

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida 1
Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

**Contrôle qualité et étude de stabilité d'un
médicament générique
PARALGAN®500mg.**

Présenté par :

Mr. OUABEL Issam

Mr. FERROUKHI Abdessamia

Encadré par :

Dr. CHENNOUF Zohra

Mr. SAADI Brahim

Promotion 2024

REMERCIEMENTS

Tout d'abord nous tenons à remercier Dieu le Tout Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience nécessaires pour accomplir ce modeste travail.

*Nos profondes gratitudes et nos sincères remerciements s'adressent à madame **Chennouf Zohra**, chef de département de génie des procédés, qui nous a donné la chance d'intégrer ce master professionnel. De même nous la remercions également pour ces conseils précieux et son aide, qui nous ont permis de bien mener à bien le présent travail.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Liste des tableaux

Tableau N°1: Les origines des médicaments.....	2
Tableau N°2: Les formes pharmaceutiques des médicaments.....	4
Tableau N°3: La posologie par prise et par dose.....	9
Tableau N°4: Les Rôles des excipients du PARALGON®500mg.....	12
Tableau N°5: Les conditions de l'étude de stabilité.....	14
Tableau N°6: Fréquences d'étude cas produit fini conserver dans des conditions générale dans la zone 2.....	15
Tableau N°7: Zones climatiques selon l'OMS.....	16
Tableau N°8: Fréquences des épreuves d'un produit fini dans les conditions générales zone 4a.....	16
Tableau N°9: Bulletin d'analyse des MP (paracétamol).....	37
Tableau N°10: Résultats d'aspect des excipients.....	39
Tableau N°11: Résultats de la solubilité des excipients.....	40
Tableau N°12: Résultats d'aspect des grains	40
Tableau N°13: L'absorbance des grains en UV.....	41
Tableau N°14: Résultats d'aspect de produit semi fini	41
Tableau N°15: La masse des 20 comprimés.....	42
Tableau N°16: Résultat de la masse moyen des 20 comprimés.....	42
Tableau N°17: Résultats d'uniformité de masse.....	42
Tableau N°18: Résultats de délitement.....	42
Tableau N°19: Résultats du test de friabilité.....	43
Tableau N°20: Résultats d'aspect de produit fini.....	43
Tableau N°21: Résultats des tests d'identification du produit fini.....	43
Tableau N°22: Résultats du dissolutest.....	44
Tableau N°23: Résultats de conformité du système (HPLC).....	44
Tableau N°24: Résultats du dosage de l'impurité 4- aminophénol.....	44
Tableau N°25: Résultats du dosage des autres impuretés.....	45
Tableau N°26: Résultats de la masse moyenne des 20 comprimés.....	45
Tableau N°27: Résultats d'uniformité de masse du produit fini.....	46
Tableau N°28: Résultat du test de friabilité.....	46
Tableau N°29: Résultats microbiologique (produit fini).....	46

Liste des figures

Figure N°1: Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique.....	4
Figure N°2: Structure chimique du paracétamol.....	9
Figure N°3: Machine de conditionnement	11
Figure N°4: Les quantités du PA et des exp du PARALGON®500mg	22

Liste des abréviations

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

AFNOR: Association Française de Normalisation.

BPF: Bonne Pratique de Fabrication.

CTD: Common Technical Document.

CDT: Dossier pharmaceutique format.

CL50: Concentration Létale médiane.

CQ: Contrôle de Qualité.

DCI: La Dénomination Commune Internationale.

DGAT: Dénombrement du Germes Aérobie Totaux.

DMLT: Dénombrement des Moisissures et Levures Totales.

EPE: Entreprise Publique Economique.

HPLC: Chromatographie Liquide à Haute Performance.

HR: Humidité Relative.

ISO: International Organisations for Standardisation.

IR: Infra Rouge.

MP: Matière Premier.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

P.A: Principe Actif.

PCH: La Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

PSF: Produit Semi Finit.

PE: Pharmacopée Européenne.

PM: Poids Moyen.

PVC: Polyvinyle Chloride.

UV-VIS: Ultra-Violet et Visible.

P.F: Produit Finit.

PCA: Pharmacie Centrale Algérie.

SPA: Société Par Action.

SNIC: Société National de l'industrie Chimique.

SCR: Substance Chimique de Référence.

TSA: Tréptone Ager Soja.

TSB: Tréptone Soja Bouillon.

Sommaire

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Sommaire

Résumé

Partie théorique

Introduction.....	1
Chapitre I.....	2
I.1.Les médicaments.....	2
I.1.1.Définition des médicaments.....	2
I.1.2.Origines des médicaments.....	2
I.1.3. Les composants d'un médicament.....	3
I.1.3.1.Principe actif (abrégé en PA).....	3
I.1.3.2.Excipient.....	3
I.1.4.Types des médicaments.....	3
I.1.4.1.Médicament princeps.....	3
I.1.4.2.Médicament générique.....	3
I.1.5.Les formes pharmaceutiques des médicaments.....	3
I.2.La qualité.....	5
I.2.1. Assurance qualité.....	5
I.2.2. Contrôle qualité des médicaments.....	5
I.2.3. BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)	6
I.2.4. Les référentiels	6
I.2.5. La Pharmacopée.....	6
I.2.6. L'autorisation de la mise sur marché AMM.....	7
I.3.Présentation du PARALGAN 500 mg.....	7
I.3.1.Définition de paracétamol PARALGAN 500 mg.....	7
I.3.2. Les données cliniques du PARALGAN® 500 mg.....	7
I.3.3.Composition du PARALGAN 500 mg.....	9
I.3.3.1.Principe actif.....	9
I.3.3.2.les excipients du PARALGAN® 500 mg.....	10
I.4.Stabilité d'un médicament.....	12
I.4.1. Définition Selon l'Internationale Conférence on Harmonisation l'ICH.....	12
I.4.2. Objectif des études de stabilité.....	12
I.4.3. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées.....	13
I.4.4.Les facteurs influençant la stabilité des médicaments.....	13
I.4.4.1. Facteurs extrinsèques.....	13
I.4.5.Un Médicament devient instable dans les cas suivants.....	13
I.4.6. Date limite d'utilisation (péremption).....	14
I.4.7. Type de stabilité.....	14
I.4.7.1. Stabilité des lots de validation.....	14
I.4.7.2. Stabilité des lots de routine (on going).....	14

I.4.7.3. Stabilité holding time.....	15
I.4.7.4. Stabilité en cas d'investigation/retraitement.....	15
I.4.8. Types d'études de stabilité.....	15
I.4.8.1. Etude en terme accélérée	15
I.4.8.2. Etude en terme réel.....	16
I.5. Recommandations et étiquetage.....	16
Chapitre II	17
II. Matériel et méthodes.....	17
II.1. Préparation de Glatt.....	17
II.2. Fabrication du médicament générique le PARAGAN (500mg)	21
II.2.1. But de fabrication.....	21
II.2.2. Précautions.....	21
II.2.3. Matériel de fabrication.....	21
II.2.4. Les étapes de fabrication.....	22
II.3. Contrôle de la matière première (paracétamol).....	23
II.4. Contrôle du produit semi fini.....	25
II.4.1. Contrôle des grains.....	25
II.5. Contrôle du comprimé intermédiaire	26
II.6. Contrôle du produit fini.....	27
II.7. Contrôle des articles du conditionnement.....	31
II.7.1. Contrôle de PVC.....	31
II.8. Contrôle microbiologique.....	34
II.8.1. Contrôle microbiologique de produit fini.....	34
II.8.1.1. Dénombrement des Germes Aérobie Totaux DGAT et de Moisissures et Levures Totales DMLT (Méthode par ensemencement en profondeur).....	34
II.8.1.2. Recherche d'Escherichia coli.....	35
II.9. Méthodologie d'étude de stabilité.....	36
II.10. Documents de stabilité.....	36
II.11. Durée et conditions de conservation du produit fini.....	36
Chapitre III	37
III.1. Contrôle physico-chimique.....	37
III.1.1. Contrôle des matières premières.....	37
III.1.1.1. Contrôle du principe actif.....	37
III.1.1.2. Contrôle des excipients.....	39
III.1.2. Contrôle des grains.....	40
III.1.3. Contrôle de produit semi fini.....	41
III.1.4. Contrôle de produit fini.....	43
III.2. Contrôle microbiologique.....	46
III.2.1. Contrôle de produit fini.....	46
Conclusion.....	48

Résumé

L'étude du contrôle qualité physico-chimique, microbiologique et de stabilité du médicament le PARALGAN® (paracétamol 500mg) a été effectué au laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Dar el Beida). Cette étude vise à vérifier la conformité du médicament en se basant sur plusieurs aspects à savoir.

-Contrôle de qualité physico-chimique des matières premières et du produit fini, mettant en évidence les différents paramètres indispensables comme les tests d'identifications par des moyens chimiques et chromatographiques, ainsi les épreuves physiques tels que l'étude de la friabilité et le délitement des comprimés.

-Contrôle microbiologique du produit fini, qui a porté sur la détection et le dénombrement des proliférations microbiennes et les germes pathogènes qui pouvant altérer la qualité du médicament.

Enfin l'étude de stabilité des médicaments qui a montré des résultats parfaitement conformes aux normes internationales décrites par la Pharmacopée Européenne 2017, et se traduisent par la bonne qualité du produit du point de vue:

- Physico-chimique, par la bonne qualité des matières premières et du produit fini.
- Microbiologique, par l'absence des micro-organismes pathogènes.
- L'étude de stabilité, par l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, dans les limites spécifiées.

Abstract

The study of physicochemical, microbiological quality control and stability of the drug PARALGAN® (paracetamol 500mg) was carried out at the quality control laboratory of the SAIDAL unit (Dar el Beida). This study aims to verify the compliance of the drug based on several aspects namely.

-Physic-chemical quality control of raw materials and the finished product, highlighting the various essential parameters such as identification tests by chemical and chromatographic means, as well as physical tests such as the study of friability and disintegration tablets.

-Microbiological control of the finished product, which focused on the detection and enumeration of microbial proliferations and pathogenic germs which could alter the quality of the medicine.

Finally, the stability study of the drugs which showed results perfectly compliant with the international standards described by the European Pharmacopoeia 2017, and result in the good quality of the product from the point of view:

- Physic-chemical, by the good quality of the raw materials and the finished product.
- Microbiological, by the absence of pathogenic micro-organisms.
- The study of stability, by the ability of a drug to maintain its chemical and physical properties, within specified limits.

ملخص

تم إجراء دراسة مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية وثبات الدواء PARALGAN® (الباراسيتامول 500 ملغ) في مختبر مراقبة الجودة بوحدة صيدال (الدار البيضاء). تهدف هذه الدراسة إلى التحقق من امتثال الدواء بناءً على عدة جوانب وهي.

مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية للمواد الخام والمنتج النهائي، مع تسليط الضوء على المعايير الأساسية المختلفة مثل اختبارات التحديد بالوسائل الكيميائية والكروماتوغرافية، وكذلك الاختبارات الفيزيائية مثل دراسة قابلية تفتيت الأقراص وتفككها.

-المراقبة الميكروبيولوجية للمنتج النهائي، والتي تركز على كشف وتعداد التكاثرات الميكروبية والجراثيم المسببة للأمراض التي يمكن أن تؤثر على جودة الدواء.

وأخيراً دراسة ثبات الأدوية والتي أظهرت نتائج متوافقة تماماً مع المعايير الدولية التي وصفها دستور الأدوية الأوروبي 2017، ونتج عنها جودة المنتج الجيدة من وجهة نظر:

الفيزيائية والكيميائية، من خلال الجودة الجيدة للمواد الخام والمنتج النهائي.

الميكروبيولوجية، وذلك بسبب عدم وجود الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض.

-دراسة الثبات، من خلال قدرة الدواء على الحفاظ على خواصه الكيميائية والفيزيائية، ضمن حدود محددة.

Présentation générale de SAIDAL

صيدال SAIDAL Le Groupe Saidal est un groupe pharmaceutique generalist algérien qui a été créé en 1982. Il est leader dans la production des médicaments en Algérie Saidal a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le complexe antibiotique de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 et à la suite de la mise en œuvre des réformes économiques, Saidal devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion. En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou des filiales. En 1997, la société Saidal a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic). 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 janvier 2014, Saidal a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100%: Pharmal, Antibiotical et Biotic.

L'unité de Dar el Beida est considérée comme l'unité la plus ancienne des unités de Pharmal. cette unité existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA ce qui a donné lieu aux transformations suivantes: - Agrandissement de l'unité de 3600m² à 6600 m² ; - La mise au point des produits pharmaceutiques algériens; - Extension du magasin de stockage; - Modernisation des chaînes et des ateliers; L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques: - Comprimés; - Gélules; - Sirops (solutés buvables); - Forme pâteuses (pommades, gel, crème) - Suspension buvable; - Sels; - Solution dermique.

Introduction générale

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui englobe les activités de recherches, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les boîtes pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et primordial dans l'économie mondiale [1].

Dans l'industrie pharmaceutique; la mise sur le marché d'un produit de haute qualité nécessite une maîtrise parfaite des différentes étapes de la vie d'un médicament. Il existe pour chaque étape de la fabrication à la distribution de nombreux contrôles en cours de production ainsi que des analyses sur le produit fini permettant de vérifier que les critères qualitatifs d'un produit ont été respectés. L'ensemble de ces données prouve a posteriori la conformité du produit. Chaque société vise à avoir des produits conformes qui satisfassent la population visée, tout en diminuant le coût de sa production (soit en temps, main d'œuvre quantités) [2].

Chaque entreprise pharmaceutique est constamment à la recherche de nouveaux systèmes de fabrication et de contrôle de nouveaux processus, de nouveaux matériaux et de nouvelles formulations se profilant à l'horizon afin de s'adapter aux exigences actuelles. L'industrie pharmaceutique doit faire face à de nombreux défis simultanément, son but étant de produire des médicaments de qualité, à la fois sûrs et efficaces [3].

