`UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité :
Chimie Pharmaceutique

Par :

Mahi Meriem Nour
Sakri Nesrine

Thème :

Optimisation du procédé de fabrication d'un médicament : Formulation et contrôle qualité pharmaceutique

Soutenue publiquement le : 23/06 /2024, Devant le jury composé de :

Dr.YAHOUM Madiha M	MCA	UYFM	Président
Pr.REBOUH Samia	Professeur	UYFM	Examinateur
Pr.LEFNAOUI Sonia	Professeur	UYFM	Encadreur
Dr. TOUMI Selma	MAB	UYFM	Co-Encadreur
Dr. TALBI Mohamed	Directeur de production	Saidal	Co-Encadreur

Année universitaire 2023/2024



Remercîments



*Tout d'abord je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance envers le bon **DIEU** pour m'avoir accordé la force et le courage, la patience, la volonté et les moyens pour continuer et accomplir mes études pour mener à bien mon cursus universitaire.*

.

*Je souhaite exprimer toute ma gratitude particulièrement envers mon encadreur estimé, **Pr. LEFNAOUI Sonia**, pour son soutien indéfectible tout au long de ce travail. Sa guidance ses encouragements, son infinie patience et sa modestie ont été essentiels à mon avancement. Je lui exprime ma reconnaissance d'avoir partagé ses connaissances et son expertise avec moi, ainsi que d'avoir développé notre sujet proposé et mes compétences en recherche. Merci infiniment d'avoir cru en moi . Vos conseils éclairés et votre engagement ont grandement enrichi ce travail. De même, le regard critique que vous avez porté sur notre travail a été très précieux pour améliorer la qualité du travail. Votre désir de voir vos étudiants réussir a été une source d'inspiration pour moi. J'ai été particulièrement chance de bénéficier d'un encadrement aussi exceptionnel.*

*Je tiens exprimer toute mon appréciation envers **Dr. TALBI Mohamed,** mon encadreur externe sur ce sujet, pour son apport crucial et son concept innovant de développement. Je tiens également à le remercier pour son accueil chaleureux, son implication active et ses précieuses contributions. Sa volonté de partager ses expériences et ses qualifications, ainsi que ses suggestions pertinentes et ses compétences dans le domaine, ont enrichi mon mémoire. Vos précieux conseils été essentiels à sa réalisation. Je tiens à souligner aussi l'accompagnement exceptionnel que j'ai reçu.*

*Je vous remercie également ma co-promotrice **Dr.TOUMI Selma**, pour la gentillesse etlesoutientoutaulongdenotrerecherche.Messincèresremerciementspourvotreorientation,votre disponibilité et les conseils avisés que vous m'avez prodigué.*

*Je désire exprimer ma reconnaissance envers les membres du jury, notamment, la président **Dr. YAHOUM Madiha M (MCA)** , et l'examinatrice **Pr. REBOUH Samia,** pour leur engagement et disponibilité, ainsi que pour l'intérêt sincère porte à l'égard de mon travail. je suis profondément honorée par leur évaluation, et leur jugement de notre travail. De plus leurs cours passionnants et leurs encouragements m'ont permis d'acquérir les connaissances et les compétences nécessaires pour mener à bien cette recherche.je vous suis infiniment reconnaissante pour votre précieux apport a ma réussite.*

*Et je remercie également toute l'équipe du groupe Saidal Cherchell, qui ont consacré du temps pour m'orienter, en particulier **Djamila B , Yasmina , Djamila O, Islem , Abdel Ghani, El Hachemi ,Abdel Karim, Abdelkader ,** ainsi tous **l'équipes** de laboratoire contrôle qualité sans exception.*

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de Master.

.





MERIEM NOUR MAHI



Dédicaces



C'est avec une profonde reconnaissance et un immense respect que je dédie ce modeste travail à tous ceux qui ont illuminé mon chemin et m'ont soutenue durant cette période enrichissante. Aucun mot ne saurait exprimer la gratitude immense que je ressens envers vous.

À mes chers et honorables parents,
Mon père ***« ABDELHAKIM »*** *et ma mère* ***« WAHIBA »*** *qui m'ont éduqué à apprécier la vie. C'est ma source inépuisable de force et d'inspiration, Ils ont été toujours disponibles par leur dévouement pour m'offrir les meilleurs moyens pour ma progression, qui ont tant sacrifié pour mon bonheur et mon épanouissement. Aucune expression ne pourrait accomplir leur révérence qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien être, que ce travail soit le reflet de ma gratitude infinie pour votre amour inconditionnel.*

À mes chères sœurs adorables ***« ZINEB FELLA »*** *et son mari* ***« YOUNES »*** *et* ***« HADIA YASMINE »*** *qui m'ont chaleureusement supporté et encouragé avec beaucoup d'amour et de générosité.*

À mes chers aimables frères ***« Abd-ELhadi»*** *et* ***« Abd-ELerrahmane »,*** *pour leur présence réconfortante et leur bienveillance et disponibilité.*

À mes chères ***« grand-mères »*** *qui m'ont entourée de tendresse et d'affection et m'ont accompagné par leurs précieux conseils. Que Dieu les protège et leur accorde longue vie .*

Appréciation unique à mon oncle ***« KARIM »****, qui me motive, m'assiste et me guide sans aucun doute avec ses conseils brillants dans mes études et ma vie.*

Estime particulière à mes tantes ***« Nacera »*** *et* ***« Amina »,*** *que je considère comme des secondes mères, pour leur aide précieuse, leurs conseils avisés et leur soutien indéfectible tout au long de ma vie.*

À chaque membre de la famille ***« MAHI »*** *et* ***« MENACERE ».***

Une mention spéciale à la famille ***« TAMRABET »****, avec une pensée particulière pour* ***« Abd-Errezak »*** *et* ***« Meriem »****, ils ont toujours étés là pour me soutenir et m'encourager, Je leur envoie mes meilleurs vœux de bonheur et de succès.*

Ce mémoire de Master représente l'aboutissement de plusieurs années d'études et de recherches. Je suis fier du travail que j'ai accompli et je suis reconnaissante envers toutes les personnes qui m'ont accompagné dans cette aventure.





MERIEM NOUR MAHI

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail, le fruit des cinq ans d'étude à :

Mes plus chers au cœur : mon père et ma mère.

À mon cher ***père*** *que j'aime. À mon adorable* ***mère*** *que j'adore. Sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Qui sont mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. La source de mes efforts, ma vie et mon bonheur, ceux qui ce sont toujours sacrifiés pour me voir réussir, que Dieu vous garde en bonne santé et vous procure longue vie.*

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

À mon mari ***FAROUK*** *pour son aide morale et physique, qui a consacré beaucoup de temps à aborder ma réussite.*

Je tiens également à remercier : mes chères sœur : ***ikram, Bouthina ,Rahile ,Amani*** *et ma tante* ***MADINA ,*** *je ne pourrais jamais imaginer la vie sans vous, je n'oublierais jamais votre encouragement et votre soutien continu le long de mes études, je suis chanceuse de vous avoir à mes cotes.*

À mon binôme et copine ***MAHI*** *pour tous nos moments partagés. La fin arrive à grands pas pour nous, mais je te souhaite le meilleur. Tu le mérites.*

A Toutes les familles : ***Sakri*** *e t****Khelifa***

A mes collègues de promotion chimie pharmaceutique 2024 qui ont passé avec moi de bons moments.

A tous ceux qui me sont proches et qui me sont chers.

~~Nessrine~~

الملخص:
يهدف هذا البحث إلى تطوير مراحل عملية تصنيع دواء برالڤان® 300 ملغ (أكياس) عن طريق التحويل من عملية الطور المتعدد التحبيب (GPP) الى عملية الطور أحادي التحبيب (GMP) بإستخدام مجفف السرير الهوائي المائع(LAF) ؛ مع المحافظة على موصفات المنتج النهائي وفقا للمعايير الصيدلانية .أظهرت نتائج التحليلات أثناء العملية وأثناء التغليف أن حبيبات(GPP)و(GMP) متوافقة .أظهرت التحليلات الفيزيوكيميائية والصيدلانية التقنية والمكروبيولوجية للمنتج النهائي تشابهًا بين المنتجات النهائية التي تم الحصول عليها بكلتي طرق التحبيب . النتائج الفيزيوكميائية والتقنيات الصيدلانيّة أثبتت وجود أوجه التشابه بين المنتجين النهائيين المتحصل عليهم بكلى طرق التحبيب. . برهنت الجودة المكروبيولوجية للمنتجين النهائيين التي تم الحصول عليهما بواسطة (GPP) و (GMP) فعالية طرق التحبيب في الحفاظ على سلامة المنتج النهائي دون خطر التلوث الميكروبي .و عليه نفضل اختيار عملية الطور أحادي التحبيب ،الذي أدى الى تبسيط عملية التصنيع من حيث الوقت والطاقة، مع ضمان الأمان، والموثوقية ،والتوافق مع برالڤان® 300 ملغ (أكياس).استخدام مجفف السرير الهوائي المائع (LAF) من اجل إجراء جميع خطوات التصنيع في دفعة,مما يقوي المنافسة في الإنتاج الصيدلاني.

الكلمات المفتاحية :
تطوير مراحل عملية التصنيع ، الطور المتعدد التحبيب، الطور أحادي التحبيب، مجفف السرير الهوائي المائع ، التصنيع ، مراقبة الجودة

Résumé :
L'objectif de ce travail était d'optimiser le processus de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets) en passant de la granulation polyphasique (GPP) à la granulation monophasique (GMP), en utilisant un séchoir à lit d'air fluidisé (LAF), tout en maintenant les spécifications du produit fini conformes aux normes de la pharmacopée. Les résultats des contrôles in-process et des contrôles en cours de conditionnement ont démontré la conformité des grains obtenus par GPP et GMP. Les contrôles physico-chimiques, pharmaco-techniques et microbiologiques du produit fini ont montré une similitude entre les produits finis obtenus par les deux méthodes de granulation. La qualité microbiologique des produits finis obtenus par GPP et GMP démontre la robustesse des procédés de granulation dans la préservation de l'intégrité du produit fini sans risque de contamination microbienne. En optant pour la granulation monophasique, le processus de fabrication a été optimisé en termes de temps et d'énergie, tout en garantissant la sûreté, la fiabilité et la conformité du Paralgan® 300 mg (sachets). L'utilisation du séchoir à lit d'air fluidisé (LAF) pour effectuer toutes les étapes de formulation en une seule fois renforce la compétitivité de la production pharmaceutique.

Mots clés : Optimisation du processus de production, Granulation polyphasique, Granulation monophasique, Séchoir à lit d'air fluidisé, Formulation, Contrôle qualité.

Abstract :
The objective of this work was to optimise the manufacturing process of Paralgan® 300 mg (sachets) by transitioning from multiphasic granulation (GPP) to monophasic granulation (GMP) using a fluid air bed dryer (LAF), while maintaining the finished product specifications in accordance with pharmacopoeia standards. The results of in-process and packaging controls demonstrated the conformity of the grains obtained by both GPP and GMP. Physico-chemical, pharmaco-technical, and microbiological controls of the finished product showed a similarities between the finished products obtained by both granulation methods. The microbiological quality of the finished products obtained by GPP and GMP demonstrates the robustness of the granulation processes in preserving the integrity of the finished product without the risk of microbial contamination. By opting for monophasic granulation, the manufacturing process was optimised in terms of time and energy, while ensuring the safety, reliability, and compliance of Paralgan® 300 mg (sachets). The use of the fluid air bed dryer (LAF) to perform all the formulation steps at once enhances the competitiveness of pharmaceutical production.

Keywords: Production process optimization , multiphasic granulation, Monophasic granulation, Fluid air bed dryer, Formulation, Quality control.

