives technologiques lointaines, avant qu'un médicament soit mis sur le marché, son développement peut prendre quinze années, organisé en une série d'étapes, de la recherche fondamentale en passant par des tests cliniques, la demande d'agrément du médicament, et sa commercialisation finale. Une fois commercialisé, le médicament doit se situer parmi les cinq leaders existant sur le marché, si l'entreprise veut rentabiliser ses investissements [3].

I.1. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique se classe parmi les industries les plus dynamiques et rentables économiquement au monde. Son potentiel de développement repose sur son aptitude à innover, au sein d'un secteur fortement concurrentiel, la recherche se révélant à l'évidence le moteur de cette industrie. Pour atteindre leurs objectifs en terme d'innovation et s'assurer un avantage compétitif durable, sous la contrainte pesante de la dépense en recherche et développement, la coopération est l'un des instruments possibles d'une utilisation efficace de ressources particulières pour la production et / ou l'acquisition de produits pharmaceutiques[4].

I.1.1.L'importance de l'industrie pharmaceutique

L'importance de l'industrie pharmaceutique peut se traduire à trois domaines:

- Dans la recherche et développement :

La performance et la pérennité des entreprises passent obligatoirement par l'innovation. Les groupes pharmaceutiques se sont lancés dans une course effrénée vers la découverte de nouveaux traitements meilleurs et plus efficaces. La recherche et développement deviennent un facteur décisif de la capacité concurrentielle d'une entreprise.

Dans le médicament, il existe un ordre mondial qu'on appelle le monde pharmaceutique ou le « G7 pharma » ; comme son nom l'indique, il est composé de sept pays : les États Unis, Japon, Grande Bretagne, France, Allemagne, Suisse et L'Italie.

Le pourcentage des nouveaux médicaments qui sont commercialisés dans le « G7 pharma » est de 60% contre 13 % seulement qui sont diffusés dans le monde. Il faut dire que ces sept(7) pays occupent les premières places en ce qui concerne la découverte des médicaments dans le monde.

Les dépenses mondiales de recherche et développement pharmaceutiques sont, chaque année, de l'ordre de 30 milliards de dollars. Chaque année, trois médicaments sont mondialisés dans les cinq premières années de leur mise sur le marché. Ce sont ces médicaments qui permettent aux groupes pharmaceutiques de réaliser leurs bénéfices.

Le tableau suivant présente les budgets consacrés à la R&D par cinq laboratoires internationaux en 2008.

Tableau I.1: Les cinq budgets en R &D dans le monde.

Laboratoires	Budget en milliards de Dollars
Pfizer	7,2
Aventis	6,8
Glaxo-Smith Kline	5,4
Novartis	3,9
Johnson & Johnson	2,8

➤ Dans l'économie de l'État

Le rôle prédominant de l'industrie pharmaceutique est de produire des médicaments de grande efficacité présentant par conséquent un maximum de sécurité, et cela pour faire face aux maladies et améliorer les conditions de vie.

Ce rôle a déjà porté ses fruits puisque cette branche a largement contribué à une meilleure qualité de vie ainsi qu'à l'augmentation de sa durée.

L'état de santé d'une population a des conséquences sur la qualité du travail et sur la compétitivité d'une économie.

Cependant, la santé à un coût de plus en plus élevé puisque la consommation de médicaments est remboursée en partie, par la sécurité sociale.

➤ Dans la santé publique

Durant ces trente dernières années, il a été constaté la disparition et la régression de plusieurs maladies et autres épidémies et cela grâce aux progrès que la médecine et les médicaments ont connus [5].

I.1.2.L'industrie pharmaceutique mondial

Les 10 compagnies pharmaceutiques leaders du marché mondial du médicament ont, en 2012, réalisé un chiffre d'affaires global de 371,42 milliards d'euros, dont 246,6 milliards dans la seule branche pharmaceutique. Par ailleurs, plus d'un quart de leur Chiffre d'Affaire total (26,33%) a été réalisé dans les pays émergents, ce qui traduit le net redéploiement des activités du Top 10 de l'industrie mondiale dans des zones géographiques où ses membres savent qu'ils trouveront les leviers de leur future croissance, soit pour l'essentiel le Brésil, la Russie, la Chine et l'Inde.

A l'exception notable d'Abbott et de Pfizer, les grands groupes mondiaux de l'industrie pharmaceutique ont vécu un exercice 2012 plus difficile que le précédent. Six entreprises sur dix ont enregistré une baisse notable de leurs ventes mondiales. Les marges nettes sont globalement en recul, même si elles se maintiennent à un niveau élevé, s'échelonnant pour la majorité d'entre elles entre 14 et 25% du chiffre d'affaires.

Le tableau I-2 classe les dix premiers groupes pharmaceutiques en fonction de leur chiffre d'affaires consolidé, toutes activités confondues. Selon ce critère, c'est le géant américain Johnson&Johnson qui arrive en tête, devant un autre américain, Pfizer, suivis du Suisse Novartis.

Sur la base du seul chiffre d'affaires des activités pharmaceutiques, c'est Pfizer qui prend la première place, suivi de l'Américain Merck et du Français Sanofi. Sur le seul registre de leurs activités pharmaceutiques, leurs ventes mondiales fléchissent de 5 à 20% selon les cas [5].

Tableau.2 : Les performances du Top 10 de l'industrie pharma mondiale.

Groupes	Chiffre d'affaires consolidé		CA PHARMA	Bénéfice net	Dépenses RSD	CA dans pays émergents
	Mds€	(évolution)				
1. Johnson & Johnson	5.74	(+3.4%)	19.5	11	5.9	15
2. Pfizer	45.43	(-10%)	39.4	11.24	7.53	10.6
3. Novartis	43.65	(-5%)	24.7	9.8	6.46	7.53
4. Bayer	39.76	(-1.6%)	10.8	2.44	3	14.8
5. Roche	36.85	(+4%)	28.3	7.9	6.8	8.3
6. Merck	36.42	(-2%)	31.2	5.1	9.8	6
7. Sanofi	34.94	(+4.7%)	28.9	8.19	4.92	11
8. Abbott	30.70	(+2.6%)	17.9	4.59	3.32	12.28
9. GSK	30.4	(-3%)	24.5	5.4	4	7.9
10 AstraZeneca	21.53	(-17%)	21.4	4.84	5.2	4.41
Total	371.42		246.6	158.69	56.93	97.82

1.1.3. Le marché pharmaceutique national

Les données générales concernant le marché national du médicament sont relativement bien cernées et connues. On peut noter, à partir des différents documents produits par le Ministère de la santé, l'UNOP (Union nationale des opérateurs de la pharmacie) :

- Un marché d'une valeur globale qui peut être estimée en 2011 à quelques 300 Milliards de DA et qui connaît une croissance très rapide au cours de ces dernières années. Cette croissance a jusque-là été portée essentiellement par l'importation, dans la mesure où la facture étrangère du médicament a quasiment sextuplé dans un courte période de temps, passant de quelques 400 Millions USD en l'an 2000 à plus de 2,8 Milliards d'USD en 2011.

- La production nationale, quant à elle, est en nette augmentation (doublée en cinq années) mais elle reste toujours en retrait de cette croissance rapide, elle occupe quelques 35% du marché actuel avec, pourtant, des équipements récents et aux

normes internationales, tournés vers des produits tombés dans le domaine public depuis longtemps et donc à faible valeur ajoutée.

Le médicament générique représente moins de 35% de la consommation globale en valeur contre 65% de médicaments princeps, ceci alors qu'un pays en développement comme l'Algérie a besoin plus que d'autres d'optimiser l'utilisation de ses ressources financières tout en stimulant l'accès du citoyen au médicament et aux soins de base.

Selon une étude récente réalisée par l'UNOP, le marché algérien du médicament continuera à évoluer. Les ventes, en valeur, passeront de 2,8 milliards de dollars en 2011 à plus de 3,5 milliards de dollars en 2015. L'augmentation de la couverture médicale et des dépenses de santé par habitant, la hausse des investissements dans la production locale et les infrastructures de santé ainsi que dans le secteur hospitalier et les produits de spécialités (oncologie) et, d'autre part, une pénétration plus importante des génériques, constitueront les principaux facteurs de croissance du marché national du médicament [6].

I.1.4. Le rôle de l'état dans la régulation du marché algérien

Le marché National est le premier marché pharmaceutique du Maghreb, et le troisième au niveau africain, l'Algérie entend aujourd'hui diminuer le volume de ses importations en favorisant le développement d'une industrie nationale et la consommation de produits génériques.

Plusieurs mesures ont été prises en ce sens. Entre 2000 et 2005 afin de favoriser une industrie pharmaceutique algérienne :

- Obligation d'investissement en production locale pour être autorisé à importer.
- Interdiction d'importation pour les produits fabriqués localement et pour les produits non essentiels.
- Mesures pour la généralisation du générique.

Cependant, dans le cadre des négociations de l'adhésion à l'OMC et de la signature de l'accord avec l'UE, le Ministère de la santé a redéfini dans un arrêté paru au Journal Officiel du 12 juin 2005 les règles régissant l'importation en Algérie des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine. Ses principales mesures sont :

- La distribution exclusive des produits pharmaceutiques par les importateurs auprès de grossistes répartiteurs,
- La levée de l'obligation de production locale.
- L'autorisation de nouveau de l'importation de médicaments produits localement

• L'exclusivité d'importation : « lorsque l'importateur est lui-même fabricant de ses produits et dispose de sa propre filiale commerciale en Algérie, il doit être l'importateur exclusif de sa gamme de produits pharmaceutiques ».

Le marché pharmaceutique algérien reste attractif pour les laboratoires étrangers compte tenu de :

- Sa population importante,
- Une forte consommation de médicaments par habitant,
- Un système de remboursement performant,
- Mesures d'incitation aux investisseurs étrangers etc.

Mais, il est néanmoins pénalisé par certaines contraintes :

- Lenteur des enregistrements des dossiers,
- Absence de législation en matière de propriété intellectuelle (protection des données),
- Directives contraignantes du MSPRH,
- Absence de formation des cadres de l'industrie pharmaceutique,
- Rigidité du mode de calcul des prix, ou encore le problème du foncier [6].

I .2.Présentation générale du groupe SAIDAL

Le groupe industriel SAIDAL est une société par action (SPA) 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 [7].

Le groupe SAIDAL se présente par ses entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, d'une direction marketing et information médicale, de trois unités de commercialisation et de distribution (UCC, UDO, UDB) et de trois filiales de production (Antibiotical, Biotic, Pharmal).



Figurel.1: Le signe du groupe SAIDAL.

I.2.1. Historique du groupe SAIDAL

Actuellement, SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2,5 milliards de dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'État et les 20% restants ont été cédés en 1999 à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

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 pharmal*.

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 *antibiotical*, *pharmal* et *biotic*.

I.2.3. La direction générale du groupe

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

- Direction de l'Audit Interne
- Direction de la Gestion des Programmes
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation
- Direction du Marketing et des Ventes
- Direction du Centre de Recherche et Développement
- Direction du 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 du Patrimoine et des Moyens Généraux
- Direction de la Communication
- Direction des Opérations
- Direction du Développement Industriel
- Direction du Personnel
- Direction de la Formation
- Direction Juridique [9].

I.2.4. 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 pénicilliques et non pénicilliques. 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 pharmacotoxicologique.

➤ 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 [8, 9,10].

I.2.5. 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, ils sont au nombre de 03 :

- Centre de Distribution Centre (UCC) :

Créé 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 encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

- Centre de Distribution Est (UCE) : Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.
- Centre de Distribution Ouest (UCO) : Créé en 2000 afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest [8,10].

I.2.6. Filiales et Participations

Tableau I.3: Les différentes filiales et participation du groupe SAIDAL

Filiales	Participations
Filiales détenues à 100%	WINTRHROP Pharma 30%
PHARMAL	PFIZER SAIDAL MAN 30%
ANTIBIOTICAL	TAPHCO 45%
BIOTIC	NOVER 4,4%
Autres	IBERAL 20%
SOMEDIAL	(59%)

I.2.7.Présentation des filiales

➤ ANTIBIOTICAL

Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliques et non pénicilliques. Elle dispose de deux unités de semi- synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliques, l'autre aux non pénicilliques.