Par conséquent, elle est soumise à une réglementation stricte durant tout le cycle de vie du médicament. Cette réglementation, qui a beaucoup évolué au fil des décennies, exige aujourd'hui de démontrer, documents à l'appui, que ses procédures et procédés conduisent effectivement aux résultats escomptés. C'est ce qu'on appelle la validation, et qui représente l'objet de notre travail. Ce travail est subdivisé en trois (03) chapitres :

Le premier chapitre présente des généralités sur les médicaments ainsi que l'étude de stabilité

Le deuxième chapitre est consacré aux méthodes et matériels utilisés

Le troisième chapitre englobe les interprétations ainsi que les différents résultats obtenus

En fin ce mémoire est conclu par une conclusion

Chapitre I

A-Généralité sur les médicaments

I.1.Les médicaments

I.1.1.Définition des médicaments

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé «OMS» comme suit: «On entend par curatives ou médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés 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[4].

I.1.2.Origines des médicaments

Les origines des médicaments sont regroupées dans le tableau1.

Tableau N°1: Les origines des médicaments [5].

	Origine	Definition	Exemples
Naturelle	Origine végétal	L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.	morphine: extraite de la capsule du pavot à opium
	Origine animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.	Hormones polypeptidiques extractives; l'insuline
	Origine minérale	Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou Excipients de médicaments.	Argiles - Bicarbonate de sodium -Sulfate de magnésium- Calcium-Fer
Synthétique Hémi-synthétique	Origine synthétique Hémi-synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique	Acide acétyl; Salicylique.
Microbiologique	Origine Biotechnologique	Biogénétique: On utilisant les méthodes de « génie génétique »on peut fabriquer des substances polypeptidiques naturelles présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain	Hormones (hormone de croissance l'insuline)

I.1.3. Les composants d'un médicament

Le médicament est composé de deux substances

I.1.3.1. Principe actif (abrégé en PA)

Le PA est tout composant destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le traitement d'une maladie; le diagnostic d'une maladie; ou la prévention d'une maladie. Un médicament peut contenir un ou plusieurs principes actifs [6].

I.1.3.2. Excipient

Tout composant, autre que le principe actif, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication.

La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients. Un excipient peut faciliter l'administration des principes actifs, ou améliorer leur efficacité, assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la date limite, ou améliorer l'aspect ou le goût [6].

I.1.4. Types des médicaments

Les médicaments sont classés en médicament princeps et générique:

I.1.4.1. Médicament princeps

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

I.1.4.2. Médicament générique

Un médicament générique utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé auparavant dans un princeps. Lorsque le brevet accordé pour l'exploitation d'un princeps est expiré n'importe quel laboratoire peut mettre au point un médicament qui le "copie" et utilise le même principe actif [7].

I.1.5. Les formes pharmaceutiques des médicaments

Les formes pharmaceutiques de médicament sont regroupées dans le tableau 2. Et la classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique est représentée sur la figure 1.

Tableau N°2: Les formes pharmaceutiques des médicaments [7].

Mode d'administration	Forme galénique	Mode d'action
Voie orale (à avaler)	Comprimés enrobés, non-enrobés, solubles, effervescents, gélules.	Le médicament est avalé et le principe actif se libère plus ou moins rapidement selon la forme galénique.
Voie rectale (par le rectum)	Suppositoires, lavement, crème locale.	Le principe actif est libéré très rapidement. Forme de médicament très utilisée chez les bébés, les personnes handicapées ou les patients souffrants de pathologies sévères de l'estomac.
Voie transcutanée (par la peau)	Pommades, gels, patchs.	Application et action locales.
Voie respiratoire (par inhalation ou installation)	Inhalateurs, Compte-gouttes, atomiseurs (nez).	Action locale utilisée pour les pathologies ORL et respiratoires.
Voie parentérale (par aiguille ou cathéter)	Injections, perfusions, implants.	Action rapide, utilisée pour la vaccination ou la diffusion lente et prolongée et pour la prise de traitement en milieu hospitalier.
Voie oculaire (par les yeux)	Collyres, pommades, inserts.	Traitement local des pathologies Opthalmiques ou allergiques.

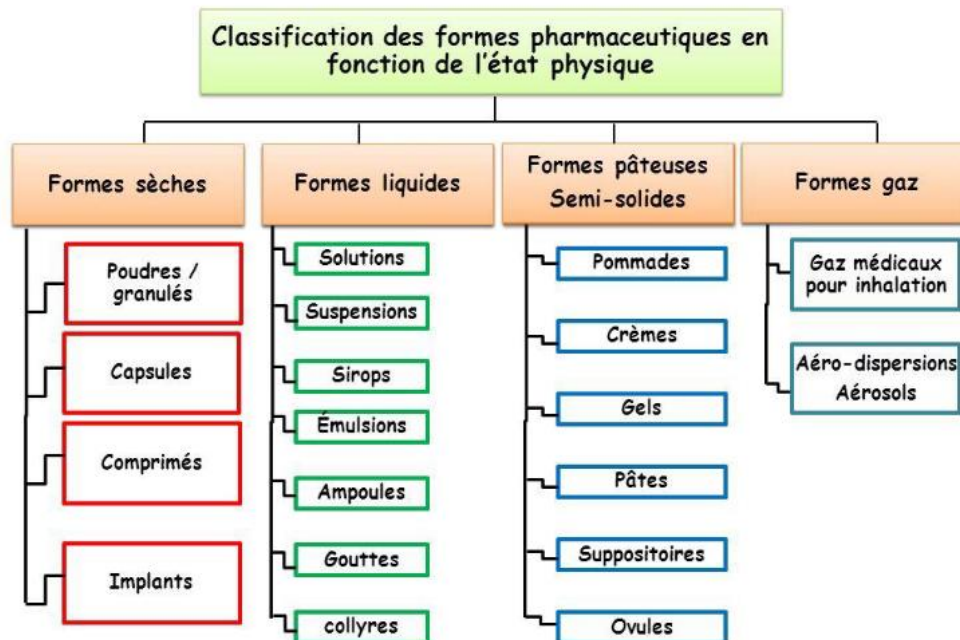


Figure N° 1: Classification des formes pharmaceutiques en fonction de l'état physique [5].

I.2. La qualité des médicaments

La qualité est un caractère primordial de toute industrie. Selon les grandes organisations de réglementations qui s'appuient sur le concept de la satisfaction du client, plusieurs définitions sont attribuées :

L'organisation internationale de normalisation, a proposé la définition de la qualité :

- Selon la norme **ISO 9000 : 2015** : « L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences » [8].
- Selon la norme **ISO 9001 : 2015** : « La qualité des produits et services des organismes est déterminée non seulement par la capacité à satisfaire un client particulier, mais aussi par l'impact prévu et imprévu sur d'autres parties intéressées » [9].

I.2.1. Assurance qualité

« Partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité » [8].

Selon le guide BPF c'est : « L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus » [10].

I.2.2. 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 ».

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 [11].

I.2.3. BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » [12].

Elles sont un élément clef de l'assurance qualité car elles permettent de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptés à leur emploi. Elles portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle qualité de produit.

Les BPF sont composées de 3 parties :

- Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

Les BPF sont basées sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Elles sont régulièrement mises à jour et en constante évolution via des projets de révision de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour y intégrer les évolutions liées à la réglementation. Elles regroupent l'ensemble des dispositions qui doivent être appliquées par l'industrie pharmaceutique afin de garantir la sécurité du patient. Ce référentiel est le guide de base pour toute industrie pharmaceutique. Il est applicable à tous les services. En effet, l'ensemble des processus d'un site doit être en conformité avec ce guide. Les BPF fixent des objectifs à atteindre en termes de qualité et offrent une flexibilité quant aux moyens employés pour les atteindre [10].

I.2.4. 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 [13].

I.2.5. 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, ... etc [14].

I.2.6. 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 [15].

I.3. Présentation du PARALGAN 500 mg

I.3.1. Définition du paracétamol PARALGAN 500 mg

Est un médicament analgésique et antipyrétique que contenu de paracétamol (500mg par comprimé). Il est présenté sous forme des comprimés blancs non enrobé plat et sécable avec chanfrein classe pharmaco-thérapeutique : Analgésique, antipyrétique [5].

I.3.2. Les données cliniques du PARALGAN® 500 mg

- Classe pharmaco -thérapeutique : Analgésique, antipyrétique.
- Médicament générique: PARALGAN 500 mg
- Forme pharmaceutique: Comprimé.
- Voie d'administration: Orale.

- Condition de délivrance: disponible sur ordonnance simple.
- Laboratoire: Sidal groupe.
- Contre-indications: Ne prenez jamais PARALGAN 500mg comprimé dans les cas suivants:
 - ✓ Allergie connue au paracétamol ou l'un des composants de ce médicament.
 - ✓ Maladie grave des foies [16].

❖ Posologie

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (environ à partir de 8 ans).

- Chez l'enfant: La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant elle est d'environ 60 mg/kg par jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. La posologie usuelle est de:

Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour.

- Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.

- Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans): La posologie usuelle est de 1 ou 2 comprimés par prise (selon l'intensité de la douleur), à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum [17].

Le tableau 3 représente la posologie par prise et la dose maximale par jour selon l'âge.

Tableau N°3 : La posologie par prise et par dose [17].

Age	Posologie par prise (mg)	Dose maximale par jour (mg)
Enfants	(mg/kg/jour)	
3mois à 1an	15	60
1an à 6ans	15 à 30	60 à 120
6ans à12ans	60	240
Adultes	500 à 1000	240

I.3.3 Composition du PARALGAN 500 mg

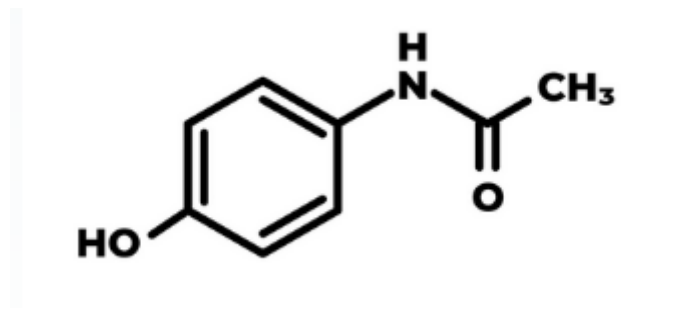
I.3.3.1.Principe actif

Le principe actif du PARALGAN® 500 mg est le paracétamol

A. Définition du paracétamol

Le paracétamol, est une substance active aux propriétés analgésiques et antipyrétiques qui rentre dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques. Combatte la fièvre et des douleurs d'intensité faible et modérée. Il peut être seul ou en association à d'autres analgésiques [18].

Le paracétamol est un dérivé phénolique. Sa structure comporte donc un cycle benzénique substitué par un groupement hydroxyle et un groupement acétamide en position para (voir figure 2).



FigureN°2 : Structure chimique du paracétamol [19].

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.

Le nom chimique est: N-(4-hydroxyphenyl) acétamide

Formule brute: C₈H₉NO₂

Masse molaire: 151,2 g/mol.

Propriétés physiques:

Point de fusion: 168 C° à 172 C°.

B. Caractère du paracétamol

Aspect: poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité: assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène [20].

I.3.3.2. Les excipients du PARALGAN® 500 mg

❖ Carboxyméthyl amidon sodique

Le carboxyméthyl amidon sodique est le sel sodique d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement O-carboxyméthylé. Il contient au minimum 2,8 pour cent et au maximum 4,2 pour cent de Na [21].

Aspect

Poudre fine blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

❖ Amidon de maïs

L'amidon de maïs, également appelé féculé de maïs au supermarché, est un glucide complexe contenu dans le grain du maïs. Une fois chauffé, il gonfle pour former un gel très épais, très utilisé dans l'industrie [21].

Aspect

La féculé de maïs se présente sous la forme d'une poudre blanche très fine, extraite de l'amidon du maïs. L'empois d'amidon de maïs n'est pas translucide mais blanc. L'amidon de maïs est insoluble dans l'eau.

❖ Povidone (P.V.P k 30) : $(C_6H_9NO)_n$

Le P.V.P 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 [21].

Aspect

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

❖ Stéarate de magnésium : $(C_{18}H_{35}O_2)_2$

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%.

Aspect

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool [21].

❖ Talc

Le talc est un silicate de magnésium hydraté, naturel, sélectionné et pulvérisé. Il peut contenir des magnésiums hydratés), la magnésite (carbonate de magnésium), la calcite (carbonate de calcium) et la dolomite (carbonate de calcium et de magnésium) prédominant. C'est un ingrédient utilisé pour la fabrication du savon, des lubrifiants, des bâtons de craie et comme pigment, mais il est surtout employé comme poudre de toilette. Les gisements principaux sont situés aux États-Unis [21].

Aspect

Poudre légère, homogène, blanche ou sensiblement blanche, onctueuse (non abrasive), pratiquement insolubles dans l'eau, dans l'alcool et dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

❖ Eau purifiée

L'eau purifiée ne contient que des molécules H₂O et des ions (H⁺ et OH⁻) en équilibre. Il est obtenu par élimination des ions, soit par inter réaction avec des substances échangeuses d'ions, soit par électro-osmose.

Elle est souvent un stade intermédiaire intéressant, en vue de l'obtention de l'eau distillée.

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicament autre que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes [21].

Le tableau ci-dessous représente les rôles des excipients du PARALGAN 500mg.

Tableau N°4 : Les rôles des excipients du PARALGON®500mg [21].

Excipients	Catégorie	Rôle
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	Le stéarate de magnésium joue le rôle de lubrifiant qui empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement, il donne aussi au comprimé un aspect brillant, lisse et non poussiéreux, il est ajouté dans des proportions limitées (1 à 2%) juste avant la compression
Carboxymethyle amidon sodique	Délitant	Leur rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé, (qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade.
Amidon de maïs	Délitant	Produit gonflant en milieu aqueux. Son rôle est de permettre un délitement satisfaisant du comprimé(qualitativement et quantitativement) après son absorption par le malade.
Povidon (P.V.P K30)	Liant	Il est utilisé par voie humide, joue le rôle d'un liant qui favorise l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de compression
Talc	Lubrifiant	Le talc joue le rôle de lubrifiant qui facilite l'écoulement.