SOMMAIRE

Liste des figures
Liste des tableaux
Liste des abréviations

INTRODUCTION GENERALE **01**

Chapitre I

Partie théorique

I.1	Introduction	**03**
I.2	L'industrie pharmaceutique	**03**
I.2.1	Défis de l'industrie pharmaceutique	**04**
1.2.2	L'industrie pharmaceutique en Algérie	**04**
I.3	Les médicaments	**05**
I.3.1	Dénomination des médicaments	**06**
I.3.2	Classification des médicaments	**06**
I.3.3	Composition d'un médicament	**07**
I.3.4	Origine de la substance médicamenteuse	**07**
I.3.5	Différentes catégories de médicaments	**08**
I.3.5.1	Médicament princeps	**08**
I.3.5.2	Médicament générique	**08**
1.4	Les formes pharmaceutiques	**09**
I.4.1	Les formes orales solides	**10**
I.4.1.1	Les comprimés	**10**
I.4.1.2	Les poudres orales (Grains)	**11**
I.5	Les poudres (Grains) pour sachets	**11**
I.5.1	Composition du grain pour sachets	**11**
I.5.2	Procédés de fabrication du grain pour sachets	**12**
I.5.2.1	Pesée des matières premières	**13**
I.5.2.2	Mouillage	**13**
I.5.2.3	La granulation	**13**
I.5.2.4	Calibrage	**16**
I.5.2.5	Le séchage	**18**

I.6 Contrôle qualité du médicament **18**
I.6.1 Contrôle qualité des sachets de grains pharmaceutiques **18**
I.6.1.1 .Contrôle qualité des matières premières **18**
I.6.1.2 Contrôle qualité du grain en cours de fabrication **18**
I.6.1.3 Contrôle qualité du produit fini **19**
I.7 Conclusion **20**

Chapitre II

Matériel et méthodes

II.1 Introduction **21**
II.2 Matériel et matières premières **21**
II.3 Procédés de fabrication du Paralgan 300 mg (sachets) **23**
II.3.1 Procédé de fabrication polyphasique **24**
II.3.2 Procédé de fabrication monophasique **28**
II.4 Contrôle qualité du produit Paralgan 300 mg (sachets) **28**
II.4.1 Analyse des matières premières **28**
II.4.2 Contrôle en cours de fabrication **29**
II.4.2.1 Contrôle de l'humidité résiduelle **29**
II.4.2.2 Contrôles pharmaco-techniques du grain **29**
II.4.2.3 Contrôle du titre en principe actif **31**
II.4.3 Contrôle qualité en cours de conditionnement **31**
II.4.3.1 Contrôle de conditionnement primaire **31**
II.4.4 Contrôle qualité du produit fini **33**
II.4.4.2 Contrôle physicochimiques **33**
II.4.4.3 Contrôle microbiologique du produit fini **34**
II.5. Conclusion **34**

Chapitre III

Résultats et Discussion

III.1 Introduction **35**
III.2 Contrôle qualité du produit Paralgan® 300 mg (sachets) **35**
III.2.1 Contrôle in process **35**
II.2.1.1 Contrôle pharmaco-technique du grain **35**

II.2.1.2 Contrôle de la teneur en principe actif **37**
III.2.2 Contrôle qualité en cours de conditionnement **38**
III.2.3 Contrôle qualité du produit fini **39**
III.2.3.2 Contrôles physicochimiques **39**
III.2.3.3 Contrôle microbiologique du produit fini **41**
III.3 Conclusion **41**

CONCLUSION GENERALE **42**

Références Bibliographique

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

BPF : Bonnes pratique de fabrication.

C° : Degré Celsius.

CV : Coefficient de variation.

DCI : Dénomination commune internationale.

DGTA : Dénombrement des germes aérobie totaux.

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totaux.

FTIR : Analyse Infrarouge à Transformée de Fourier.

g : Gramme.

GMP : Granulation monophasique.

GPP : Granulation polyphasique.

h : Heure.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

HR : Rapport d'Hausner.

IC : Indice de Carr.

IR : Spectroscopie infrarouge.

Kg : Kilogramme.

LAF : Lit d'air fluidisé.

LCQ : Laboratoires de contrôle qualité.

MEB : Microscopie Électronique à Balayage.

mg/ml : Milligramme par millilitre.

mm : Millimètre.

MP : Matières premières.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe actif.

T° : Température.

TH : Taux d'humidité.

tr/min : Tour par minute.

UV-VIS : Spectrophotométrie Ultraviolet-Visible.

µl :Micro litre.

Liste des Figures

Chapitre I : Partie théorique

Figure I.1	Classification des différentes formes galéniques.	**10**
Figure I.2	Processus de granulation.	**14**
Figure I.3	Granulation à lit fluidisé (LAF).	**15**
Figure I.4	Etapes de granulation en lit fluidisé.	**15**
Figure I.5	Mécanismes de croissance lors de la granulation en lit fluidisé.	**16**
Figure. I.6	Granulateur oscillant.	**17**
Figure I.7	Calibreur conique.	**17**

Chapitre II : Matériel et méthodes

Figure II.1	Structure chimique du principe actif Paracétamol.	**22**
Figure II.2	Atelier de fabrication du Paralgan® 300mg (Sachets).	**23**
Figure II.3	Cuve en inox (DIOSNA CCS 800) à double paroi pour la préparation de la solution de mouillage.	**24**
Figure II.4	Mélangeur-Granulateur (DIOSNA CCS 800)	**25**
Figure II.5	Séchoir à lit d'air fluidisé, LAF (CAP 600 DIOSNA).	**26**
Figure II.6	Calibreur (FRWTTT).	**26**
Figure II.7	Mélangeur à cuve tournante (DIOSNA CCS 800).	**27**
Figure II.8	Conditionnement primaire et secondaire du produit Paralgan® 300mg (Sachets).	**27**
Figure II.09	Contrôle qualité des matières premières selon les normes de la pharmacopée Européenne.	**28**
Figure II.10	Dessiccateur halogène (HX204 METTLER TOLEDO)	**29**
Figure II.11	Série de tamis sur un vibrotamis (Retsch)	**30**
Figure II.12	Test d'écoulement	**30**
Figure II.13	Equipement pour le test de tassement (ERWEKA)	**31**
Figure II.14	Test d'étanchéité (DIOSNA CCS).	**32**

Figure II.15 Spectrophotomètre UV-Visible (SHIMADZU UV-1900). **34**

Chapitre III : Résultats et Discussion

Figure III.1 + Répartition granulométriques du grain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP). **36**

Figure III.2. Identification du Paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis: **(a)**Standard, **(b)**Paralgan®(300 mg)/(GPP), **(c)**Paralgan®(300mg)/(GMP). **41**

Liste des tableaux

Chapitre II : Matériel et méthodes

Tableau II.1	Formule centésimale du produit Paralgan® 300 mg (sachets).	**22**

Chapitre III : Résultats et Discussion

Tableau III.1	Taux d'humidité résiduelle au cours du séchage du grain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).	**36**
Tableau III.2	Test de tassement du grain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).	**37**
Tableau III.3	Teneur en principe actif (Paracétamol) contenu dans le gain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).	**38**
Tableau III.4	Résultats de l'uniformité de masse des sachets du produit Paralgan® 300 mg obtenue par granulation polyphasique (GPP) et monophasique (GMP).	**38**
Tableau III.5	Test d'étanchéité lors du conditionnement en sachets du Paralgan® 300mg pour les deux grains (GPP et GMP).	**39**
Tableau III.06	Résultats des tests microbiologiques.	**41**

Introduction générale

Introduction générale

Les poudres ou granulés oraux représentent des formulations pharmaceutiques composées de particules solides sèches, souvent de granulométrie fine, qui peuvent contenir une ou plusieurs substances actives, éventuellement associées à des excipients, des colorants et des arômes. Ces préparations sont couramment administrées avec de l'eau ou un autre liquide approprié.

La granulation, procédé central dans la fabrication de ces formulations, consiste à transformer des particules de poudre en agrégats solides appelés granulés ou grains, dotés de propriétés physiques spécifiques. Ces caractéristiques dépendent des adjuvants utilisés et des modalités de préparation, qui sont sélectionnés en fonction de l'usage prévu du produit.

Dans le cadre du développement d'une nouvelle méthode de fabrication, notre étude se concentre sur l'optimisation du processus de production du médicament Paralgan®300 mg (sachets à usage pédiatrique), produit par l'unité de production pharmaceutique SAIDAL - CHERCHELL. Ainsi, notre objectif étant le passage de la granulation polyphasique à la granulation monophasique.

Cette recherche vise à réduire les délais du procédé tout en améliorant la qualité et la fiabilité du produit fini pharmaceutique, avec pour objectif ultime de réduire les coûts de production et d'accroître la rentabilité de l'entreprise. En outre, Ce travail offre la possibilité d'accroître la productivité, répondant ainsi à la demande croissante de produits pharmaceutiques sur le marché.

La première phase de cette étude consiste à analyser les divers procédés de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets à usage pédiatrique) afin d'identifier les étapes critiques pouvant être optimisées.

Le Paralgan® 300 mg, à usage pédiatrique est une formulation spécifiquement conçue pour les enfants, contenant une dose adaptée du principe actif paracétamol.

Le paracétamol, également connu sous le nom d'Acétaminophène, est l'un des analgésiques et antipyrétiques les plus largement utilisés dans le monde. Il agit en inhibant la production de prostaglandines dans le cerveau, ce qui réduit la sensation de douleur et abaisse la température corporelle en cas de fièvre. Cette formulation pédiatrique est disponible sous différentes formes, telles que les solutions orales, les suppositoires ou les comprimés solubles, facilitant ainsi son administration aux enfants. Ainsi, le paracétamol est largement recommandé pour le traitement de la fièvre et de la douleur chez les enfants, et il est souvent utilisé en cas de maladies telles que les infections virales ou les maux de tête. Cependant, il est important de respecter les doses recommandées en fonction du poids et de l'âge de l'enfant pour éviter tout risque de surdosage.

Notre étude s'est déroulée au sein de l'unité de production de SAIDAL CHERCHELL, une entité spécialisée dans la fabrication et le contrôle de produits pharmaceutiques sous forme solide, tels que les poudres et les comprimés. L'objectif étant l'optimisation d'un nouveau procédé de granulation par voie humide du produit Paralgan®(300 mg, sachets), un médicament à base de paracétamol.

Chapitre I

Partie théorique

I.1. Introduction

L'industrie pharmaceutique est une industrie qui joue un rôle primordial dans le système de santé de par le monde entier [1]. L'industrie pharmaceutique est un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [2]. Elle mène et stimule la recherche, le développement, la production et la distribution de médicaments qui aident à prévenir, à diagnostiquer et à traiter divers maladies[3].A cet effet, l'industrie pharmaceutique a évolué au fil des années en adoptant de nouvelles technologies et en exploitant des avancées scientifiques pour améliorer la recherche, la fabrication et la distribution de médicaments.

I.2. L'industrie pharmaceutique

Au départ, l'industrie pharmaceutique a commencé à développer des médicaments synthétiques et à améliorer les processus et les procédés de fabrication.Après la Seconde Guerre Mondiale, il y a eu une augmentation considérable de l'investissement dans l'industrie pharmaceutique, ce qui a entraîné une croissance rapide et de l'innovation. Cette période a vu le développement d'antibiotiques, de vaccins et d'autres médicaments qui ont sauvé beaucoup de vies. Dans la deuxième moitié du XXe siècle, l'industrie a connu une augmentation de médicaments à grand public. Ces médicaments ont généré des ventes record et ont établi l'industrie comme un acteur majeur sur le marché mondial de la santé.

Vers la fin du XXe siècle, la biotechnologie est devenue une discipline distincte au sein de l'industrie pharmaceutique. Les entreprises de biotechnologie se sont concentrées sur le développement de thérapies novatrices en utilisant des techniques d'ingénierie génétique, menant à des avancées dans les domaines de traitement du cancer et des maladies rares[4]. L'une des tendances clés actuelle est le déploiement de thérapies ciblées, conçues pour cibler spécifiquement des mécanismes moléculaires ou des voies de signalisation cellulaires. Ces thérapies visent à fournir des traitements plus efficaces avec moins d'effets secondaires que les chimiothérapies traditionnelles[5,6,7,1].

I.2.1. Défis de l'industrie pharmaceutique

En somme, les progrès pharmaceutiques au 21ème siècle ont mené à des avancées notables dans le traitement et la prévention de nombreuses maladies. Ces avancées ont permis de développer de nouveaux traitements et d'améliorer les anciens, ce qui a contribué à augmenter l'espérance de vie et à réduire la morbidité.

Malgré ses succès, l'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux défis, notamment les complexités réglementaires, les pressions sur les prix et le contrôle public rigoureux en matière d'éthique. Cependant, ces défis présentent également des opportunités pour l'innovation et la collaboration, permettant aux entreprises de s'adapter à une dynamique en constante.

L'un des principaux défis pour l'industrie pharmaceutique est le coût élevé des médicaments. De nombreux patients ont du mal à se procurer des traitements nécessaires en raison de leur prix élevé. Les entreprises pharmaceutiques doivent trouver un moyen de réduire les coûts des médicaments tout en maintenant leur qualité et leur efficacité, d'où la nécessité de développer plus de formes génériques

L'industrie pharmaceutique doit faire face à des questions éthiques et sociétales, telles que la disponibilité des médicaments pour les populations vulnérables etc. [5,6,7,1].

1.2.2. L'industrie pharmaceutique en Algérie

L'industrie pharmaceutique en Algérie est relativement récente mais sa courte histoire est riche et diverse .A partir des années 1960, l'Algérie a commencé à développer son propre secteur pharmaceutique, qui s'est concentré sur la production de génériques et de médicaments traditionnels. Cependant, dans les années 1980 et 1990, le secteur a subi un déclin important en raison de la guerre civile et des problèmes économiques. Au fil des ans, l'industrie pharmaceutique algérienne a connu une reprise progressive, grâce à l'investissement massif dans la recherche et le développement, ainsi qu'à la modernisation des installations de production.

La création de l'Agence Nationale de Réglementation des Produits Pharmaceutiques (ANRPP) en 2009 a également contribué à renforcer la confiance des consommateurs et des professionnels de santé dans la qualité des produits pharmaceutiques algériens

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique algérienne est divisée en deux parties principales : les entreprises publiques et les entreprises privées. Les entreprises publiques, telles que Saidal, sont les plus grandes et les plus anciennes du pays, tandis que les entreprises privées, telles que Biopharm, ont émergé ces dernières années.

Les perspectives d'avenir de l'industrie pharmaceutique algérienne sont généralement positives. Le gouvernement algérien a annoncé son intention de poursuivre l'investissement dans le secteur, en particulier dans la recherche et le développement, afin d'augmenter la production de médicaments innovants et de répondre aux besoins croissants de la population algérienne

Aujourd'hui, L'industrie pharmaceutique en Algérie est l'un des secteurs les plus importants de l'économie du pays. En 2019, le marché des médicaments en Algérie était évalué à plus de 300 milliards de dinars (près de 2,5 milliards d'euros). La majorité des médicaments vendus en Algérie sont des génériques, qui représentent plus de 80% du marché. L'industrie pharmaceutique algérienne est divisée en plusieurs sous-secteurs, notamment la production de médicaments, la distribution et la vente en détail[7,8,91,11,].