➤ PHARMAL

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

➤ BIOTIC

Elle dispose de quatre (04) usines de production

➤ SOMEDIAL

Située dans la zone industrielle d'Oued Samar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL, le Groupe Pharmaceutique Européen (GPE) et FINALEP

➤ IBERAL

IBERAL est une société par actions issue d'un partenariat public/privé :

- Groupe SAIDAL: 60%
- Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire: 40% 14

IBERAL Spa se spécialise dans : La fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches), le conditionnement de médicaments (formes solides), et la prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux [1].

I.3.PRESENTATION DE L'UNITE D'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 d'Annaba est spécialisée dans la production et le conditionnement des formes sèches(comprimés et gélules) :« PARALGAN ®, DIAPHAG®, NEUROVIT®, COPARALGAN® et VITA-C® »[12].

I.3.2. Organisation de groupe SAIDAL -ANNABA

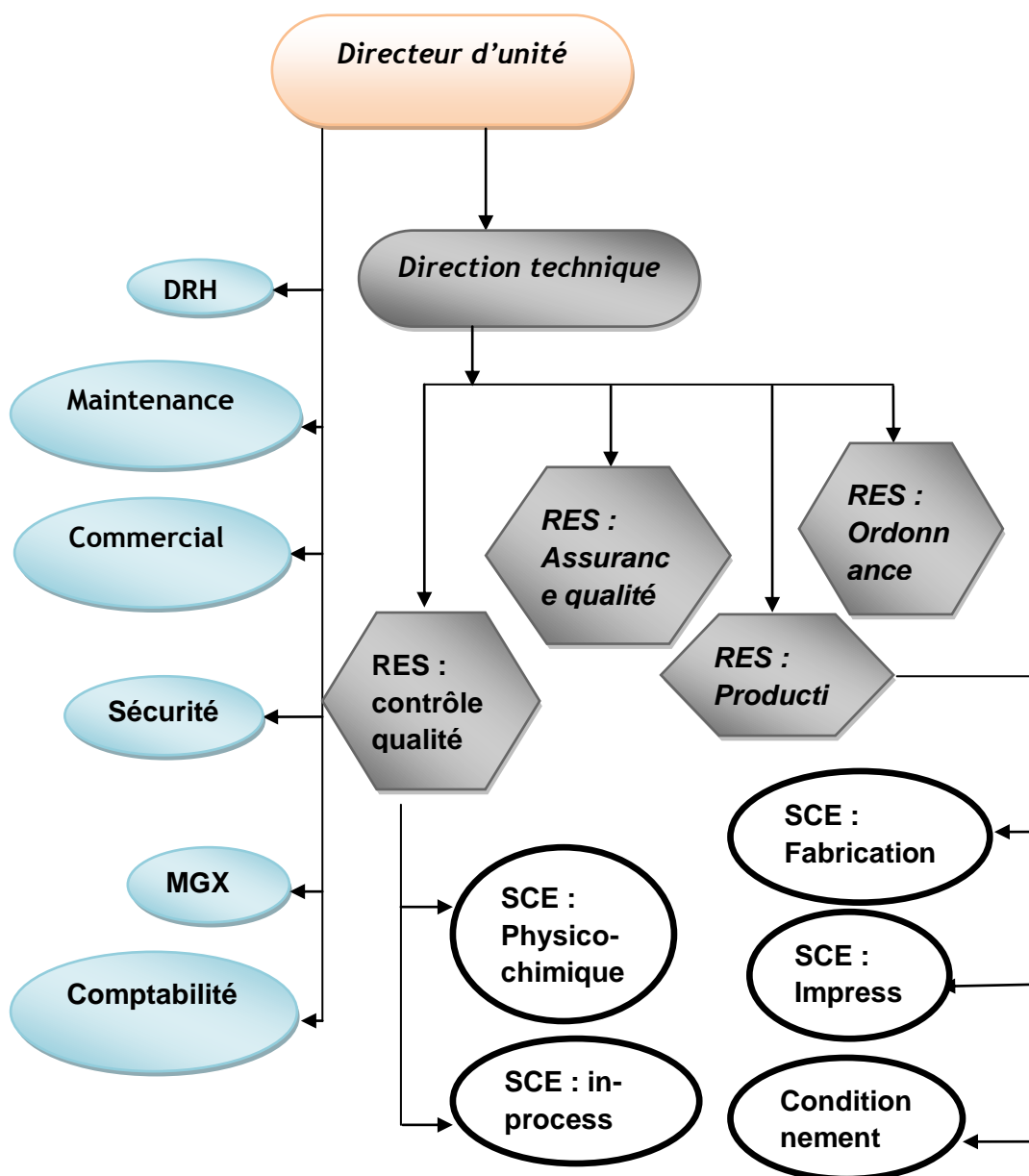


Figure I.2 :Organigramme récapitulatif concernant l'organisation d'usine Annaba

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 effectuer .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[8].

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 effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

Le matériel et 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 étape de fabrication ou de contrôle. Les surfaces intérieures (murs, plafond et sols) sont lisses, exemptes de fissures et de joints ouverts, 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 où se fait le contrôle au cours de la fabrication[9].

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 comprimé et PF).
- Les appareils sensibles sont protégés dans des locaux distincts [8].

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.

o 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 : 03 postes clés :

- 1- Le directeur de site
- 2- Le directeur technique : qui doit être un pharmacien
- 3- Les responsables des structures [9-11].

I.3.4. 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 [11]. Elle est basée sur la règle de 5M.

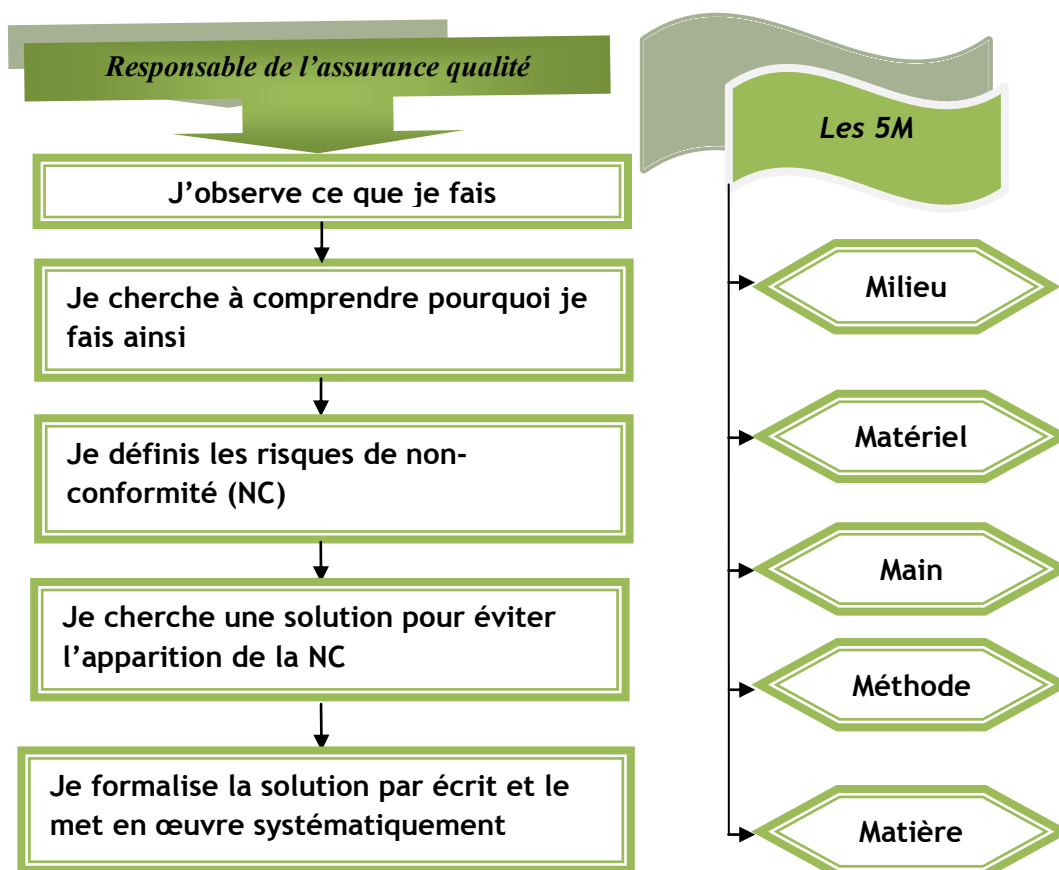


Figure I.3: Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL [8].

I.4. GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS

I.4.1.Médicament

Le médicament possède une définition très précise commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne ; elle est donc primordiale car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, notamment en termes de réglementation et d'autorisation de Mise sur le Marché, formalisée par le dossier d'AMM [12].

I.4.1.1.Définition d'un médicament

Le médicament est défini, par l'article L.5111-1 du code de la Santé publique, comme étant : « 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 composants d'un médicament

Le médicament est composé de deux substances :

- Un principe active: substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curative ou préventif précis dans l'organisme.
- L'excipient : sont des produit inertes, sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication .sa fonction est améliorer l'aspect ou le gout d'assure la conservation.
- Conditionnement :

Conditionnement primaire:

- Contenant en contact direct avec la forme galénique.
- Rôle de protection: isole et conserve le médicament dans le temps.
- Rôle fonctionnel: facilite l'utilisation du médicament par le malade.
- Inerte, compatible / composants du médicament.

Conditionnement secondaire:(boîtes / cartons emballage)

- Il ne doit jamais être en contact avec le médicament.
- Il permet la manipulation et le transport du médicament
- Il a un rôle d'identification et d'information [13].

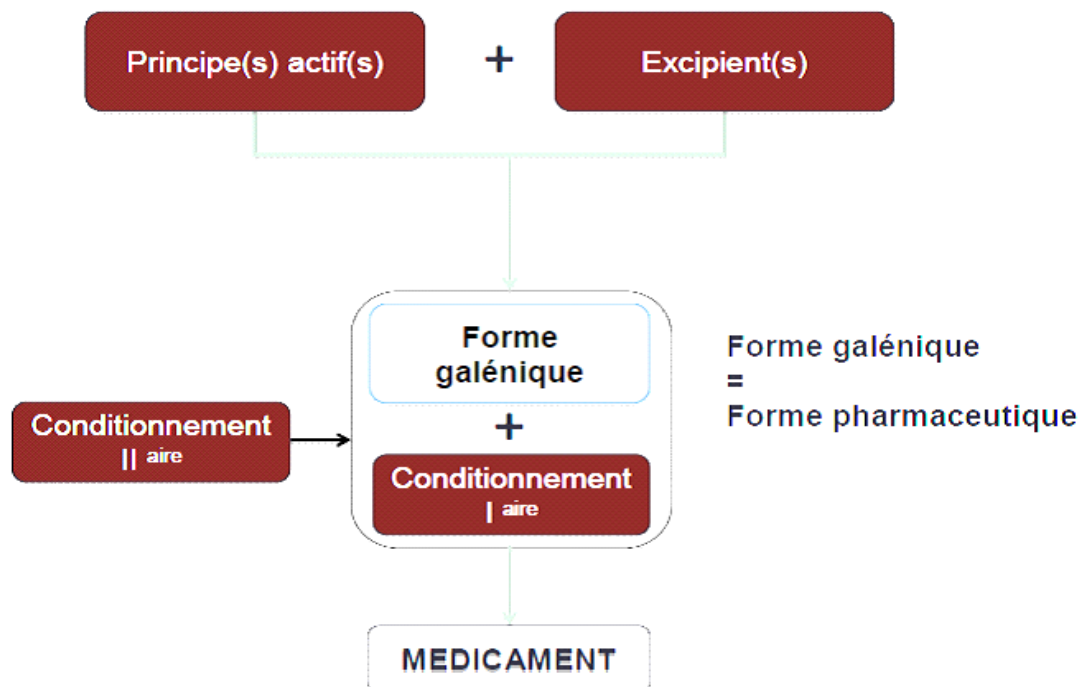


Figure I.4: Représentation de la composition d'un médicament [13].