B-Etude de la stabilité

I.3.Stabilité d'un médicament

I.3.1. Définition selon l'Internationale Conférence on Harmonisation l'ICH

L'aptitude d'un médicament à conserver ces propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux température, humidité relative et lumière, d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement [22].

I.3.2. Objectif de l'étude de stabilité

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits.

➤ Sur le produit fini

- ✓ Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule.
- ✓ Déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.
- ✓ Etablir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation.
- ✓ Mettre en place des techniques analytiques capables d'identifier et de quantifier les produits de dégradation [23].

I.3.3. Conditions pour les quelles des études de stabilité sont exigées

- ✓ Médicament nouveau.
- ✓ Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition.
- ✓ Modification du conditionnement primaire.
- ✓ Changement de site de fabrication.
- ✓ Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées.
- ✓ Prolongation de la durée de validité du produit [23].

I.3.4. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments**I.3.4.1. Facteurs extrinsèques**

- ✓ La température.
- ✓ L'humidité
- ✓ L'oxygène.
- ✓ La lumière.

Autres facteurs :

- La contamination bactérienne pendant la fabrication.
- Les manipulations brutales : broyage, compression importante.
- Les chocs et les vibrations lors du transport [24].

I.3.5. Un Médicament devient instable dans les cas suivants

- ✓ Perte en PA > 5%.
- ✓ Produits de dégradation > limites spécifiées.
- ✓ Changement des caractères organoleptiques.
- ✓ Changement du pH.
- ✓ Test de dissolution non conforme.
- ✓ Altération de la qualité microbiologique [24].

I.3.6. Date limite d'utilisation (péremption)

- ✓ Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule.
- ✓ Déterminer la durée de validité.
- ✓ Déterminer les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation [25].

I.3.7. Type de stabilité

Il y a quatre types de stabilité chacun à des paramètres spécifiques:

I.3.7.1. Stabilité des lots de validation

Sur 03 lots successifs 01V, 02V, 03V avec (V: Validation) pour chaque nouveau produit pour l'enregistrement des produits et l'accord de mise sur le marché par la LNCCP.

Les fréquences sont:

- ✓ T0, A1, A3, A6 avec (A : Accélééré, T : Temps).
- ✓ R3, R6, R9, R12, R18, R24, R36 avec (R : Réel)

➤ Les conditions

Les conditions d'étude de stabilité et des validations sont données selon les zones climatiques (Voir tableau N°5).

Tableau N°5 : Les conditions de l'étude de stabilité [25].

La zone 4a	Accélééré
	Réel
La zone 2a	Accélééré
	Intèremédiaire
	Réel

I.3.7.2. Stabilité des lots de routine (on going)

Elle se fait selon les paramètres suivants:

- ✓ Au moins un lot par ans ou plus selon la demande par le service assurance qualité.
- ✓ Les lots choisis doivent être différents des lots d'études de la stabilité de type validation.
- ✓ Respecter les lois de partenaire.

Si la notice mentionne que la conservation du médicament après conditionnement secondaire doit se faire dans une température de 25C° alors l'étude de stabilité s'effectuera dans la zone 2 avec (H=60C°±5) (T=25C°±2) avec (H : Humidité, T : Température) dans les enceintes

climatiques. La fréquence d'étude pour le produit fini, conserver dans des conditions générales dans la zone 2 est donné dans le tableau N°6[24].

Tableau N°6 : Fréquences d'étude dans des conditions générale dans la zone 2[24].

Etude	Conditions de conservation	Fréquence de prélèvement (cas générale)
Réel	25°C/60%HR	T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24 et T36 mois.
Intermédiaire	30°C/65%HR	T0, T3, T6, T9 et T12 mois.
Accélérée	40°C/75%HR	T0, T3 et T6 mois.

- Si la notice mentionne que la conservation du médicament après conditionnement secondaire doit se faire dans une température de 30°C alors l'étude de stabilité s'effectuera dans la zone 4a avec (H=65°C±5) (T=30°C±2) dans les enceintes climatiques.
- Les fréquences : T0, R6, R12, R24 et R36.
- T0 ne dépasse pas 30 jours de la date de production.

I.3.7.3. Stabilité holding time

Se fait sur les produits intermédiaire ou semi-fini pour garantir l'intégrité du mélange ces produits doivent être inclus dans le programme de stabilité, lorsqu'ils sont stockés ou transportés d'un site à un autre avant de subir le reste des étapes de fabrication afin d'évaluer l'impact de leur conditionnement sur la stabilité du produit, les conditions sont les même pour la fabrication et les fréquences sont selon le service demandeur.

I.3.7.4. Stabilité en cas d'investigation/retraitement

Se fait selon le service demandeur, le service réglementaire ou l'assurance qualité, les conditions sont les même pour la fabrication et les fréquences sont selon le service demandeur [26].

I.3.8. Types d'études de stabilité

Il existe deux types:

I.3.8.1. Etude en terme accélérée

Etude durant laquelle le produit subit des conditions (difficiles) par rapport aux conditions habituelles de stockage. Ces conditions permettent:

- D'accélérer la vitesse de dégradation chimique ou de changements physiques d'un produit.
- Réduire la durée des études de stabilité permettant un gain de temps et d'argent.

Ces études accélérées sont exigées par la réglementation mais doivent être complétées par un deuxième type d'études (en temps réel) pour confirmer la stabilité du produit.

I.3.8.2. Etude en terme réel

Réalisée dans des conditions climatiques identiques aux conditions climatiques du pays de commercialisation. L'OMS divise le monde, en 04 zones climatique, comme le montre le tableau n° 7:

Tableau N°7 : Zones climatiques selon l'OMS [23].

Zones climatiques	Conditions d'étude en temps réel	
	Température (°C)	Hygrométries (%HR)
Zone 1: climat tempéré	21	45
Zone 2: climat méditerranéen	25	60
Zone 3: climat chaud et sec	30	35
Zone 4: climat chaud et humide	30	65

I.3.9. Recommendations et étiquetage

Durée de validité :(mois/année) par exemple:

1. « A consommer avant le: ».
2. « Se périme le: ».

Conditions de stockage, par exemple:

1. « Conserver à une température inférieure à 30°C ».
2. « Conserver au réfrigérateur (entre 2-8°C) ».
3. « Conserver au congélateur (entre -15 et -25°C) ».
4. « Ne pas réfrigérer ou congeler ».
5. « Eviter à conserver à température ambiante » [22].

❖ Cas de produit finis à conserver dans des conditions générales :

Le tableau ci-après montre la fréquence des épreuves d'un produit fini dans la zone 4a :

Tableau N°8 : Fréquences des épreuves d'un produit fini dans les conditions générales zone 4a.

Etudes	Conditions de conservation	Durée minimale de l'étude à l'enregistrement	
Temps réel	25C°±2°C 60%±5%HR	La 1erannée	Chaque 03 mois
		La 2ème année	Chaque 06 mois.
		Au- delà:	Annuellement.
Accélérées	40C°±2°C 75%±5%HR	Chaque 0, 3 et 6 mois.	

Chapitre II

Matériels et méthodes

Introduction

Ce chapitre présente les matériels et les méthodes utilisés pour le contrôle de qualité et l'étude de stabilité du produit fini. Des tests physico-chimiques tels que le point de fusion, la solubilité, la friabilité, masse moyenne, uniformité de masse et test de désagrégation sur la matière première, le produit semi-fini et fini, des caractérisations infra-rouge et chromatographie en phase liquide ont été réalisés ainsi que les tests microbiologiques

II. Matériels et méthodes

II.1. Préparation de Glatt

Le Glatt est bien désinfecté de tous types des microorganismes.

A. Préparation de solution mouillage

Dans un fut en inox de 100 introduire l'eau purifiée et P.V.P K30 (POVIDON). Agiter jusqu'à la dissolution parfaite à l'aide d'un agitateur électrique et laisse gonfler pendant 40 min. Ensuite cette solution est mélangée avec les grains.

B. Tamisage des matières premières

Tamis les matières premières préalablement pesée.

- ✓ Paracétamol.
- ✓ Carboxyméthyle amidon sodique.
- ✓ Amidon de maïs.

C. Mélange des poudres

Introduire successivement les poudres après tamisage dans le mélangeur granulateur GLATT préalablement chauffé dans les conditions et les pourcentages suivants :

- ✓ Paracétamol (84.1%).
- ✓ Carboxy-methyl amidon sodique (4.54%).
- ✓ Amidon de maïs (2.35%).
- ✓ Temps de mélange: 15min.
- ✓ Débit d'air: 100%.
- ✓ Température d'entrée: 40à50°C.
- ✓ Volume d'entrée d'air: 2000à3000m³/h.

D. Mouillage et granulation :

La solution de mouillage est admise à raison de : 2Kg/mn dans l'appareil à lit d'air fluidisé.

- ✓ Buse utilisé : 1,2mm
- ✓ Position de la buse : 02
- ✓ Pression de pulvérisation : 02 bars.

E. Séchage

Les paramètres de séchage au lit d'air fluidisé sont les suivants :

- ✓ Température d'air de séchage : 60°C.
- ✓ Débit d'air : 100%.
- ✓ Durée de séchage : 60min.
- ✓ Température de l'air sortant > 30°C.

Contrôler l'humidité résiduelle du granulé qui doit être compris entre 2 et 3% HR.

Refroidir le granulé à une température de 20 °C avant son transfert vers le calibreur.

- ✓ Débit d'air : 100%.
- ✓ Température de l'air sortant > 30°C.

On les mélange pendant 15 min pour donner une bonne forme et texture de comprimés.

F. Lubrification et mélange final

En fonction du poids du grain, Ajouter les quantités exactes de lubrifiants :

- ✓ Le stéarate de magnésium 1%.
- ✓ Le Talc 2%.
- Recueillir le granulé dans des futs en inox.
- Renseigner le registre correspondant au poids du granulé RE.DP.FAB.002
- Etablir la demande d'analyse physico-chimique et la transmettre au laboratoire contrôle qualité avant compression.

G. Calibrage

On extrait les grains séchés, on fait le dosage du P.A par U.V, si conforme on met les grains dans un calibreur oscillant type FREWITT. Il contient un calibreur qui broie bien les graines pour avoir une fine poudre de taille 1.5 mm (passage dans une grille 1.5mm).

H. Compression

On met la poudre dans un sec bien stérile, pour comprimer dans une machine rotative RTS, KILLIAN1, KILLIANE2 constituées par 32 poinçons de 12 mm du diamètre, en suivant les étapes suivantes :

❖ Alimentation remplissage

La poudre est mise dans la trémie ensuite descend dans l'abot distributeur pour être placé dans la matrice.

❖ Arasage

C'est pour remplir la matrice et aplatit la poudre.

❖ Compression

Le poinçon inférieur fixe la poudre au dessous dans la matrice, le poinçon supérieur compresse la poudre au-dessus avec une épaisseur de comprimé qui doit être normalisée de 4.3-5.4mm.

❖ Ejection

C'est le comprimé est prête est injecté de la matrice par le montrée du poinçon inferieur.

Remarque

A chaque 30 min vérifier par des prélèvements réguliers au cours de la compression et relever sur la carte de contrôle:

- ✓ Aspect et couleur Blancs, plat, ronds, Sécables.
- ✓ Poids moyen sur 10 comprimés (machiniste) $594,5 \text{ mg} \pm 2,5\%$ [579,63-609,36] mg.
- ✓ Délitement < 15 min Dureté [06-12] Kp.
- ✓ Friabilité < 1% Epaisseur [4, 3- 5, 4] mm.

I. Tests sur les comprimés

Pour confirmer la qualité des comprimés des tests sont effectués au niveau de département physico chimique et en in-process à titre d'exemple:

- ✓ Test de friabilité.
- ✓ Test de délitement.
- ✓ Test de dureté.
- ✓ Poids moyen.

J. Conditionnement

Avant de procéder au conditionnement, on fait des tests des articles du conditionnement au département du physico-chimique:

- ✓ Test d'aluminium.
- ✓ Test de PVC.

J.1. Conditionnement primaire

Les comprimés sont mis dans la trémie, ensuite descend en bas, un fil de thermoformage transparent (PVC) de 106 mm de laize suivie par une plaque chauffante pour délatter le PVC qui

est contacté avec les comprimés pour former les blisters par un système de refroidissement (champ d'air froid).

-Un autre film d'aluminium d'opercule de 96 mm de largeur est rencontré avec les blisters formés, les blisters sont collés avec l'Aluminium sous chaleur de 160°.

- ✓ L'écriture de numéro de lot date d'expiration des fabrications sur les blisters.
- ✓ Découpage les blisters.
- ✓ Test d'étanchéité des blisters.
- ✓ Les notices sont pliées et mettent dans les boîtes avec 2 blisters.

J.2. conditionnement secondaire:

Conditionnement réalisé pour la présentation de 20 comprimés en étuis cartonnés avec la dénomination commerciale PARALGAN® 500 mg comprimé contenant(voir figure 3):

- ✓ 01 prospectus.
- ✓ 02 plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune.
- ✓ 01 vignette.

Verifier:

- ✓ La conformité des inscriptions suivantes sur la vignette :
 - Numéro de lot, date de fabrication, date d'expiration, N° de DE, l'aspect du conditionnement et la conformité des inscriptions sur l'étui.
 - Numéro de lot.
 - Date d'expiration.
 - N° de DE.
 - Colisage de 162 boites dans la caisse carton.

Etablir une demande d'analyse physico-chimique et microbiologique du produit fini et la transmettre au laboratoire contrôle qualité.