I.3. Les médicaments

Le médicament est une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Les préparations qui sont notamment considérés comme des médicaments : les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (contenant des substances vénéneuses) et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.[12]

I.3.1. Dénomination des médicaments: On distingue plusieurs noms pour un médicament :

a. Nom chimique : Le nom chimique (ou scientifique) correspond à celui de la substance qui compose le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs[13].

b. Dénomination commune internationale (DCI) : La Dénomination Commune Internationale (DCI) des médicaments est un système d'appellation développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour désigner de manière unique et non-propriétaire les substances actives des médicaments. L'objectif principal de la DCI est

de promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments en fournissant des noms clairs et uniformes pour les substances pharmaceutiques à travers le monde[14,15,16,17,18].
La DCI est attribuée à une substance active, indépendamment du fabricant ou de la marque commerciale du médicament. Cela permet aux professionnels de la santé et aux patients de reconnaître facilement les ingrédients actifs et de faciliter la prescription, la dispensation et l'utilisation appropriée des médicaments. Par exemple, l'Ibuprofène est la DCI d'un analgésique couramment utilisé, et il est commercialisé sous différentes marques.
En plus de faciliter la communication et la compréhension internationales, l'utilisation de la DCI favorise également la concurrence équitable sur le marché pharmaceutique, encourageant ainsi la disponibilité de médicaments efficaces à des prix abordables. La DCI est également essentielle pour la recherche, le développement et la réglementation des médicaments, car elle fournit un langage commun pour discuter des substances actives et de leurs effets.

c.Nom commercial : Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique en revanche, est choisi par le producteur du médicament lors de la mise sur le marché du produit. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser[19].

I.3.2. Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classifiés de différentes manières, selon leur mode d'action, leur composition ou leur usage. Voici quelques exemples de classifications courantes :

- ***Classement par système organique :***Les médicaments peuvent être classés en fonction de l'organe ou du système corporel qu'ils touchent. Par exemple, les médicaments pour le cœur et les vaisseaux sanguins, les médicaments pour les maladies respiratoires, les médicaments pour les maladies du système nerveux, etc.
- ***Classement par type de substance active :***Les médicaments peuvent être classés en fonction de la substance active qui les compose. Par exemple, les médicaments à base de stéroïdes, les médicaments à base de vitamines, les médicaments à base de minéraux, etc.[20,21,22,23,24].

- ***Classement par mode d'action :***Les médicaments peuvent être classés en fonction de leur mode d'action sur le corps humain. Par exemple, les médicaments anti-inflammatoires, les médicaments antalgiques, les médicaments anxiolytiques, etc.

I.3.3.Composition d'un médicament

Les composants d'un médicament peuvent varier en fonction de son type et de son mode d'action, mais en général, un médicament est composé d'un ou de plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients.

a. **Principe actif :**Le principe actif est une substance chimique ou naturelle responsable des propriétés curatives ou préventives du médicament. Il peut également permettre d'établir un diagnostic**.** [14,15,16,17,18,25]

b. **Excipients** : L'excipient est constitué d'une matière ou d'un mélange de matières inactives sur la pathologie.

Les excipients peuvent être classés selon leur constitution chimique, leur forme physique (solide, liquide ou pâteuse) ou leur fonction (solubilisant, liant, diluant, conservateurs, colorant, etc). [26]

c. **Article de conditionnement :** L'article de conditionnement est tout élément (flacon, ampoule, tube aluminium…) utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition.

Types de Conditionnement :

- **Conditionnement primaire** :Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, Ampoule).
- **Conditionnement secondaire** :Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui).

I.3.4. Origine de la substance médicamenteuse

Les médicaments sont préparés à partir de matières premières appelées principe actif (PA) d'origines diverses [27,28]**:**

- **Origine biologique :** Ce sont des substances extraites des êtres vivants (végétaux, animaux, micro-organismes) :
  - *-Origine végétale*
  - *-Origine animale*
  - *-Origine micro-organisme*
- **Origine minérale :** Les substances sont obtenues à partir des produits naturels (minéraux, produits fossilisés).

- **Origine synthétique :** Les substances sont artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises.

- **Origine biotechnologique :** C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique.

I.3.5. Différentes catégories de médicaments

Il existe plusieurs types de médicament mis sur le marché classés souvent selon leurs types de développement, à savoir les médicaments princeps et les médicaments génériques.

I.3.5.1. 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 ou spécialité de référence, qui sert de modèle aux médicaments génériques. 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. Suivant l'origine de leurs formules de préparation.

I.3.5.2. Médicament générique

Le médicament générique est un médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament de référence. Si nécessaire, une étude de bioéquivalence sera élaborée pour s'assurer de l'équivalence thérapeutique du médicament[29].

Les autorités de santé internationales incitent les grandes firmes internationales à produire des médicaments génériques car ces derniers présentent plusieurs avantages :

Les temps et coûts de la Recherche & Développement sont allégés. En effet, les prix de vente des médicaments génériques sont de 20 à 50 % moins cher que le médicament de référence.

Intérêts du générique : Le générique est intéressant à plus d'un titre et possède trois dimensions[3º]:

- Une dimension juridique qui le défini et précise les conditions de son utilisation.
- Une dimension thérapeutique à travers l'équivalence de qualité, d'efficacité et d'innocuité avec le princeps.
- Une dimension économique car il est moins cher.

1.4.Les formes pharmaceutiques

La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entre dans sa composition. Dans la formulation, on distingue deux sortes de composés le principe actif et les excipients qui peuvent être mélangés sous différentes forme.

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique [1º]. Les médicaments peuvent se présentés sous différents formes illustrés par la **Figure I.1**.

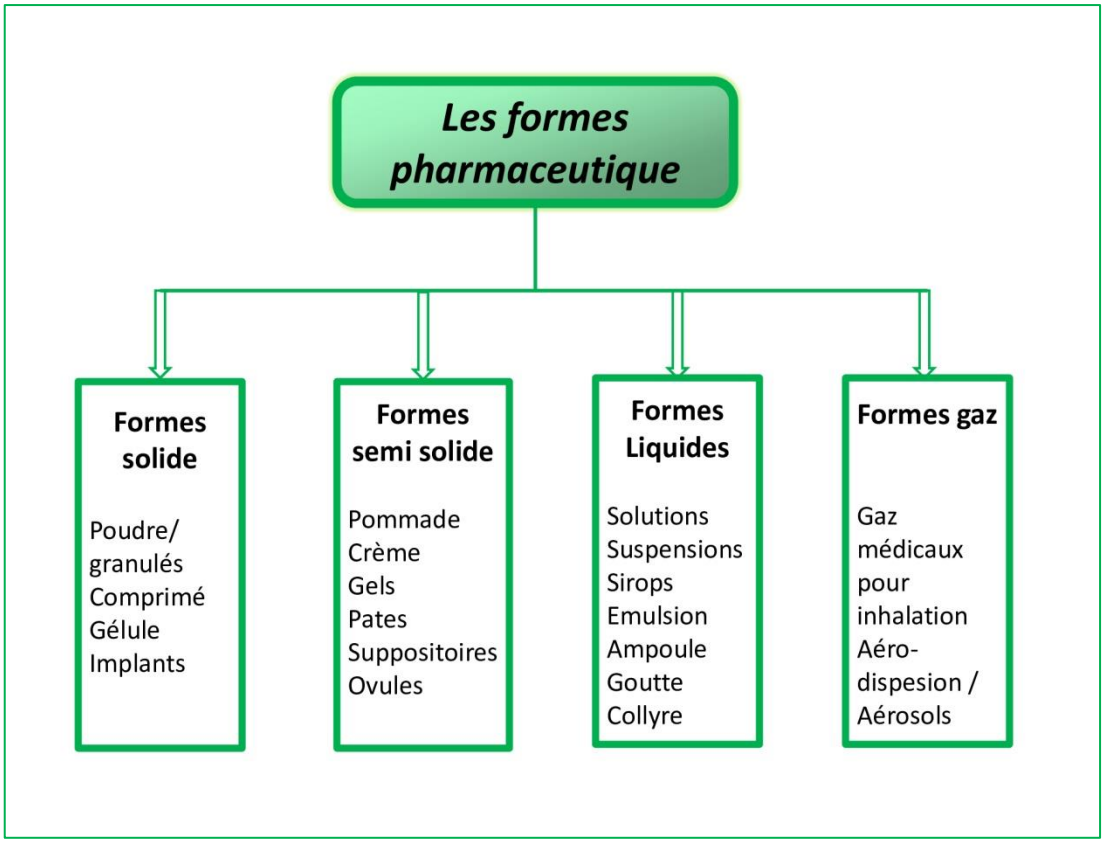


Figure I.1. Classification des différentes formes galéniques.

I.4.1.Les formes orales solides

Les formes orales solides représentent l'une des catégories les plus courantes et les plus polyvalentes de médicaments. Elles incluent une variété de formulations telles que les comprimés, les gélules et les comprimés à croquer. Ces médicaments sont pris par voie orale et sont conçus pour être ingérés entiers ou éventuellement mâchés ou dissous dans la bouche.

I.4.1.1. Les comprimés

Ce sont des formes d'aspect variable, souvent arrondie, solide et compacte, formée d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients[31].

Les comprimés sont destinés à la voie orale ou vaginale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration[32].

Les différents types de comprimés les plus produits au niveau industriel sont :

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés solubles ou dispersibles.

- Comprimés enrobés.
- Comprimés gastrorésistants.
- Comprimés à libération modifiée.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

I.4.1.2.Les poudres orales (Grains)

Elles constituent 55 % des médicaments ou la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs [33].Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

I.5.Les poudres (Grains) pour sachets

Les poudres pour sachets, également appelées grains, constituent une forme pharmaceutique solide couramment utilisée pour administrer des médicaments sous forme de poudre fine, souvent emballés dans des sachets individuels. Cette forme de médicament offre une solution pratique et portable pour l'administration de médicaments, en particulier pour ceux qui nécessitent une dose précise [34].

I.5.1.Composition du grain pour sachets

La composition en excipients des grains pour sachets pharmaceutiques peut varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment la nature du médicament, les exigences de fabrication et les préférences du fabricant. Cependant, voici quelques-uns des excipients couramment utilisés dans la formulation des grains pour sachets :

- **Agent liant :** Les agents liants sont utilisés pour agglomérer les particules de médicament et former des grains cohérents. Des excipients tels que le lactose, le saccharose, l'amidon ou la cellulose peuvent être utilisés comme agents liants.
- **Agent désintégrant**: Les agents désintégrant sont ajoutés pour favoriser la désintégration des grains une fois ingérés
- **Agent de glissement (écoulement) :** Les agents de glissement sont utilisés pour réduire la friction entre les particules de médicament

- **Agent sucrant :** Les agents sucrants sont ajoutés pour améliorer le goût des grains et les rendre plus agréables à prendre.
- **Agent aromatisant :** Les agents aromatisants sont utilisés pour masquer le goût désagréable de certains médicaments
- **Colorants et arômes :** Des colorants et des arômes peuvent être ajoutés pour améliorer l'apparence et le goût des grains.

I.5.2.Procédés de fabrication du grain pour sachets

La fabrication est l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité national ; européennes et internationales très strictes ; et garantit le respect de l'hygiène ; de l'environnement et de la sécurité [33].

Les étapes simplifiées du processus de fabrication de grains pour sachets par granulation par voie humide sont décrites ci-après:

1. **Prémélange des ingrédients :** Les ingrédients actifs et les excipients sont soigneusement pesés et mélangés dans un mélangeur pour obtenir une distribution uniforme des composants.
2. **Formation de la solution de liant :** Le liant, tel que la solution de gomme d'acacia ou de cellulose, est préparée en le mélangeant avec de l'eau ou un autre solvant approprié pour former une solution homogène.
3. **Granulation** : Elle se fait en deux étapes :

   a. **Mélange :** Le Prémélange d'ingrédients est ajouté progressivement à la solution de liant tout en agitant pour former une pâte humide.

   b. **Formation des grains :**La pâte humide est passée à travers un tamis ou une grille pour former des grains de la taille désirée.
4. **Séchage :** Les grains formés sont séchés dans un séchoir à air chaud pour éliminer l'humidité et stabiliser la formulation.
5. **Tamisage :** Les grains séchés sont tamisés pour éliminer les particules fines et obtenir une granulométrie uniforme.
6. **Mélange post-granulation :**Si nécessaire, les grains tamisés peuvent être mélangés avec des excipients supplémentaires.

7. Conditionnement : Les grains sont ensuite conditionnés dans des sachets individuels à l'aide d'un équipement de conditionnement automatique. Les sachets sont scellés pour assurer l'intégrité du produit et sont prêts à être distribués.

I.5.2.1. Pesée des matières premières

La pesée est une étape primordiale dans la production des médicaments, elle délivre aux ateliers de production, les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique [34].