I.4.1.3. Dénominations des médicaments

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents :

- Nom chimique : qui correspond à la formule chimique du PA, ce nom n'apparaît pas sur le conditionnement du médicament, exemple : 4-Thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2- acide carboxylique, 3, 3-diméthyle-6-[[5-méthyle-3-phényle-4-isoxazole) carbonyle] - amino]-7- oxo-, sel mono sodium, monohydrate, [2S-(2a, 5a, 6b)]- est le nom chimique de l'oxacilline sodique.
- Dénomination Commune Internationale (DCI): c'est le nom admis pour tous les pays, et il est enregistré par l'OMS, exemple l'oxacilline sodique. La DCI est celle qu'il faudra retenir de préférence, afin de pouvoir se retrouver parmi les nombreuses marques du même médicament.
- Nom commercial, ou nom protégé : c'est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée est variable suivant les pays (de 10 à 99 ans), il y a par exemple près de 400 noms différents protégés de composés contenant de l'aspirine dans certains pays. Le nom commercial s'écrit avec un ® (ex. OXACARE®) [14].

I.4.1.4. Différents types des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

1) Les médicaments Princeps :

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM) [15].

2) Les médicaments Génériques :

Un médicament générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet de propriété intellectuelle couvrant le principe actif original [16].

Le médicament générique est présenté comme " spécialité essentiellement similaire ", c'est-à-dire présentant :

- la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- la même forme pharmaceutique,
- le cas échéant, une bioéquivalence avec le premier produit, démontré par des études appropriées de biodisponibilité.

Classes des médicaments génériques : On peut distinguer 03 grandes classes des génériques qui peuvent être figuratifs comme suit :

Tableau I.4 : Représentation des trois classes des médicaments génériques.

Auto générique	Essentiellement similaire	Assimilable
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Même PA ❖ Même dosage ❖ Même forme galénique. ❖ Même excipient 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Même PA ❖ Même dosage ❖ Même forme galénique. ❖ Excipient différent 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Même PA, sous une autre forme chimique ❖ Même dosage ❖ Galénique différente

Néanmoins, Il faut différencier du générique la notion de “ générique plus ” (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments “ me-too ” (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d'enregistrement complet.

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps sont d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique [17].

- Rôle du médicament générique

Les contraintes financières associées aux impératifs sanitaires amènent les systèmes de santé à favoriser les génériques. Dans les pays du Nord, la régulation du médicament se focalise vers le générique tandis que dans les pays du Sud, les politiques de générique déjà en vigueur se renforcent car elles permettent l'accès aux soins à des populations qui en seraient privées sinon. Tout en tentant par tous les moyens de défendre leurs brevets, les « BIG PHARMA »¹ se résignent à développer de nouvelles stratégies de produit.

1.4.2. Contrôle qualité des médicaments

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

D'après la 9ème édition de l'abrégé de la pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée.

La vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes».

I.4.2.1. Définition de la qualité pharmaceutique

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

I.4.2.2. Assurance qualité des médicaments

Selon les BPF version 2011, l'Assurance de la qualité est considérée comme un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont destinés.

Pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, il faut que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament.

- Main-d'œuvre : ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Matériel : équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Milieu : environnement intérieur et extérieur.
- Méthode : procédés et procédures approuvés.
- Matière : matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures [18].

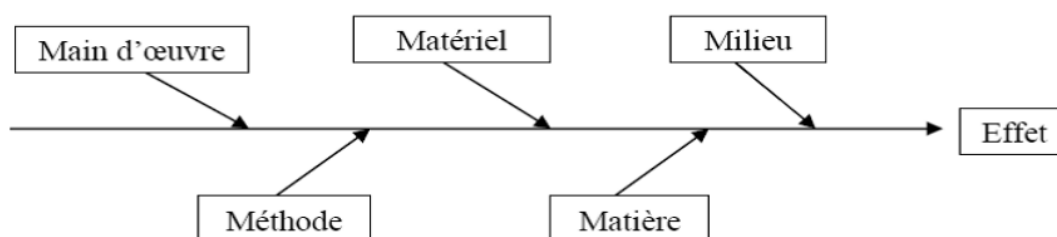


Figure I.5 : Diagramme des 5M

I.4.2.3. Les référentiels

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM.

I.4.2.4. La Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions: Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise (ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne [19].

I.4.2.5. L'autorisation de la mise sur marché AMM

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci [18].

I.4.2.6. Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF)

Dans un établissement pharmaceutique, la qualité des fabrications relève d'une « personne qualifiée » qui, en France, doit-être un pharmacien : le pharmacien responsable dont l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, le prototype. Ce problème est apparemment semblable à celui de tout industriel. En réalité, il est d'une complexité rencontrée nulle part ailleurs en raison de la destination du produit-médicament et de l'infinie variété des facteurs qui interviennent dans l'activité de celui-ci.

Un pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue. Pour pouvoir le faire, pour pouvoir assumer une telle responsabilité, il lui est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de la gestion de la qualité qui ont conduit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments [19].

I.5. LES FORMES PHARMACEUTIQUES DE MEDICAMENT

On appelle forme galénique ou la forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés [20].

I.5.1. Formes pharmaceutiques et voies d'administration

La forme pharmaceutique est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés et selon les excipients adaptés, comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient [20].

Les différentes formes galéniques les plus courantes sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau I.5 : Formes galéniques les plus courantes [18].

Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Oral	Comprimé, gélule, solution ou suspension
Parentéral	Solution aqueuse
Rectal	Suppositoires
Vaginal	Comprimé, solution aqueuses
Ophthalmique	Solution aqueuses
O.R.L	Solution aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

I.5.1.1. La forme comprimée

I.5.1.1.1. Définition

Préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation. (Lyoc) (Lyophilisation). Destinés à la voie orale,

- certains sont avalés ou croqués,
- d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration,
- certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Même appellation pour des comprimés destinés à d'autres voies (ex : comprimés vaginaux...), d'autres peuvent être introduits sous la peau (comprimés d'implantation) et d'autres sont adaptés à la préparation de solutions (ex : injectables).

Propriétés peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration [21].



Figure I.6 : Différents forme des comprimés.

I.5.1.1.2.Types de comprimés

La Pharmacopée distingue 11 catégories de comprimés destinés à la voie orale:

- Comprimés non enrobés
- Comprimés enrobés
- Comprimés Castro-résistants (entéro-solubles)
- Comprimés à libération *modifiée (LP)*
- Comprimés effervescents
- Comprimés solubles
- Comprimés dispersibles
- Comprimés orodispersibles
- Comprimés à croquer
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale
- Les lyophilisats oraux [19].

I.5.1.1.3.Avantages et inconvénients de la forme comprimée

Tableau I.6: Représentation des avantages et les inconvénients des comprimés

Avantages	Inconvénients
Emploi facile	Forme concentrée
Dosage précis par unité de prise	Délitement rapide à assurer
Milieu sec et condensé : favorise une bonne conservation	Mise au point de la formulation peut être délicate
Forme intéressante pour les PA peu solubles	Nom adaptée pour les PA liquide ou déliquescent (sauf si quantité réduite)
PA à saveur désagréable moins perceptible que sous forme liquide et masquage total possible par enrobage	Ils peuvent être nuisibles pour la muqueuse digestive
Fabrication industrielle à grande échelle (prix de revient peu élevé)	

I.5.1.1.4. Fabrication des comprimés

Pour pouvoir fabriquer un comprimé à partir d'une poudre, il faut que celle-ci ait des propriétés physiques et mécaniques particulières :

- un bon écoulement;
- et une agglomération sous pression.

Il existe trois principales méthodes de fabrication d'un comprimé, le choix se faisant principalement selon les caractéristiques physico-chimiques des composants du comprimé (substance active et excipients) :

- Compression directe
- Granulation par voie humide
- Granulation par voie sèche

❖ La compression directe

La compression directe est le procédé par lequel les comprimés sont obtenus directement par compression du mélange de poudres : principe actif et excipients.

Les comprimés obtenus par compression directe sont essentiellement composés de diluants qui apportent au mélange à comprimer les propriétés physiques et mécaniques nécessaires à l'obtention de comprimés.

❖ La compression après granulation

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains.

Les particules sont liées entre elles par utilisation d'un liant [22].

• Modes de granulation

- Granulation par voie sèche ou compactage;
- Granulation par voie humide;
- Divers (frittage, extrusion-sopronisation).

❖ Granulation par voie humide



Figure I.7: Représentation des étapes de la granulation par voie humide.

❖ Granulation par voie sèche

La granulation par voie sèche peut se faire par Compression ou compactage.

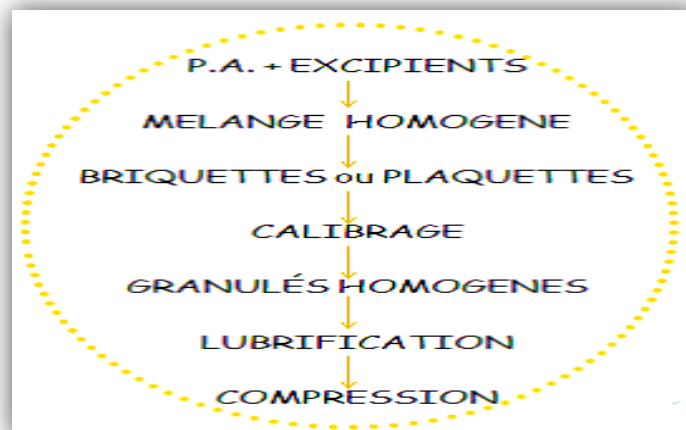


Figure I.8: Représentation des étapes de la granulation par voie sèche.

I.5.1.1.5. Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé

A. 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.

Ils sont choisis dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité, Ils peuvent être extrêmement divers : sucres, amidons, sels minéraux, ...

B. Les liants

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles.

Leurs présences permettent de réduire la force de compression.

Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique.

En solution, les liants sont plus efficaces car mieux répartis dans la masse.

Ex : Méthylcellulose, carboxyméthylcellulose amidons, povidone, PEG...

C. Les lubrifiants

-Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés:

-Ils améliorent la fluidité du grain, donc le remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids : Pouvoir glissant;

- ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice: Pouvoir anti adhérent;
- Ils réduisent les frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain: Pouvoir anti friction.
- Ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés;
- Ils sont utilisés à une concentration de 0,5 à 2% du grain et sont ajoutés juste avant la compression;
- En excès, ils réduisent la cohésion des comprimés;
- Propriétés hydrofuges;
- Glissants: silice, talc, acide stéarique....
- Anti adhérent et antifrictions : stéarate de magnésium, de zinc, de calcium....

D. Les désintégrant

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

Ils sont incorporés au mélange avant la compression à la proportion de 0,5 à 5%.

Ce sont :

- soit des produits de solubilité différente du principe actif (produits cités comme diluants);
- soit des produits gonflant dans l'eau (carboxyméthylcellulose, amidons...)
- soit des mélanges effervescents[23].

I.6. PRESENTATION DU GENERIQUE COPARALGAN® 400mg / 20mg

I.6.1. Définition

Le CO-PARALGAN® 400mg / 20mg est un médicament antalgique et le générique de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg, il est sous forme des comprimés non enrobés blancs, et commercialisée dans des boîtes de 20 comprimés, sous plaquettes thermoformées [24].



Figure I.9. COPARALGAN® 400mg / 20 mg

I.6.2.Caractéristiques du COPARALGAN®

DCI : Paracétamol/Codéine.

DOSAGE : 400mg/20mg.

FORMES ET PRESENTATIONS : Comprimés blancs sécables. Boite de 20.

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE : Antalgique.

❖ Indications

Traitement symptomatiques des douleurs modérés a intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'analgésique périphériques seuls.

❖ POSOLOGIE

Ce médicament peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Respecter un intervalle de 4 à 6 heures entre 2 prises. En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre 2 prises doit être au minimum de 8 heures.

