

Mémoire de Master

Présenté par :

- AYADI Salima
- ABID Zahra

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Chimie Analytique

Thème :

Formulation et fabrication d'une forme
posologique orale : cas du paracétamol

Soutenu le : 04/07/2019


Devant le jury composé de :

Nom & Prénom	Département d'affiliation	Qualité
MEDDOURI Malaaz	Chimie	Président
BOUCHAL Fatiha	Génie des procédés	Examineur
AZOUZ L'hachemi	Chimie	Encadreur

2018-2019



REMERCIEMENT



Nous tenons tout d'abord à remercier « Allah » le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.


Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre promoteur de mémoire, monsieur AZOUZ El hachemi. On le remercie de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé tout au long de notre travail.

Ce travail a été réalisé au sein de l'industrie pharmaceutique « SAIDAL-El harrach » où nous avons trouvé des personnes qui ont contribué au succès de notre stage. Dans ce sens nous souhaitons adresser nous remercions les plus sincères à Mme **BOUDIAF.F**, Mme **MIRAD.S** et Mme **NADRI.W**, analystes au laboratoire pour leurs disponibilités, leurs précieux conseils .Et tous les membres du groupe SAIDAL un par un nous les remercions cordialement.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude en acceptant d'examiner notre travail .

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

Merci à tous et à toutes.





DEDICACES

Je remercie *ALLAH* le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il m'a donné pour l'achèvement de ce travail.

Je dédie ce mémoire à **mon adorable mère** qui a souffert sans me laisser souffrir, m'a comblé avec sa tendresse et affection tout au long de mon parcours. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A **mon cher père**, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.

A **mon grand père paternel**, qui m'a toujours encouragé, incité à faire de mon mieux.

A **mon mari**, qui a renforcé ma confiance et m'a soutenu tout au long de mon travail.

A **mon fils**, qui est la source de mon bonheur et la raison de ma vie.

A **mes sœurs** et **mes frères**, que je ne peux pas imaginer la vie sans eux.

A tous **les étudiants** de ma promotion.

AYADI Salima



DEDICACES

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

A mes **très chers parents** pour leur patience, leur soutien et leur sacrifice qui m'ont poussé à aller jusqu'au bout de cette tâche, due dieu me les garde.

A ma très chère sœur **Radia**, pour son soutien et sa générosité.

A mon très cher frère **Cherif**.

A mes cousines et cousins : **Leticia, Melissa, Assia, Hoiss, Sid Ali**.

A ceux que j'ai eu la chance de connaître dans les meilleures moments de ma vie,

A mes amis les plus fidèles et spécialement : **Nassima, Tissa, Sadifa**.

A tous que j'aime.

Zahra

SOMMAIRE

Sommaire

Remerciement	
Dédicaces	
Liste des abréviations	V
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux.....	IX
Liste des équations.....	XI
Résumé	
Introduction.....	1
Partie 1 : Généralité sur les médicaments.....	3
1.1.Définition du médicament.....	3
1.2. Composition du médicament.....	3
1.2.1. Principe actif.....	3
1.2.2. Excipient.....	4
1.2.3. Récipient ou article de conditionnement.....	5
1.3.Origine des médicaments.....	5
1.3.1. Médicaments d'origine animale.....	5
1.3.2. Médicaments d'origine minérale.....	5
1.3.3. Médicaments d'origine végétale.....	5
1.3.4. Médicaments de synthèse.....	5
1.4.Classification des médicaments.....	5
1.5. Dénomination des médicaments.....	6
1.6. Types de médicaments.....	6
1.6.1. Médicaments princeps.....	6
1.6.2. Médicament générique.....	6
1.7. Etapes de fabrication d'un médicament.....	7
1.7.1. Les ingrédients de base (matières premières).....	7
1.7.2. Pesée et mélange.....	7
1.7.3. Mise en forme du médicament.....	7
1.7.4. Conditionnement primaire.....	7
1.7.5. Conditionnement secondaire.....	8
Partie 2 : Recherches sur le paracétamol.....	9
2.1. Généralités.....	9
2.1.1. Histoire du paracétamol.....	9



2.1.2. Chimie du paracétamol.....	10
a/ Structure.....	10
b/ Synthèse.....	10
2.1.3. Propriétés physico-chimiques du paracétamol.....	11
2.1.4. Mécanisme d'action.....	11
2.1.5. Posologie du paracétamol.....	13
2.1.6. Caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol.....	13
2.1.7. Toxicité et effets thérapeutiques.....	14
Partie 3 : Les formes galéniques orales.....	16
3.1. Introduction.....	16
3.2. Voie orale.....	16
a/ Avantages de la voie orale.....	17
b/ Inconvénients de la voie orale.....	17
3.3. Formes galéniques orales.....	17
3.3.1. Formes solides.....	17
3.3.1.1. Comprimés.....	17
a/ Comprimés à libération conventionnelle.....	18
b/ Comprimés à libération modifiée.....	18
3.3.1.2. Capsules.....	20
3.3.1.3. Granulés et poudres orales.....	21
3.3.1.4. Formes à mâcher.....	21
3.3.1.5. Dragées.....	21
3.3.1.6. Pastilles et pâtes à sucer.....	21
3.3.2. Formes liquides.....	21
3.3.2.1. Sirops.....	21
3.3.2.2. Emulsions et suspensions.....	22
3.3.2.3. Ampoules des solutions buvables.....	22



3.4. Biodisponibilité des formes orales.....	23
3.4.1. Généralités et définitions.....	23
3.4.2. Profil de biodisponibilité.....	23
3.4.3. Facteurs influençant la biodisponibilité des formes orales.....	24
3.4.3.1. Facteurs physicochimiques.....	24
3.4.3.2. Facteurs physiologiques.....	25
Chapitre 2 : Méthodes et matériels.....	26
I. Contrôle de qualité des matières premières.....	27
I.1.Méthodes.....	27
I.1.1. Caractères.....	27
I.1.2. Identification.....	28
I.2. Essais.....	30
II. Contrôle de qualité au cours de fabrication du PARALGAN 1000 mg.....	31
II.1. La pesée.....	31
II.2. Tamisage.....	32
II.3. Mélange à sec.....	32
II.4. Mouillage et granulation.....	33
II.5. Calibrage humide.....	33
II.6. Séchage du grain.....	33
II.7. Calibrage à sec.....	33
II.8. Lubrification.....	33
II.9. Compression.....	35
II.9.1. Contrôle avant compression (sur l'intermédiaire).....	35
II.9.2. Contrôle au cours de compression.....	35
II.9.3. Contrôle après compression (IPC de compression).....	36
II.10. Conditionnements.....	40
II.10.1. Conditionnement primaire.....	40



II.10.2. Conditionnement secondaire.....	41
II. Méthodes d'analyses du produit fini « PARALGAN 1000 mg ».....	42
1. Contrôle du packaging.....	42
A. Etui.....	42
B. Blister.....	42
C. Vignette.....	43
D. Notice.....	43
2. Contrôle et caractérisation physico-chimiques.....	44
A. Test de pharmacotechnie.....	44
B. Test analytique.....	45
Chapitre 3 : Résultats et discussion.....	53
3.1. Contrôle de qualité de la matière première (principe actif : paracétamol).....	53
3.1.1. Caractères	53
3.1.1.1. Aspect.....	53
3.1.1.2. Solubilité.....	53
3.1.2. Identification du PA.....	54
3.1.2.1. Point de fusion.....	54
3.1.2.2. Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR.....	54
3.1.2. Perte à la dessiccation.....	56
3.2. Contrôle de qualité du produit semi fini.....	56
3.2.1. Temps de désagrégation.....	56
3.2.2. La friabilité.....	57
3.2.3. La dureté.....	58
3.2.4. Epaisseur.....	58
3.2.5. Masse moyenne/ Uniformité de masse.....	59
3.2.6. Test d'étanchéité.....	60
3.3. Contrôle de qualité de produit fini.....	60
3.3.1. Contrôle du packaging.....	61
3.3.2. Identification du PA.....	61
3.3.2.1. Réaction chimique.....	61
3.3.2.2. Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR.....	61
3.3.5. Substances apparentées.....	63
3.3.6. Dosage du principe actif.....	64
3.3.7. Test de dissolution.....	65
Conclusion générale.....	66
Références bibliographiques	
Annexe	