I.5.2.2. Mouillage

La poudre est humidifiée par un solvant de mouillage, additionné ou non d'un agent liant. Ceci est réaliser dans un mélangeur /granulateur. Il existe différents appareils permettant d'effectuer cette étape, par ajout de la solution directement dans le mélangeur, ou par pulvérisation. Les deux types de liquides de mouillage sont les solvants et les liquides agglutinants.[35]

I.5.2.3. La granulation

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides, plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. Cette opération intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques [42].

a) **Modes de granulation :** Plusieurs méthodes d'accroissement de taille de particules existent. Elles peuvent être classées en trois catégories :
   - La granulation humide.
   - La granulation sèche.
   - Autres techniques de granulation : atomisation, frittage.

Parmi ces méthodes, la granulation sèche et la granulation humide sont les plus rependues dans l'industrie pharmaceutique [44,45].

b.1) Granulation par voie humide : C'est une opération longue mais très utilisée en pharmacie. Elle permet la formation d'un grain, à l'aide d'une poudre que l'on mouille avec un solvant. Le liquide de mouillage va créer des liaisons entre les particules avec la formation de ponts liquides (**Figure I.6**).

La croissance des grains est proportionnelle à la quantité de solution de mouillage et a l'agitation mécanique.

C'est la méthode la plus courante, elle est composée de plusieurs phases. En fonction des caractéristiques physico-chimiques de la poudre utilisée et des propriétés recherchées dans les grains, différentes technologies de granulation sont susceptibles d'être employées [46].

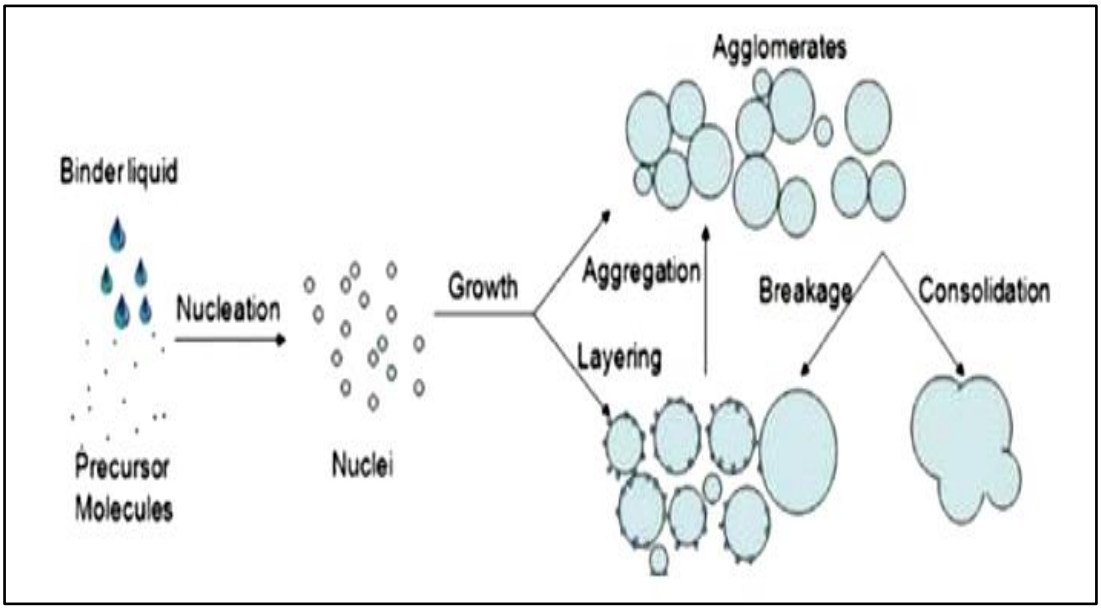


Figure I.6. Processus de granulation [47].

b.2) Granulation dans le lit d'air fluidisé (LAF): La granulation des particules en lit d'air fluidisé est un procédé de mise en contact de trois phases : solide, liquide et gaz. C'est un procédé complexe qui rassemble des étapes simultanées et compétitives telles que le mélange, la pulvérisation, le mouillage, la granulation, le séchage, etc.

L'essor industriel qu'a connu cette technique est notamment dû aux avantages offerts par la fluidisation et, en particulier, les transferts de matière et de chaleur très intenses et le mélange parfait du solide dans le contacteur [48].

Le principe de l'opération est relativement simple : les particules solides sont mises en suspension dans le lit par un courant d'air chaud et une solution contenant le liant est injectée au sein de celui-ci. La chaleur nécessaire pour évaporer le solvant est apportée

par l'air de fluidisation (**Figure I.7**). Cette technique a l'avantage de réaliser plusieurs opérations telles que le mouillage, la granulation, le mélange et le séchage dans le même appareil.

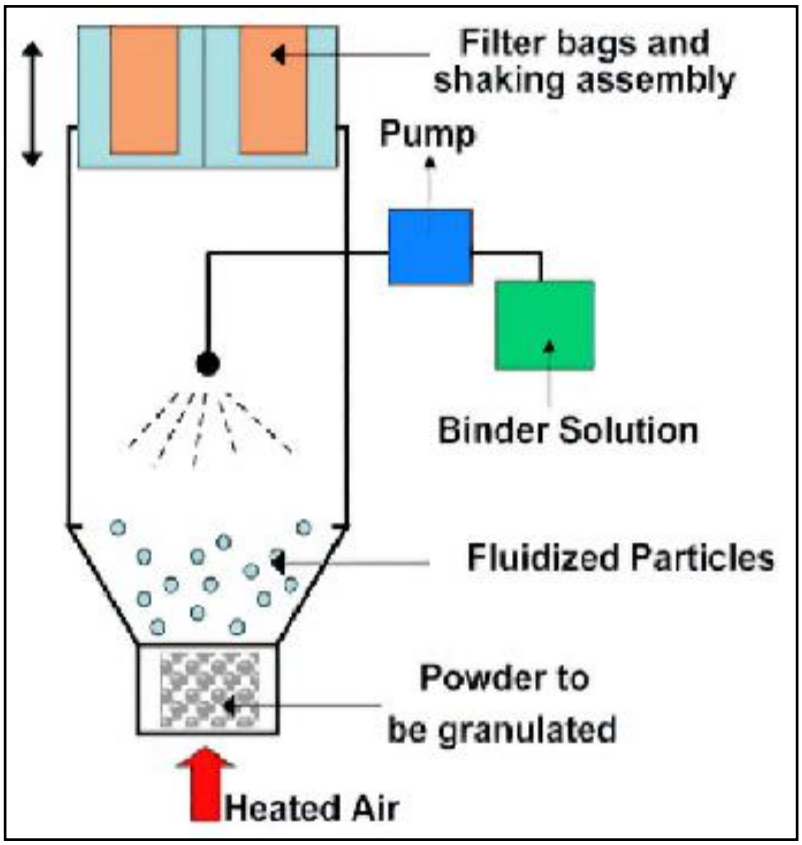


Figure I.7. Granulation à lit fluidisé (LAF).

Les étapes de la granulation humide en lit d'air fluidisé sont:

- **Mélange à sec des poudres pendant un temps très court** : 02 à 03 minutes.
- **Pulvérisation de la solution de mouillage** : granulation proprement dite.
- **Séchage** : à la fin de la pulvérisation, le lit de grains passe en phase de séchage. (**Figure I.8**).

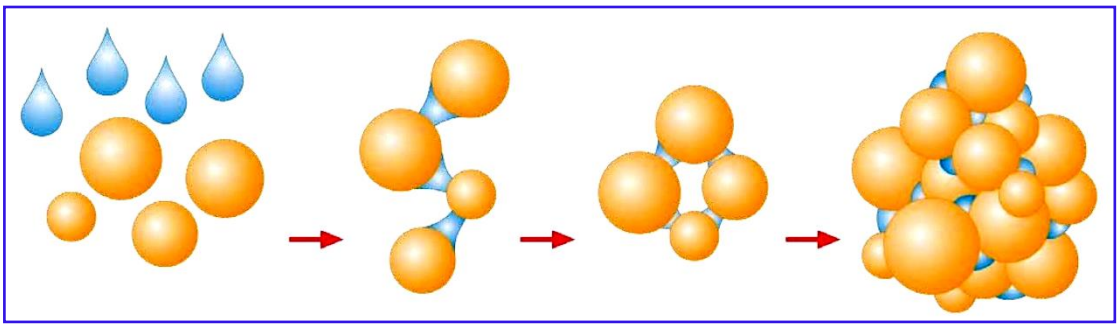


Figure I.8. Etapes de granulation en lit fluidisé [49].

La croissance des particules se fait par deux mécanismes (**Figure I.8)**qui peuvent coexister:

1. **Le recouvrement en surface :** qui se produit lorsque les particules mouillées sont séchées avant qu'une collision avec d'autres particules .
2. **L'agglomération :** qui résulte de la coalescence des particules mouillées. Lors de l'évaporation,

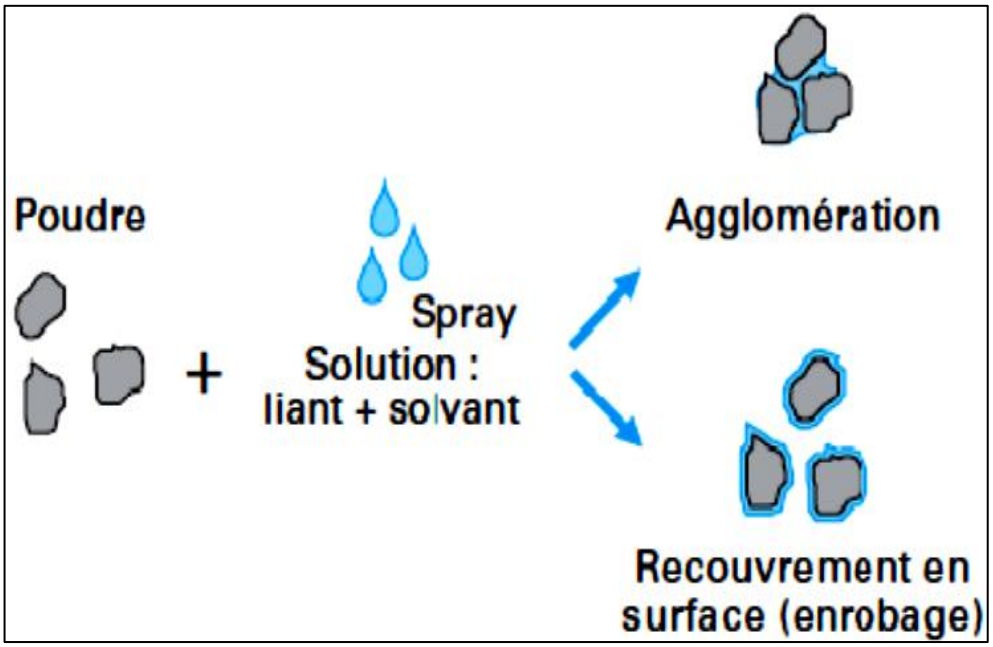


Figure I.9. Mécanismes de croissance lors de la granulation en lit fluidisé [50].

I.5.2.4. Calibrage

Le calibrage est une opération qui consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés. Contrairement au tamisage ou au broyage, le calibrage peut intervenir à différents stades de la fabrication : avant ou après granulation. En effet, après une granulation humide, il permet d'uniformiser la taille des granulés et de favoriser un séchage régulier.

Des granulateurs oscillants (**Figure I.10**) sont utilisés lors de granulation sèche ou de granulation humide. Leur mode opératoire consiste à faire passer le granulé à travers la maille de la grille grâce à l'oscillation d'un mobile appelé « rotor ».

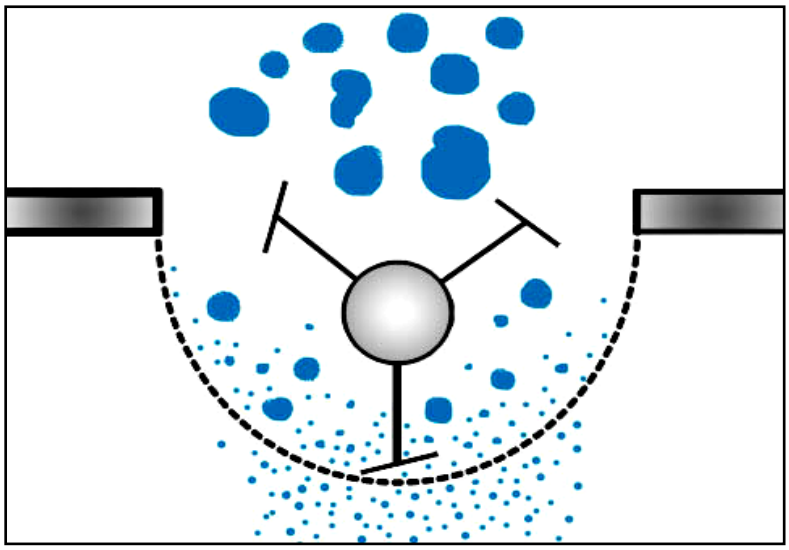


Figure I.10. Granulateur oscillant

Les calibreurs coniques fonctionnement majoritairement sur le principe du cisaillement de la matière. En effet, dans la chambre de broyage, une pale, avec des bras formant un angle, tourne à l'intérieur d'une grille perforée ayant la même géométrie.