❖ POSOLOGIE USUELLE

-Adulte : 1 ou 2 comprimés, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.

-Chez la personne âgée, la posologie initiale est généralement réduite de moitié [24].

I.6.3.Le paracétamol

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est un composé chimique utilisé comme antalgique (antidouleur) et antipyrétique (anti-fièvre), qui figure parmi les médicaments les plus communs, utilisés et prescrits au monde.

Il est indiqué dans le traitement des symptômes d'intensité faible à modérée, seul ou en association avec d'autres analgésiques, notamment opioïdes, et est très populaire car il a moins de contre-indications que d'autres antalgiques et jouit d'une bonne image auprès du public.

Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France, et même la base des trois médicaments les plus prescrits (noms commerciaux : Doliprane, Dafalgan, Efferalgan), qui totalisent plus de 260 millions de doses [précision nécessaire].

Toutefois, au-delà de 3 g par jour, et en cas d'usage au long cours, le paracétamol présente une sévère toxicité pour le foie par

production d'un métabolite hépatotoxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). En cas de surdose ou d'interactions médicamenteuses, le paracétamol est très toxique pour le foie et peut entraîner la mort par hépatite fulminante. Il est également fortement contre-indiqué chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique [25,26].

I.6.3.1. 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.10) du para-aminophénol en solution dans l'acide éthanoïque (acide acétique), par l'action de l'anhydride acétique à 100 °C [27,28].

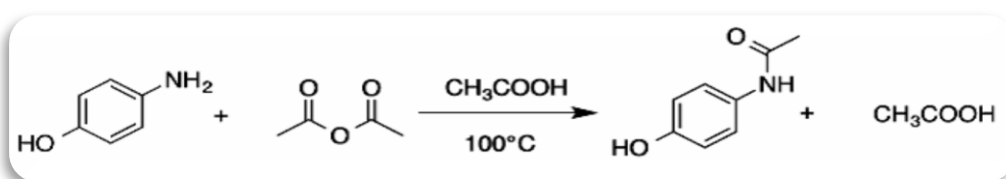


Figure I.10 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol.

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 éthanoïque) (Figure I.11). Suivie d'une hydroxylation de l'acétanilide obtenu sous l'action de l'acide ascorbique.



Figure I.11: Schéma de la réaction d'acylation de l'aniline en acétanilide [25].

Équation de la synthèse :



Figure I.12: Schéma de la réaction de synthèse du paracétamol [25].

I.6.3.2. 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 : $\text{CH}_3\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$ [29].

I.6.3.3. 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 [30,31]. Cependant, de récentes études convergent sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central [32].

I.6.3.4. 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 : $168\text{-}172$ 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 [33].

I.6.3.5. 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 [34]. Le paracétamol subit une biotransformation hépatique dès le premier passage hépatique, quant à sa biodisponibilité absolue, elle est satisfaisante et avoisine les 80% [35,36].

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 [37].

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 iso enzymes) [38].

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 [38,39].

1.6.3.6. Indication thérapeutique

Le paracétamol est le traitement symptomatique indiqué pour les affections douloureuses d'intensité légère, et/ou fébriles [40,41].

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 [42,43].

1.6.3.7. Contre-indication

Les contre-indications absolues sont [44 ,45] :

- 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.6.3.8. Danger de paracétamol

Il peut se manifester par une toxicité hépatique lors de l'ingestion massive à des fins suicidaires [46,47].

I.6.3.9. 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. [48,40].

I.6.4. La codéine

La codéine est le deuxième alcaloïde le plus prédominant dans l'opium, jusqu'à trois pour cent. Bien que la codéine puisse être extraite de sources naturelles, la source primaire de la codéine pour un usage pharmaceutique est un procédé semi-synthétique (O-méthylation de la morphine, beaucoup plus abondante dans le pavot)

Elle est considérée comme un morphinique mineur mais possède d'importantes propriétés pharmacologiques. Son dosage à effet comparable est de 6 à 10 fois celui de la morphine suivant les propriétés analogues recherchées et la différence de vertu qu'elle développe. Elle se montre ainsi plus active que la morphine dans la toux sèche où elle s'utilise à un dosage relativement plus faible (correspondance codéine/morphine = 30 mg/5 mg), mais demande un ratio plus élevé (30 mg/3 mg) corrélant aux doses nécessaires des effets secondaires qui en limitent l'usage – pour atteindre certaines propriétés de la morphine en tant qu'analgésique ou substitut [49].

I.6.4.1. Caractéristiques physico-chimiques de la codéine

Propriétés chimiques	
Formule brute	$C_{18}H_{21}NO_3$ [Isomères]
Masse molaire	$299,3642 \pm 0,017$ g/mol
	C 72,22 %, H 7,07 %, N 4,68 %, O 16,03 %,
pKa	8.21
Propriétés physiques	
T° fusion	157,5 °C

I.6.4.2.Mécanisme d'action

La codéine est un alcaloïde de l'opium, agoniste morphinique pur. Sur le système nerveux central, la dihydrocodéine possède une activité antalgique dont la puissance est environ le dixième de celle de la morphine.

Sur les centres respiratoires, la dihydrocodéine exerce une action dépressive, elle est antitussive [50].

I.6.4.3.Pharmacocinétique

a-Absorption :

Le phosphate de codéine est rapidement résorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale en solution aqueuse. La biodisponibilité est comprise entre 42% et 71% de la dose administrée.

b- Distribution :

Après administration d'une dose unique de 15 mg de phosphate de codéine, la concentration plasmatique moyenne est de 32 mg/ml au bout d'une heure, dont 85% sous forme de glucuronides. La codéine est rapidement distribuée dans les tissus et se concentre dans la musculature squelettique ainsi que dans les reins, les poumons, le foie et la rate. Cependant, seules de très petites quantités passent dans le cerveau, la plus grande partie se liant aux différents récepteurs aux opioïdes avec une faible affinité.

c- Métabolisme :

La codéine est métabolisée dans le foie, essentiellement par glucuroconjugaison (10 à 15% de la dose administrée), par N-déméthylation en norcodéine (10-20%) et par O-déméthylation en morphine (5-15%). La norcodéine et la morphine sont glucurocojuguées à leur tour. L'O-déméthylation de la codéine se produit sous l'action de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome-P450 et est ainsi soumise au même polymorphisme génétique que la 4-hydroxylation de la débrisoquine. Environ 10% de la population suisse sont homozygotes en ce qui concerne le gène mutant et présentent un déficit en CYP2D6. Chez ces personnes dites à «métabolisme lent», la dégradation métabolique de la codéine est fortement ralentie. Demi-vie plasmatique: 2 à 3 heures.

d- Elimination :

95% de la dose administrée sont éliminés dans les urines en l'espace de 48 heures, dont 5% environ sous forme de codéine inchangée et le reste sous forme de

conjugués et de métabolites. L'élimination par les fèces est insignifiante [51].

I.6.4.4. Indications thérapeutiques

A-Douleurs et toux sèche

La codéine est essentiellement utilisée dans le cadre du traitement de la douleur d'origine centrale (SNC, système nerveux central), soit en monothérapie dans les pays qui l'autorisent, soit associée au paracétamol ou à l'aspirine.

I.6.4.5. Effets secondaire

- _ La codéine peut produire un état général de somnolence,
- _ La codéine peut également induire un état d'euphorie caractéristique des opiacés, mais rarement sur des doses usuelles,
- _ La codéine produit en outre un effet sédatif sur les muscles de l'intestin comme la grande majorité des opiacés.
- _ La codéine, comme toutes les molécules opiacées, peut provoquer une dépression respiratoire [51].

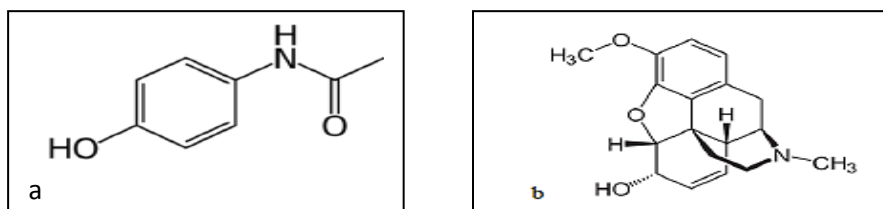


Figure 1.13 : Structure chimique de a : Paracétamol et b : la Codéine

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.

Plusieurs mécanismes pour l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ont été développés au cours des années, appuyés par plusieurs directives.

DEUXIEME PARTIE
PROCEDE DE FABRICATION DU
COPARALGAN®

PROCEDE DE FABRICATION DU COPARALGAN®

INTRODUCTION

La fabrication des médicaments correspond à des opérations de production et de conditionnement. Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'humain ou à l'animal. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés: liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, etc. Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés, comprimés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée. Au cours de notre stage, le processus de fabrication de COPARALGAN® au niveau de l'unité SAIDAL-ANNABA a été suivi.

II.1.MATERIELS UTILISE EN COUR DE FABRICATION

Le procédé de fabrication du médicament COPARALGAN® (400 / 20 mg) demande :

- Balance 'METLER - TOLEDO'ID1 MULTIRANGE de portée 150 KG
- Mélangeur -granulateur COLLETTE
- Calibreur oscillant FREWEET
- 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

II.2.Matières premières utilisé en cour de la fabrication du COPARALGAN®

Différents matières premières sont utilisées pour la fabrication du COPARALGAN®. Présentée sur le tableau suivant :

Tableau II.1 :Les matières premières de COPARALGAN®

PRINCIPE ACTIF	<ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol • Codéine
LES EXCIPIENTS	<ul style="list-style-type: none"> • POVIDONE K 30 • Cellulose microcristalline • Croscarmellose sodique • Stéarate de magnésium • Eau purifiée

II.3. CARACTERISTIQUES DES EXCIPIENTS DU COPARALGAN®

A. POVIDONE (PVP k 30)

1- Définition

Le PVP est un excipient utilisé largement pour la préparation de forme solide. Sa principale fonction est d'être un liant dans la granulation humide. Il est aussi utile pour la préparation de tablettes effervescentes ou en compression directe. Beaucoup d'autres utilisations incluant des applications non parentérales ont été décrites au cours de la longue histoire de ce polymère [52].

2- Caractère

La PVP est une poudre hygroscopique blanche au jaune pâle, soluble dans l'eau.

3- Rôle

Il est utilisé par voie humide. Joue le rôle d'un liant qui favorisent l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de compression [52].

B. Stéarate de magnésium

1- Définition

Le stéarate de magnésium est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique et d'acide palmitique et en moindre proportions d'autres acides gras. Il contient au minimum 4.0 % et maximum 5.0 mg, calculé par rapport à la substance desséchée. La fraction des acides gras contient au minimum 40.0 % d'acide stéarique et la somme des acides stéarique et palmitique n'est pas inférieure à 90.0% [53].

2- Caractère

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool [53].

3- Rôle

Le stéarate de magnésium joue le rôle de lubrifiant qui empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement, ils donnent aussi au comprimé un aspect brillant, lisse et non poussiéreux, ils sont ajoutés dans des proportions limitées (1 à 2 %) juste avant la compression [53].

C. Croscarmellose sodique

1-Définition

La croscarmellose sodique, ou CMC sodique, est un polymère réticulé de carboxyméthyl cellulose sodique [54].

2-Caractéristique

Elle se présente sous forme de poudre blanche, fibreuse et fluide.

3-Le rôle

Les délitants facilitent la rupture d'un comprimé dans le tractus intestinal après administration orale. La réticulation permet une biodisponibilité accrue du médicament grâce à une dissolution supérieure du médicament. Sans désintégrant, les comprimés risquent de ne pas se dissoudre correctement et d'affecter la quantité de principe actif absorbée, ce qui en diminue l'efficacité [55].

E. La cellulose microcristalline

1-Définition

La cellulose microcristalline (MCC) désigne la pâte de bois raffinée. Un polymère naturel, il est composé d'unités de glucose reliées par une liaison 1-4 bêta- glycosidique. Ces chaînes de cellulose linéaires sont regroupées sous forme de microfibrilles spiralées ensemble dans les parois d'une cellule végétale .