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

PA : principe actif

BAT : Bon à Tirer

mg : milligramme

g : gramme

kg : kilogramme

cm : centimètre

mm : millimètre

µm : micromètre

m : mètre

mPa : milipascal

ml : millilitre

L : litre

µl : microlitre

ppm : partie par million

COX : cyclo oxygénase

POX : peroxydase

PGHS : enzyme prostaglandine H₂ synthase

OMS : organisation mondiale de la santé

DCI : dénomination commune internationale

AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens

h : heure

min : minute

UV : ultraviolet

IR : infrarouge

HPLC : chromatographie liquide à haute performance



°C : Celsius

pH : potentiel hydrogène

Φ: diamètre

l : longueur

nm : nanomètre

tr : tour

M : molarité

LCD : afficheur à cristaux liquides

mmHg : millimètre de mercure

LAF : lit d'air fluidisé

NaOH : hydroxyde de sodium

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1. Formule chimique du paracétamol.....	10
Figure 2. Réaction de synthèse du paracétamol.....	10
Figure 3. Mécanisme d'action du paracétamol.....	13
Figure 4 . Chemin d'une forme orale dans l'organisme.....	16
Figure 5. Evolution de concentration plasmatique en fonction du temps.....	24
Figure 6. Comprimé de PARALGAN.....	26
Figure 7. Poudre de Paracétamol.....	27
Figure 8. Fusiomètre de marque BUCHI.....	28
Figure 9. Spectrophotomètre IR de marque IRAffinity-1S SCHIMADSU.....	30
Figure10. Etuve à dessiccation.....	31
Figure 11. Image du bin.....	34
Figure 12. Balance plate forme WPW 1500.....	34
Figure 13. Comprimeuse rotative.....	35
Figure 14. Friabilimètre à double tambour.....	37
Figure 15. Appareil de test de désagrégation.....	39
Figure 16. Duromètre de type PTB 420.....	40
Figure 17. Cloche à vide.....	41
Figure 18. Comprimés de PARALGAN sous blister.....	43
Figure 19. Vignette de PARALGAN 1000 mg.....	43
Figure 20. Balance analytique de type AS.220.R2.....	45
Figure 21. Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	48
Figure 22. Dissolutest à palettes tournantes.....	51
Figure 23. spectre infrarouge du principe actif (paracétamol).....	55
Figure 24. Identification du paracétamol par réaction de coloration: Résidu avant réaction coloration (A), Résidu après réaction de coloration(B).....	62
Figure 25. Spectre infrarouge de la substance de référence SCR.....	62
Figure 26. Spectre IR de PARALGAN [®] 1000 mg.....	63

Figure 27. Profil de la cinétique de libération de paracétamol à partir de comprimé
PARALGAN 1000 mg obtenu à pH 5,8.....66

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau 1. Les caractéristiques physicochimiques du paracétamol.....	11
Tableau 2. Les posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge chez l'homme.....	13
Tableau 3 . Caractéristiques pharmacocinétique du paracétamol.....	14
Tableau 4. Solubilité du paracétamol dans différents solvants.....	28
Tableau 5. Conditions chromatographiques.....	48
Tableau 6 . Aspect de paracétamol.....	53
Tableau 7 . Solubilité du paracétamol.....	54
Tableau 8. Les groupements fonctionnels obtenus à partir de spectre d'IR du paracétamol.....	55
Tableau 9. Résultat de perte à la dessiccation.....	56
Tableau 10. IPC de désagrégation.....	57
Tableau 11. IPC de friabilité	57
Tableau 12. Les valeurs de la dureté.....	58
Tableau 13. Valeurs de l'épaisseur des comprimés de PARALGAN	59
Tableau 14. La masse en mg des 20 comprimés testés.....	60
Tableau 15. Résultats des valeurs de masse moyenne et uniformité de la masse.....	60
Tableau 16. Résultats des substances apparentées.....	64
Tableau 17. Résultats de dosage du PA par UV-Visible.....	64
Tableau 18. Résultats du test de dissolution du paracétamol à partir du comprimé PARALGAN 100 mg.....	65

LISTE DES EQUATIONS

Liste des équations

Equation 1. perte à la dessiccation(%).....	31
Equation 2. friabilité(%).....	37
Equation 3. quantité du principe actif.....	47
Equation 4. taux de dissolution.....	52

Résumé

L'objectif de ce travail est de traiter la chaîne de fabrication et le contrôle de qualité du médicament générique PARALGAN produit par le groupe SAIDAL unité « El harrach » (Algérie).

Cette étude porte sur la connaissance de différentes étapes de fabrication de ce médicament et la variété de tests appliqués pour s'assurer de sa conformité. En respectant les exigences de la pharmacopée européenne et britannique, nous avons confirmé que le PARALGAN 1000 mg fabriqué est de bonne qualité.

Mots clés : qualité, PARALGAN, conformité, paracétamol, comprimé, pharmacopée.

INTRODUCTION

Introduction

Une présentation médicamenteuse est une forme galénique avec tous ses composants : le ou les principes actifs, les substances auxiliaires ou excipients, les articles de conditionnement, l'étiquetage et la notice. La science qui s'occupe de la préparation, la conservation et la présentation d'un médicament s'appelle pharmacie galénique. L'objectif de cette science est trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. Elle s'oriente aussi, selon les laboratoires vers la découverte de nouvelles formes galéniques, vers une maîtrise plus sûre de la biodisponibilité des principes actifs, vers un affinement de la description des excipients ou un élargissement de leur gamme, ou encore vers la mise en œuvre de méthodes plus performantes de fabrication ou de contrôle des formes galéniques (**Le Hir et al., 2009**).

L'usage des médicaments génériques ne cesse de croître à l'échelle mondiale, en raison de leur coût allégé comparés aux médicaments princeps. Cependant, cette vulgarisation ne doit pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. Le médicament doit répondre aux trois critères, qualité, efficacité et sécurité. Il nécessite ainsi des procédures d'approvisionnement rigoureux et spécifiques (**Ondriollo O., 1997 ; Franck K.J., 2008**).

La mise sur le marché d'un médicament (princeps ou générique) est régie par des textes officiels. Selon ces textes, un médicament devait être défini à la fois par son procédé de fabrication et par un certain nombre de contrôles dans le sens de vérification. Un contrôle rigoureux est nécessaire à tous les niveaux de la production. La qualité du médicament ne peut être assurée sans contrôle rigoureux des matières premières (principes actifs et excipients), des articles du conditionnement ainsi que celui du matériel et de l'atmosphère en cours de production (**Le Hir et al., 2009**).

Parmi les médicaments les plus couramment utilisés à l'échelle mondiale on trouve le paracétamol. Autrement appelé « acétaminophène », le paracétamol est un antalgique et antipyrétique connu pour sa tolérance, son efficacité et son action rapide. Il est aussi disponible dans les pharmacies en vente libre (sans ordonnance) et avec une large gamme de spécialités médicamenteuses telles : Doliprane, Expandol, Paralgan, etc.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé le paracétamol comme une substance active de palier 1, car il est en général efficace seulement lorsque la douleur est jugée légère à modérée, et quand une action anti-inflammatoire n'est pas nécessaire.

Leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, le groupe SAIDAL a comme missions principales de développer, fabriquer et commercialiser des présentations médicamenteuses de différents usages : Humain et vétérinaire. Parmi ces présentations médicamenteuses on trouve ceux fabriquées à base de paracétamol.

Dans le présent travail, nous nous intéresserons à la fabrication d'un comprimé à base de paracétamol qui est le PARALGAN^{1000 mg}. L'objectif a donc été de faire le point sur les différentes étapes nécessaires pour la fabrication de ce médicament, et aussi de se familiariser aux différents essais existants et applicables pour contrôler sa qualité.

Actuellement, la protection de la santé des patients est un enjeu de première importance ; alors : Quelles sont les bonnes pratiques de fabrication de PARALGAN^{1000 mg} de bonne qualité ?

Ainsi, dans un premier chapitre nous donnerons des rappels bibliographiques utiles sur les médicaments en général, le paracétamol, les formes galéniques ainsi que sur les différents essais de contrôle de qualité des médicaments.