Dans la fabrication de formes sèches pharmaceutiques, la principale application des broyeurs coniques (**Figure I.11**) se situe directement après le séchage afin d'obtenir une granulométrie uniforme et constante



Figure I.11. Calibreur conique

I.5.2.5. Le séchage

Le granulé humide subit un séchage par l'une des méthodes de séchage (étuves à plateaux, séchoirs à lits fluidisés..) afin d'évaporer le solvant et transformer les ponts liquides en ponts solides. Pour chaque type de grain, un taux optimal d'humidité est défini. Le séchage intervient après le mouillage et le malaxage des poudres. se faire en lit fluidisé. Le liquide de mouillage est alors évaporé assurant la solidité des agglomérats. Le séchage conduit à l'évaporation du liquide de mouillage jusqu'à une teneur en humidité résiduelle assurant la stabilité des sphéroïdes et permettant les différentes opérations de manipulations ultérieures [52].

I.6. Contrôle qualité du médicament

Le contrôle de qualité couvre toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux d'emballage et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques [55, 56].

I.6.1. Contrôle qualité des sachets de grains pharmaceutiques

Le contrôle qualité des sachets de grains pharmaceutiques est une étape essentielle pour garantir la sécurité, l'efficacité et la conformité réglementaire des produits pharmaceutiques.

I.6.1.1.Contrôle qualité des matières premières

Ces essais portent essentiellement sur :

- Contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des excipients.
- Vérifier que les propriétés physiques et mécaniques en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré[58].

I.6.1.2. Contrôle qualité du grain en cours de fabrication

Les caractéristiques et contrôle des grains répondent aux normes de la pharmacopée Européenne[59], dont les essais sont résumés ci-après :

a. **Distribution granulométrique :** La taille des grains est une caractéristique particulièrement importante des matériaux pulvérulents. Les particules doivent être de tailles et dimensions homogènes.

b. **Essai d'écoulement (Fluidité) :** La facilité d'écoulement d'un grain est importante pour leur répartition volumétrique, elle conditionne l'uniformité de masse des comprimés et des gélules.

c. **Volume apparent (L'aptitude au tassement) :** La mesure du volume apparent se fait à l'aide d'un voluménomètre ou tout simplement dans une éprouvette graduée, avant et après tassement.

d. **Humidité résiduelle :** L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés (écoulement, compression..) et la conservation du PA.

e. **Mouillabilité, désagrégation, dissolution :** Le comportement dans l'eau est important car il conditionne l'efficacité des grains, ils doivent se désagréger et libérer rapidement le PA.

f. **Friabilité :** Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et transports.

I.6.1.3. Contrôle qualité du produit fini

Le contrôle qualité du produit fini des sachets de grains pharmaceutiques est une étape cruciale du processus de fabrication pharmaceutique. Ils porte essentiellement sur :

a. **Identification et Étiquetage :** Chaque sachet est vérifié pour s'assurer qu'il est correctement identifié et étiqueté avec les informations appropriées, y compris le nom du médicament, la dose, la date de fabrication et la date de péremption.

b. **Aspect Visuel :** Les sachets sont inspectés visuellement pour détecter toute anomalie, telle que des irrégularités dans la forme, la taille ou la couleur des grains, ainsi que pour vérifier l'intégrité de l'emballage.

c. **Contenu en Principe Actif :** Des échantillons de grains sont prélevés et analysés pour déterminer la quantité de principe actif présente dans chaque sachet.

d. **Uniformité de Contenu :** L'uniformité de contenu des sachets est évaluée pour garantir que chaque sachet contient une quantité appropriée de principe actif, conforme aux spécifications du produit.

e. Tests de Dissolution : Des tests de dissolution sont effectués pour évaluer la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif à partir des grains dans un milieu simulant le milieu gastrique.

f. Tests de Pureté : Les sachets sont testés pour détecter la présence de contaminants tels que les impuretés, les métaux lourds et les résidus de solvants.

g. Stabilité : Les échantillons de produits finis sont soumis à des études de stabilité pour évaluer leur stabilité chimique et physique au fil du temps dans différentes conditions de stockage.

I.7. Conclusion

L'objectif des industries pharmaceutiques est de continuellement améliorer les méthodes de fabrication afin de produire des médicaments de manière plus efficace et économique. Dans cette optique, nous avons élaboré un processus de fabrication qui consiste en une série d'étapes rigoureuses, incluant des tests de contrôle qualité, pour assurer la conformité du produit pharmaceutique Paralgan® (Grains en sachets). Ainsi, la mise en pratique de ces connaissances acquises sera réalisée à travers une partie expérimentale, visant à mettre en œuvre et à évaluer les processus de fabrication développés dans le cadre de cette étude.

En continuant à innover et à optimiser les méthodes de fabrication, l'industrie pharmaceutique peut contribuer à fournir des médicaments de haute qualité de manière plus efficiente, répondant ainsi aux besoins croissants de la santé publique.

Chapitre II

Matériel et méthodes

II.1. Introduction

Cette partie expérimentale a été réalisé au sein du site de production Saidal (Unité CHERCHELL), au niveau des zones de production des formes sèches pulvérulentes, ainsi que les laboratoires de contrôle qualité (LCQ).

Notre principal objectif était d'optimiser le processus de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets) en passant de la granulation polyphasique (GPP) à la granulation monophasique (GMP), tout en maintenant les spécifications du produit fini conformes aux normes du dossier technique.

II.2. Matériel et matières premières

L'ensemble du matériel utilisé lors de cette étude est résumé comme suivant :

- **Matériel de fabrication :** le matériel de fabrication utilisé lors de la formulation du grain du Paralgan® 300mg est résumé comme suivant :

Centrale de pesée à flux laminaire

- Balance 6 kg, 30 kg et 300kg (RADWAG)
- Tamiseur vibrant muni d'une grille de 1.5 mm
- Balance de précision 6200 g (METLER TOLEDO)
- Cuve en inox à double paroi munie d'un agitateur à hélice (DIOSNA CCS 800)
- Mélangeur granulateur (DIOSNA CCS 800)
- Calibreur humide à vitesse réglable muni d'un tamis (FREWITT)
- Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF) de capacité 680 litres (CAP 600 DIOSNA)
- Mélangeur (TTB 2000 TAIM)
- Calibreur à grille (FREWITT)
- Dessiccateur halogène (HX204 METTLER TOLEDO)

- **Matériel de contrôle qualité :** le matériel utilisé pour le contrôle physico-chimique du grain du Paralgan® 300 mg est résumé comme suivant :
  - Balance analytique 220 g (RADWAG A.S220.R2)
  - Dessiccateur halogène (METTLER HX204)
  - Conductimètre (METTLER TOLEDO)
  - Réfractomètre (ANTON PAAR ABBEMAT 300)
  - Polarimètre (ANTON PAAR MCP200)
  - Spectrophotomètre UV-visible (SHIMADZU UV-1900)
  - Testeur de densité de poudre (PHARMATEST PTTD 200)

❖ **Matières premières :** Le Paralgan® 300 mg (sachets) est un médicament antalgique (antidouleur) et antipyrétique, contenant le paracétamol comme principe actif. Il est présenté sous forme de poudre, conditionné dans des sachets de 300mg, conditionné dans des boites contenant 12 sachets.

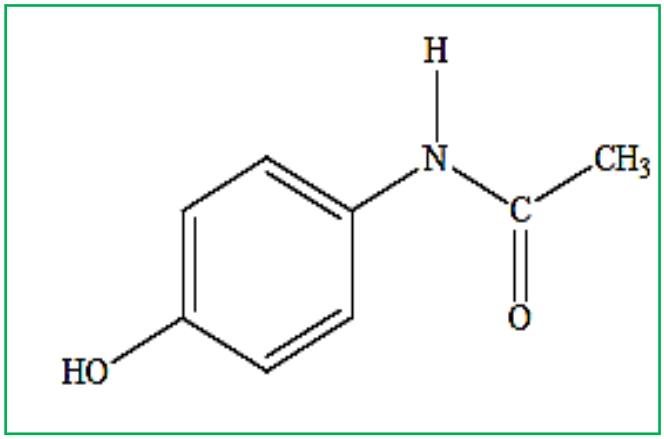
Les matières premières utilisées lors de la formulation du produit Paralgan® 300 mg (sachets) sont résumées dans le **tableau II.1**.

Tableau II.1. Formule centésimale du produit Paralgan® 300 mg (sachets)

Composition	Rôle	Composition (%)
Paracétamol	Principe actif	25.197
Saccharose	Agent améliorant le gout	68.032
Benzoate de sodium	Agent conservateur	0.408
Dioxyde de titane	Agent opacifiant	0.662
POVIDONEk30	Agent liant	0.662
Arôme orange	Agent aromatisants	5.039

❖ **Paracétamol**

- **Formule brute :** $C_8H_9NO_2$
- **Masse molaire :** 151.1626 g/mol.(C63.56%, H6%, N9.27%, O21.17%).
- **Nom UICPA :** N-(4hydroxyphényl) acétamide[64].
- **Nom chimique :** N-acétyl-para-aminophénol.
- **Formule chimique:** CH_3-CO-NHC_6H_4-OH[65].



FigureII.1. Structure chimique du principe actif Paracétamol.

- **Saccharose :**

  Le saccharose est l'excipient ajouté aux préparations pharmaceutique pour leur conférer un goût sucré agréable et en masquant les goûts désagréables des principes actifs.

- **Dioxyde de titane :** Dans les médicaments, le TiO_2 est utilisé en tant qu'excipient, à visée colorante et/ou opacifiante, dans les gélules, comprimés et sachets.
- **Benzoate de sodium :** Le benzoate de sodium provient de l'acide benzoïque. Le benzoate de sodium est utilisé comme conservateur.
- **Povidone k30 :** Le POVIDONE est un polymère synthétique, il est utilisé comme liant dans une solution de mouillage de médicament Paralgan® 300mg sachets.

II.3. Procédés de fabrication du PARALGAN 300 mg (sachets)

Deux procédés de fabrication seront mis en œuvre au cours de cette étude : le premier impliquera une granulation polyphasique (GPP), tandis que le second utilisera une granulation monophasique (GMP). Les principales étapes des procédés de fabrication appliqués pour la production du Paralgan® 300 mg (sachets) ont été effectué au niveau de l'atelier de production des formes pulvérulentes (**Figure II.2**).



Figure II.2. Atelier de fabrication du Paralgan® 300mg (Sachets).

II.3.1. Procédé de fabrication polyphasique

Le procédé de fabrication du Paralgan® 300mg (Sachets) est caractérisé par une série d'étapes distinctes et séquentielles visant à produire ces formulations pharmaceutiques de manière efficace et conforme aux normes de qualité. Chaque étape est soigneusement contrôlée et surveillée pour garantir la qualité et la stabilité du produit final. Le procédé de fabrication polyphasique est détaillé ci-après.

- **Etape 1 : Pesée et tamisage des matières premières**

  La pesée des quantités exactes des matières premières (MP) est effectuée dans une salle de pesée contenant des balances analytiques de différentes capacités

- **Etape 2:Préparation de la solution de mouillage (solution liante)**

  Dans la cuve de mouillage à double paroi en inox de 120L (**Figure II.3**), une quantité précise de POVIDONEk30 est dissoute dans l'eau purifiée à froid, sous agitation mécanique jusqu'à dissolution total.



Figure II.3. Cuve en inox (DIOSNA CCS 800) à double paroi pour la préparation de la solution de mouillage

- **Etape 3 : Prémélange**

  Cette étape consiste à mélanger dans un mélangeur granulateur, le principe actif et le mélange d'excipients, sous agitation mécanique, afin d'obtenir un mélange homogène.

- **Etape 4:Mouillage et granulation**

Cette opération consiste à ajouter la solution de mouillage préparée précédemment au mélange sec qui se trouve dans le mélangeur sous agitation (**Figure II.4**).



Figure II.4. Mélangeur-Granulateur (DIOSNA CCS 800)

- **Etape 5: Transfert du grain humide vers le séchoir (Démassage)**

  Un démassage du grain est réalisée sur un calibreur muni d'un tamis de 8mm de diamètre à une vitesse de rotation de 300 tr/min.

- **Etape 6 : Séchage**

  Cette opération consiste à éliminer l'eau contenu dans le grain, jusqu'à atteindre un taux d'humidité résiduelle de 0.5%. A cet effet, les granulés obtenus sont transférés depuis le mélangeur granulateur, au séchoir à lit d'air fluidisé (LAF), **(Figure II.5)**.



Figure II.5.Séchoir à lit d'air fluidisé, LAF (CAP 600 DIOSNA).

- **Etape 7 : calibrage des grains**

  Le grain sec est transférer du Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF) vers le mélangeur BIN à travers le calibreur sec muni d'une grille **(Figure II.6)**, pour obtenir la même dimension de grains et ainsi assurer l'homogénéité des grains.



Figure II.6. Calibreur(FRWTTT).

- **Etape 9 : Mélange finale**

  Le Mélange final du grain obtenu est effectué dans un mélangeur à cuve tournante (**Figure II.7**).



Figure II.7. Mélangeur à cuve tournante (DIOSNA CCS 800).

- **Etape 10: Conditionnement des sachets**

  Le conditionnement se divise en deux classes :

  - **Conditionnement primaire :** Il s'agit du récipient ou de toute autre forme de conditionnement directement en contact avec le médicament. Le produit est placé dans son contenant protecteur. (**Figure II.8**).
  - **Conditionnement secondaire :** Cette étape consiste à mettre les sachets et la notice dans les étuis avec la vignette, le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption (**Figure II.8**).