Chaque microfibrille présente un degré élevé de liaison interne en trois dimensions, ce qui donne une structure cristalline insoluble dans l'eau et résistante aux réactifs. Il existe cependant des segments relativement faibles de la

micro fibrille avec une liaison interne plus faible. Celles-ci s'appellent des régions amorphes; Certains affirment qu'elles sont appelées plus précisément dislocations en raison de la structure monophasée des micros fibrilles. La région cristalline est isolée pour produire de la cellulose microcristalline.

2-Le rôle

Elle est utilisée comme agent de texture , anti- agglomérant , substitut de graisse , émulsifiant , diluant et agent gonflant dans la production alimentaire . La forme la plus courante est utilisée dans les suppléments de vitamines ou les comprimés. Il est également utilisé dans les dosages sur plaque pour compter les virus, en alternative à la carboxyméthylcellulose [56].

3-Avantages Principaux de la Cellulose Microcristalline

- Plus haute compressibilité
- Fluidité augmentée
- Liant plus puissant
- Sans odeur, sans goût
- Non réactif
- Faible absorption [57]

II.4.ETAPES DE FABRICATION

Le procédé de fabrication de COPARALGAN® nécessite plusieurs opérations : La pesée, préparation de solution liante, le mélange, le mouillage et granulation, le séchage, le calibrage, lubrification, la compression et le conditionnement.

a) La Pesée

Elle consiste à peser les matières premières dans la centrale des pesées selon les instructions de fabrication en respectant les quantités nécessaires. Après, il faut remplir les étiquettes de pesées et les attacher à chaque sac.

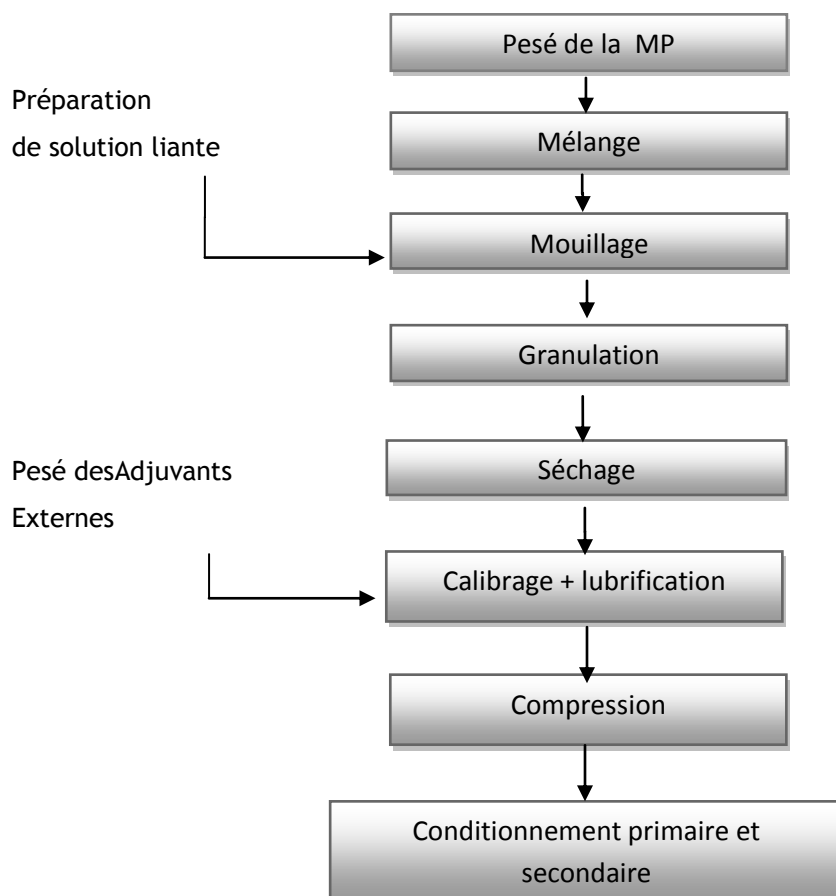


Figure II.1 :Représentation des étapes de fabrication du produit COPARALGAN®[58]



Figure II.2 : La pesée des matières premières.

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

Mélanger de POVIDONE k30+ eau purifié dans un fut inox progressivement sous agitation, pendant 10 minute laisser reposer une nuit.



Figure II.3: Préparation de la solution liante.

b) Mélange à sec

Il consiste à mélanger dans un mélangeur granulateur de type COLETTE les principes actifs (le paracétamol, la codéine) et les autres excipients. Le but de ce mélange est d'obtenir la meilleure distribution possible entre les composants des médicaments. Le mélange se fait pendant 5 minutes à une vitesse de 99 à 105 tr/min [59].



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 pendant une nuit à l'avance. Cette dernière est constituée du PVP K 30, et de l'eau purifiée. Le but de ce mouillage est de lier entre les particules de la poudre (paracétamol, codéine 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 [7].

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 laisser sécher dans une étuve appelée OLSA. 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 50°C [7].

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 [7,48].



Figure II.5 : Appareil pour le calibrage « FREWITT »

f) Lubrification :

Le granulé calibré est mis encore dans la collette, on ajoute du stéarate de magnésium et croscarmellose sodique ayant pour but : L'augmentation du taux d'écoulement ainsi l'évitement du collage du mélange sur les parois de la collette,

On doit passer à une étape de contrôle qualité au cours de fabrication ; contrôle de l'humidité résiduelle sur 10g de granulé. Normes : entre 2et4%.

Un autre prélèvement est aussi nécessaire pour un autre contrôle ; Analyse physico-chimique avant compression.

j) La compression [7]

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

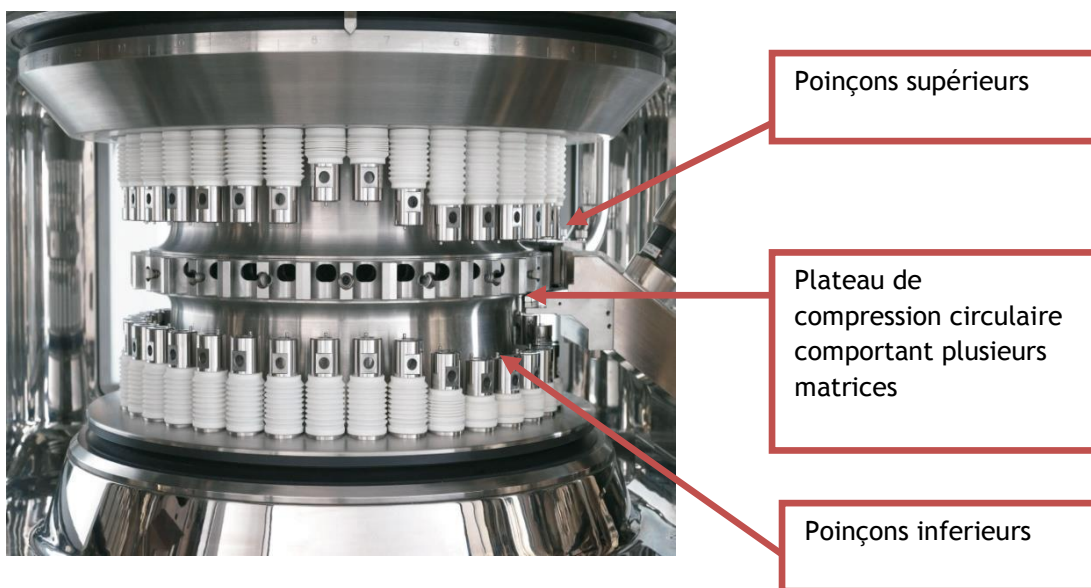


Figure II.6 : Machine à compression rotative.

Description de l'appareille :

- Étape 01: L'alimentation :

Les chambres de compression vides se remplissent de grains par gravité.

- Étape 02: L'arasage :

Le sabot se retire ensuite (il recule pour reprendre sa position initiale) en arasant le contenu des chambres de compression.

- Étape 03: La compression :

Le poinçon supérieur tombe violemment sur le contenu de la chambre de compression, comprimant les grains.

➤ Étape 04 : L'éjection :

Le poinçon supérieur remonte ensuite dans sa position initiale, puis le poinçon inférieur remonte pour amener le comprimé ainsi formé à la surface de la matrice.

Evacuer le comprimé de la machine: Cela se fera en même temps que démarrera une 2° phase de remplissage.

h) Conditionnement :

Après la conformité du comprimés PSO par :

- le laboratoire de contrôle inprocess (**physique** : délitement +friabilité+ dissolution+ UM+ PM)
- le laboratoire de contrôle physico-chimie (**physico-chimie** : Aspect Et Dosage + délitement +friabilité+ dissolution+ UM+ PM)

Les comprimés PSO qui contiennent dans des fûts en inox entre dans la ligne blister pour le conditionnée est contrôlé par le Service inprocess

Les étapes de conditionnement comme suite :

1- Conditionnement primaire

Il est réalisé sur blister, au cours de conditionnement primaire, nous devons vérifier :

- Le marquage du numéro de lot
- La date d'expiration et production
- L'étanchéité des blisters



Figure II.7 : Le conditionnement primaire.

2-Conditionnement secondaire

- Remplissage des blisters dans les étuis
- Remplissage des notices
- Mettre les Vignettes



Figure II.8 : Le conditionnement secondaire.

3-Conditionnement tertiaire

- Emballée dans les cartons
- Etiquetage



Figure II.9 : Conditionnement tertiaire.

II.5.LE CONTROLE DU PRODUIT COPARALGAN®

Le contrôle du COPARALGAN® est effectué au niveau de deux laboratoires de contrôle sont les suivants :

Laboratoire in-process

Pour réaliser les tests physiques des comprimés du COPARALGAN® en cours de fabrication (Contrôle INPROCESS), les paramètres étudiés sont :

1. La Dureté.
2. La Friabilité.
3. L'Uniformité de masse (chaque 15 minute pendant toute la durée de compression).
4. Mesure des Dimension (épaisseur) [60].

Laboratoire de qualité

Pour effectuer les analyses chimiques sur le produit semi-ouvré (PSO) et sur les comprimés après Compression (sur chaque lot), les analyses réalisées sont :

1. L'Aspect
2. Le Dosage des grains.
3. Le Dosage des comprimés.
4. La Friabilité.
5. Test de Dissolution.
6. Le Poids [60].

CONCLUSION

Lors de leur fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui les fait passer des matières premières au produit fini. Ce cycle n'est pas exactement le même en fonction de la forme galénique qu'aura le médicament au final.

Les tests de laboratoires font partie intégrante des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les contrôles de qualité pour la validation des médicaments incluent la vérification de l'identité, de la pureté et de la teneur et se font suivant les directives que le fabricant a transmises lors de l'enregistrement.

TROISIEMEPARTIE
CONTROLE DE QUALITE

TROISIEME PARTIE

CONTROLE DE QUALITE

INTRODUCTION

Un lot (ou lot de fabrication) désigne toute quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Le numéro de lot est une combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

Lors de la commercialisation d'un produit de santé, le numéro de lot est obligatoirement identifiable sur le conditionnement primaire (emballage directement au contact du produit). Il permet une traçabilité fiable d'un produit de sa production à son utilisation.

- Dans cette partie nous avons étudié les tests physicochimiques de trois lots de COPARALGAN®.

Tableau III.1 : Numéros de lot avec La date de fabrication.

N° de lot	La date de fabrication
198	07/01/2019
203	15/02/2019
217	01/05/2019

III.1.LABORATOIRE IN-PROCESS

III.1.1.Uniformité de masse

a-Principe

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés. Il permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granules, 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 du même lot [61, 62,63].

b-Mode opératoire

Un nombre de 20 comprimés est prélevé au hasard et sont pesés à l'aide d'une balance de précision 1mg.

c-Critères d'acceptation

La norme préconise pour le COPARALGAN est que le poids doit rester dans les limites [564-624] mg pour chaque comprimé [64,65].

d-résultats

Tableau III.2 :Les résultats de mesure de poids pour les trois lots étudiés.