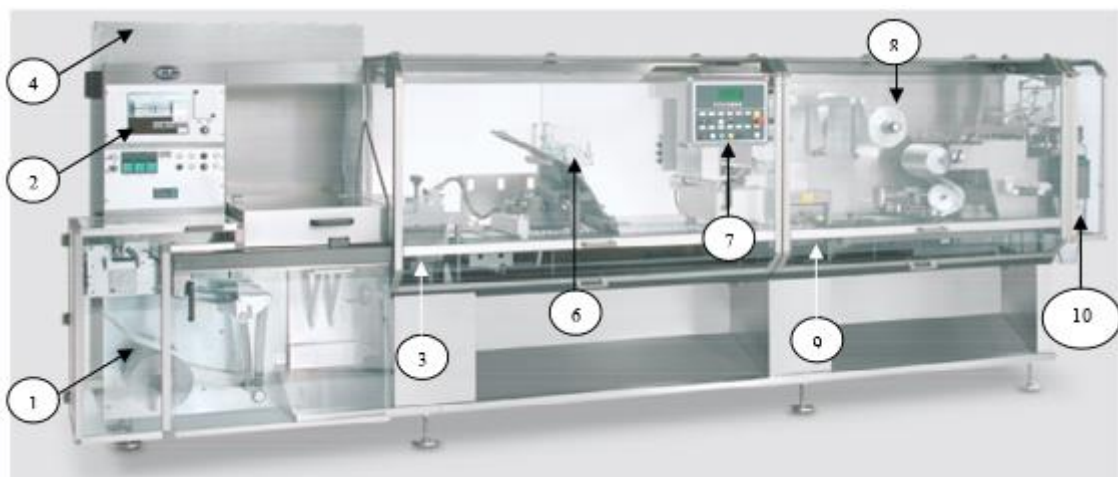


Figure N°3 : Machine de conditionnement [7].

Avec :

1-Groupe d'alimentation du film de formage.	6- Zone insertion de produit.	11-Premier groupe d'alimentation blisters vide.
2-PC système de vision.	7- Ecran et clavier de commande.	12-2eme groupe d'alimentation blisters incomplets.
3- Poste de thermo formage.	8-Groupe d'alimentation du film d'operculage.	13- Groupe d'alimentation si machine arrêtée en amont.
4- PLC (Programe Logique Computer).	9-poste de scellage.	
5- Groupe d'alimentation en produit.	10-Groupe de découpe des blisters.	

II.2. Fabrication du médicament générique le PARALGAN (500mg)

II.2.1. But de fabrication

Assure des lots identiques aux lots fabriqués et contrôlés aux exigences des BPF conformément au dossier pharmaceutique en vigueur.

II.2.2. Précautions

- ✓ Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
- ✓ Le port des gants et de masques est obligatoire lors de la manipulation du produit.
- ✓ Vérifier la propreté des locaux et matériel.
- ✓ Vérifier l'étiquetage du matériel et des locaux.
- ✓ Fermer les portes de l'atelier au cours de la préparation.

II.2.3. Matériels de fabrication

- ✓ Lit d'aire fluidisé type Glatt 520L.
- ✓ Cuve en inox pour la préparation de la solution de mouillage.
- ✓ Grille de 1.5 mm.
- ✓ Balances Sertorius.
- ✓ Un calibre oscillant type FREWITT.
- ✓ Machine rotative RTS, KILLIAN1 et KILLIANE2.
- ✓ Friabilimètre type ERWEKA TA et TA40.
- ✓ D'uromètre type ERWKA TBH30HD et TBH 125.
- ✓ Appareil de délitement type ERWKA ZT 32.

II.2.4. Les étapes de fabrication

A-La pesée des matières premières (Centrale des pesées)

❖ Matériels et locaux

1. Vérifier la propreté du matériel et des locaux avant toute opération.
2. Fermer les portes au moment des opérations.
3. Le port de gants et du masque est obligatoire au moment des opérations.

❖ Pesée à effectuer

- ✓ Recueillir la matière première du magasin.
- ✓ Peser les principes actifs et les excipients à la centrale des pesées.
- ✓ Remplir les étiquettes de pesée et les attacher sur chaque sac pesé.

❖ Principe actif et excipients

- ✓ Paracétamol → 84.1%
- ✓ P.V.P K 30 → 4.54%
- ✓ Amidon de maïs → 2.35%
- ✓ Carboxy-methyl amidonsodique → 6%
- ✓ Stéarate de Mg → 1%
- ✓ Talc → 2%

Total: 100%

La figure 4 représente les quantités du principe actif et des excipients.

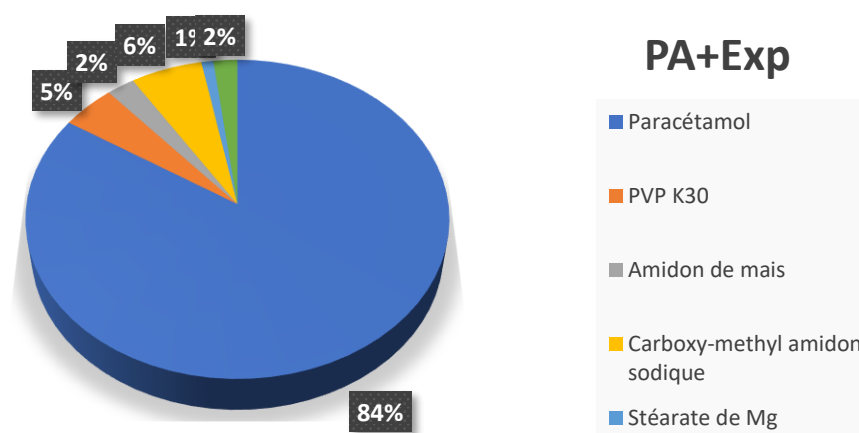


Figure N° 4 : Les quantités du principe actif et des excipients du PARALGON®500mg.

II.3. Contrôle de la matière première (paracétamol)

Aspect

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité

Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

❖ **Identification**

Point de fusion: 168 à 172 °C.

Mode opératoire

Dissolvez 0,1 g de paracétamol dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution, ajoutez 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique R à 10,3 g/L et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R. Protégez la solution d'une lumière vive et mesurez immédiatement l'absorbance au maximum à 249 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 860 à 980.

❖ **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

Mode opératoire

Chauffez à ébullition 0,1 g de paracétamol avec 1 ml d'acide chlorhydrique R pendant 3 min. Ajoutez 1 ml d'eau R et refroidissez dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajoutez 0,05 ml d'une solution de dichromate de potassium R à 4,9 g/L. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge.

Le paracétamol donne la réaction de l'acétyl. Effectuez le chauffage sur une flamme nue.

❖ **Substances apparentées en chromatographie liquide(HPLC)**

Mode opératoire

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution à examiner: Dissolvez 0,200 g de paracétamol dans 2,5 ml de méthanol R contenant 4,6 g/L d'une solution d'hydroxyde de tétrabutyl ammonium R à 400 g/L et complétez à 10,0 ml avec un mélange à volumes égaux d'une solution de phosphate disodique dodécahydraté R à 17,9 g/L et d'une solution de phosphate monosodique R à 7,8 g/L.

Solution témoin (a): Prélevez 1,0 ml de solution à examiner et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 5,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b): Prélevez 1,0 ml de solution témoin (a) et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (c): Dissolvez 5,0 mg de 4-aminophénol R, 5 mg de paracétamol SCR et 5,0 mg de chloro- acétanilide R dans du méthanol R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0mL de solution et complétez à 250,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (d): Dissolvez 20,0 mg de 4-nitrophénol R dans du méthanol R et complétez à 50,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 20,0 ml avec la phase mobile.

➤ **Les conditions opératoires**

Colonne

- ✓ Dimensions : $l = 0,25\text{m}$, $\varnothing = 4,6\text{ mm}$.
- ✓ Phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5 μm).
- ✓ Température : 35 °C.

Phase mobile

Mélangez 375 volumes d'une solution de phosphate disodique dodécahydraté R à 17,9 g/L, 375 volumes d'une solution de phosphate monosodique R à 7,8 g/L et 250 volumes de méthanol R contenant 4,6 g/L d'une solution d'hydroxyde de tétrabutyl ammonium R à 400 g/L.

- ✓ Débit : 1,5mL/min.
- ✓ Détection : spectrophotomètre à 245 nm.
- ✓ Injection : 20 μl .
- ✓ Enregistrement : 12 fois le temps de rétention du paracétamol.
- ✓ Rétention relative par rapport au paracétamol (temps de rétention = environ 4 min) :

Impureté K = environ 0,8; impureté F = environ 3; impureté J = environ 7

Conformité du système: solution témoin (c)

- ✓ Résolution : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté K et au paracétamol,
- ✓ Rapport signal/bruit : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté J.

Limites

- ✓ Impureté J : au maximum 0,2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10 ppm).
- ✓ Impureté K : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (50 ppm).
- ✓ Impureté F : au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).
- ✓ Toute autre impureté : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

✓ Total des autres impuretés : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

✓ Limite d'exclusion pour le calcul du total des autres impuretés : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

❖ Perte à la dessiccation

Au maximum 0,5%, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1g de paracétamol.

Cendres sulfuriques

Au maximum 0,1%, déterminé sur 0.1 g de paracétamol.

❖ Dosage

Dissolvez 0,300 g de paracétamol dans un mélange de 10 ml d'eau R et de 30 ml d'acide sulfurique dilué R. Chauffez à reflux pendant 1 h et, après refroidissement, complétez à 100,0 ml avec de l'eau R. A 20,0 ml de solution, ajoutez 40 ml d'eau R, 40 g de glace, 15 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 0,1 ml de ferroïne R. Titrez par le sulfate de cérium 0,1 M jusqu'à coloration jaune-vert. Effectuez un titrage à blanc. 1 ml de sulfate de cérium 0,1 M correspond à 7,56 mg de $C_8H_9NO_2$.

Conservation:

A l'abri de la lumière.

II.4. Contrôle du produit semi -fini

II.4.1. Contrôle des grains

Aspect : Poudre granuleuse blanche.

Dosage du paracétamol par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet

✓ Pesez une quantité de poudre équivalente à 150 mg de paracétamol (soit 178,344 mg).

✓ Versez cette poudre dans une fiole de 200 ml.

✓ Dissolvez la prise d'essai dans 50 ml de NaOH 0,1 N, puis ajoutez 100 ml d'eau purifiée.

✓ Agitez la fiole mécaniquement pendant 15 minutes jusqu'à dissolution complète.

✓ Complétez jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée. Filtrez la solution.

✓ Prélevez 10 ml du filtrat. Complétez à 100 ml avec de l'eau purifiée (Solution A).

✓ A 10 ml de la solution A, ajoutez 10 ml de NaOH 0,1 N complétez à 100 ml avec de l'eau purifiée. Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum à 257 nm.

✓ Calculez la teneur de paracétamol $C_8H_9NO_2$ en prenant 715 comme valeur de l'absorbance Spécifique $A_{cm 1\%}$ au maximum à 257 nm.

Formule de calcul

$$T = \frac{Ae}{715} \times \frac{200}{Pe} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{Pm}{500} \times 10 \times 100 \dots \dots \dots (1)$$

Avec:

- ✓ T : titres-en %.
- ✓ Ae : Absorbance de la solution échantillon (à examiner).
- ✓ Pe : Prise d'essai de l'échantillon.
- ✓ PM : poids moyen théorique comprimés en mg (594,48 mg/cp).

Norme: 95% à 105.0%.

II.5. Contrôle du comprimé intermédiaire

Aspect: Comprimé blanc, rond, plat avec barre de cassure.

Essai :

❖ Masse moyenne

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne, calculer le poids moyen rapporté à l'unité, il devra être compris entre 564 et 624 mg.

❖ Uniformité de masse

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 5% de la masse moyenne. Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10%.

❖ Friabilité

$$T = \frac{P_1 - P_2}{P_1} \times 100 \dots\dots\dots (2)$$

Avec

- ✓ **P1** : Poids de comprimé initial exprimé en (g).
- ✓ **P2** : Poids de comprimé après rotation exprimé en (g).

Norme: le taux de friabilité doit être $\leq 1\%$.

❖ Temps de désagrégation

✓ Effectuer l'essai sur 6 comprimés en suivant le mode d'utilisation de l'appareil de délitement.

✓ Placez 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion (eau), le milieu maintenu à $37 \pm 2^\circ\text{C}$.

✓ Après 15 minutes, remontez le porte-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées. Si 1 ou 2 d'entre elles ne

sont pas désagrégées, répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

Normes : il devra être toujours inférieur ou égal à 15 minutes.

II.6. Contrôle du produit fini

Aspect: Comprimé blanc, rond, plat avec barre de cassure.

❖ Masse moyenne

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. Calculer le poids moyen rapporté à l'unité; il devra être compris entre 564 et 624 mg.

❖ Uniformité de masse

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse individuelle La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 5% de la masse moyenne. Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10%.

❖ Friabilité

Peser un nombre des comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g (P1) et placez dans le tambour du friabilimètre, procédez à 100 rotation pendant 4 minutes, puis sortez-les du tambour, éliminez les poussières libres et pesez à nouveau exactement (P2).

Avec:

$$T = \frac{P1-P2}{P1} \times 100 \dots \dots \dots (3)$$

✓ **P1 :** Poids de comprimés initial exprimé en(g).

✓ **P2 :** Poids de comprimés après rotation exprimé en (g).

Norme: Le taux de friabilité doit être inférieur ou égal à 1%.

❖ Test de dissolution (Dissolutest)

Conditions opératoires

✓ Système : palette.

✓ Milieu de dissolution : solution tampon pH 5,8.

✓ Volume de milieu : 900m.

✓ Température : (37 ±0,5) C°.

✓ Vitesse d'agitation : 50 trs/min.

✓ Temps de dissolution : 45 min.

✓ Longueur d'onde : 257nm.

1- Préparation de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 0,2M

Dans une fiole de 2000 ml peser 54,44g de KH_2PO_4 , compléter avec de l'eau purifiée

2- Préparation d'hydroxyde de sodium NaOH 0,2M

Dissolvez 8,4 g d'hydroxyde de sodium R dans l'eau exempte dioxyde de carbone R et complétez à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

3-Préparation du milieu de dissolution pH =5,8

Dans une fiole de 200 ml, mettre 50 ml de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 0,2M, puis ajouter 3,6 ml d'hydroxyde de sodium NaOH 0,2M compléter à 200 ml avec de l'eau purifiée.