Figure II.8. Conditionnement primaire et secondaire du produit Paralgan® 300mg (Sachets).

II.3.2.Procédé de fabrication monophasique :

Nous allons passer en revue toutes les étapes clés de la fabrication polyphasique en une seule phase à l'aide d'un séchoir à lit d'air fluidisé (LAF).

II.4. Contrôle qualité du produit Paralgan® 300 mg (sachets)

Les analyses physico-chimiques et microbiologiques sont des étapes qui se font pour affirmer la conformité du produit fabriqué suivant les normes exigées par la pharmacopée européenne[66].

Le contrôle qualité du produit se fait en trois étapes :

- Analyses des matières premières
- Analyses en cours de fabrication ou le contrôle in procès
- Analyse du produit fini

II.4.1.Analyse des matières premières

Pour chaque lot à fabriquer, l'analyse et le contrôlé de toutes les matières premières inclues dans la formulation est réalisé selon les spécifications après établies, conformément aux normes de la pharmacopée européenne[66].Les principaux tests sont décrits dans la **figureII.10**.

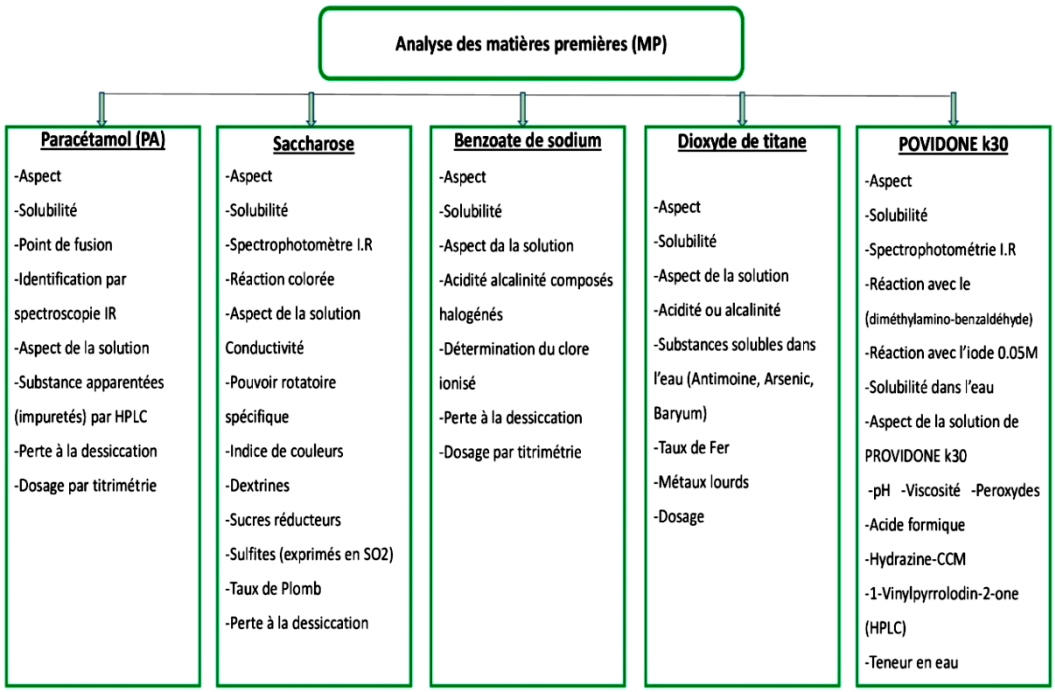


Figure II.10. Contrôle qualité des matières premières selon les normes de la pharmacopée Européenne[66.]

II.4.2. Contrôle en cours de fabrication

Le laboratoire de contrôle en cours de fabrication (contrôle in process) joue un rôle crucial dans la vérification et le suivi méticuleux de chaque étape du processus de fabrication des médicaments.

II.4.2.1. Contrôle de l'humidité résiduelle

Pendant la phase de séchage des grains au moyen du séchoir à lit d'air fluidisé, un échantillon représentatif de 5 g est prélevé de manière régulière. Cet échantillon est ensuite délicatement placé dans un dessiccateur halogène ou infrarouge (**Figure II. 11**).



Figure II.11. Dessiccateur halogène (HX204 METTLER TOLEDO)

II.4.2.2. Contrôles pharmaco-techniques du grain

Le contrôle pharmaco-technique du grain représente une étape importante du contrôle de qualité des médicaments. Elles comportent :

a. Echantillonnage des poudres : L'obtention d'un échantillon représentatif de la poudre à contrôler est d'une grande importance pour garantir la fiabilité des analyses ultérieures. Pour ce faire, des prélèvements sont effectués à l'aide de sondes, prélevés à divers emplacements de la préparation.

b. Contrôle granulométrique par l'usage des tamis : Le contrôle granulométrique par l'usage des tamis (**Figure II.12**) constitue une étape incontournable dans le processus d'analyse du grain en fonction de leurs tailles. Ce procédé intervient immédiatement après la pulvérisation.



Figure II.12. Série de tamis sur un vibrotamis (Retsch).

c. Test d'écoulement :le test d'écoulement constitue une évaluation précise de la fluidité et de la coulabilité d'une poudre. Il implique le chronométrage du temps nécessaire (exprimé en secondes et dixièmes de secondes) pour qu'une masse de 100 g de poudre s'écoule à travers un entonnoir normalisé (**Figure II.13)**.

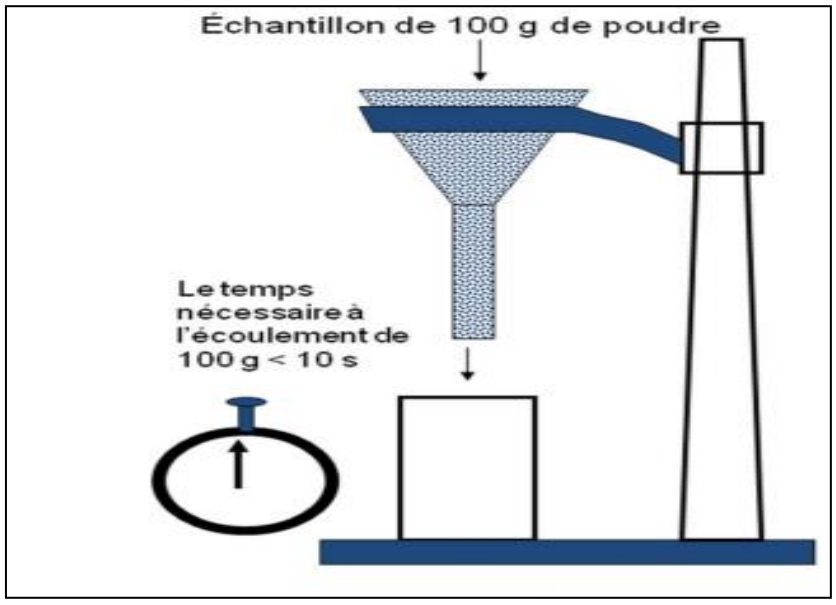


Figure II.13. Test d'écoulement.

d. Test de tassement : Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément sous l'effet de sollicitations mécaniques.
Le test décrit par la pharmacopée Européenne [66] **(Figure II.15)**.



Figure II.15. Equipement pour le test de tassement (ERWEKA)

II.4.2.3. Contrôle du titre en principe actif

L'uniformité de la teneur en principe actif dans le grain est un aspect critique du contrôle qualité avant conditionnement du médicament. Cette uniformité garantit que chaque sachet aura une quantité précise du principe actif, assurant ainsi une administration fiable et efficace du médicament à chaque dose.

II.4.3. Contrôle qualité en cours de conditionnement

En intégrant le contrôle qualité rigoureux tout au long du processus de conditionnement des grains dans les sachets, les fabricants pharmaceutiques peuvent garantir la fiabilité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques distribués aux patients, contribuant ainsi à maintenir des normes élevées dans l'industrie pharmaceutique.

II.4.3.1. Contrôle de conditionnement primaire

Pour assurer la conformité aux normes de qualité et aux spécifications définies, plusieurs paramètres sont minutieusement évalués lors du contrôle qualité en cours de conditionnement primaire :

a. Intégrité du sachet : Les sachets doivent être inspectés pour détecter tout défaut de scellage, de perforation ou de déchirure qui pourrait compromettre l'intégrité du conditionnement et la protection du produit contre les contaminants externes.

Le test consiste à mettre 10 sachets dans une solution de bleue de méthylène contenu dans une cloche à vide (**Figure II.16**), sous une pression de 650 atm pendant 5min. Le test se fait au début, au milieu, et à la fin de l'opération de conditionnent.



Figure II.16. Test d'étanchéité (DIOSNA CCS).

b. Dosage précis : Chaque sachet doit contenir la quantité appropriée de grains, conforme aux spécifications de dosage définies pour le médicament concerné.

c. Uniformité de remplissage : La répartition homogène des grains à l'intérieur de chaque sachet est essentielle pour garantir une dose uniforme à chaque administration.

d. Identification et étiquetage : Chaque sachet doit être clairement identifié avec les informations essentielles, telles que le nom du médicament, la posologie, la date de fabrication et la date de péremption.

e. Protection contre l'humidité et les contaminants : Les sachets doivent offrir une protection adéquate contre l'humidité et les contaminants extérieurs qui pourraient altérer la qualité du produit.

II.4.4. Contrôle qualité du produit fini

Le contrôle qualité du produit fini Paralgan®300 mg (sachets), est une étape essentielle dans le processus de fabrication pharmaceutique pour garantir la qualité du médicament avant sa mise sur le marché. Les principaux aspects du contrôle qualité pour les sachets dosé à 300 mg de Paracétamol, selon les normes de la pharmacopée Européenne[66], sont essentiellement des tests physicochimiques et microbiologiques.

II.4.4.2. Contrôle physicochimiques

Le contrôle physicochimique des sachets de Paralgan® 300mg implique l'évaluation de divers paramètres physicochimiques pour s'assurer que les sachets répondent aux normes et aux spécifications requises. Les principaux contrôles physicochimiques effectués sur les sachets de médicaments sont:

a. Aspect : Un contrôle visuelle du produit fini Paralgan® 300mg, est effectué avant toute analyse. La poudre examinée à l'œil nue doit être de couleur blanche à sensiblement beige.

b. Masse moyenne du produit fini : Elle est réalisée en pesant individuellement 20 sachets de Paralgan® 300mg, et le calcul du poids moyenne et de la variation de poids sont évalués.

Normes : Poids moyen=1215mg $\pm$7.5 % [1123.87-1306.12] mg.

c. Identification du principe actif : Différentes méthodes analytiques sont utilisées pour confirmer la présence et l'identité du principe actif contenu dans les médicaments. L'identification du paracétamol comme principe actif du produit fini Paralgan® 300mg, se fait grâce à une analyse d'identification de l'absorption du principe actif, par un spectrophotomètre UV-VIS **(Figure II.18)**, présentant un maximum d'adsorption à 244 nm.



Figure II.18. Spectrophotomètre UV-Visible (SHIMADZU UV-1900).

II.4.4.3. Contrôle microbiologique du produit fini

Le contrôle microbiologique a pour objectif de garantir la qualité microbiologique des médicaments et l'absence des micro-organismes. Les principaux tests effectués porte sur trois grands types de germes [66]**:**

a. Rechercher le dénombrement des germes aérobie totaux(DGTA) :

Cet essai préconisé par la pharmacopée européenne[66] pour déterminer si la qualité microbiologique d'une substance ou d'une préparation est satisfaisante. La quantité des germes aérobie totaux doit être inférieure à 1000 ufc/g.

b. Rechercher le dénombrement des moisissures et levures totaux (DMLT) :

Ce sont des organismes qui ne vivent pas en présence d'oxygène, la quantité doit être inférieure à 100 ufc/ml.

II.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploré deux méthodes de granulation du produit Paralgan® 300mg : la granulation polyphasique (GPP) et la granulation monophasique (GMP). De plus, nous avons détaillé l'ensemble du matériel et des méthodes utilisés dans la fabrication et le contrôle qualité des produits intermédiaires et des produits finis.

Chapitre III

Résultats et Discussion

III.1.Introduction

Notre objectif principal était d'optimiser le processus de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets) en passant de la granulation polyphasique (GPP) à la granulation monophasique (GMP), tout en maintenant les spécifications du produit fini conformes aux normes du dossier technique.

Dans ce chapitre, nous présenterons l'ensemble des résultats obtenus ainsi que l'interprétation des contrôles effectués sur le Paralgan 300 mg (sachets), par la voie polyphasique et la voie monophasique.

III.2. Contrôle qualité du produit Paralgan® 300 mg (sachets)

Pour assurer la conformité et la qualité du produit Paralgan® 300 mg (sachets), une série de contrôles rigoureux a été mise en place. Ces contrôles comprennent des analyses physico-chimiques approfondies visant à vérifier la composition et la stabilité du médicament.

III.2.1. Contrôle in process

Le contrôle in process du produit Paralgan® 300 mg (sachets) constitue une étape essentielle dans le processus de fabrication pour garantir la qualité et la conformité du produit fini. Ce contrôle implique une surveillance continue et systématique des différentes étapes de fabrication, depuis la préparation des matières premières jusqu'à la production des sachets finis.