Analyse	Norme[560,5-619,5(mg)]			Observation
	RésultatsPoids (mg)			
	Lot 198	Lot 203	Lot 217	
1	562.4	581.3	613.9	conforme
2	580.9	594.9	581.5	
3	577.1	592.6	592.4	
4	578.2	573.7	585.7	
5	590.04	577.8	597.9	
6	600.5	608.1	588.2	
7	610.14	589.10	583.7	
8	570.1	613.4	580.4	
9	560.8	601.03	591.4	
10	561.2	594	586.3	
11	605.9	600.1	599.9	
12	599.01	578.0	598.8	
13	612.8	591.7	586.8	
14	588.6	586.8	593.9	
15	603.1	593.4	585.3	
16	593.2	586.4	593.9	
17	587.9	583.4	598.6	
18	611.3	578.2	591.0	
19	609.37	587.1	585.0	
20	566.5	575.7	586.3	

e-Interprétation

D'après ce test on peut dire qu'on a une uniformité de masse pour les trois lots est compris dans les limites [560,5-619,5] mg.

III.1.2. Taux d'humidité

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

a-Mode opératoire

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.

b-Critère d'acceptation :La valeur du taux d'humidité résiduelle obtenue doit être comprise dans les limites exigées (2-4) [64].



Figure III.1 : Dessiccateur utilisé au niveau de l'unité saidal-Annaba.

c- Les résultats

Tableau III.3 :Les résultats de Taux d'humidité(%).

Taux d'humidité(%)	Norme(2%-4%)	Observation
	Résultats	
Lot 198	3.29	Conforme
Lot 203	3.88	Conforme
Lot 217	3.5	Conforme

d-Interprétation

D'après les résultats de tableau précédent de taux d'humidité, les taux d'humidité des trois lots sont dans la norme (2-4).

III.1.3.Dureté et l'épaisseur

La dureté présente la force nécessaire (en Newton) pour provoquer la rupture par écrasement du comprimé. Cet essai a été réalisé sur un Duromètre de type « ERWEKA ». Et pour 10 comprimés.



Figure III.2 : Appareil Duromètre.

a-Mode opératoire : l'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre.

b-Critère d'acceptation : -les valeurs de la dureté doivent être comprises entre 5 et 12 KP.

-Les résultats de l'épaisseur doivent être compris entre 4,4 et 5,4 mm

c-Les résultats : Les résultats de test de la dureté des trois lots sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III.4 : Les résultats de la dureté des échantillons prélevés des trois lots.

Analyse	Norme : 5-12(KP)		
	Résultats		
dureté de chaque comprimés (mg)	Lot N° 198	Lot N° 203	Lot N° 217
Cp1	11,8	10,8	16,7
Cp2	10,8	11,8	15,5
Cp3	11,81	10,8	16,6
Cp4	10,2	11,2	17,5
Cp5	11,5	11,5	15,9
Cp6	11,9	10,9	14,7
Cp7	11,2	10,2	16,5
Cp8	10,8	11,8	17,7
Cp9	10,6	11,6	17,1
Cp10	10,9	11,9	14,3
moy	11,151	11,25	16,45

Interprétation

D'après les résultats précédents on trouve que la dureté des lots 198 et 203 est dans les normes. Cependant les valeurs de la dureté des échantillons prélevés du lot 217 ne sont pas conformes.

Les résultats de test de l'épaisseur des trois lots sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III.5 : Les résultats de l'épaisseur pour les trois lots.

Analyse	Norme : 4.4-5.4 (mm)			Observation
	Résultats			
Epaisseur (mm)	lot 198	lot 203	lot 217	Conforme
Cp1	4,7	4,75	4,71	
Cp2	4,71	4,72	4,72	
Cp3	4,7	4,7	4,73	
Cp4	4,72	4,71	4,71	
Cp5	4,73	4,73	4,7	
Cp6	4,71	4,74	4,71	
Cp7	4,73	4,72	4,72	
Cp8	4,7	4,7	4,7	
Cp9	4,73	4,73	4,73	
Cp10	4,7	4,69	4,71	
moy	4,713	4,719	4,714	

d-Interprétation

Le test de l'épaisseur sur dix comprimés est conforme pour les trois lots.

III.1.4. Test de friabilité

a-Mode opératoire

Pour réaliser le test de friabilité, un nombre de comprimés entiers est prélevés correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5g, dépoussiérés et pesés pour obtenir la masse d'échantillon avant essai (P1). Par la suite, les comprimés sont placés à l'intérieur du tambour de type ERWEKA. A la fin du

test les comprimés sont récupérés et pesés encore une fois pour obtenir la masse d'échantillon après essai (P2).

On détermine la friabilité par la formule suivante :

$$F = \frac{P1 - P2}{P1} * 100$$

P1 : masse d'échantillon avant essai.

P2 : masse d'échantillon après essai.

b-Critère d'acceptation: La friabilité doit être : $F \leq 1\%$ [62 - 63,65]



Figure III.3 : Appareil Friabilimètre

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

Tableau III.6 : Les résultats de test de friabilité pour les trois lots.

	P1 (g)	P2 (g)	Friabilités(%)	Résultats
Lot 198	6.429	6.401	0.4	Conforme
Lot203	6.430	6.397	0.5	Conforme
Lot217	6.423	6.390	0.5	Conforme

d-Interprétation

D'après ces résultats on peut dire que le test de friabilité qu'on a réalisé sur les trois lots 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.

III.2.LABORATOIRE DE QUALITE

Effectué les analyses chimiques sur le produit semi-ouvrée (PSO) et sur les comprimés après compression (sur chaque lot), les analyses effectués sont :

III.2.1.Aspect

a-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 [66].

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 [64].

b- Les résultats

Aspect des trois lots de COPARALGAN® 400mg/20mg sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau III.7 : Aspect des trois lots de COPARALGAN® 400mg/20mg.

Aspect \ Substance	Les trois lots étudiés
Forme et apparence	Comprimé plat, lisse, sécable absence de fissures et de collage
Gout	Légèrement Amer
Couleur	Blanche
Odeur	/

c-Interprétation

On constate, après une analyse visuelle des 3 lots du COPARALGAN®, on constate que les trois échantillons ont les critères de couleur, d'odeur, de gout et de forme identiques. Cet aspect est conforme aux normes exigées.

III.2.2.Poids moyen

a-Principe

Le poids moyen de 10 comprimés doit rester entre les limites fixées pour ces échantillons dont la norme est 560,5 - 619,5 mg.

La vérification de poids moyen se fait sur un échantillon de 10 comprimés prélevés au hasard [64].

b-Appareillage

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.

L'essai consiste à peser 10 comprimés pour chaque lot et vérifie par la suite le poids moyen [67].



Figure III.4 : Balance analytique METTLER-TOLEDO®XP 105 Delta Range.

c-Méthode de calcul

Le poids moyen = poids totale / nombre de comprimés

d- Les résultats Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau III.8 : Les résultats de poids moyens pour les trois lots.

Analyse	Norme [560,5 - 619,5] mg		
	Résultats		
Le poids de chaque comprimé (mg)	Lot N° 198	Lot N° 203	Lot N° 217
1	592	578,1	593,3
2	586.7	593,7	600,2
3	584.9	581,2	573,1
4	580.3	590,0	573,5
5	581.1	595,0	591,8
6	589.1	592,6	577,9
7	581	592,1	592,8
8	582.9	594,6	595,7
9	582.1	592,8	592,6
10	583.0	592,0	595,1
Poids moy (mg)	584.31	590,21	588,6

d-Interprétation

D'après les résultats présentés sur ce tableau, on peut conclure que le poids moyen (comprimés) pour les trois lots est dans les normes [560.5-619.5mg/comprimés] ; et donc les trois lots sont conformes.

III.2.3.Test de dissolution

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Nous avons procédé selon la méthode de l'appareil à panier tournant, sur 6 comprimés.

Dosage par HPLC

- **Solution tampon** : Dans une fiole de 1000 ml, dissoudre 2,04 g de potassium phosphate monobasique (KH₂PO₄) dans 950mL d'eau, ajouter 2ml de triméthylamine et ajuster le pH à 2,35 avec l'acide phosphorique et compléter au volume avec l'eau.
 - Phase mobile : Préparer un mélange de 920ml de la solution tampon avec 80ml de méthanol dégazé.
 - Solution mère : Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai Pe voisine à 30mg de codéine phosphate hémihydrate dans l'acide chlorhydrique HCL 0,01N
 - Solution témoin : Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai Pe voisine de 30mg de paracétamol et 5ml de la solution mère dans la phase mobile et agiter [66].

Système chromatographique :

- Colonne : C18, 4,6mm x 25cm, 5µm
- Détecteur UV : 214nm
- Débit : 1,5ml /min
- Volume à injecter : 50 µl
- Après 30 minutes injecter séparément la solution filtrée de chaque vase : 32

Critères d'acceptabilité : l'essai est satisfaisant si la libération des 2 principes actifs (paracétamol et codéine phosphate) en 30 min est supérieur à 75% [64].

$$\text{Teneur paracétamol} = \frac{\text{Aire Ep} \times \text{PeTp} \times 900}{\text{Aire Tps} \times 100 \times 400} \times \text{Titre p}$$

$$\text{Teneur paracétamol} = \frac{\text{Aire Eps} \times \text{PeTps} \times 900 \times 5}{\text{Aire Tps} \times 100 \times 20 \times 100} \times \text{Titre ps}$$

- Aire Ep : Surface du pic du paracétamol dans la solution à examiner.
- Aire TP : Surface du pic du paracétamol dans la solution à témoin.
- Aire EPS : Surface du pic Codéine dans la solution à examiner.
- Aire Tps : Surface du pic Codéine dans la solution à témoin.
- Pe TP : Prise d'essai en paracétamol dans la solution témoin.
- Pe Tps : Prise d'essai en Codéine dans la solution témoin.
- Titre p : Teneur en paracétamol dans la matière première.
- Titre Ps : Teneur en Codéine dans la matière première.



Figure III.5: Appareil de dissolution à palette tournante (dissolutest).

Les résultats : Les résultats de cette analyse sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau III.9 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN®
400mg / 20mg de lot 198.

CP	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	paracétamol	codéine	paracétamol	codéine		
1	27567439	2562155	96,117	96,362	≥75%	Conforme
2	28871498	2577824	100,664	96,951		Conforme
3	28414708	2538495	99,071	95,472		Conforme
4	28405581	2562247	99,039	96,366		Conforme
5	26814783	2571288	93,493	96,706		Conforme
6	27924579	2595851	97,362	97,629		Conforme
7	28250867	2592411	98,500	97,500		Conforme

Tableau III.10 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN®
400mg / 20mg de lot 203.

CP	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	paracétamol	Codéine	paracétamol	Codéine		
1	11488070	1062779	76,500	77,500	≥75%	Conforme
2	16228257	1469020	95,473	93,632		Conforme
3	14898342	1367789	87,649	87,179		Conforme
4	16317213	1474840	95,996	94,003		Conforme
5	16923837	1510856	99,565	96,298		Conforme
6	16245803	1494704	95,576	95,269		Conforme
7	15139177	1582545	89,066	100,867		Conforme

Interprétation

En observant les résultats obtenus sur les 6 comprimés contrôlés, on constate qu'au bout de 30 minutes, tous les comprimés ont un pourcentage dissoute supérieur à Q+5 (75%) du 1^{er} niveau de la teneur théorique. On conclut en se référant à la pharmacopée européenne 8^{ème} édition que les 2 lots de CO-PARALGAN® 400mg/20mg satisfont les normes exigés.

Tableau III.11 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 217.

CP	Surface de pic		Teneur(mg/Cp)		Norme	Observation
	paracétamol	Codéine	paracétamol	Codéine		
1	52975848	416823	46,926	47,392	≥75%	Non conforme
2	53186135	416644	47,112	47,372		Non conforme
3	53522980	419704	47,410	47,719		Non conforme
4	54101171	425317	47,922	48,358		Non conforme
5	53390323	419661	47,293	47,715		Non conforme
6	53466590	422734	47,360	48,064		Non conforme

Les résultats des tests de dissolution des comprimés des deux lots de CO-PARALGAN® 400 mg/20 mg ont montrés qu'à la fin de 30 mn, les principes actifs des comprimés testés n'ont été pas libérés à les pourcentages demandés.