Dans un second chapitre, nous décrirons les différentes étapes de la fabrication de PARALGAN^{1000 mg} ainsi que les essais de contrôle de qualité disponibles chez SAIDAL.

Dans un dernier chapitre, nous donnerons les résultats obtenus ainsi que la discussion nécessaire.

CHAPITRE I

Recherches Bibliographiques



1.1. Définition du médicament

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation (**Dangoumau J., 2006**). La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne, elle est donc essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe. Selon le code de la santé publique (article L.5111-1), un médicament est défini comme suit : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>).

1.2. Composition du médicament

Un médicament se compose d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, un ou plusieurs principe (s) actif (s), et, d'une partie inerte constituée d'un ou plusieurs excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient.

1.2.1. Principe actif

Le principe actif est le principal composant d'un médicament, destiné à exercer une action thérapeutique. Il agit sur l'organisme humain de manière à guérir une maladie (contamination par un virus ou une bactérie, maladie génétique etc.) à la prévenir (empêcher qu'elle n'apparaisse), à lutter contre un symptôme (mal de tête, problème digestif, toux etc.) (<http://webphysique.fr/les-principes-actifs/>).

1.2.2. Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (article L.5111-1) (**Belel F. Z. et Boularas I., 2017**).

L'excipient permet la préparation du médicament, sa conservation et encore la modulation de la dissolution ou la libération de la substance active à partir du support galénique

(http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p03/wouessi_djewe_denis_p03.pdf).

Les excipients sont classés selon leurs fonctions en **(Dangoumau J., 2006)** :

- **Agrégats** : Ils assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- **Diluants ou véhicules** : Ils forment une phase continue qui permet la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- **Intermédiaires** : Ils permettent la réalisation physique du médicament ou assurent sa stabilité (exemple : émulsionnant).
- **Colorants** : Ils servent de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres.
- **Edulcorants ou correctifs** : Se sont de modificateurs du goût ; ils permettent de rendre le médicament agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- **Conservateurs** : Ils empêchent la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

1.2.3. Récipient ou article de conditionnement

Le récipient joue le rôle d'un conditionnement afin d'assurer la protection du médicament de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice d'utilisation **(Belel F. Z. et Boularas I., 2017)**. En fait, Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un conditionnement. Celui-ci est dit primaire lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), extérieur dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.) **(Dangoumau J., 2006)**.

Le facteur le plus important pour le médicament est la nature du matériau qui sera au contact direct du médicament, c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire. Le choix s'oriente de préférence vers les matériaux dont une monographie existe à la pharmacopée. En plus, les essais de conservation permettant de fixer la durée limite d'utilisation d'un médicament doivent être réalisés dans le conditionnement qui sera définitivement adopté **(Le Hir A. et al. 2009)**.

1.3. Origine des médicaments

1.3.1. Médicaments d'origine animale

Les organes animaux servent à préparer divers produits tels qu'hormones (insuline, hormones hypophysaires ...), les anticoagulants ou enzymes, fréquemment utilisés en thérapeutique (**Boutamina N. E., 2014**).

1.3.2. Médicaments d'origine minérale

Une variété d'éléments simples ou leurs sels comme le soufre, l'arsenic, les iodures, les sels de fer, de calcium, etc. qui servaient autrefois comme remèdes font toujours partie de l'arsenal thérapeutique (**Boutamina N. E., 2014**).

1.3.3. Médicaments d'origine végétale

Tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes (**Vandamme Th.F., 2010**).

1.3.4. Médicaments de synthèse

La plupart des principes actifs actuels sont préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles (**Dangoumau J., 2006**).

Les chimistes ont osés de trouver une autre voie qui permette de donner des molécules complexes que la nature ne donne pas, donc produire des médicaments modernes tel que l'antispasmodique.

1.4. Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classifiés de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées. En fait, on a recours à un système hétérogène de classes pharmaco-thérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique (**Dangoumau J., 2006**).

Selon le dictionnaire VIDAL, on distingue les différentes classes thérapeutiques suivantes : antalgiques, anti-inflammatoires, cancérologies, cardiologies et angiologies, dermatologies, diagnostic, endocrinologie, gastro-entérologie-hépatologie, gynécologie, hématologie et hémostase, immunologie, infectiologie, métabolisme et nutrition, neurologie psychiatrie,

ophtalmologie, oto-rhino-laryngologies, pneumologie, psychiatrie, rhumatologie, stomatologie, toxicologie, urologie - néphrologie.

A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les antiseptiques (**Lechat Ph., 2006**).

1.5. Dénomination des médicaments

On distingue plusieurs noms pour un médicament :

- ❖ Nom chimique : correspond à la formule chimique du médicament ;
- ❖ DCI : qui est la dénomination internationale (nom scientifique) décernée par l'OMS ;
- ❖ Nom commercial (**Lechat Ph., 2006**).

Cas du paracétamol :

Nom chimique : acétaminophène ;
Nom commercial : exemple Doliprane ;
DCI : paracétamol.

1.6. Types de médicaments

On distingue deux types de médicaments : princeps et générique.

1.6.1. Médicament princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même substance active, ce médicament est appelé « générique » (**Belel F. Z. et Boularas I., 2017**).

1.6.2. Médicament générique

Le médicament générique est un équivalent thérapeutique d'une spécialité dite de référence ou princeps.

Pour être un équivalent au princeps, le générique doit vérifier les critères suivants :

- ❖ Même composition qualitative et quantitative en principe actif que la spécialité de référence ;
- ❖ Même forme galénique (voie d'administration) ;
- ❖ Même bioéquivalence (**Ricard L., 2014**).

1.7. Etapes de fabrication d'un médicament

1.7.1. Les ingrédients de base (matières premières)

Dans cette étape, tous les composants du médicament sont encore à l'état pur, ils s'agissent des matières premières (molécules actives et excipients).

1.7.2. Pesée et mélange

Les composants du médicament sont pesés, c'est à dire que l'on dose la quantité qui sera présente dans le médicament. La précision de ce dosage a une importance plus ou moins grande en fonction du produit néanmoins il est important de les respecter le plus possible. Une fois pesées, les substances sont mélangées. Le médicament est donc créé mais il reste encore à lui donner sa forme définitive. C'est là que tous les types de médicaments n'ont pas les mêmes étapes.

1.7.3. Mise en forme du médicament

La mise en forme du médicament consiste à lui donner une forme définitive, à savoir en sirop, en comprimés, en gélules, en poudre etc.

Séchage : L'étape de séchage concerne les médicaments qui ne sont pas liquides. Elle consiste à séparer les liquides (solvants) des solides par évaporation. On obtient ainsi de la poudre.

Compression : La compression permet de transformer les médicaments sous forme de poudres en comprimés.

Enrobage et dragéification : Cette étape permet de préparer des médicaments sous forme de gélules dites gastro-résistantes.

1.7.4. Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire est une série d'opérations comme la mise en sachet pour la poudre ou en pilulier pour les pilules. Cette opération s'effectue sous une atmosphère

contrôlée par une centrale de traitement d'air afin que les médicaments soient au final contenus dans un environnement sain.

1.7.5. Conditionnement secondaire

Dans cette dernière étape, le médicament est rangé dans des sachets, des piluliers, des plaquettes... Enfin, les notices sont imprimées et mises avec (<http://lafabricationdunmedicament.eclablog.com/>).

2.1. Généralités

2.1.1. Histoire du paracétamol

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Son utilisation a connu un succès croissant au fil des années. La découverte de cette molécule populaire est pourtant née d'un heureux hasard (**Jouet, 2014**). Le paracétamol ne connaîtra donc pas un succès immédiat, notamment en raison de la découverte de sa toxicité sur l'hémoglobine. L'acétanilide continue tout d'abord d'être utilisé, essentiellement comme antalgique.

En 1948 les travaux des chercheurs américains Brodie, Flinn et Axelrod, ainsi que les progrès de la pharmacocinétique et des études métaboliques ont montré que le paracétamol est une forme déséthylée de la phénacétine. Les chercheurs américains Bernard Brodie, et Julius Axelrod (**Brodie and Axelrod, 1948**) découvrent que l'acétanilide et la phénacétine sont dégradés par l'organisme en divers produits dont le paracétamol. Ils démontrent ensuite que seul le paracétamol est la molécule active contre la douleur et la fièvre et que les autres produits de dégradation induisent les effets toxiques observés. À la suite des travaux d'Axelrod et de Brodie, le paracétamol sous sa forme la plus pure, en tablettes de 500 mg, est introduit en 1955 sur le marché américain sous la marque Tylenol par la compagnie McNeil Consumer Healthcare.