Mode opératoire

- ✓ Utilisez 900 ml de milieu de dissolution tampon phosphate à pH 5,8. Placer un comprimé dans chaque vase et actionner l'appareil pendant 45 minutes.
- ✓ Faire tourner l'appareil à 50 tours par minute.
- ✓ Prélever un échantillon de 20 ml du milieu et filtrer.
- ✓ Diluer le filtrat avec de l'hydroxyde de sodium 0,1 M jusqu'à l'obtention d'une solution d'environ 0.00075% de paracétamol (soit 0.68 ml dans 50 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M).
- ✓ Mesurer l'absorbance de cette solution au maximum à une longueur d'onde 257 nm. Au moyen d'hydroxyde de sodium 0,1 M dans la cellule de référence. -Calculer la teneur totale en paracétamol $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$, dans le milieu en prenant 715 comme valeur de A (1%, 1cm), au maximum à une longueur d'onde 257 nm.

Formule de calcul

$$T = \frac{Ae \times \frac{900}{500} \times \frac{50}{0.68} \times 10 \times 100}{715} \dots\dots\dots (4)$$

Avec:

- ✓ **T** : Taux de dissolution (%).
- ✓ **Ae** : Absorbance de la solution échantillon (à examiner).

Norme: Q \geq 75% en 45 minutes.

❖ Identification du principe actif:(Pharmacopée british 2017)

Dissoudre une quantité équivalente à 0.5g de broyat de comprimé de paracétamol dans 20 ml d'acétone, filtrer, évaporer le filtrat à siccité et sécher à 105°. Le résidu est conforme aux tests suivants:

a - Par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Le spectre de l'échantillon obtenu correspond au spectre de référence du paracétamol.

b-Réaction chimique**Mode opératoire**

Porter à ébullition 0.1 g du résidu dans 1 ml d'acide chlorhydrique pendant 03 minutes, ajouter 10 ml d'eau et laisser refroidir. Pas de formation de précipité, ajouter 0.05 ml de dichromate de potassium à 0.0167 M.

c- Point de fusion: Environ 169°.

❖ Dosage des substances apparentées par HPLC (British Pharmacopée)**Conditions opératoires**

- ✓ Colonne : C8 (25 cm x 4.6 mm) 5 µm.
- ✓ Longueur d'onde : 245 nm.
- ✓ Détection : UV-visible.
- ✓ Débit : 1.5 ml/min.
- ✓ Volume d'injection : 20 µl.
- ✓ Température de la colonne : 35 °C

-Phase mobile

250 ml de méthanol, contenant 1,15 g d'une solution à 40% d'hydroxyde de tétrabutyl ammonium et 375 ml d'hydrogénophosphatedi sodique à 0,05M et 375 ml de dihydrogénophosphate de sodium à 0,05M.

-Préparation des solutions**Solution 1**

- ✓ Dissolvez une quantité de poudre de comprimé équivalente à 0,2g de paracétamol dans une fiole de 10ml.
- ✓ Ajoutez 8 ml de phase mobile, agitez à l'ultra son et complétez au volume avec la phase mobile.
- ✓ Agitez et filtrez.

Solution 2

- ✓ Diluer 1 ml de la solution 1 dans 20ml de la phase mobile,
- ✓ Prélever 1 ml de cette solution et l'introduire dans une fiole de 20ml, complétez volume avec la phase mobile.

Solution 3

- ✓ Contient 0,002% m/v de 4-aminophenol et de paracétamol base dissous dans la phase mobile (soit : pesez 20 mg paracétamol et 20 mg 4-aminophénol dans 100 ml de la phase mobile, prélevez 1 ml de cette solution de la phase mobile).

Solution 4

- ✓ Préparez une solution contenant 0,02% m/v de 4'-Chloroacetanilide dans le méthanol (20 mg de 4-Chloroacetanilide dans 100 ml de méthanol) solution A.
- ✓ Dilue cette solution dans la phase mobile pour obtenir une solution contenant 0.00002% m/v de 4'-Chloroacetanilide (prélever 1 ml de la solution A dans 100 ml de la phase mobile (Solution B), puis prélever 1 ml de la solution B dans 10 ml de la phase mobile).

-Conformité du système (HPLC)**Facteur de résolution**

Au moins 4 entre les 2 pics principaux de la solution 3.

Injectez les solutions: 1, 2, 3 et 4, la surface du pic correspondant au 4-aminophenol dans la solution 1, n'est pas supérieure à la surface du pic correspondant de la solution 3 (0,1%) et la surface du pic correspondant au 4-Chloroacetanilide n'est pas supérieure à la surface du pic principal de la solution 4 (10 ppm) et aucune autre impureté n'est supérieure à la surface du pic principal obtenu avec la solution 2 (0,25%).

Norme

- ✓ 4-aminophenol : <0,1(%)
- ✓ 4'-Chloroacetanilide : < 10(ppm)
- ✓ Autre impureté : <0,25(%)

❖ Dosage du principe actif dans le produit fini par UV (Pharmacopée british BP 2017)

- ✓ Pesez, puis broyer 20 comprimés de Paralgan® 500 mg.
- ✓ Pesez une quantité de poudre équivalente à 150 mg de paracétamol.
- ✓ Versez cette poudre dans une fiole de 200 ml.
- ✓ Dissolvez la prise d'essai dans 50 ml de NaOH 0,1 N, puis ajoutez 100 ml d'eau purifiée.
- ✓ Agitez la fiole mécaniquement pendant 15 minutes jusqu'à dissolution complète.

- ✓ Complétez jusqu' au trait de jauge avec de l'eau purifiée.
- ✓ Filtrez la solution.
- ✓ Prélevez 10 ml du filtrat.
- ✓ Complétez à 100 ml avec de l'eau purifiée (solution A).
- ✓ A 10 ml de la solution A, ajoutez 10 ml de NaOH 0,1 Net complétez à 100 ml avec de l'eau purifiée.
- ✓ Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum à 257 nm.
- ✓ Calculez la teneur de paracétamol $C_8H_9NO_2$ en prenant 715 comme valeur de l'absorbance.
- ✓ Spécifique $A_{cm1\%}$ au maximum à 257 nm.

Formule de calcul:

$$T = \frac{Ae}{715} \times \frac{200}{Pe} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{Pm}{500} \times 10 \times 100 \dots \dots \dots (5)$$

- ✓ T : titres-en %.
- ✓ Ae : Absorbance de la solution échantillon (à examiner).
- ✓ Pe : Prise d'essai de l'échantillon.
- ✓ PM : poids moyen théorique comprimés en mg (594,48 mg/cp).

Norme: 95% à 105.0%.

❖ Uniformité du dosage unitaire

Variation de masse

Pesez individuellement 10 comprimés, de façon exacte. Calculez la teneur en substance active de chaque comprimé, c'est des teneurs estimées des unités examinées définies ci-après:

$$T = Pu \times \frac{A}{Pm} \dots \dots \dots (6)$$

Pu : poids unitaire des unités à examiner.

Pm: moyenne des poids individuels.

A: teneur en substance active exprimée en %

II.7. Contrôle des articles du conditionnement

II.7.1. Contrôle de PVC

❖ But

Ce mode opératoire définit les étapes à suivre pour réaliser un contrôle complet du film PVC, selon les spécifications en vigueur.

❖ Equipements et matériels

Loupe, règle, pied à coulisse, bécher et spectrophotomètre Infra Rouge.

❖ Plan d'échantillonnage

Le prélèvement est réalisé exclusivement en début de bobine

✓ Prélever 1 m de film de chaque bobine de l'échantillon partiel selon le schéma de prélèvement de l'échantillon conformément à la procédure.

✓ Marquer à l'aide d'un marqueur le sens d'enroulement du film.

❖ Contrôle

Le contrôle s'effectue systématiquement après chaque réception de la demande d'analyse.

a-Caractéristique de la bobine

Ces essais sont réalisés sur la totalité de l'échantillon partiel:

❖ Enroulement

✓ Vérifier si la bobine présente un enroulement constant et régulier.

✓ Vérifier si l'alignement des spires est uniforme.

✓ Vérifier si les spires ne présentent pas d'amorces de rupture.

✓ Vérifier si le film est fixé au mandrin en carton par un ruban adhésif.

❖ Raccord

✓ Vérifier si les raccords sont réalisés avec du ruban adhésif de couleur rouge, situé au-dessus et au-dessous du raccord.

✓ Vérifier si le raccord présente une planéité et une résistance parfaite.

✓ Le nombre de raccord ne doit pas dépasser 2 par bobine et doit être bien visible.

❖ Dimensions

✓ Vérifier les dimensions à l'aide d'une règle.

✓ Mesurer le diamètre intérieur du mandrin et extérieur de la bobine.

✓ Noter les résultats et calculer la moyenne.

✓ Les dimensions doivent être conformes aux spécifications.

b-Caractéristiques du film

Ces essais sont réalisés sur 1m de film PVC prélevé sur chaque bobine de l'échantillon partiel :

❖ Aspect superficiel

✓ Vérifier si le film ne présente pas de particules d'inclusions, de gels ou de bulles d'air.

✓ Vérifier la bonne planéité du film, absence de poches d'épaississement au niveau des bords.

✓ Absence de plis permanents.

✓ Vérifier si les découpes latérales sont planes et parallèles.

❖ **Trous et micro trous**

Inspecter visuellement l'échantillon à l'aide d'une loupe et vérifier s'il ne présente pas de trous visibles.

❖ **Couleur**

✓ Vérifier la couleur du film en se référant aux spécifications, (elle doit être constante et uniforme).

❖ **Laize**

✓ Mesurer la largeur en 10 endroits différents, avec 10 cm d'intervalle.

✓ Noter les résultats et calculer la moyenne.

✓ Les dimensions doivent être conformes aux spécifications. Tolérance maximum admise est de ± 0.5 mm.

❖ **Grammage**

Cet essai s'effectue sur 10 échantillons découpés au hasard à partir de l'échantillon partiel:

✓ Utiliser un gabarit de découpe de 25 cm^3 .

✓ Découper tout autour.

✓ Peser le film.

✓ Noter le résultat et calculer la moyenne du poids en g/m^2 Tolérance maximum admise est de +10%.

Critères d'acceptabilités : Le grammage du film du PVC doit répondre au norme

$$248\text{ g/m}^2 \leq Gr \leq 304\text{g/m}^2.$$

❖ **Epaisseur**

✓ Utiliser le pied à coulisse.

✓ Mesurer l'épaisseur du film en 10 endroits différents, avec 10 cm d'intervalle Noter le résultat et calculer la moyenne.

✓ Tolérance maximum admise est de $\pm 20\ \mu$.

c-Essai

❖ **Solubilité**

Solubilité dans l'eau

✓ Couper préalablement les échantillons à examiner en morceaux de 1 cm de côté.

✓ Placer l'échantillon dans un bécher.

✓ Additionner environs 50 ml d'eau.

✓ Vérifier si le film PVC se dissout ou reste intacte (insoluble).

- ✓ Le film de PVC reste insoluble.

Solubilité dans la cétone

- ✓ Couper préalablement les échantillons à examiner en morceaux de 1 cm de côté.
- ✓ Placer l'échantillon dans un bêcher, Additionner environ 50 ml d'acétone.
- ✓ Vérifier si le film se dissout ou reste intacte (insoluble).

Le film de PVC reste insoluble.

II.8. Contrôle microbiologique

II.8.1. Contrôle microbiologique du produit fini

❖ Equipements, matériels et systèmes

- ✓ Hotte à flux laminaire.
- ✓ Balance.
- ✓ Pipettes graduée de 10ml et 1ml stériles.
- ✓ Boîtes de pétri stériles 90mm de diamètre.
- ✓ Solution tampon peptone au NaCl pH7 ou Solution tampon phosphaté pH 7.2.
- ✓ Milieu gélose TSA (milieu gélose aux peptones de caséine et de soja).
- ✓ Milieu Sabouraud Dextrose-gélosé.
- ✓ Milieu gélosé Mac Conkey -Milieu TSB.
- ✓ Etuve réglée à 30-35°C. -Etuve réglée à 42-44°C.
- ✓ Bain marie réglé à 100°C.
- ✓ Bain marie réglé à 45°C.
- ✓ Pipette pasteur ou anse de platine.
- ✓ Milieu liquide Mac Conkey.
- ✓ Bec Bunsen.

II.8.1.1. Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux DGAT et de Moisissures et Levures Totales DMLT (Méthode par ensemencement en profondeur)

A. Protocole expérimentale

- ✓ Faire fondre au bain marie à 100°C le milieu gélosé TSA et le milieu Sabouraud dextrose-gélose en desserrant légèrement les fermetures et les maintenir dans le bain marie en surfusion à 40-45°C.
- ✓ Préparer une solution de 10g du produit à examiner dans 90 ml de la solution tampon peptonnée au chlorure de sodium pH7 ou dans la solution tampon phosphaté pH 7.2 (solution A).
- ✓ Agitez jusqu'à homogénéisation complète. D'autres taux de dilutions peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Un agent tensioactif approprié, tel que

le polysorbat 80 à concentration de 1g/L. peut-être ajouté pour faciliter la mise en suspension des substances difficilement mouillables. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.

- ✓ prélever 4 fois 1 ml de la solution A et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90 mm de diamètre.
- ✓ couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au DGAT 15 à 20 ml du milieu gélose TSA, et dans les 2 boîtes restantes destinées au DMLT 15 à 20ml de milieu Sabouraud dextrose-gélosé.
- ✓ Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire de bulles et sans mouiller les couvercles des boîtes.
- ✓ Incuber les boîtes TSA 30-35°C pendant 3-5 jours et les boîtes Sabouraud dextrosé gélose à 20-25°C pendant 5-7 jours.

B. Lecture

Le nombre de germes aérobies totaux (DGAT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le DGAT. Le nombre total de moisissures et levures (DMLT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu Sabouraud dextrose-gélosé; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le DMLT. Si l'on prévoit que le DMLT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud dextrose-gélose contenant des antibiotiques peut être utilisé. Compter le nombre de colonies apparues dans chaque type de boîtes, faire la moyenne et déduire le nombre d'unité formant colonie par gramme de produit.