Suite à ces résultats un défaut de fabrication est signalé pour entamer une action corrective.

L'action corrective adoptée par l'équipe de l'unité Saidal-Annaba est :

1. Concassage de tous les comprimés de ce lot défailant
2. La lubrification on ajoutant de l'eau purifiée
3. Mélange et séchage pendant 12min
4. Le calibrage des grains
5. La compression avec le réglage de la dureté.
6. Effectuer un test de dissolution

Tableau III.12 : Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 217 après l'action corrective.

Cp	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	paracétamol	codéine	paracétamol	codéine		
1	27966073	2518136	96,302	89,330	≥75%	Conforme
2	27248354	2398770	93,831	85,095		
3	27107021	2406050	93,344	85,353		
4	26981554	2404773	92,912	85,308		
5	28055440	2522577	96,610	89,487		
6	27665101	2516946	95,266	89,287		

III.2.4. Identification et dosage des principes actifs de CO-PARALGAN® par HPLC

L'identification des principes actifs (paracétamol et codéine) dans le produit fini COPARALGAN® comprimé est réalisée par chromatographie de haute performance en phase liquide.

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostat), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur.

Le temps de rétention du pic principal de la solution essai correspond à celui de la solution témoin.

- Solution tampon : Dans une fiole de 1000 ml, dissoudre 2,04g de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4) dans 950ml d'eau, ajouter 2ml de Triméthylamine et ajuster le PH à 2,35 avec l'acide phosphorique et compléter au volume avec l'eau puis filtrer.
- Phase mobile : Préparer un mélange de 920ml de la solution tampon avec 80ml de méthanol dégazé.
- Solution mère : Dans une fiole de 1000ml dissoudre une prise d'essai P_e voisine à 30 mg de Codéine Phosphate Hémihydraté dans la phase mobile.

- Solution témoin : Dans une fiole de 1000ml dissoudre 30mg de Paracétamol, et 5ml de la solution mère dans la phase mobile et agiter.
- Solution essai : Broyer finement 20 comprimés, transférer une prise d'essai de 442,5mg du broyat équivalente à environ 300 mg de Paracétamol dans une fiole de 100ml, ajouter environ 75ml de la phase mobile, passer la solution dans un bain à ultrasons pendant 10 min et compléter au volume avec la phase mobile puis filtrer. Effectuer une dilution de 5ml avec la phase mobile [64].



Figure III.6. : HPLC.

Système chromatographique :

- Colonne : C18, 4,6mm*25cm, 5µm
- Détecteur UV : 214nm
- Débit : 1,5ml/min
- Volume à injecter : 30µl

Injecter séparément la solution témoin et la solution essai.

La teneur en Paracétamol en mg et calculée par la formule :

$$T_p = \frac{A_e \times P_{et} \times 10 \times MM}{A_t \times P_e}$$

- A_e : Surface de la solution essai
- A_t : Surface à la solution témoin
- P_{et} : Prise d'essai solution témoin
- P_e : Prise d'essai solution essai
- MM : Masse moyenne

Critères d'acceptabilité : $N1=380\text{mg} \leq D \leq N2=420\text{mg}$ (Paracétamol)

La teneur en codéine phosphate hemihydrate en mg est calculée par la formule :

$$T_C = \frac{A_e \times P_{et} \times 5 \times MM}{A_t \times P_e \times 10}$$

Critères d'acceptabilité : $N1 = 19\text{mg} \leq D \leq N2 = 21\text{mg}$ (codéine)

Les résultats

Les résultats de cette analyse sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau III.13 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20 mg de lot 198.

Cp	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	paracétamol	codéine	paracétamol	codéine		
1	10669986	935211	392,426	19,118	[19_21] [380_420]	conforme

Tableau III.14 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20 mg de lot 203.

Cp	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	Paracétamol	Codéine	Paracétamol	Codéine		
1	11029078	899039	379,814	19,434	[19_21] [380_420]	conforme

Tableau III.15 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 217.

Cp	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	Paracétamol	Codéine	Paracétamol	Codéine		
1	22262976	167943	390,017	19,596	[19-21] [380-420]	conforme

Interprétation

Les résultats obtenus (tableau 13 et 14 et 15) des tests de dosage de codéine et paracétamol ont montrés que les principes actifs des comprimés de COPARALGAN® 400mg/20mg ont été libérés à des pourcentages moyens très proches.

On se référant à la pharmacopée européenne 8ème édition, On trouve que les échantillons des deux lots de COPARALGAN® 400mg/20mg satisfont normes exigés.

CONCLUSION

Le contrôle est une opération destiné à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications aux exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

Le contrôle de qualité effectué sur des échantillons prélevés de trois lots le médicament générique antalgique COPARALGAN® fabriqué par l'unité SAIDAL-Annaba et sur des périodes différentes a montré que ce médicament générique répond aux normes et aux exigences des bonnes pratiques de fabrication.

QUATRIEME PARTIE
ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE
PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT
PRINCEPS ET DE DEUX SES GENERIQUES.

ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT PRINCEPS ET DE DEUX DE SES GENERIQUES

INTRODUCTION

Le médicament original et ses génériques contiennent le même principe actif à une dose identique et ont donc la même efficacité. Par contre, les excipients ne sont pas forcément identiques. Il est donc possible d'avoir un comprimé d'un médicament générique de taille et de couleur différente du comprimé original.

L'objectif de cette partie est de faire une comparaison en matière de qualité de trois produits finis, le COPARALGAN®: médicament fabriqué à l'unité SAIDAL-Algérie, CODOLIPRANE® de laboratoire français SANOFI, et COEXPANDOL® de laboratoire BIOGALENIC-Algérie.

Le CODOLIPRANE® est un médicament de forme sèche sous forme de comprimé sécable (16) à base de Paracétamol et de codéine (400 mg /20 mg). Autorisation de mise sur le marché obtenue le 06/12/1983 par SANOFI-AVENTIS FRANCE et retiré du marché le 21/02/2018. Ce médicament n'est pas remboursé par la sécurité sociale. CODOLIPRANE® est un antalgique, réservé aux adultes et à l'adolescent à partir de 15 ans [62].



Figure IV.1. CODOLIPRANE® et COEXPANDOL® 400mg / 20mg.

IV.1. LES ESSAIS PHYSICOCHEMISTIQUES

IV.1.1. Test de friabilité

Les résultats du test de friabilité sont présentés dans le tableau (IV.1) :

Tableau IV.1: Friabilité des comprimés de COPARALGAN® et de COEXPANDOL® et CODOLIPRANE®.

	P1 (g)	P2 (g)	Friabilités %	Résultats
COPARALGAN®	6.423	6.390	0.5	conforme
COEXPANDOL®	6.303	6.243	0.94	conforme
CODOLIPRANE®	6.442	6.416	0,4	conforme

A partir des résultats présentés sur le tableau IV.1, on trouve que les comprimés de COPARALGAN®, de CODOLIPRANE® et de COEXPANDOL® contrôlés sont conformes aux exigences des BPF.

IV.1.2. Test de la dureté

Les résultats de la dureté (en KP) des échantillons composés de 10 comprimés de COPARALGAN® 400mg/20 mg, de CODOLIPRANE® 400mg/20mg et de COEXPANDOL 400 mg/ 20 mg obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV.2:Dureté des 10 comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® et de COEXPANDOL.

Analyse	Norme : [5-12 KP]			Observation
	Résultats			
Dureté(KP)	COPARALGAN®	CODOLIPRANE®	COEXPANDOL®	Conforme
1	7.08	7.20	11.9	
2	7.10	7.50	11.82	
3	7.56	7.56	11.5	
4	7.80	7.68	11.6	
5	8.06	8.02	11.07	
6	8.20	8.30	10.63	
7	8.31	8.54	10.01	
8	8.47	8.60	10.57	
9	9.03	9.30	11.94	
10	9.20	9.60	11.63	
Dureté moy	9.60	9.60	11.26	

Interprétation

En observant le tableau ci-dessus, on note que tous les comprimés de COPARALGAN® 400mg/20mg et CODOLIPRANE® 400mg/20mg et COEXPANDOL® testés ont une dureté supérieure à 7Kp, donc en se référant à la monographie interne de la société le comprimé est conforme.

IV.1.3. Epaisseur des Comprimés

Les résultats des épaisseurs des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® et de COEXPANDOL® sont présentés dans le tableau (IV.3).

On constate que les comprimés de COPARALGAN® 400mg / 20mg , CODOLIPRANE® 400mg / 20mg et de COEXPANDOL® 400mg / 20mg sont conformes aux normes de la monographie interne de la société.

**Tableau IV.3 : Epaisseur des 10 comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE®
et de COEXPANDOL®.**

Analyse	Norme : 4,4-5,4 (mm)			Observation
	Résultats			
Epaisseur (mm)	COPARALGAN®	CODOLIPRANE®	COEXPANDOL®	Conforme
1	4.42	4.50	4.67	
2	4.41	4.55	4.76	
3	4.33	4.56	4.70	
4	4.45	4.70	4.77	
5	4.66	4.60	4.70	
6	4.60	4.59	4.71	
7	4.56	4.75	4.73	
8	4.51	4.80	4.73	
9	4.40	4.90	4.74	
10	4.53	5.00	4.75	

IV.1.4. Uniformité de masse

Les résultats du test d'uniformité de masse des trois médicaments sont montrés dans le tableau suivant :

Tableau IV.4 : Uniformité de masse des 20 comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® et de COEXPANDOL®.

Analyse	Norme: 560,5 - 619,5(mg)			Observation
	Résultats			
Poids (mg)	COPARALGAN®	CODOLIPRANE®	COEXPANDOL®	conforme
1	590 .9	590.5	588.6	
2	595.2	614.32	591.2	
3	599.0	598.33	611.4	
4	610.3	599.69	613.9	
5	614.50	610.30	590.3	
6	615.00	600.10	599.7	
7	618.02	599.60	617.14	
8	590.80	594.90	570.90	
9	617.00	618.30	615.06	
10	599.33	617.20	594.77	
11	601.20	601.01	610.8	
12	612.20	599.30	609.4	
13	596.53	599.30	597.01	
14	610.82	591.00	603.08	
15	595.98	591.00	595.56	
16	615.32	595.30	580.76	
17	618.60	618.50	612.33	
18	608.82	611.00	614.99	
19	618.60	603.30	599.88	
20	613.52	618.00	610.22	

Interprétation

Les comprimés de CO-PARALGAN® et de CO-DOLIPRANE® et de COEXPANDOL® ont presque une même masse et donc une même teneur en Principe Actif pour l'ensemble des comprimés testés, On conclut alors, en se référant aux normes de la PE 8ème édition, que les comprimés de COPARALGAN® et CO-DOLIPRANE® COEXPANDOL® contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

IV.1.5. Poids moyen

Le tableau suivant montre les résultats du test de la masse moyenne des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg et des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg et de CO-EXPANDOL® 400mg / 20mg :

**Tableau IV.5 : Poids moyen des comprimés de CO-PARLGAN®, de CO-DOLIPRANE®
et de CO-EXPANDOL®.**

CO-PARALGAN® 400mg / 20mg	CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg	CO-EXPANDOL® 400mg/20mg	Norme (mg)	Observation
599,77	612,45	588.56	560,5- 619,5	Conforme

Interprétation

Les résultats de la masse moyenne de ces produits sont compris entre [560.5mg - 619.5mg], par conséquent en se référant aux normes de la monographie interne de la société, les comprimés sont conformes.