En 1956 les tablettes à 500 mg de paracétamol sont introduites en Angleterre sous la marque Panadol par la compagnie Sterling Drug Inc. également pour le traitement de la douleur et de la fièvre.

En 1958, les formes pédiatriques sont introduites dans ces pays sous la dénomination Tylenol Elixir et Panadol Elixir, et l'on parle alors de la « *safety drug* » : l'antalgique le plus sûr du marché.

En 1989, le Laboratoire Théraplix devient le leader français du marché des antalgiques grâce au paracétamol et plus particulièrement aux marques Doliprane® et Codoliprane®.

Au fil des années, le paracétamol devient le médicament antalgique et antipyrétique le plus utilisé et le plus populaire dans le monde entier et ouvre la voie de l'automédication dès 1970 du fait de sa grande innocuité. Utilisé seul, il devient également progressivement le symbole du niveau 1 des paliers OMS de la douleur. Il occupe également une grande place au sein des paliers 2 en association avec des molécules comme la codéine, le dextropropoxyphène et désormais le tramadol (**Christian, 2005 ; Prescott, 2000**).

2.1.2. Chimie du paracétamol

a/ Structure

Le paracétamol, du point de vue chimique, est une molécule simple. Sa structure comporte un cycle benzénique substitué par un groupement hydroxyle, et un groupement amide en position para (Figure 1).

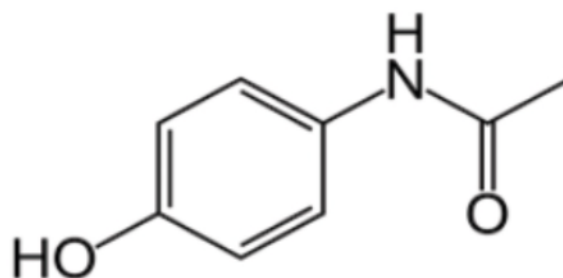


Figure 1. Formule chimique du paracétamol.

Chimiquement, le paracétamol est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4-acétamidobenzène. Ils existent aussi d'autres noms à savoir N-(4-hydroxyphényl)-acétamide, N-acétyl-para-aminophénol, acétaminophénol, phydroxyacétanilide, 4-hydroxy-acétanilide, acétaminophène, N-paraacétyl-aminophénol. La molécule de paracétamol ne contient pas de carbone asymétrique ni de stéréoisomère (**Jouet, 2014**).

b/ Synthèse

Contrairement à d'autres molécules actives, la synthèse du paracétamol n'a pas besoin d'être stéréocontrôlée car c'est une molécule achirale.

Le paracétamol est obtenu par l'acylation du p-aminophénol par de l'anhydride acétique (Figure 2).

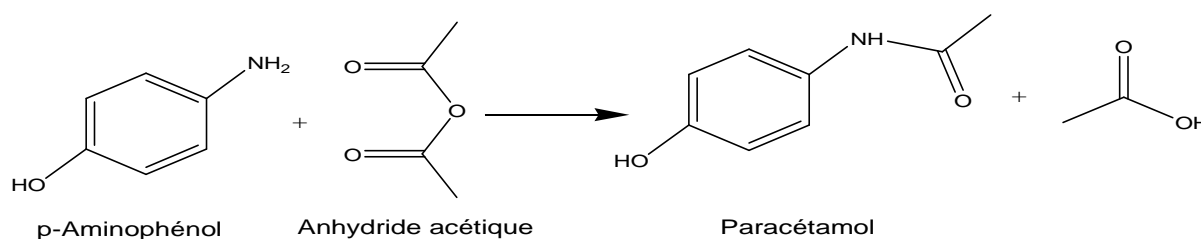


Figure 2. Réaction de synthèse du paracétamol

2.1.3. Propriétés physico-chimiques du paracétamol

Le paracétamol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore et de saveur amère. Grâce à sa fonction phénol, le paracétamol est considéré comme un acide faible ($pK_a = 9,5$ à 25°C) ; ainsi, le paracétamol se retrouve sous sa forme ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle ce qui facilitera son absorption à ce niveau. Le paracétamol se dégrade dans un milieu humide par hydrolyse en p-aminophénol ensuite en quinone-imine. Cette dégradation croît avec la température et à la lumière (**Driad, 2009**).

Le tableau n°1 ci-dessous résume d'autres caractéristiques physicochimiques du paracétamol.

Tableau 1. Les caractéristiques physicochimiques du paracétamol

Formule brute	Masse molaire (g.mol^{-1})	T_f ($^\circ\text{C}$)	Absorption UV (nm)	Solubilité
$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$	151,2	168-172	240 (dans éthanol)	<ul style="list-style-type: none"> • Assez soluble dans l'eau • Facilement soluble dans l'éthanol • Très peu soluble dans le chloroforme et l'éther

T_f : Température de fusion

2.1.4. Mécanisme d'action

Le paracétamol est une substance active qui lutte contre les fièvres (antipyrétique) et contre la douleur (antalgique). L'avantage principal de ce médicament réside dans le fait qu'il est très bien toléré par presque tout le monde y compris chez l'enfant et la femme enceinte ou qui allaite (https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-mecanisme-du-paracetamol-mieux-compris_19093).

Le mécanisme d'action du paracétamol reste encore incertain et au stade hypothétique. Les scientifiques proposent régulièrement de nombreuses théories tentant d'élucider les causes et mécanismes d'action de ce vieux médicament. En effet, de récentes études convergent sur le fait que le paracétamol est actif au niveau du système nerveux central (**Driad, 2009**).

Selon une étude de 2006 (**Arnoff et al., 2006**), le paracétamol agirait en inhibant au niveau central la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine

H₂ synthase (PGHS), qui comporte surtout un site actif cyclo-oxygénase (COX), cible de la majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et un site peroxydase (POX), sur lequel agirait le paracétamol. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur le COX-1 et le COX-2, les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS comme l'aspirine ou l'ibuprofène. On soupçonne l'existence d'une nouvelle isoenzyme, le COX-3, sur laquelle agirait particulièrement le paracétamol et qui expliquerait pourquoi le paracétamol diminue la fièvre et la douleur tout en étant dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire. Pour le moment, cette hypothèse n'a pas été prouvée chez l'homme. D'autres mécanismes d'action ont été évoqués pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelque temps. Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. D'autre part, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de Béta-endorphines (<http://www.analgésique.wikibis.com/paracetamol.php>).

Le paracétamol a une action centrale, mais il n'en est pas le principe actif à proprement parler. L'effet antalgique observé provient en effet de la métabolisation du médicament dans l'organisme : il est d'abord transformé en p-aminophénol au niveau du foie. Cette substance passe ensuite dans le sang et arrive au cerveau où elle se combine avec l'acide arachidonique pour donner un acide gras appelé 14Z-eicosatetraenamide (AM404). Ce dernier agit alors sur des récepteurs CB1 ainsi que des récepteurs TRPV1 situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur (**Bourdin. M., 2016**) (Figure 3).