II.8.1.2. Recherche d'Escherichia coli

A. Protocole expérimentale

- ✓ Ensemencer 100ml de milieu TSB avec 10ml de la solution A préparée comme décrit dans le DGAT et le DMLT, ou la quantité correspondante à 1g de produit.
- ✓ Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18h à 24h.
- ✓ Agiter le récipient puis transférer 1ml de son contenu dans 100ml de milieu liquide Mac Conkey et incuber à 42-44 °C pendant 24 à 48h.
- ✓ Effectuer une subculture sur gélose Mac Conkey et incuber à 30 - 35°C pendant 18 à 72h.

B. Lecture

- ✓ La croissance de colonies indique la présence possible d'E. Coli, à confirmer par des essais d'identification.
- ✓ Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

II.9. Méthodologie d'étude de stabilité

Avant d'entreprendre toute étude de stabilité d'un médicament, il est impératif de consulter la littérature spécialisée traitant du ou des principes actifs entrant dans la composition du médicament. L'étude de stabilité démarre lors de la mise en point du médicament et se termine une fois la date de péremption ou date limite d'utilisation et les conditions de stockage précisées et ce pour chaque lot industriel. Le nombre de lots nécessaires aux essais de stabilité est de trois. La taille du lot pilote est d'environ 10% de celle du lot industriel destiné à la commercialisation [7].

II.10. Documents de stabilité

- Procédure de stabilité « Etude de stabilité du produit ».
- Protocole de stabilité plus la fiche de spécifications d'étude de stabilité.
- Protocole de contrôle produit fini (physicochimique et microbiologique).
- Rapport de stabilité.

II.11. Durée et conditions de conservation du produit fini

Elle dépend de:

- Conditions de stabilité de la substance active.
- Propriétés du principe actif.
- Nature de la forme pharmaceutique, matériaux de conditionnement primaire.
- Type d'étude à réaliser.
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation.

❖ L'ICH donne les différentes conditions de stockage pour le produit fini :

- Conditions générales
- Au réfrigérateur.
- Au congélateur.
- A T < (20°C).

Contenants semi-perméables.

Chapitre III

Résultats et discussions

Introduction :

Dans ce chapitre, nous présentons les différents résultats expérimentaux obtenus, ainsi que leurs discussions et interprétations.

III.1. Contrôle physico-chimique

III.1.1. Contrôle des matières premières

III.1.1.1. Contrôle du principe actif: Les résultats d'aspect de principe actif sont illustrés dans le tableau N°9

Tableau N°9: Bulletin d'analyse des MP (paracétamol).

Paramètre	Norme	Résultats
Aspect	Une poudre cristalline de couleur blanche ou presque blanche.	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
Solubilité	Assez soluble dans l'eau et facilement soluble dans le méthanol 96%, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.	soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.
Identification		
Première identification:A,C		
A-Point de fusion(C°)	168 à 172	171
C-Spectrophotométrie d'absorbance dans l'infrarouge	Le spectre de l'échantillon est identique au spectre de référence du paracétamol SCR.	On remarque que toutes les liaisons en standard sont bien visualisés dans le graphe IR de l'échantillon donc l'échantillon analysé est le paracétamol.
Substances apparentées par: HPLC		
Impuretés J:4-chloroacetanilide	Au maximum 0.2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenue avec la solution témoin (C) (10ppm)	0.0
Impuretés K:4-aminophenol	Au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenue avec la solution témoin (C) (50ppm)	0.0
Impuretés F:4-nitrophenol	Au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme	0.0

	obtenu avec la solution témoin (d) (0,05%)	
Autres impuretés	Au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05%)	0.0034
Total des autres impuretés	Au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1%)	0.0
Limite d'exclusion pour le calcul du total des autres impuretés	La surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01%)	Conforme
Perte à la dessiccation (%)	<= 0.5	0.09
Cendres sulfuriques (%)	<= 0.1	0.059
Dosage: par Titrimétrie		
Teneur en paracétamol calculée par rapport à la surface des séchée (%)	99.0-101.0	100.75

Discussion : Les tests indiquent que l'échantillon analysé est le paracétamol.

❖ Dosage du principe actif

A. Perte à la dessiccation

$$\text{Perte à la dessiccation} = \frac{(P_{dvide} + P_{dech}) - P_d}{P_{dech}} \times 100 \dots \dots \dots (7)$$

$$P. D. = \frac{(0.5777 + 1.037) - 1.5462}{1.037} \times 100$$

P. D=0.038%

Norme: Maximum 0.5%.

Calculer du titre du paracétamol dans la prise d'essai, on utilise la relation Suivante:

$$D = \frac{(V_1 - V_b) \times 7.56 \times F}{P_e} \times \frac{100}{100 - P_{dess}} \times 100 \dots \dots \dots (8)$$

$$D = \frac{(8.8 - 8.1) \times 7.56 \times 0.927}{302.5 \times 20} \times \frac{100}{100 - 0.038} \times 100$$

D=100.78%.

Norme: 99-101%.

Couleur de virage: coloration jaune-verte.

❖ Discussion

La concentration de principe actif est dans les normes, on peut valider l'effet thérapeutique de notre médicament.

III.1.1.2. contrôle des excipients: Les résultats d'aspect des excipients sont regroupés dans le tableau 10.

Tableau N°10: Résultats d'aspect des excipients.

Les excipients	Résultats	Norme: P.E 2017.9eme edition
Talc	Poudre légère, hexogène, fine, non-abrasive, blanche ou tend à blanchir.	Poudre légère. Hexogène blanche ou sensiblement blanche. Onctueuse (non abrasive).
Carboxyméthyle amidon sodique	Poudre fine ou liquide sensiblement blanc ou blanc. très hygroscopique.	Poudre fine. Fluide blanche ou sensiblement blanche. Très hygroscopique.
Stéarate de magnésium	Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine, onctueuse.	Poudre blanche ou sensiblement blanche. Très fine. Onctueuse au toucher.
Amidon de maïs	Poudre très fine, on note que sa couleur est blanche mate et elle est légèrement jaunâtre et crisse sous la pression des doigts.	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre très fine qui crisse sous la pression des doigts.
Povidon (P.V.P) K 30	La forme du (P.V.P) varie soit en poudre, soit en flocons, De couleur blanche ou blanc-jaune, de texture hygroscopique.	Poudre au paillettes, blanches ou blanc-jaune hygroscopique

❖ Discussion

- ✓ Le talc a des caractères similaires aux normes (poudre hexogène, blanche, non abrasive).
- ✓ Le carboxyméthyle amidon sodique est normalisé (poudre fine, blanche et hygroscopique).
- ✓ Le stéarate de magnésium et l'amidon de maïs sont des caractères normalisés.
- ✓ Le P.V.P k30 est normalisés sauf la présence des flacons qui indique un taux d'humidité supérieur aux normes, est l'absence des paillettes. Peut-être sa due aux conditions du stockage ou transports.

❖ **Solubilité**

Les résultats de la solubilité sont mentionnés dans le tableau ci- après.

Tableau N°11 : Résultats de la solubilité des excipients.

	Echantillons	Norme: P.E 2017.9eme édition
Talc	Le talc insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96%.	Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 %et dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.
Amidon maïs	Insoluble dans l'eau froide et de l'éthanol à 96%. La présence des grains ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle.	Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 %. La présence de grains ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle.
Carboxyméthyl amidon sodique	Insoluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner donne avec l'eau une suspension translucide.	Pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner donne avec l'eau une suspension translucide.
Stéarate de magnésium	Insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.
Povidone k30	Facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 %et dans le méthanol. Très peu soluble dans l'acétone.	Facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 % et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

❖ **Discussion**

On constate que les résultats de la solubilité sont conformes aux normes. Ce qui nous donne une idée sur l'identification positive des excipients, cela sera confirmer par infrarouge.

III.1.2. Contrôle des grains: Les résultats d'aspect des grains sont donnés dans le tableau 12.

Tableau N°12: Résultats d'aspect des grains.

Paramètre	Résultats	Normes: Dossier pharmaceutique format CDT
Aspect	Une poudre granuleuse blanche apparaît.	Poudre granuleuse blanche.

❖ **Discussion**

Les grains sont normalisés est unifiés en taille ce qui par conséquent facilite la compression.

❖ **Dosage**

Les résultants du dosage des grains par UV sont mentionnés dans le tableau 13.

- Ae: les absorbances mesurées par le spectrophotomètre:
- ✓ Ae1=0.5393.
- ✓ Ae2=0.539.
- ✓ Ae3=0.5386.

Pe: prise d'essai de l'échantillon=178.4mg.

Pm: poids moyen théorique comprimé en mg (594.48 mg/cp).

Tableau N°13: L'absorbance des grains en UV.

i	Abs (i)	Formule	Norme	Résultat
1	0.5393	$T = \frac{Ae}{715} \times \frac{200}{Pe} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times \frac{Pm}{500} \times 10$	[95-105] %	Conforme
2	0.539			
3	0.5386			
Moyenne	0.5390			
Résultat (%)	99.91%			

❖ **Discussion**

Le but de ce dosage par UV est de déterminer la concentration de principe actif dans les grains, le pourcentage obtenu est dans les normes ce qui nous confirme la présence normalisée de principe actif dans les grains.

❖ **Taux d'humidité**

Le taux d'humidité est un facteur fondamental pour la compression, le résultat trouvé est de 2.4%, ce qui est conforme.

III.1.3. Contrôle de produit semi fini

Le tableau 14 donne les résultats du produit semi fini.

Tableau N°14: Résultats d'aspect de produit semi fini.

Paramètre	Norme	Résultats
Aspect	Comprimé, blanc, plat, avec barre de cassure.	Conforme.

❖ **Uniformité de la masse et de masse moyenne :** Les tableaux 15 et 16 et 17 mentionnent la masse et la masse moyenne des 20 comprimés ainsi que l'uniformité de la masse respectivement.

Tableau N°15 : La masse des 20 comprimés.

Cp	Poids (mg)	Cp	Poids (mg)
1	604	11	594
2	593	12	611
3	585	13	573
4	579	14	580
5	601	15	611
6	589	16	569
7	589	17	599
8	617	18	590
9	584	19	580
10	597	20	561

Tableau N°16: Résultat de la masse moyen des 20 comprimés.

	Norme	Résultat
Masse Moyenne (mg)/20cps	[564-624]	595.44

Tableau N°17: Résultats d'uniformité de masse.

Uniformité de masse sur 20 comprimés		
	Norme	Résultat
Masse Moyenne $\pm 5\%$	[565.67-625.21] mg/cp au max 2 unités.	Conforme.

❖ Discussion

L'uniformité de masse est normalisée, ce qui nous indique que la concentration de principe actif probablement est unifiée dans tous les comprimés de PARALGAN®.

❖ Le temps de désagrégation

: Le tableau ci- dessous indique les résultats de délitement.

Tableau N°18 : Résultats de délitement.

	Norme	Résultat
Temps de déségrégation (min)	≤ 15	2

❖ Discussion

Le temps de délitement des comprimés est normalisé, ça influe sur le temps de libération de principe actif, un temps de délitement normalisé donc une bonne libération c'est à dire un taux de dissolution normalisé, et par conséquent une grande efficacité thérapeutique de médicament.

❖ **Le taux de friabilité**

Le tableau 20 illustre les résultats du test de friabilité.

Tableau N°19: Résultats du test de friabilité.

P1	P2	Formule	Taux de friabilité%	Norme	Résultat
655.0	653.7	$X = ((P1 - P2) / P1) \times 100$	0.19%	≤1%	Conforme.

III.1.4. Contrôle de produit fini

Le contrôle du produit fini se réalise en effectuant des différents tests pour confirmer la conformité du produit, parmi les tests effectués:

- ❖ **Le contrôle visuel de l'aspect des comprimés de PARALGAN®** : Le tableau 20 indique les résultats de l'aspect visuel du produit fini.

Tableau N°20: Résultats d'aspect de produit fini.

Paramètre	Résultats	Normes: Dossier pharmaceutique format CDT
Aspect	Comprimés rond, plat avec barre de cassure, couleur blanche.	Comprimés blanc, rond plat avec barre de cassure.

❖ **Discussion**

Les comprimés sont conformes aux normes et spécification décrites dans le dossier de lot.

- ❖ **Identification du principe actif** : Le tableau suivant montre le résultat des tests d'identification de produit fini.

Tableau N°21 : Résultats des tests d'identification du produit fini.

Identification		
Paramètre	Norme	Résultats
Infra rouge	Identique au spectre de référence du paracétamol SCR.	Conforme.
Réaction chimique	Une coloration violette se forme lentement et qui ne vire pas au rouge.	Conforme.
Point de fusion (°)	Environ 169°.	168

❖ **Discussion**

On remarque que toutes les liaisons en standard sont bien visualisées dans le graphe IR de l'échantillon, donc l'échantillon analysé est le paracétamol (voir annexe 04).

La concentration de principe actif est dans les normes, on peut valider l'effet thérapeutique de notre médicament.

❖ **Dissolutest** : Le tableau 22 illustre les résultats obtenus.

Tableau N°22: Résultats du dissolutest.

Niveau	Numéro godet	DOEi	Taux (%)	Formule	Norme	Résultats
S1	1	0.5294	98%	$T = \frac{Ae \times 900 \times 100}{715 \times 0.68}$	Q ₇₅ ≥ 75% Aucune unité n'est inférieure à Q ₅ + 5%	Conforme.
	2	0.9419	100.3%			
	3	0.5298	98.07%			
	4	0.5260	97.37			
	5	0.5280	97.74			
	6	0.5373	99.16			
	Moyenne S1	0.5987	98.44			

❖ **Dosage des substances apparentées par HPLC** : La conformité du système HPLC, le dosage du 4-aminophénol et autres impuretés sont indiqués dans les tableaux 23, 24 et 25 respectivement.

Tableau N°23: Résultats de conformité du système (HPLC).

Conformité du système solution S3				
Injections	Aire 4-aminophénol	Aire paracétamol	Résolution	Norme
1	396916.329	1258191.656	6.10	≥4
2	396282.695	1256276.082	6.07	
3	395991.251	1259124.622	6.04	
Moyenne	396396.758	1257847.453	6.07	
RSD (%)	0.119	0.115	/	

Tableau N°24: Résultats du dosage de l'impureté 4-aminophénol.