II.2.1.1.Contrôle pharmaco-technique du grain

Les contrôles pharmaco-techniques du grain, issus des méthodes de granulation multiphasique (GPP) et monophasique (GMP), se concentrent principalement sur plusieurs aspects cruciaux. Cela inclut le contrôle précis du taux d'humidité pour garantir la stabilité et la qualité du produit.

a) Contrôle de l'humidité résiduelle : En mesurant avec précision le taux d'humidité résiduelle, nous assurons la qualité et la stabilité du produit final. Ce contrôle permet de s'assurer que le séchage est complet et que le produit obtenu répond aux normes de qualité requises, garantissant ainsi sa sécurité et son efficacité pour une utilisation pharmaceutique. Les résultats de trois essais consécutifs sont regroupés dans le **tableau III.1**.

Tableau III.1. Taux d'humidité résiduelle au cours du séchage du grain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).

Essais	Taux d'humidité résiduelle (%)		Normes
	Méthode (GPP)	Méthode (GMP)	
Essai 1	0.21	0.12	**< 0.5%**
Essai 2	0.18	0.19	
Essai 3	0.19	0.16	

Les taux d'humidité résiduelle observés pendant le processus de séchage du grain, obtenus par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP), sont tous inférieurs à 0,5%. De plus,. Ces résultats répondent aux exigences rigoureuses de la Pharmacopée Européenne[66], confirmant ainsi l'efficacité du processus de séchage du grain après la granulation.

b) Contrôle granulométrique par l'usage des tamis : En surveillant attentivement la granulométrie tout au long du processus de fabrication.

L'analyse granulométrique a été réalisée à l'aide d'un tamiseur avec une ouverture de maille allant de 125 µm à 2000 µm.

Les résultats obtenus d'analyse granulométrique sont représentés dans la **Figure III.1.**

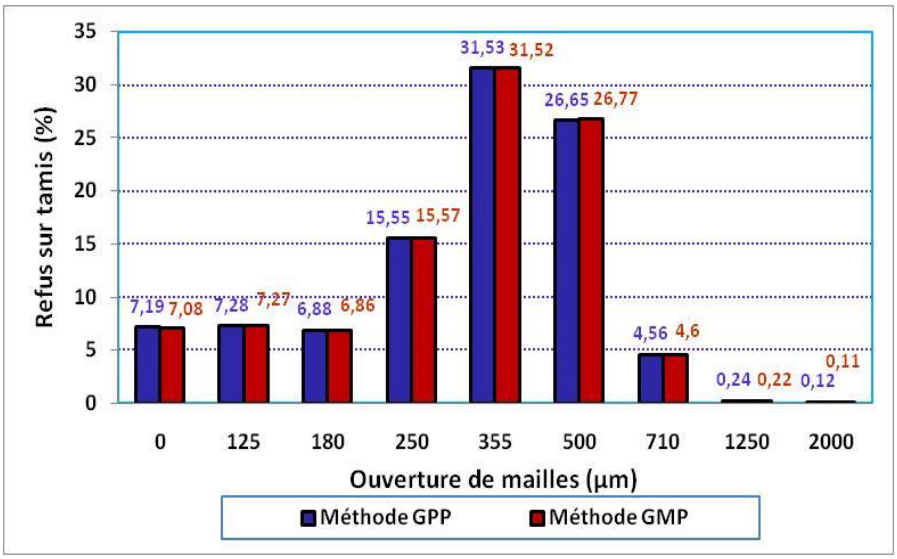


Figure III.1. Répartition granulométriques du grain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).

L'examen granulométrique réalisé sur des échantillons de 100 g issus des méthodes de granulation polyphasique (GPP) et monophasique (GMP), La majorité des grains est répartie autour de 355 µm, représentant respectivement 31.53% pour la (GPP) et 31.52% pour la (GMP). De plus, le pourcentage de poudre fine demeure négligeable, ne dépassant pas 0.12% pour la (GPP) et 0.11% pour la (GMP).

c) Test de tassement : Les résultats obtenus pour le test de tassement du grain, réalisé sur des échantillons de 100 g issus des méthodes de granulation polyphasique (GPP) et monophasique (GMP), sont présenté dans le tableau **III.4.**

Tableau III.4. Test de tassement du grain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).

Paramètre	Méthode GPP	Méthode GMP	Normes
v_0 (ml)	127	127	/
v_{10} (ml)	115	116	/
v_{500} (ml)	108	109	/
$v_{10} - v_{500}$ (ml)	7	7	**< 20 ml**

Les résultats du test de tassement du grain révèlent des avantages significatifs pour la méthode de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets) par GMP. En effet, dans les deux cas, la différence entre les volumes $v_{10} - v_{500}$ est inférieure à 20 ml, ce qui témoigne d'un excellent tassement du mélange de grains.

II.2.1.2. Contrôle de la teneur en principe actif

L'uniformité de la teneur en principe actif Paracétamol, dans le grain, préparé à la fois par la méthode de granulation polyphasique (GPP) et par la méthode de granulation monophasique (GMP), a été vérifiée, en utilisant un maximum d'absorption de 244 nm. Un résumé de résultats obtenus est présenté dans le **tableau III.5**.

Tableau III.5. Teneur en principe actif (Paracétamol) contenu dans le gain obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP).

Les résultats de la teneur en principe actif dans le grain, obtenus à la fois par la méthode

Grain		Teneur en Paracétamol (%)	
Echantillon	**Essais**	**Méthode GPP**	**Méthode GMP**
Teneur moyenne		98.95	98.67
Teneur minimale		97.99	98.12
Teneur maximale		99.87	99.57
Normes		**(90-110)%**	

(GPP) et par la méthode (GMP), sont conformes aux normes exigées (90-110)% (**Figure III.2**).

III.2.2.Contrôle qualité en cours de conditionnement

a) Contrôle de l'uniformité de masse : L'uniformité de masse des sachets du produit Paralgan® 300 mg obtenu par granulation polyphasique (GPP) et granulation monophasique (GMP) a été vérifiée en mesurant la masse moyenne de 10 sachets. Les résultats obtenus sont présenté dans le **tableau III.6**.

Les résultats obtenus révèlent que la masse moyenne des sachets de Paralgan® 300 mg, aussi bien pour la méthode de granulation polyphasique (GPP) que pour la méthode de granulation monophasique (GMP), ainsi que les masses initiales, intermédiaires et finales pendant le remplissage, se situent toutes dans l'intervalle requis par la Pharmacopée (1215mg ± 7.5%).

Tableau III.6. Résultats de l'uniformité de masse des sachets du produit Paralgan® 300 mg obtenue par granulation polyphasique (GPP) et monophasique (GMP).

Sachets Paralgan® 300 mg	**Poids / Uniformité de masse (mg)**					
	Conditionnement (Méthode GPP)			**Conditionnement (Méthode GMP)**		
	Début	**Milieu**	**Fin**	**Début**	**Milieu**	**Fin**
Moyenne	**1255,78**	**1258,1**	**1270,1**	**1208.9**	**1235.05**	**1201.19**
	1255.80			**1214.09**		
Nomes	**[1123.875mg - 1306.125mg]**					

b) Test d'étanchéité

Les résultats du test d'étanchéité, réalisés sur 10 sachets de Paralgan® 300 mg à différentes étapes du processus de conditionnement (début, milieu et fin) pour les deux grains (GPP et GMP), sont présentés dans le **tableau III.7**.

Tableau III.7. Test d'étanchéité lors du conditionnement en sachets du Paralgan® 300mg pour les deux grains (GPP et GMP).

Test d'étanchéité	Méthode GPP			Méthode GMP			Normes
	Essai 01	Essai 02	Essai 03	Essai 01	Essai 02	Essai 03	
Début de conditionnement	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	**9/10 à 10/10**
Milieu de conditionnement	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	
Fin de conditionnement	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	

Il est satisfaisant de constater que les résultats de ce test sont conformes aux normes établies, tant pour la méthode (GPP) que pour la méthode (GMP).

III.2.3.Contrôle qualité du produit fini

Les principaux tests lors du contrôle qualité du produit fini Paralgan® sachets dosé à 300 mg de Paracétamol, conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne [66], se répartissent en des tests physico-chimiques et microbiologiques. Ces tests sont fondamentaux pour garantir la sécurité, l'efficacité et la conformité du médicament aux normes réglementaires établies.

III.2.3.2. Contrôles physicochimiques

a) Aspect : Un contrôle visuelle du produit fini Paralgan® 300mg, est effectué. La poudre examinée à l'œil nue, pour les sachets de Paralgan® dosé à 300 mg, obtenu par (GPP et GMP) est de couleur blanche à sensiblement beige.

b) Masse moyenne du produit fini : Elle est réalisée en pesant individuellement 20 sachets de Paralgan® 300mg, et le calcul du poids moyen et de la variation de poids sont évalués. Le poids moyen des sachets est dans les normes [1123.87-1306.12] mg.

c) Identification du principe actif : L'identification du paracétamol comme principe actif du produit fini Paralgan® 300mg, se fait grâce à une analyse d'identification de l'absorption du principe actif, par un spectrophotomètre UV-VIS **(Figure III.5)**, présentant un maximum d'adsorption à 244 nm.

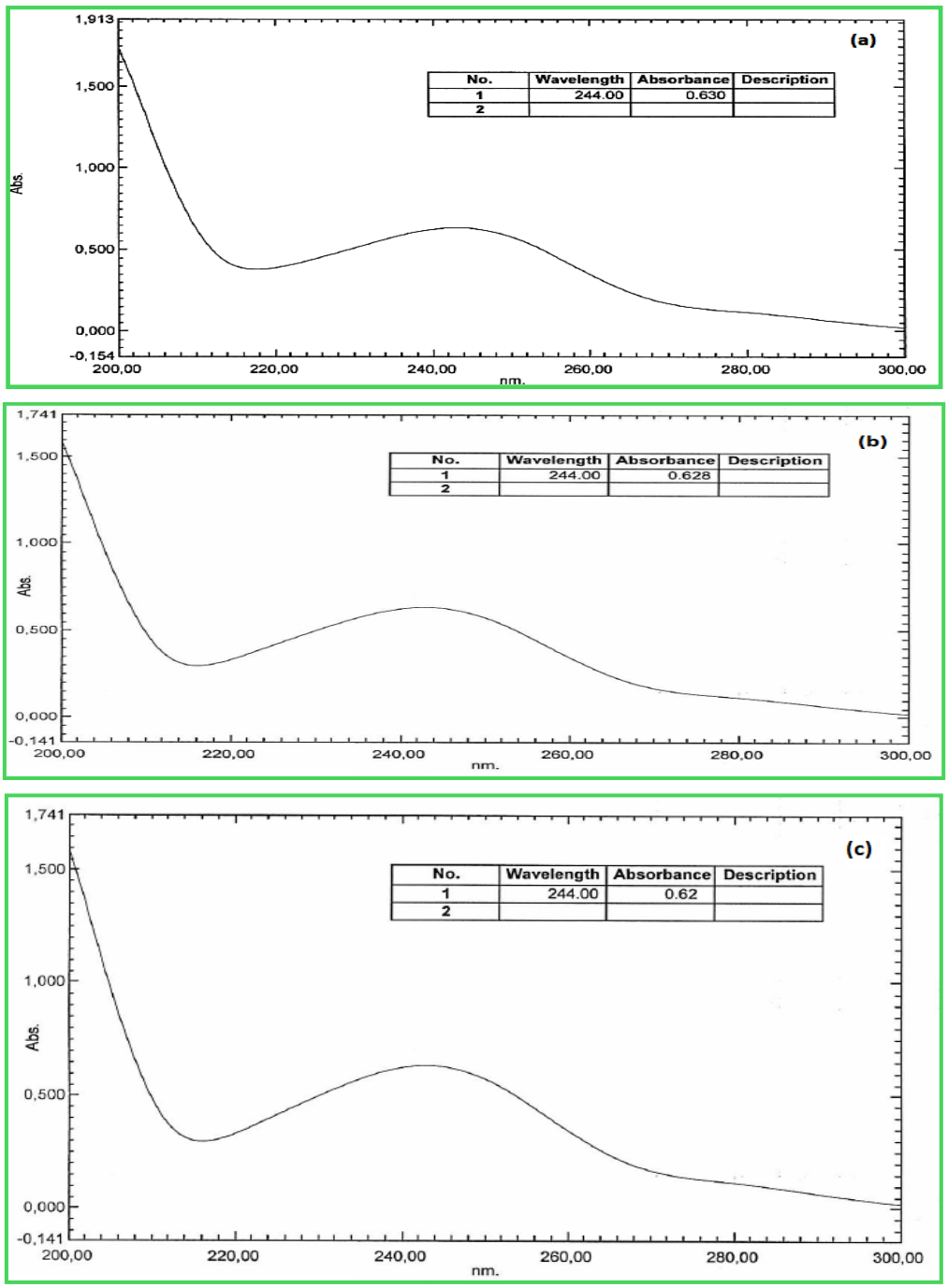


Figure III.5. Identification du Paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis: **(a)** Standard, **(b)**Paralgan®(300 mg)/GPP, **(c)**Paralgan®(300 mg)/GMP.

III.2.3.3. Contrôle microbiologique du produit fini

La présence d'un éventuel microorganisme se matérialise par l'apparition, après incubation à une température et pendant une durée déterminées, d'un trouble du milieu de culture lié à sa multiplication, Au vu des résultats des ensemencements et après la lecture de boites incubées, on constate que les grains de Paralgan® 300 mg (Sachets) étudiés sont conformes aux exigences établis par la pharmacopée européenne[66]. Les résultats sont regroupés dans le **tableau III.10**.