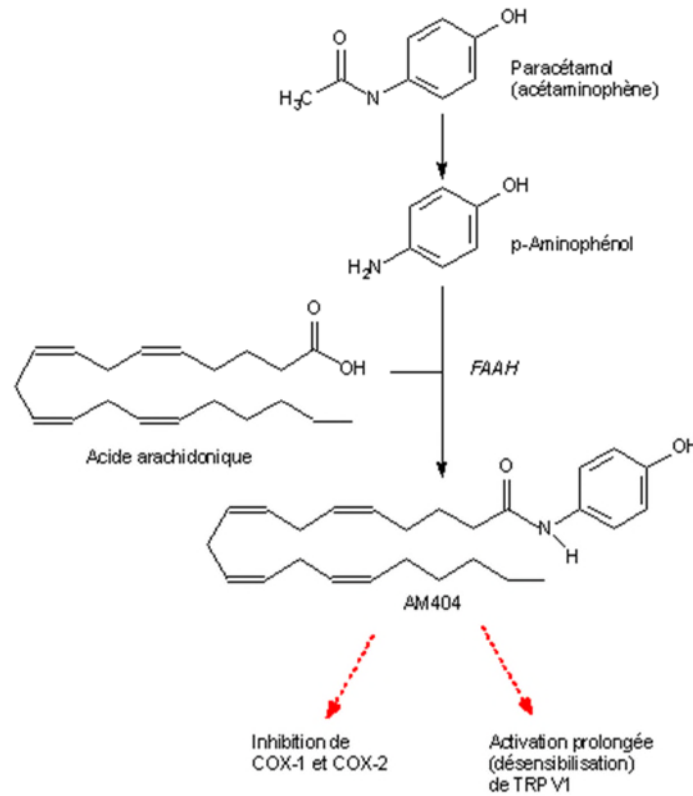


Figure 3. Mécanisme d'action du paracétamol (Beaulieu ; 2013).

2.1.5. Posologie du paracétamol

Les posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge chez l'homme sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2. Les posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge chez l'homme

	Age	Posologie par prise (mg)	Dose maximale par jour (mg)
Enfant	3 mois – 1 an	60	240
	1 ans – 6 ans	60 – 120	240 – 480
	6 ans – 12 ans	240	960
Adulte		500 – 1000	3000 – 4000

2.1.6. Caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol

On peut considérer la pharmacocinétique comme l'étude du devenir du médicament (paracétamol) dans l'organisme, qui s'explique dans le tableau ci-dessous (<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>) :

Tableau 3. Caractéristiques pharmacocinétiques du paracétamol.

Absorption	Pic plasmatique	Demi-vie	Distribution	Métabolisme	Élimination
Rapide et presque totale au niveau de l'intestin grêle.	15 minutes à 2 heures selon les formulations.	Comprise entre 1,5 heure et 3 heures.	Bonne diffusion.	Hépatique important en dérivés glucuro ou sulfoconjugués.	Par voie rénale.
Biodisponibilité absolue voie orale : 80%		Peu de variabilité interindividuelle.	Liaison faible aux protéines plasmatiques (15-20%).	Une faible fraction est transformée en un métabolite très réactif, le N-acétyl-p-benzoquinonèimine, qui réagit rapidement avec le glutathion dont il diminue les concentrations.	90% sous forme de métabolites glucuro ou sulfoconjugués.
Biodisponibilité absolue voie rectale : 60-70%		Peu modifiée par l'insuffisance rénale chronique.	Volume de distribution varie de 0,9 à 1 l/kg.	En cas de surdosage massif cette réaction devient importante et induit une déplétion en glutathion à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose centrolobulaire hépatique.	Moins de 5% sous forme inchangé
		Significativement allongée en cas d'insuffisance hépatique sévère (notamment consécutive à une intoxication massive par le paracétamol).		La toxicité hépatique impliquerait également une production de peroxy-nitrites.	

2.1.7. Toxicité et effets secondaires

Le paracétamol plus dangereux qu'on le pensait ?

Au de là des doses recommandées, le paracétamol peut provoquer plusieurs effets secondaires. Parmi ses effets secondaires citons ce qui suit :

- Le paracétamol peut être toxique pour le foie. Il peut provoquer une hépatite fulminante, la plupart du temps mortelle. En effet, la transformation du paracétamol dans le foie en N-acétyl p-benzoquinone (métabolite toxique) peut causer la destruction des cellules du foie en cas de surdosage ;
- Les substances toxiques issues du métabolisme du paracétamol dans le foie peuvent aussi être une source de toxicité pour le rein ;
- Le surdosage du paracétamol pouvait favoriser l'asthme et aussi une hypertension artérielle chez les femmes ;
- Le paracétamol pouvait aussi accroître le risque de mortalité et met en avant des risques cardio-vasculaires, des risques de troubles gastro-intestinaux, et celui de provoquer des hémorragies digestives sur le long terme.

Ses effets secondaires reconnus sur le foie et les reins en cachent peut-être d'autres qui devront être confirmés par de nouvelles études cliniques. Pour éliminer et/ou éviter ces effets secondaires, il faut respecter certaines règles de prescription de ce vieux médicament, à savoir (**Driard, 2009**):

- Prescrire une posologie minimale efficace ;
- Echelonner les prises 3 à 6 fois par jour ;
- Eviter toute prescription prolongée (plus de 10 jours pour l'effet antalgique, plus de 3 jours pour l'effet antipyrétique) ;
- N'utiliser le paracétamol qu'en complément du traitement étiologique de l'affection responsable de la douleur et/ou l'hyperthermie ;
- Rechercher systématiquement les contre-indications du paracétamol liées au terrain présenté par le malade ;
- Vérifier régulièrement l'absence d'effets secondaires.

3.1. Introduction

La pharmacie galénique est la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Puisque tout principe actif nécessite pour son administration une mise en forme galénique, la pharmacie galénique peut être définie plus clairement comme suit « trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée ». En entend par présentation médicamenteuse, la forme galénique avec tous ses composants : le ou les principes actifs, les substances auxiliaires ou excipients, les articles de conditionnement, l'étiquetage et la notice. Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration (**Le Hir A. et al., 2009**).

3.2. Voie orale

L'administration du principe actif par la voie orale a été, généralement, la voie la plus commode et la plus utilisée (**Jean-François J., 2004 ; Kwon G. S., 2005**). Appelée anciennement voie buccale, la voie orale consiste à l'administration du médicament par la bouche (**Rivet A., 1995**). Le médicament administré passe à travers la partie gastro-intestinale comme le montre la figure 4.

Absorption par la voie orale

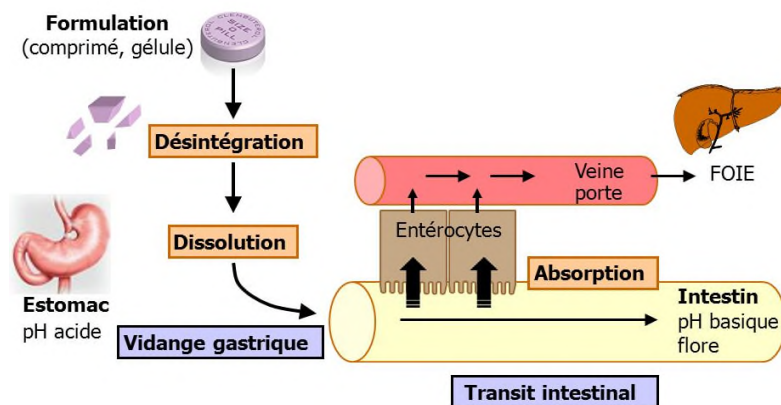


Figure 4 : Chemin d'une forme orale dans l'organisme.

Compte tenu de ses caractéristiques structurales et de sa dynamique de perméabilité, la muqueuse buccale présente un certain nombre d'avantages en tant que site d'administration de principes actifs à effet systémique (**Tita K., 2012**). L'administration de médicaments par

voie orale possède des avantages, ainsi que des inconvénients (Hillery A. M., 2005 ; Azouz L., 2011).

a/ Avantages de la voie orale

- Acceptabilité et confort du patient ;
- La voie orale présente une grande surface efficace à l'absorption du principe actif (ex. la surface de l'intestin grêle est 200 m²) ;
- La muqueuse gastro-intestinale possède une surface vascularisée importante, ce qui assure une absorption rapide du médicament ;
- Possibilité de retenir le principe actif dans la partie gastro-intestinale si un système de vectorisation approprié est utilisé, par conséquent, la fréquence de la dose diminue ;
- Le coût de la thérapie orale est généralement plus faible comparativement aux autres voies d'administration.

b/ Inconvénients de la voie orale

- La vitesse d'absorption du principe actif à partir des formes galéniques conventionnelles est affectée par plusieurs facteurs, à savoir fluctuation du pH dans l'estomac et l'intestin grêle, présence ou absence de la nourriture, rythme journalier...
- Possibilité d'avoir des effets secondaires, par exemple certains principes actifs sont gastrotoxiques en causant des dommages dans la muqueuse de l'estomac.