4-aminophenol $T = \frac{AirE(S1)}{AirT(S3)} \times 0.1$				
Nombre d'injection	Air solution (S1)	Air standard 4-aminophénol solution S3	Norme(%)	Résultats
1	3141	396916.329	≤0.1%	0.001
2		396282.695		
3		395991.251		
Moyenne		396396.758		
RSD (%)		0.119		

Tableau N°25: Résultats du dosage des autres impuretés.

Autre impurité $T = \frac{AirE(S1)}{AirT(S2)} \times 0.25$				
Nombre d'injection	Air solution (S1)	Air standard 4-aminophénol solution S3	Norme(%)	Résultats
1	31437192.54	0.0006≈0	≤0.25%	0
2	31293657.63	0.0001≈0		
Moyenne	31365425.088	/		

❖ Discussion

On a l'absence totale des impuretés principales (4-aminophenol est 4- chloroacotanilide), et les autres impuretés sont dans les normes (traces), d'après ça on peut dire que notre médicament n'a pas un effet toxique sur les patients, et l'absence des impuretés lui donne une meilleur stabilité ainsi un bon effet thérapeutique. Sachant que les impuretés réagirent avec le principe actif avec le temps peuvent formés des matières toxiques et par la suite la dégradation du médicament. (voir annexe 03).

❖ Masse moyenne et uniformité de masse

Les tableaux suivant (26et 27) dévoilent la masse de 20 comprimés ainsi que l'uniformité de la masse du produit fini respectivement de chaque lot pris au hasard:

Tableau N°26: Résultats de la masse moyenne des 20 comprimés.

Cp	Poids(mg)	Cp	Poids(mg)
1	610	11	611
2	580	12	575
3	591	13	605
4	622	14	596
5	570	15	568
6	588	16	587
7	597	17	581
8	565	18	578
9	610	19	565
10	572	20	570
Masse moyenne	592.1	/	592.1

Tableau N°27: Résultats d'uniformité de la masse du produit fini.

Uniformité de masse	Résultats	Norme	Résultats
Masse moyenne \pm 5%	0 cp	2 unités au maximum.	Conforme
Masse moyenne \pm 10%	0 cp	Aucune unité.	

❖ **Taux de friabilité** : Le test de friabilité est représenté dans le tableau 28

Tableau N°28: Résultat du test de friabilité.

Paramètre	Résultats	Norme
Taux de friabilité %	0.227	<1

III.2. Contrôle microbiologique

III.2.1. Contrôle de produit fini

Le tableau suivant montre les résultats des tests microbiologiques sur le produit fini.

Tableau N°29 : Résultats microbiologique (produit fini).

Germes à recherchés	Résultats	Norme
Germe aérobie totaux	≤ 10	$\leq 10^3$
Levures et moisissures totales	≤ 10	$\leq 10^2$
E. coli	Pas de changement de couleur du milieu de culture en jaune.	Absence.

Discussion:

On remarque l'absence totale d'E. Coli. Pour les GAT et DMLT on n'a pas remarqué la présence des colonies au niveau des boîtes de pétrie, mais on ne peut pas déclarer l'absence totale parce que peut-être il y a la présence de quelques germes non visualisés qui peuvent provoquer des multiplications au futur selon les conditions, et par conséquent notre produit finit a une bonne qualité microbiologique

Le certificats d'analyse du produit fini montre des résultats satisfaisants et conformes aux différentes exigences pour les différents paramètres contrôlés: aspect, solidité et résistance des comprimés, dosage du PA dans les comprimés adapté, sécurité du produit par absence de contamination microbienne et substances apparentées à un taux faible et contrôlé, la fabrication des comprimés de PARALGON® 500mg satisfait toutes les exigences imposées fondamentales à la qualité, sécurité et efficacité du produit. Après que tous les résultats obtenus des différents paramètres soient conformes aux normes, ces résultats démontrent que les lots fabriqués ont été fabriqués selon les normes répondent aux différentes exigences fixées dans le dossier d'AMM, ces derniers assurent la qualité, la sécurité, l'efficacité et ainsi leur conformité. Ce produit se débloque et se dirige vers l'étape de conditionnement).

CONCLUSION

Le médicament est l'un des produits de consommation le plus délicat, c'est pourquoi la stabilité et la régularité de ce produit est une exigence dans la fabrication pharmaceutique et pour l'atteindre il faut une mise en place d'un contrôle de la qualité soigneusement dirigé par un système d'assurance qualité.

Les médicaments génériques sont de plus en plus fabriqués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. L'Organisation Mondiale de la Santé a exigé la mise en place d'un système de contrôle qualité des médicaments avant toute mise sur le marché

Le contrôle qualité est une obligation qui permet d'assurer que le produit obtenu est en conformité aux besoins du patient, donc cette étroite surveillance permet de protéger le patient, ainsi que son médicament qui est produit avec une qualité biochimique et microbiologique régulière, répondant à des critères précis, dans le cadre d'une procédure validée, reproductible, Notre étude s'inscrit dans cet axe, puisque on a visé deux grands objectifs: le contrôle physico-chimique et microbiologique d'un générique analgésique et antipyrétique PARALGAN® 500mg. A la lumière de notre étude nous pouvons conclure que:

- ✓ La qualité physico-chimique de la matière première (principe actif), des articles de conditionnement et du produit fini correspondent parfaitement aux normes prescrites par la pharmacopée européenne.
- ✓ Le contrôle microbiologique s'est avéré très intéressant avec des résultats satisfaisants qui montrent une absence totale de contamination bactérienne et fongique. Ces résultats sont largement conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

Suite aux résultats obtenus avec les différents paramètres contrôlés, on peut conclure que le médicament générique produit par la filiale SAIDAL présente une bonne qualité équivalente à celle du médicament d'origine Paracétamol produit par les laboratoires SANOFI, ce qui va conforter la confiance du consommateur, en réduisant la dépendance vis-à-vis de l'étranger.

Le marché algérien des produits pharmaceutique est porteur. L'Algérie veut développer son industrie pharmaceutique afin de réduire la facture de l'importation et devenir une plate-forme de production de générique (exportation vers l'Afrique).

Références

- [1]: Organisation mondiale de la santé: OMS, 2017.
- [2]: Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques-Recueil de directives-Volume 1 (1998).
- [3]: Boiret et Chauchard, 2016.
- [4]: G.Takfarinas, Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle, thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, 2015.
- [5]: S. Fenni, Génie de la formulation Caractérisation physico-chimique Du PARALGAN 500 en: université Akli Mohand Oulhadj - Bouira, 2020 p20.
- [6]: Pharmacologie, module de Forme pharmaceutique 2006.
- [7]: Le médicament générique groupe SAIDAL.
- [8] : ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire,
- [9] : ISO 9001, Systèmes de management de la qualité — Exigences, 2015
- [10] : Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Guide des bonnes pratiques de fabrication, France,
- [11] : Bonnes Pratiques de Fabrication, chapitre I, 2011, p 15-19
- [12] : Guide OMS des normes relatives aux BPF,
- [13] : F. Koissi joel, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse doctorat, Université MOHAMMED V, Rabat. 2008.
- [14] : Pharmacopée Européenne, 8^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM),2014
- [15] : Organisation Mondiale de la Santé, Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève. (OMS), 2000
- [16] : Notice PARALGAN®500mg.
- [17] : Lassouad Maroua, médicament générique suivie par une comparaison validation d'un procédé de fabrication d'un avec son médicament breveté, université Badji Mokhtar-Annaba, Année Universitaire,2018 p20-47.
- [18] :1 Amira, Benmadi, Contrôle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimé,2016.
- [19] : Pharmacopée européen 6^{ème} édition. Imprimé sur papier sans acide par Druckerei C.H.Beck, Nordlingen (Allemagne), 2008 p 2796.
- [20] : Pharmacopée européen 9^{ème} édition. Imprimé sur papier sans acide par Druckerei C.H.Beck, Nordlingen (Allemagne), 2017/2018 p 5064-5066.

[21] : Maroua, Mouamine, Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique le PARALGAN, université Badji Mokhtar. 2018. pp. 5-8.

[22] : Stabilité des médicaments Dr Chikh.2010.

[23] : Lnccp/Cecomed, Stabilité des médicaments.2010.

[24] : Etude de stabilité selon la norme ICH.

[25] : Stabilité testing of new drug substance and drug product (ICH Q1A R1).

[26] : LDM, document stabilité 2015.

Annexe 01

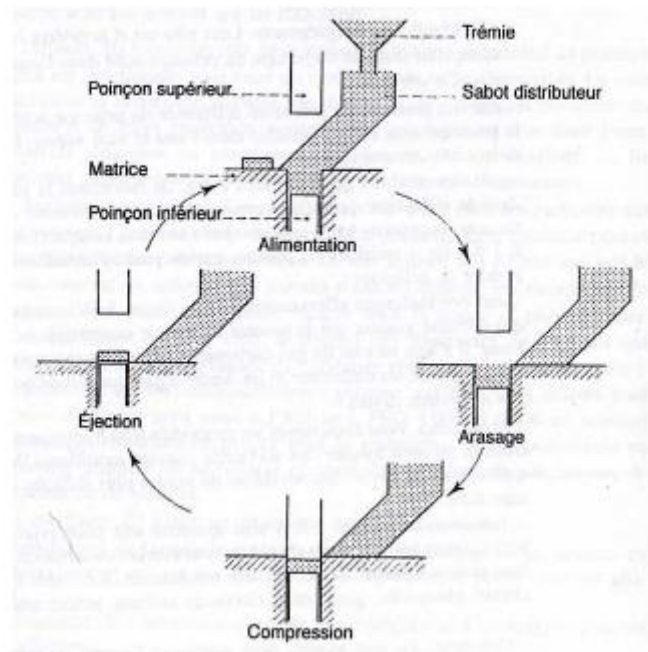


Figure N°1: Différentes phases de la compression sur machine alternative [8].

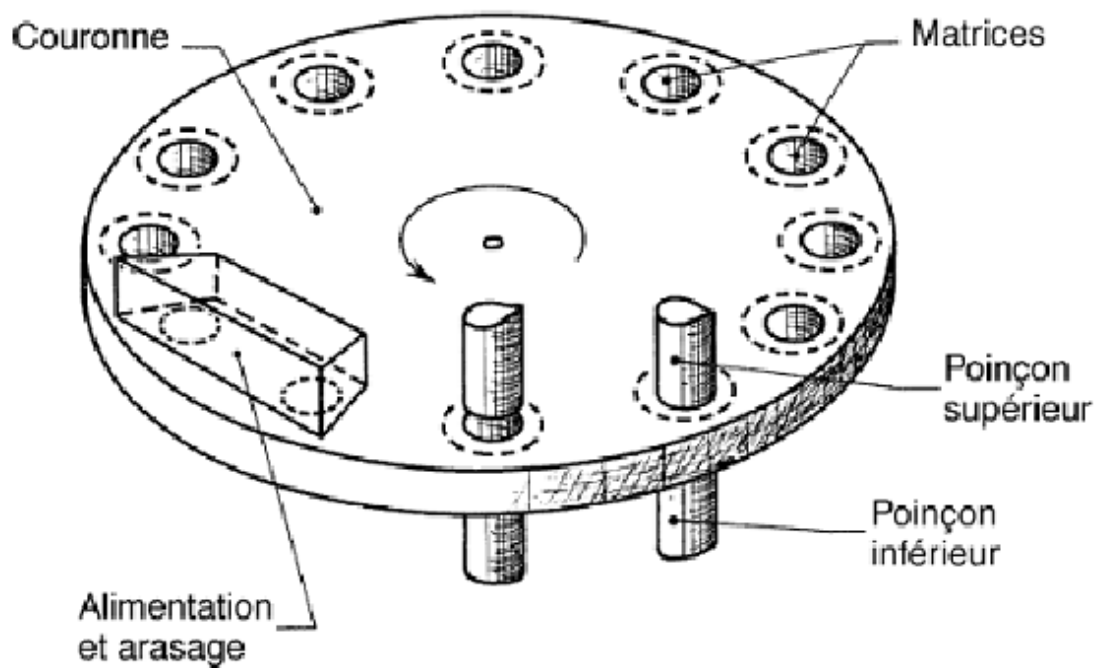


Figure N°2: Machine à comprimer rotative [8].

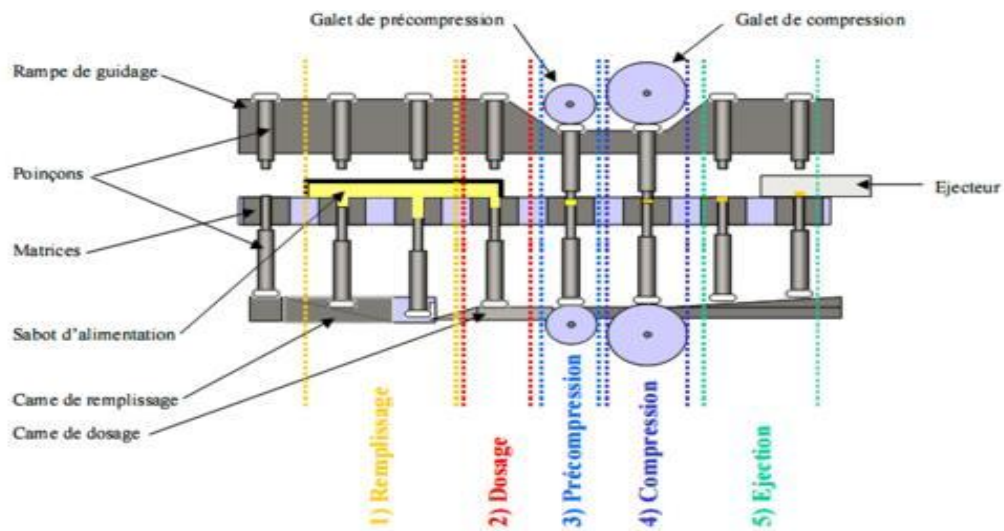


Figure N°3: Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative [9].

Annexe02

Tableau N°1 : Bulletin d'analyse d'étude de stabilité T3 (réel)(25°C/60%HR).