IV.2. ESSAIS LIES A LA NATURE DU PRINCIPE ACTIF**IV.2.1. Test de dissolution**

Le tableau (IV.6) montre les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg :

**Tableau IV.6 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN®
400mg/20mg.**

Comprimé	Norme : la dissolution $\geq 75\%$		Observation
	Teneur (mg/Cp)		
	Codéine	Paracétamol	
COPARALGAN® 400mg/20mg	96,362	85,196	Conforme
	96,951	87,927	
	95,472	87,932	
	96,366	85,959	
	96,706	85,711	
	97,629	89,119	
	97,500	98,500	

Le tableau (IV.7) montre les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg:

Tableau IV.7: Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE®
400mg/20mg.

Comprime	Norme : La dissolution $\geq 75\%$		Observation
	Résultat		
	Codéine	Paracétamol	
CODOLIPRANE® 400mg/20mg	84,962	99,620	Conforme
	83,356	92,473	
	83,181	91,142	
	83,593	92,268	
	91,336	106,200	
	83,676	93,923	
	85,0173	95,9377	

Tableau IV.8 : Dissolution des principes actifs des comprimés de CO-EXPANDOL ®
400mg/20mg.

Comprime	Norme : La dissolution $\geq 75\%$		Observation
	Résultat		
	Codéine	Paracétamol	
COEXPANDOL® 400mg/20mg	85,196	92,869	Conforme
	87,927	95,406	
	87,932	95,297	
	85,959	92,954	
	85,711	92,722	
	89,119	96,087	

Les résultats obtenus (tableau IV.6 et IV.7et IV.8) des tests de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg, de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg et de CO-EXPANDOL® ont montrés qu'à la fin de 30 mn, les principes actifs des comprimés testés ont été libérés à des pourcentages moyens très proches.

En observant les résultats obtenus sur les 6 comprimés contrôlés, on constate qu'au bout de 30 minutes, tous les comprimés ont un pourcentage dissoute supérieur à Q+5 (75%) du 1^{er} niveau de la teneur théorique. On conclut en se référant à la pharmacopée européenne 8^{ème} édition que les échantillons de CO-

PARALGAN® 400mg/20mg, CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg et CO-EXPANDOL®400mg/20mg sont identique en matière de qualité et satisfont aux normes exigent.

IV.2.2. dosage des principes actifs de COPARALGAN® et CODOLIPRANE® par HPLC

Le tableau IV.9 montre les résultats des tests de dosage des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg :

Tableau IV.9 : Dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg/20mg.

Comprimé	Teneur (mg/Cp)		Norme(mg/Cp))	Observation
	Codéine	paracétamol		
COPARALGAN®	19,118	392,426	19-21 380-420	Conforme

Le tableau IV.10 montre les résultats des tests de dosage des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg / 20mg :

Tableau IV.10 : Dosage des principes actifs des comprimés de CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg.

Comprimé	teneur		Norme (mg/Cp)	Observation
	Codéine	Paracétamol		
CODOLIPRANE®	20,094	392,375	19 - 21	Conforme
	19,300	378,881	380 - 420	Conforme

**Tableau IV.11 : Dosage des principes actifs des comprimés de CO-EXPANDOL®
400mg/20mg.**

Comprimé	Teneur (mg/Cp)		Norme (mg/Cp)	Observation
	Codéine	Paracétamol		
COEXPANDOL®	19,624	389,977	19 - 21 380 - 420	Conforme

Interprétation

En observant les résultats obtenus sur les 3 essais, on conclut en se référant à la pharmacopée européenne 8ème édition que les échantillons de COPARALGAN® 400mg/20mg et CO-DOLIPRANE® 400mg/20mg et CO-EXPANDOL® 400mg/20mg satisfont au test de dosage.

CONCLUSION

Après avoir effectué les tests physico-chimiques pour vérifier les critères de conformité des trois médicaments, les conclusions suivantes peuvent être données:

- Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre le générique et le princeps.
- Le dosage de principe actif répond aux normes et la comparaison ne donne aucune différence entre les trois produits.
- La comparaison organoleptique également ne donne pas une différence significative, ils sont tous dans les normes.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans cette étude, un contrôle physico-chimique d'un médicament générique qui est le COPARALGAN® 400 mg / 20 mg partant de sa matière première et ses excipients et allant jusqu'au produit fini a été effectué dont le but d'établir la conformité de toutes ces substances avec la norme pharmacopée européenne 8ème édition.

Il a été conclu de ce travail que, le médicament générique choisi pour cette étude est un médicament spécifique pour l'unité SAIDAL d'une part et l'étude de son analyse physicochimique pour toute la chaîne de production est une première dans le présent travail d'une autre part.

Différentes analyses de contrôle physico-chimiques, ont été réalisées au niveau du laboratoire de contrôle et au niveau de la production (*In process*) de l'unité SAIDAL.

Les résultats obtenus, de ces tests, permettant de conclure que toutes les substances testées sont conformes par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne 8ème édition.

Aussi, il a été conclu à partir de cette étude au niveau du SAIDAL, que toute installation de production des médicaments SAIDAL fonctionne avec l'aval des autorités de santé, et elle a mis en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que ses médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation sur le marché.

Toutefois, nous n'avons nullement l'intention de prétendre que les études effectuées lors de ce travail sont complètes par rapport aux différents contrôles effectués, néanmoins, nous affirmons que ce travail nous a permis d'acquérir une expérience et de consolider nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] A. Ounissi, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen. Mémoire du Master. 2014. pp16-21.

[2] http://fr.wikipedia.org/wiki/Industrie_pharmaceutique

[3] <http://www.industrie-usinage.fr/>

[4] ALIOUAT B. : « Les stratégies de coopération industrielle », Edition Economica, 1996.

[5] Rapport de l'inspection générale des finances « Pharmanalyses, classement Top10 pharma 2012 »

[6] Rapport publié par le Ministère de la Santé MSPRH « État sanitaire ».

[7] Belimane Wissam, EPE Pharmal SPA / Filiale du groupe Saïdal Unité de Dar El Beida, promotion 2008

[8] Z. Samira. « Processus de fabrication produit fini PARALGAN ». Rapport de stage. Université Annaba, Alger. 2017. pp1-24.

[9] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>.

[10] H. Gherrarba, Z. Imoudane. « Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nauseidum ». Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana. Mémoire de master. 2015. pp1-37.

[11] M. Abdallah, « fabrication et contrôle de NEUROVIT ». Université Constantine. Mémoire de master. 2014. pp1-4.

[12] Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Présentée et soutenue publiquement par GHOUT Takfarinas. Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Vendredi 03/07/2015

[13] https://fr.m.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s.

[14] <http://www.leem.org/dossier/fabrication-de-medicaments-de-l-origine-pharmacie>.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- [15]<https://promotion20162019.files.wordpress.com/2016/10/les-formespharmaceutiques.pdf>.
- [16] (Abelli, et al, 2001). C Abelli, O. Andriollo, L. Machuron, J.Y. Videau, B. Vennat, M.P. Pouget. 2001, Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques, Stp pharma pratiques vol 11, n 2, pp: 89-101.
- [17]<http://www.medisite.fr/medicaments-et-risques-sante-difference-entre-medicament-generique-et-princeps.800426.70.html>
- [18] (Le Hir, 2009). A. Le Hir.2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, pp: 4-8
- [19] Pharmacopée Européenne 8ème Édition, Version électronique (CD-ROM).
- [20]<http://webphysique.fr/forme-galenique-dunmedicament/>. (08.07.2017/21:20).
- [21]<https://sante-medecine.journal-des-femmes.fr/faq/27827-comprimés-définition>
- [22]http://www.academia.edu/6400497/Les_comprimés_machine
- [23]M.Djebbar, « cours de pharmacie galénique ».Université Badji Mokhtar-Annaba.Première année master génie pharmaceutique. 2017.
- [24] Notice Co-PARALGAN®400mg/20mg
- [25]Y. Driad, « Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique », Th.Pharm. Alger.2009. pp12-23.
- [26] J.Marie, Gazengel, « Le préparateur en pharmacie-pharmacologie ». TEC et DOC. Alger. (2007).
- [27]D.Stora, « Pharmacologie B.P, classes pharmacologie ».ÉditionProphyre. Paris. (2005).
- [28] J.Mesplede, C. Saluzzo, « Cent manipulations en chimie organique et inorganique ». Bréal. 1ère Ed. Paris, 2004.
- [29] C.L. Marec, « Histoire du paracétamol ». Le praticien en anesthésie-réanimation. 2005. 9. pp321-328.
- [30] J.Bonnefont, J.P.Courade, A.Allaoui,A.Eschalier« Mécanismes de l'actionantinociceptive du paracétamol ». Drugs, 2003, 63 (2), pp 1-4.
- [31] B.B.Brodie, J.Axelrod, «The fate of acetanilide in man». J. Pharmacol.Exp. Ther. 1948. 94 (1).pp 29-38.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- [32] 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.
- [33] F. Ellis, « Paracétamol - a curriculum ressource ». Osborne. 1ère Ed. Londres. 2002.
- [34] K.D.Rainsford, « Aspirin and related drugs ». CRC Press. 1ère éd. New York. 2004
- [35] Serrie, C. Thurel, « La douleur en pratique quotidienne : diagnostic et traitement ». Arnette. 2ème Ed. Paris. 2002.
- [36] A. Ellrodt, « Urgences médicales ». Estem. 5ème Ed. Paris. 2005
- [37] H.P. Rang, M. Dale, « Pharmacology. Churchill Livingstone ». 5ème Ed. USA 2003.
- [38] H. Kupferschmidt. « Traitement de l'intoxication au paracétamol ». Centre Suisse d'Information Toxicologique. 2004.
- [39] 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.
- [40] Paracétamol. Pharmacopée Européenne. 5ème éd. 2004.
- [41] J. Pelissier, E. Viel, « Douleur et médecine physique et de réadaptation (Volume 38 de Problèmes en médecine de rééducation) ». Elsevier Masson. Paris. 2000.
- [42] G. Geraud, N. Fabre, « Guide pratique des migraines et céphalées ». Elsevier Masson. 1ère Ed. Paris. 2001.
- [43] M.J. Arnaud, « The pharmacology of caffeine ». *Prog. Drug Res*. 1987. 31 .pp 273-313.
- [44] H. Raybaud, « Fièvre de l'enfant et du nourrisson », www.esculape.com
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] L.F. Prescott, « Paracetamol: past, present, and future ». *Am. J. Ther.* 2000. 7, pp 143-147.
- [48] S. Schück, H. Allain, « La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques ». *La Revue du Praticien*. 1997. 47. pp 555-569.
- [49] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cod%C3%A9ine>
- [50] <https://www.vidal.fr/substances/1039/codeine/>

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- [51] <https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Cod%C3%A9ine,effets,risques,t%C3%A9moignages>
- [52] [http://www.harke.com/index.php?id=0&L=2&bc=131;198;164;408;504;412;540;528;645&tx_hkcatalog_pi1\[productid\]=645&tx_hkcatalog_pi1\[country\]=9999&tx_hkcatalog_pi1\[legal\]=294](http://www.harke.com/index.php?id=0&L=2&bc=131;198;164;408;504;412;540;528;645&tx_hkcatalog_pi1[productid]=645&tx_hkcatalog_pi1[country]=9999&tx_hkcatalog_pi1[legal]=294)
- [53] <https://www.lanutrition.fr/le-stearate-de-magnesium-est-il-dangereux>
- [54] https://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_croscarmellose
- [55] <https://www.drugs.com/inactive/croscarmellose-sodium-204.html>
- [56] https://en.wikipedia.org/wiki/Microcrystalline_cellulose
- [57] <https://www.lfatablepresses.com/fr/cellulose-microcristalline>
- [58] http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_VO_MYRIAM.pdf
- [59] 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.
- [60] Pharmacopée européenne 6e édition, janvier 2008
- [61] Pharmacopée européenne -5ème Edition ; 2004 - Version électronique (CD-ROM)
- [62] A. Le Hir, « Comprimés ». In : Abrégés de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Masson. 2001. pp 251-77.
- [63] Pharmacopée britannique -2007- Version électronique (CD-ROM)
- [64] protocole de mode opératoire pour le laboratoire SAIDAL Annaba.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] P.Wehrlé, « Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides ». In: Pharmacie galénique mode. Formulation et technologie pharmaceutique. Maloine. 2007. p 96-105.