3.3. Formes galéniques orales

Les formes galéniques destinées à la voie orale se subdivisent en formes liquides et en formes solides :

3.3.1. Formes solides

3.3.1.1. Comprimés

Les comprimés sont des préparations solides destinés à la voie orale, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients .Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié (Ph.Eur.9 ème édition).

Plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées :

a/ Comprimés à libération conventionnelle

On distingue des comprimés nus et enrobés. Les comprimés nus sont des préparations non enrobées, et constituent la référence en matière de libération. Contrairement aux comprimés nus, les comprimés enrobés ont reçus un enrobage par film (pelliculage) dans le but de rendre l'administration plus agréable par avoir masqué une éventuelle saveur ou une odeur désagréable (**Rivet A., 1995**).

b/ Comprimés à libération modifiée

- **Comprimés à libération différée (retardée)**

Ce sont des comprimés à libération retardée dans l'organisme (moment ou lieu différent par rapport à la forme conventionnelle) grâce à un mode de fabrication approprié (enrobage spécial) (**Mathieu C., 2012**).

Ces formes comprennent des préparations gastrorésistantes qui sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action des sucs gastriques et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal (**Le hir A. et al., 2009**).

- **Comprimés à libération accélérée**

Ces comprimés sont des préparations dont la vitesse de libération du principe actif est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle destinée à la même voie d'administration (voie orale dans notre cas). Elles sont généralement administrées après mise en solution (**Grenouilleau V., 2014**).

- **Comprimés effervescents**

Ce sont des comprimés non enrobés contenant généralement des acides organiques et des carbonates ou bicarbonates qui donnent en présence de l'eau un dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration. (**Ph. Eu. éd. 8.0**).

- **Comprimés solubles**

Ce sont généralement des comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration. Ils sont formulés avec le maximum d'excipients hydrosolubles. La dissolution se fait en moins de 3 minutes. La solution peut être légèrement opalescente (**Le Hir A. et al., 2009**).

- **Comprimés dispersibles**

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène (**Pharmacopée Européenne éd. 9.0**).

- **Comprimés orodispersibles**

Ces comprimés non enrobés sont destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (**Pharmacopée Européenne éd. 8.0**).

- **Lyophilisat oraux**

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration (**Pharmacopée Européenne éd. 8.0**).

- **Comprimés à libération prolongée**

A la différence des comprimés à libération conventionnelle, la vitesse de libération du principe actif est plus longue pour les comprimés à libération prolongée. En effet, le principe actif est libéré de sa forme galénique progressivement sur une période de temps plus ou moins étendue (**Grenouilleau, 2014**). On distingue ce qui suit :

- **Comprimés osmotiques**

Le PA est contenu dans un noyau non digestible et recouvert d'une membrane semi-perméable (perméable aux fluides mais pas aux électrolytes). Le comprimé possède une petite ouverture percée au laser (**Mathieu, 2012**).

- **Systèmes flottants**

Ces systèmes ont une densité inférieure à la densité des fluides gastriques et ainsi soutenue dans l'estomac sans affecter le taux de vidange gastrique pendant une longue période. En plus, ce type de systèmes est flottant sur le contenu de l'estomac (**Soltani E., 2001**).

- **Systèmes matriciels**

Les systèmes matriciels (ou monolithiques) peuvent être obtenus par la méthode de compression directe où le polymère et le PA sont mélangés ensuite compressés ; par la méthode d'extraction du solvant ; ou encore par incorporation du PA dans un polymère par polymérisation du mélange PA/monomère ou par gonflement d'un hydrogel dans une solution du PA (**Bajpai A. K., 2008**). Le plus souvent ces systèmes sont obtenus par inclusion des particules de principe actif dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme ce qui forme une sorte d'une matrice. Après administration, les sucs digestifs pénètrent dans les canaux et dissolvent le PA qui diffusera par la suite progressivement vers le milieu extérieur. La libération à partir des comprimés matriciels est indépendante des mouvements dans le tube digestif (**Le Hir A. et al., 2009**).

- **Comprimés à libération ralentie**

- **Comprimés à multicouches (libération répétée)**

Dans le cas des comprimés multicouches on joue sur la nature et les proportions des excipients (polymères) dans les différentes couches qui se délitent à des vitesses différentes (**Le Hir A. et al., 2009**).

- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale**

Le plus souvent, ces comprimés ne sont pas enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale (**Pharmacopée Européenne éd. 8.0**).

3.3.1.2. Capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de PA. L'enveloppe est le plus souvent à base de gélatine. Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Ces préparations sont classées en catégories :

- Capsules à enveloppe dur (gélules),
- Capsules à enveloppe molle,
- Capsules gastrorésistantes,

- Capsules à libération modifiée (**Pharmacopée Européenne éd. 8.0**).

3.3.1.3. Granulés et poudres orales

Les poudres ou granulés orales sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants et d'aromatisants. Elles sont généralement administrées dans ou avec de l'eau ou un autre liquide approprié.

On distingue aussi plusieurs catégories de granulés citons : les granulés effervescents, les granulés enrobés, les granulés à libération modifiée et les granulés gastrorésistants (**Pharmacopée Européenne éd. 8.5**).

3.3.1.4. Formes à mâcher

Ce sont des préparations solides, présentées en unité de prise, dont l'excipient principal est une gomme, destinées à être mâchées, sans être avalées (**Le Hir A. et al., 2009**).

3.3.1.5. Dragées

Ce sont des comprimés à noyau enrobés par un film de sucre afin de masquer les saveurs et les odeurs désagréables des pilules (**Rivet A., 1995**).

3.3.1.6. Pastilles et pâtes à sucer

Les pastilles et les pâtes à sucer sont des formes orales solides destinées à être sucées avant de se dissoudre ou se désagréger dans la cavité buccale. Ce sont des préparations à action locale dans la bouche ou le pharynx et aussi à action systémique. Elles sont indiquées dans le traitement de la dépendance à la nicotine. Les pastilles constituent une forme attractive pour les enfants de 6 ans et plus et ne nécessite pas la présence d'eau. (**Toullisse C., 1991 ; Michele T.M. et al., 2002**).

3.3.2. Formes liquides

3.3.2.1. Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur

assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne (**Le Hir A. et al., 2009**).

3.3.2.2. Emulsions et suspensions

Les suspensions sont des préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion appelé phase externe. Elles sont préparées lorsque le PA est insoluble en milieu aqueux ou lorsqu'il est nécessaire de trouver un compromis entre la dose et le volume à administrer. Les suspensions permettent de concentrer le PA et donc de réduire le volume de préparation à administrer. Cette forme galénique peut aussi être choisie lorsque le PA présente des caractéristiques organoleptiques déplaisantes.

Alors que les émulsions sont des préparations généralement liquides constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. Les émulsions multiples eau/huile/eau possèdent comme avantage de protéger la molécule active introduite en phase interne, modifiant ainsi sa libération et favorisant son absorption (**Toullisse C., 1991 ; Cournarie F. et al., 2002**).

3.3.2.3. Ampoules des solutions buvables

Ces ampoules contiennent des doses unitaires liquides. Comparées aux formes galéniques citées précédemment, les ampoules possèdent une meilleure conservation. Très souvent les ampoules sont remplies de liquides altérables à base d'extraits d'organes et de vitamines (**Le Hir A. et al., 2009**).

Pour la voie orale, la forme médicamenteuse, les excipients et les conditions de fabrication jouent un rôle important dans la libération du principe actif dans la lumière du tube digestif et sur la vitesse de pénétration dans l'organisme. C'est pour cela qu'après avoir parlé des différentes formes galéniques destinées à la voie orale, il serait très intéressant d'aborder la notion de **biodisponibilité** du principe actif.

3.4. Biodisponibilité des formes orales

3.4.1. Généralités et définitions

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Il faut de plus que la forme pharmaceutique envisagée libère le principe actif pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans des limites de vitesse déterminées. Pour les comprimés, il faut qu'il y ait non seulement délitement, mais aussi dissolution du principe actif à un niveau convenable du tube digestif puis absorption.

La biodisponibilité est alors la caractéristique d'un médicament administré à un organisme vivant intact, exprimant simultanément la vitesse et l'intensité de mise à disposition de cet organisme du principe actif qu'il renferme (**Le Hir A. et al., 2009**).