PARAMETRE	NORMES	RESULTATS		
Caractères:				
Aspect	Comprimé blanc, rond, avec barre de cassure.	Conforme.		
Essais:				
Masse Moyenne(mg)	564 à 624	590.0		
Taux de fréabilité (%)	<1	0.168		
Taux de dissolution du PA par spectrophotométrie d'absorbance dans l'ultraviolet(%) en 45min(Q)	>75	Min	Max	Moy
		98.96	101.87	100.76
Dosage du PA par:				
Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (%)	95.0 à 105.0	103.32		
Dosage des substances apparentées par (HPLC)				
4-aminiphenol (%)	<0.1	0.0047		
4-chloroacetanilide(ppm)	<0.1	00		
Autre impureté (%)	<0.25	0.0018		

Tableau N°2: Bulletin d'analyse d'étude de stabilité T3 (réel)(30°C/65%HR).

PARAMETRE	NORMES	RESULTATS		
Caractères:				
Aspect	Comprimé blanc, rond, avec barre de cassure.	Conforme.		
Essais:				
Masse Moyenne(mg)	564 à 624	593.8		
Taux de fréabilité(%)	<1	0.168		
Taux de dissolution du PA par spectrophotométrie d'absorbance dans l'ultraviolet(%) en 45min(Q)	>75	Min	Max	Moy
		98.46	100.5	99.62
Dosage du PA par:				
Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet(%)	95.0 à 105.0	101.38		
Dosage des substances apparentées par (HPLC)				
4-aminiphenol (%)	<0.1	0.00		
4-chloroacetanilide(ppm)	<0.1	00		
Autre impureté (%)	<0.25	0.001		

Tableau N°3 : Bulletin d'analyse d'étude de stabilité T3(réel)(40°C/75%HR).

PARAMETRE	NORMES	RESULTATS		
Caractères:				
Aspect	Comprimé blanc, rond, avec barre de cassure.	Conforme.		
Essais:				
Masse Moyenne(mg)	564 à 624	599.2		
Taux de friabilité(%)	<1	0.168		
Taux de dissolution du PA par spectrophotométrie d'absorbance dans l'ultraviolet(%) en 45min(Q)	>75	Min	Max	Moy
		92.22	96.97	95.33
Dosage du PA par:				
Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet(%)	95.0 à 105.0	100.23		
Dosage des substances apparentées par (HPLC)				
4-aminiphénol (%)	<0.1	0.0007		
4-chloroacétanilide(ppm)	<0.1	0.0007		
Autre impureté (%)	<0.25	0.0011/0.0006		

Annexe03

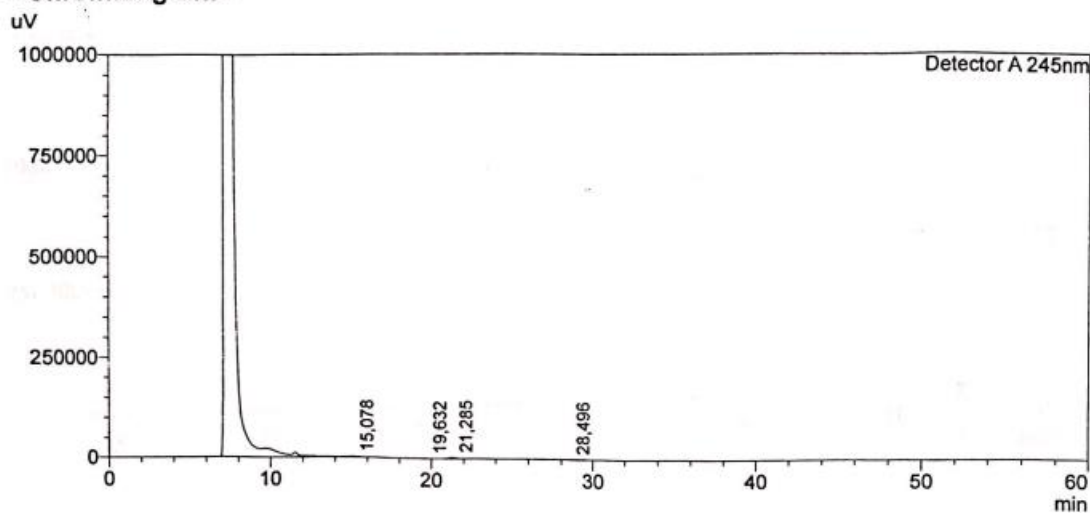

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : paralgan 500mg lot5238 S1
 Sample ID : paralgan 500mg lot5238 S1
 Data Filename : paralgan 500mg lot5238 S1.lcd
 Method Filename : paralgan sub mi 60 mn.lcm
 Batch Filename : BATCH 160324.lcb
 Vial # : 3-11
 Injection Volume : 20 uL
 Date Acquired : 03/09/2254 08:14:40
 Date Processed : 05/09/2254 01:15:00

Sample Type : Unknown
 Level : 1
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<Peak Table>

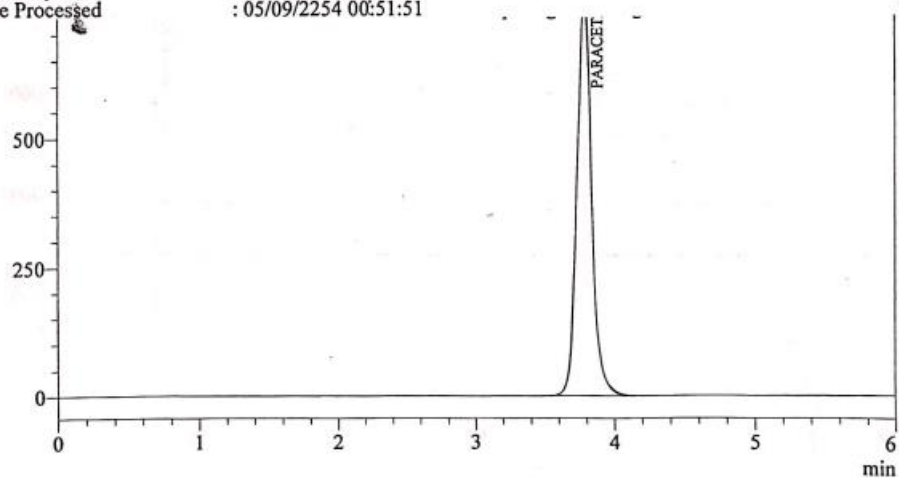
Detector A 245nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	15,078	33870	1563	11,299			
2	19,632	11477	426	3,829			
3	21,285	105597	3441	35,228			
4	28,496	148811	1395	49,644			
Total		299756	6825				

Picture

Sample Information

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : paralgan 500mg lot 5238 S2 INJ02
 Sample ID : paralgan 500mg lot 5238 S2 INJ0
 Tray# : 3
 Vial# : 7
 Injection Volume : 20
 Data File : paralgan 500mg lot 5238 S2 INJ03.lcd
 Method File : PR S2.lcm
 Batch File : 3.lcb
 Report Format File : DEFAULT.lsr
 Date Acquired : 04/09/2254 22:05:17
 Date Processed : 05/09/2254 00:51:51



<< Detector A >>

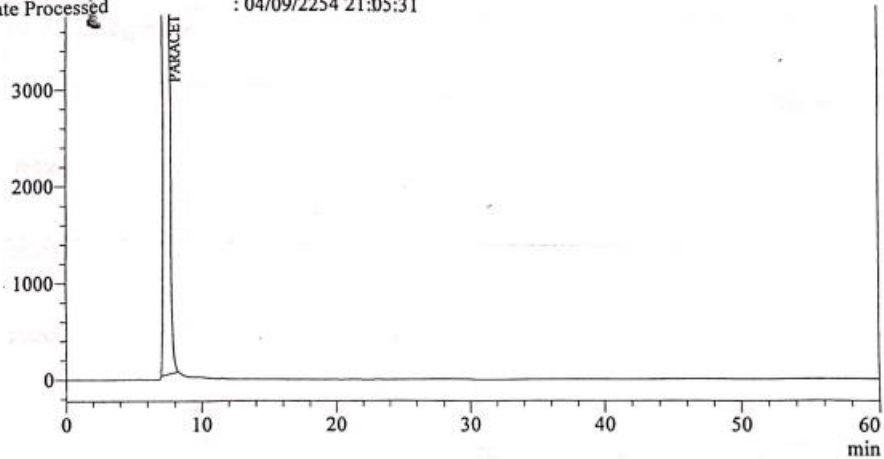
ID#1 Compound Name: PARACETAMOL

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
paralgan 500mg lot 5238 S2 INJ03.l	3,788	5767118	1,003	1,151
paralgan 500mg lot 5238 S2 INJ04.l	3,783	5764112	1,002	1,169
Average	3,785	5765615	1,003	1,160
%RSD	0,092	0,037	0,069	1,066

Picture

Sample Information

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : paralgan 500mg lot5238 S1
 Sample ID : paralgan 500mg lot5238 S1
 Tray# : 3
 Vial# : 11
 Injection Volume : 20
 Data File : paralgan 500mg lot5238 S1.lcd
 Method File : PROCC CS 160324.lcm
 Batch File : 1.lcb
 Report Format File : DEFAULT.lsr
 Date Acquired : 03/09/2254 08:14:40
 Date Processed : 04/09/2254 21:05:31



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: 4AMINOPHENOL

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
paralgan 500mg lot5238 S1.lcd	0,000	0	0,000	--
Average	0,000	0	0,000	--
%RSD	0,000	0,000	0,000	0,000

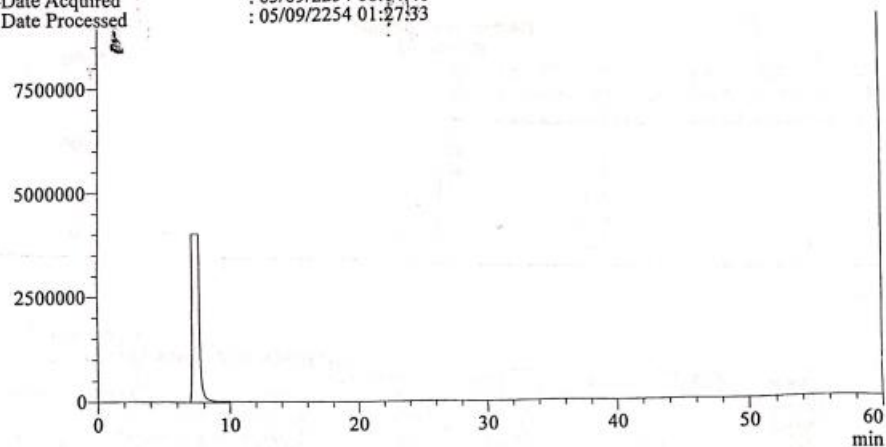
ID#2 Compound Name: PARACETAMOL

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
paralgan 500mg lot5238 S1.lcd	7,163	149832906	11,905	4,224
Average	7,163	149832906	11,905	4,224
%RSD	0,000	0,000	0,000	0,000

Picture

Sample Information

Acquired by : System Administrator
Sample Name : paralgan 500mg lot5238 S1
Sample ID : paralgan 500mg lot5238 S1
Tray# : 3
Vial# : 11
Injection Volume : 20
Data File : paralgan 500mg lot5238 S1.lcd
Method File : PR S4.lcm
Batch File : 3.lcb
Report Format File : DEFAULT.lsr
Date Acquired : 03/09/2254 08:14:40
Date Processed : 05/09/2254 01:27:33



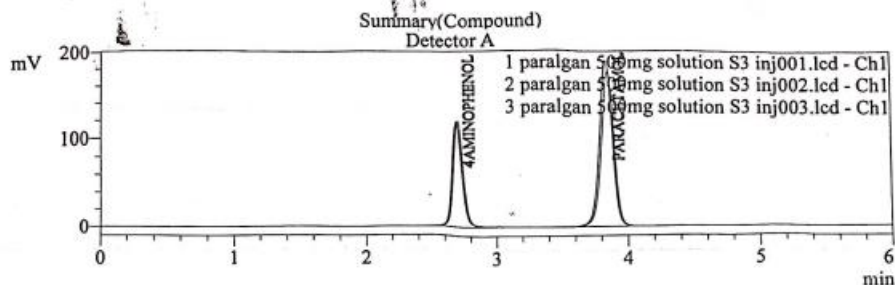
<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: 4 CHLOROACETANILID

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
paralgan 500mg lot5238 S1.lcd	0,000	0	0,000	--
Average	0,000	0	0,000	--
%RSD	0,000	0,000	0,000	0,000

Picture

Sample Information
 Acquired by : System Administrator
 Sample Name : paralgan 500mg solution S3 inj001
 Sample ID : paralgan 500mg solution S3 inj0
 Tray# : 3
 Vial# : 2
 Injection Volume : 20
 Data File : paralgan 500mg solution S3 inj001.lcd
 Method File : PROCC CS 160324.lcm
 Batch File : 1.lcb
 Report Format File : DEFAULT.lsr
 Date Acquired : 03/09/2254 00:18:29
 Date Processed : 04/09/2254 21:02:33



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: 4AMINOPHENOL

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
paralgan 500mg solution S3 inj001.l	2,705	633566	1,000	1,118
paralgan 500mg solution S3 inj002.l	2,694	630491	0,998	1,120
paralgan 500mg solution S3 inj003.l	2,694	629680	0,998	1,124
Average	2,698	631246	0,998	1,121
%RSD	0,233	0,325	0,142	0,269

Resolution(USP)	Theoretical Plates/meter(USP)
	35309
	34739
	34587
	34878
0,000	1,092

Capacity Factor(k')
0,000

ID#2 Compound Name: PARACETAMOL

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
paralgan 500mg solution S3 inj001.l	3,845	1192424	1,000	0,999
paralgan 500mg solution S3 inj002.l	3,831	1286406	1,038	1,012
paralgan 500mg solution S3 inj003.l	3,831	1296960	1,030	1,017
Average	3,836	1258597	1,023	1,009
%RSD	0,208	4,573	1,964	0,928

Resolution(USP)	Theoretical Plates/meter(USP)
6,794	45124
6,745	44341

Summary(Compound)	
Resolution(USP)	Theoretical Plates/meter(USP)
6,730	44168
6,756	44544
0,494	1,144

Capacity Factor(k')
0,421
0,422
0,422
0,422
0,086

Annexe 04