Tableau III.10. Résultats des tests microbiologiques

Microorganismes testés (UFC.g-1)	Paralgan® 300 mg (Sachets)		Normes
	Méthode GPP	Méthode GPP	
DGAT	**00**	**00**	**≤ 100**
DMLT	**00**	**00**	**≤ 10**

Les résultats du dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et le dénombrement des moisissures et levures totaux (DMLT) attestent de la qualité acceptable du produit Paralgan® 300 mg (Sachets), se situant dans les paramètres prescrits par la Pharmacopée Européenne, où le seuil maximal autorisé est de 10 UFC/g [66].

III.3. Conclusion

En conclusion, notre étude visant à optimiser le processus de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets) en passant de la granulation polyphasique (GPP) à la granulation monophasique (GMP) tout en maintenant les spécifications du produit fini conforme aux normes du dossier technique a été couronnée de succès.

Par ailleurs, le contrôle qualité du produit fini Paralgan® 300 mg (sachets), appliqués sur les deux lots de fabrication obtenus par GPP et GMP indique une conformité aux normes de la pharmacopée Européenne.

Ainsi, ces résultats confirment que les processus de granulation mis en œuvre n'altèrent en rien la stabilité du produit fini, assurant ainsi sa sûreté et sa fiabilité pour les consommateurs.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail réalisé au sein du site de production Saidal (Unité CHERCHELL) a abouti à une optimisation réussie du processus de fabrication du Paralgan® 300 mg (sachets) en passant de la granulation polyphasique (GPP) à la granulation monophasique (GMP), tout en maintenant les spécifications du produit fini conformes aux normes du dossier technique et en adéquation aux normes de la Pharmacopée Européenne.

À travers une approche méthodique et rigoureuse, nous avons examiné en détail les résultats des contrôles physico-chimiques, pharmaco-techniques et microbiologiques sur les produits finis obtenus par les deux méthodes de granulation. Notre démarche expérimentale a permis d'évaluer les avantages potentiels de la granulation monophasique par rapport à la méthode traditionnelle de granulation polyphasique, mettant en lumière des gains significatifs en termes de temps de fabrication, de qualité du produit et de rentabilité.

Les résultats des contrôles in-process et des contrôles en cours de conditionnement ont confirmé la conformité des grains obtenus par GPP et GMP, en adéquation aux normes rigoureuses de la Pharmacopée Européenne. De plus, les contrôles physico-chimiques, pharmaco-techniques et microbiologiques du produit fini (sachets) ont démontré une similitude remarquable en termes de conformité entre les produits finis obtenus par les deux méthodes de granulation.

Ainsi, les résultats de cette étude confirment la pertinence et l'efficacité de la transition vers la granulation monophasique, offrant une base solide pour une

amélioration continue de la production pharmaceutique et une réponse optimale aux exigences du marché.

-

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

[1] Tait,K.D. (2013). « L'industrie pharmaceutique. Dans L. Dupont(Éd), Encyclopédie de la santé mondiale »,3ème édition, chapitre 79. Française.

[2] Gennaro, A. (1990).« Remington's Pharmaceutical Sciences», 18èmeédition, Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company.

[3] Abelli, C. Andriollo, O. Machuron, L. Videau, J. Y. Vennat, B. Pouget, M. P. (2001). « Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques », Stp Pharma Pratiques, 11(2), pp.89-101.

[4] Chastenet, P. (2007). « L'industrie pharmaceutique dans le monde actuel ». Paris: éditions Pignolet.

[5] Le Mat, J.-P. (1986). « L'industrie pharmaceutique en Europe ». Paris: Economica.

[6] Malerba, F. Orsenigo, L. Selosse, S. (2006). « Biotechnologies et industrie pharmaceutique : Un modèle évolutionnaire conforme à l'histoire ». Revue de l'OFCE, (96), pp. 157-209. https://doi.org/10.3917/reof.096.0157

[7] Arezki, L. (2018). « Industrie Pharmaceutique : Quel Avenir ? » L'exemple de l'Algérie. The Successful Substitute.

[8] Brahim, M. B. (2017). « Le secteur pharmaceutique algérien : état des lieux et perspectives », Revue Tunisienne de Médecine, 94(3), pp, 25-33.

[9] Bouhouche, S. (2018). « L'industrie pharmaceutique algérienne : analyse de la situation actuelle et perspectives d'avenir », Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 6(2), pp. 1-8.

[10] Tahraoui, A. (2019). « Les défis de l'industrie pharmaceutique algérienne », Algeria Times.

[11] Bendimerad, S. (2020). « La réglementation pharmaceutique en Algérie : une revue de la législation et des normes en vigueur », Journal of Pharmaceutical Policy and Practice, 13(2), pp. 1-12.

[12] Talbert. M. Willoquet, G. Gervais, R. (2006). « Guide Pharmaco». 6ème édition. Lamarre internationale.

[13] Delamare, J. (2002). « Dictionnaire illustré des termes de médecine », 30ème Édition. Maloine, Paris.

[14] Hennequet, J. L. (2019). « Pharmacologie et thérapeutique », Bruxelles : De Boeck Supérieur.

[15] Le Quéré, M. (2017). « Medicaments: composition, action et effets ». Nantes : Édition du Drap.

[16] Le Quéré, M. (2019). « La pharmacologie pour les nuls », Nantes : Édition du Drap.

[17] Hologne, D. (2018). « Medicaments: de la synthèse à l'utilisation », Liège : Presses Universitaires de Liège.

[18] Hologne, D. (2020). « La pharmacologie en fiches », ISBN : 9782850308895.

[19] CBIP, (2016). « Répertoire Commenté des médicaments », 29ème édition, p : 597.

[20] Gérardin, A. (2016). « La pharmacologie pour les nuls », Strasbourg : Presses Universitaires de Strasbourg.

[21] Chambon, C. (2017). « Médicaments : composition, propriétés et utilisations », Montpellier : Sauramps Médical.

[22] Chambon, C. (2019). « Thérapie médicamenteuse », Montpellier : Sauramps Médical.

[23] Ménager, J. (2014). « Médicaments : de la synthèse à l'utilisation », édition Presse Médicale. Lille.

[24] Ménager, J. (2018). « La pharmacologie de A à Z ». Lille : édition Presse Médicale. Vo : 352, pp. 122-124.

[25] Dangoumau. J. (2006). « Pharmacie générale », Bordeaux.

[26] Samaké, M. (2006). « Problématique du changement de conditionnement (pilulier/blister) des produits pharmaceutiques », Cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP (Doctoral dissertation, Thèse de Pharmacie, Bamako).

[27] Aiache, J. M. Beyssac, E. Cardot, J. M. (2008). « Initiation à la connaissance du médicament », 5ème édition, Masson, Paris.

[28] Allo, O. Blanc, P. Dalmasso, M. A. (2007). « Pharmacie Galénique BP », 2ème édition, Groupe Liaisons, France.

[29] Revue Dawafric. (2007). « Des prestataires et fournisseurs de l'officine »,

[30] Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), « les médicaments génériques : des médicaments à part entière », rapport Décembre (2012).

[31] Talbert, M. Willoquet, G. Gervais, R. (2009). « Le guide de pharmacologie clinique». 7éme édition, pp. 31-33.

[32] Pharmacopée européenne. (2005). « Conseil de l'Europe ». 1ère édition. Strasbourg.

[33] Talbert, M. Willoquet, G. Labayle, D. (2001).«Guide pharmaco». 3ème édition, Lamare, France. Pp. 25-44.

[34] Jeff, B. (2015), « Santé médecine », 4 éme édition juin, 2015.

[35] QUÉRÉ, D. (2003). Lois du mouillage et de l'imprégnation. 2éme édition. Techniques Ingénieur.

[36] Revue Dawafric. (2007). « Des prestataires et fournisseurs de l'officine ».

[37] Rowe, R. C. (1989). « Binder Substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity», International Journal of Pharmaceutics, pp. 149-154.

[38] Johansen, A. Schæfer, T. (2001). « Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer », European Journal of Pharmaceutical Sciences 12, pp. 297-309.

[39] Holm, P. Jungersen, O. Schafer, T. Kristensen, H. G. (2015). « Granulation in high speed mixers: Part 1. Effects of process variables during kneading », Pharm. Ind. Pp. 806–811.

[40] Schafer, T. Mathiesen, C. (1996). « Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size », Int. J. Pharm, 139, pp.139–148.

[41] Ruiz, T. (2012). « Explorations d'archétypes de mélanges grains, gouttes, bulles ». In Habilitation à diriger des recherches (Vol. 2). Université de Montpellier.

[42] Nadji, S., Wabont, G. (2017). « pharmaBook ». Belgique: De Boeck Supérieur

[43] Bouillon, C. (2005). « Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse», Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Lorraine.

[44] Femi-Oyewo, M. N. (1982). « The Effect of Surface-Active Agents on the Granulation of Powders for Tabletting», The University of Manchester (United Kingdom).

[45] Betz, G. Burgun, P. J. Leuenberger, H. (2003). « Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration», International journal of pharmaceutics, vol. 252, no : 1-2, pp. 11-25.

[46] Dilip, M. P. (1997). « Hand book pharmaceutical granulation technology », Drugs and pharmaceutical science, vol. 81.

[47] Kumar, A. Vercruysse, J. Giacomo, B. (2014). « Schematic presentation of the wet granulation process Experimental investigation of granule size and shapedynamics in twin-screw granulation ». International Journal of Pharmaceutics, vol.475. no : 1-2, pp. 485-495.

[48] Saleh, K. Guigon, P. (2009). « Mise en œuvre des poudres – Techniques de granulation humide et liants », dossier technique de l'ingénieure.no J : 2254.

[49] Gagnon, F. (2022). Modélisation, « commande et observation du séchage par lit fluidisé de granules pharmaceutiques » thèse de Doctorat dissertation . Université Laval.

[50] Saleh, K. Guignon, P. (2009). « Mise en œuvre des poudres – Granulation humide : Bases et théorie ». Tech. Ing. J : 2253, pp,1-18.

[51] Levacher, E. (2016). « PHI 41 Pharmacotechnie Industrielle », 3ème édition, IMT Éditions.

[52] Berggren, J. Alderborn, G. (2001). « Drying behaviour of two sets of microcrystalline cellulose pellets », Int. J. Pharm. 219 no (1-2), pp.113-126.

[53] Newton, J. M. (1994). « Extrusion/spheronisation. Powder Technology and Pharmaceutical Processes, Handbook of powder technology », no 9, pp. 391-401.

[54] Cooper, J. Swartz, C. J. Suydam, J.W. (1961). « Drying of tablet granulations », Journal of Pharmaceutical Sciences, no 50 (1), pp. 67-75.

[55] Guide des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), 2009.

[56] Bettane, S. Aliane. S. (2009). « Le contrôle microbiologique, physicochimique et toxicologique d'une forme pharmaceutique non obligatoirement stérile : le

suppositoire NIFLUMATE 700 mg ». Mémoire d'ingéniorat, Faculté des sciences biologique, Alger.

[57] Organisation Mondiale de la Santé. (2000). Neuvième rapport du Comité OMS d'experts (comprenant la Liste modèle révisée des médicaments essentiels) : L'utilisation des médicaments essentiels. 79p Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_895_fre.pdf . visité le16 mars 2020.

[58] Vandamme, T. F., Rival, Y., Pabst, J. (2010). « Initiation à la connaissance du médicament ». (n.p.): Lavoisier.

[59] Pharmacopée Britannique, version (2020). (10ème édition)

[60] Gautier, Y. Pire, B. Pérovskites.EncyclopédisaUniversalis. Récupéré sur :http://www.universalis.fr/encyclopedie/perovskites. visité le 26 Mars 2024 à 15h.

[61] C.N. Banwell et E.M. Mccash, Fundamentals of Molecular Spectroscopy, McGraw-
Hill, 1994, 4éme édition.http://fr.wikipedia.org/wiki/spectroscpie_infrarouge_%C3%A0_transforme%C3%A9e_de_Fourier.visité le 26 Mars2024 à 15h.

[62] Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (Décembre 2012). « Les médicaments génériques : des médicaments à part entière », rapport.

[63] Baazaoui, M. (2012). « Elaboration et étude des propriétés structurales, magnétiques, électriques et magnétocaloriques d'oxydes mixtes type Pérovskites », Thèse de doctorat, Université de Grenoble, Faculté des Sciences de Monastir, Tunisie.

[64] OMS, Programme des DCI :(2004) international NoproprietaryNames – information leaflet for Trademark Départements OMS .

[65] M. Abdallah. (2014). « Fabrication et contrôle de NEUROVIT ». Université Constantine : Mémoire de master, pp. 1-4.

[66] Pharmacopée Européenne version (2020). (10ème édition).

[67] Bashpa, P. Bijudas, K. Tom, A. M, Archana, P. K. Murshida, K. P. et al. (2014). « Polymorphism of paracetamol: A comparative study on commercial paracetamolsamples», Int J ChemStudies 1: pp. 25-29.

[68] Trivedi MK, Patil S, Shettigar H, Bairwa K, Jana S (2015). « Effect of BiofieldTreatment on Spectral Properties of Paracetamol and Piroxicam. ChemSci». J 6 : 98. Doi:10.4172/2150-3494.100098.