Après la prise d'un comprimé ou d'une gélule, le médicament atteint l'estomac en une ou deux minutes. Dans l'estomac, le comprimé ou la gélule se dissout et une partie de la substance active est absorbée dans la circulation sanguine. Les composants sont transportés jusque dans l'intestin grêle, où l'absorption s'achève. L'absorption gastro-intestinale peut être très variable. Une biodisponibilité plus faible peut résulter d'une absorption faible ou nulle dans l'estomac et les intestins ; cette étape est donc un facteur important pouvant affecter la disponibilité.

Lorsque la substance active est absorbée, elle atteint en premier lieu la veine porte et circule jusque dans le foie. La substance active est alors métabolisée pour la première fois par le foie ; c'est l'effet de « premier passage hépatique ». Certaines substances actives sont métabolisées plus largement pendant le premier passage hépatique. La part non métabolisée de la substance active, normalement moins de 100 %, atteint la circulation systémique par la veine hépatique. La quantité qui atteint effectivement la circulation systémique est appelée « biodisponibilité absolue » (<https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/biodisponibilite-et-bioequivalence/>).

3.4.2. Profil de biodisponibilité

L'évaluation de la biodisponibilité est donnée par la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps (Figure 5).

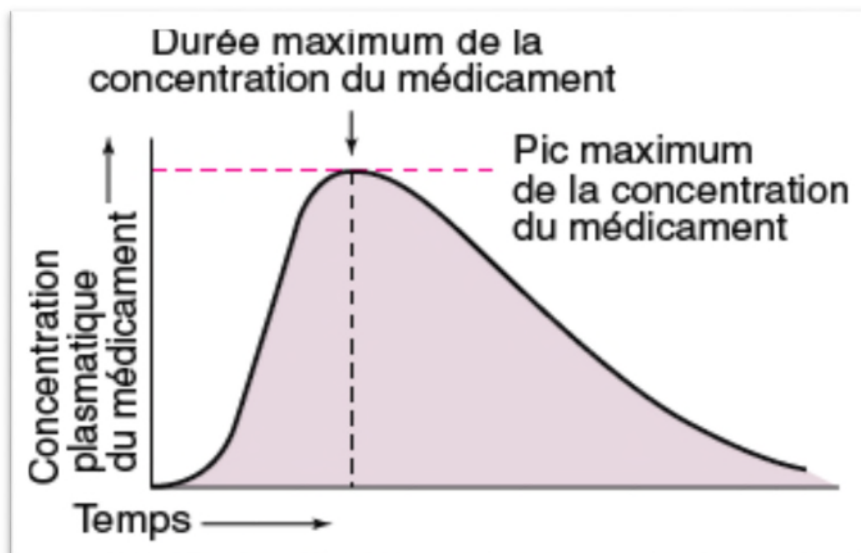


Figure 5. Evolution de la concentration plasmatique en fonction du temps.

La concentration plasmatique du médicament augmente avec le degré d'absorption ; la concentration plasmatique maximale (le pic) est atteinte lorsque la vitesse d'élimination du médicament est égale à sa vitesse d'absorption. Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique maximale peuvent être erronées, car l'élimination du médicament débute dès son introduction dans le flux sanguin. Le temps de pic (lorsque la concentration du médicament dans le plasma est à son maximum) est l'index général le plus largement utilisé pour la vitesse d'absorption ; plus l'absorption est lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long (<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/biodisponibilit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments>).

3.4.3. Facteurs influençant la biodisponibilité des formes orales

Il existe deux types de facteurs, physicochimiques et physiologiques.

3.4.3.1. Facteurs physicochimiques

La vitesse de dissolution d'un principe actif dépendent de ses caractéristiques physicochimiques, citons :

- Cristallinité du PA ;
- Surface des particules ;
- Solubilité en fonction du pH du milieu.

On distingue aussi les facteurs qui dépendent des excipients et du mode de fabrication de la forme galénique. La nature et les proportions des excipients peuvent modifier la mouillabilité et la dispersibilité du PA. Aussi, la perméabilité ou la solubilité des enrobages influencent la libération des PA. La solubilité de certains d'entre eux varie avec le pH du milieu (**Le Hir A. et al., 2009**).

3.4.3.2. Facteurs physiologiques

Il existe plusieurs facteurs physiologiques qui influent sur la biodisponibilité, à savoir :

- Métabolisme du PA au niveau du tube digestif et du foie ;
- Vitesse de vidange de l'estomac ;
- Durée du transit intestinal ;
- Sécrétion biliaire ;
- Flux des sucs digestifs...

Il est à noter que le facteur physiologique le plus important est le métabolisme du PA au niveau du tube digestif et du foie. Il peut être plus ou moins bien absorbé par la muqueuse gastro-intestinale et plus ou moins dégradé en particulier au niveau du foie avant d'atteindre la circulation générale (**Le Hir A. et al., 2009**).

Chapitre 2

METHODE ET MATEIELS



Le présent travail a été réalisé à la société SAIDAL « El-Harrach » au niveau de l'unité de contrôle et de production des produits pharmaceutiques de formes solides.

Nous avons choisi de travailler sur le Paralgan 1000 mg (figure 6).



Figure 6. Comprimés de PARALGAN

Les caractéristiques du paralgan sont les suivantes :

DCI : Paracétamol ;

Forme pharmaceutique: Comprimé non enrobé ;

Classe pharmaco-thérapeutique : Antalgique, antipyrétique

Indications : Ce médicament est indiqué en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Il peut également être prescrit dans les douleurs de l'arthrose.

Posologie : Le médicament est avalé tel quel avec une boisson. Il est réservé aux adultes et aux enfants de plus de 50 kg. La dose habituelle est d'un comprimé par prise à renouveler de

6 à 8 heures (<http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/antalgiques/item/1142-paralган%20AE-1000-mg>).

Comme tous les médicaments le PARALGAN contient dans sa formule un principe actif et plusieurs excipients :

Principe actif :

- Paracétamol

Excipients :

- Amidon de maïs,
- Carboxyméthyl amidon sodique,
- Stéarate de Magnésium,
- Eau purifiée,
- Povidone (Pvp k30).

I. Contrôle de qualité des matières premières

Un médicament est généralement constitué d'une substance active mise en forme de façon à permettre son administration. Afin de réaliser cette forme galénique, plusieurs matières premières sont nécessaires : la substance active et les excipients. Ces matières doivent être conformes aux spécifications préétablies et aux recommandations de la pharmacopée (**Aiche J.-M. et al., 2011**).

Dans notre travail, nous avons analysé le principe actif seul qu'est le Paracétamol.

I.1. Méthodes

I.1.1. Caractères

- **Aspect :**

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, c'est l'aspect de paracétamol estimé visuellement (Figure 7).



Figure 7. Poudre de Paracétamol

- **Solubilité :**

Nous avons testé la solubilité du paracétamol dans trois solvants (tableau 1) :

Tableau 4. Solubilité du paracétamol dans différents solvants

Solvant	Volume (mL)	Quantité de paracétamol (mg)
Eau	100	1
Alcool (éthanol)	10	1
Chlorure de méthylène	100	0,01

I.1.2. Identification

Point de fusion :

Le point de fusion du paracétamol a été déterminé en utilisant un fusiomètre de marque BUCHI (Figure 8). Le point de fusion a été déterminé en introduisant dans un tube capillaire une quantité suffisante de la substance desséchée sous vide et sur gel de silice anhydre pendant 24 h pour former une colonne compacte. Le tube capillaire est ainsi introduit dans le fusiomètre afin de déterminer l'intervalle de température de fusion de l'échantillon en question.



Figure 8. Fusiomètre de marque BUCHI

Spectroscopie infrarouge (IR)

Principe

La spectrophotométrie IR est généralement considérée comme une méthode autosuffisante pour vérifier l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques. Cette méthode nécessite toujours l'utilisation d'une substance de référence ou d'un spectre de référence (**Ph. EUR. 6^{ème} édition**).

L'enregistrement de spectres s'effectue dans la région des nombres d'ondes allant de 4000 à 650 cm^{-1} ou éventuellement jusqu'à 200 cm^{-1} (**Ph. EUR. 9^{ème} édition**).

Mode opératoire

Les pastilles ont été préparées en triturant une masse de 1 à 2 mg de substance à examiner (paracétamol) avec 300-400 mg de bromure de potassium, finement pulvérisé et desséché. Le mélange est broyé soigneusement et étendu uniformément dans une matrice spéciale sous une pression qui ne dépasse pas 1,75 mPa.

Plusieurs facteurs peuvent provoquer la formation de pastilles imparfaites ont été pris en considération à savoir :

- Le broyage insuffisant ou excessif ;
- L'humidité ;
- Les impuretés dans le milieu de dispersion ;
- La pulvérisation insuffisante.

L'enregistrement des spectres IR a été effectué à l'aide d'un spectrophotomètre de marque IRAffinity-1S SCHIMADSU (Figure 9).

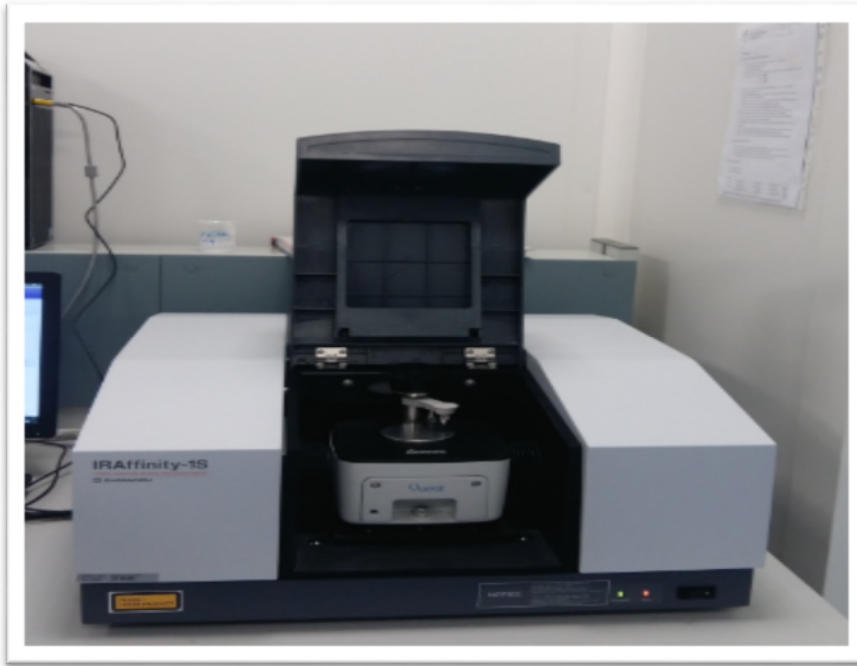


Figure 9. Spectrophotomètre IR de marque IRAffinity-1S SCHIMADSU

I.2 . Essais

Perte par dessiccation

Intérêt

La dessiccation assure la conservation de la substance active car l'eau est un des principaux facteurs d'altération des produits en favorisant (**Aiche J.-M. et al., 2011**) :

- Le développement de micro-organismes ;
- Leur dégradation par réactions enzymatiques.

Mode opératoire

Dans une coupelle de dessiccation préalablement desséchée et tarée, peser 1 g de paracétamol et répartir uniformément la prise d'essai. Placer la coupelle contenant l'échantillon dans l'étuve préalablement chauffée à 105 °C. Laisser sécher jusqu'à obtenir une masse constante (mf).

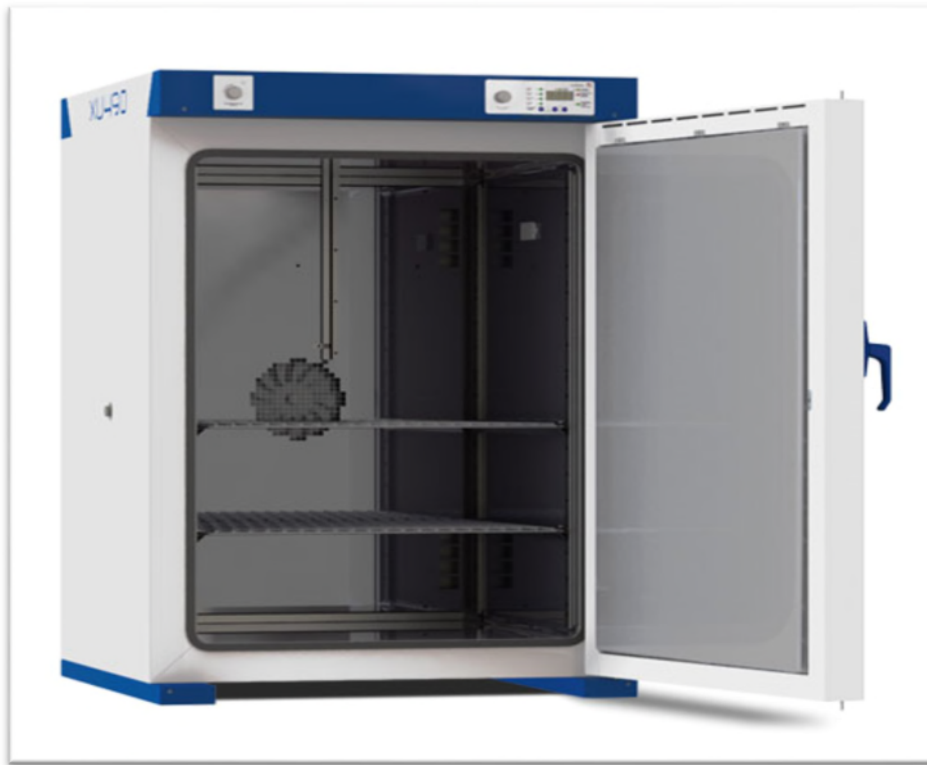


Figure10. Etuve à dessiccation

La perte à la dessiccation est calculée à l'aide de l'équation (1) suivante :

$$\text{Perte à la dessiccation (\%)} = \frac{P_e - m_f}{P_e} \times 100 \quad (1)$$

Où, P_e : Prise d'essai

T_f : Masse après séchage

II. Contrôle de qualité au cours de fabrication du PARALGAN 1000 mg

Afin de produire un médicament qui répond aux normes fixées par la pharmacopée et qui fait satisfaire le consommateur, des contrôles de qualité au cours de fabrication sont indispensables.

II.1. La pesée

Pour chaque lot à fabriquer, les quantités de matières premières déjà contrôlées sont mesurées dans une salle de pesée qu'est un lieu à hauts risques car les produits succèdent en

grand nombre et y sont manipulés à l'air libre. Cette étape est effectuée à l'aide d'une balance par une personne qualifiée (**Le Hir A. et al., 2009**).

Plusieurs opérations de contrôle sont à envisager avant, durant et après le pesage :

➤ **Avant pesage**

- ✓ Vérifier les étiquettes et les emballages ;
- ✓ Préparer le matériel : balance, étiquette, récipients, ainsi que les protections nécessaires (masques, gants, lunettes).

➤ **Durant pesage**

- ✓ Exécuter les instructions appropriées, produit par produit ;
- ✓ Fermer et étiqueter les récipients au fur et à mesure.

➤ **Après pesage**

- ✓ Regrouper les produits pesés ;
- ✓ Vérifier les quantités restantes et faire le bilan ;
- ✓ Ranger et nettoyer.

II.2. Tamisage

Un tamiseur vibrant a été utilisé pour assurer une matière première de haute qualité (propreté, absence des particules indésirables et grossières), ce qui permet de protéger les machines de production contre tout endommagement mécanique.

II.3. Mélange à sec

Les différentes matières pesées et tamisées sont transférées dans le mélangeur selon l'ordre suivant :

- 3 quantités de paracétamol ;
- Une quantité de Carboxyméthyl amidon mais ;
- Une quantité d'amidon de mais ;
- 3 quantités de paracétamol.

Le mélange préparé est ensuite agité à 250 tr/min pendant 30 min.

➤ Préparation de la solution liante

Dans une cuve (INOXPA), le povidone est mélangé avec une quantité de l'eau purifiée jusqu'à l'atteinte d'homogénéisation.

II.4. Mouillage et granulation

Cette étape consiste à mouiller la poudre obtenue dans l'étape précédente, par une solution qui est préparée à l'avance. Le but de ce mouillage est de lier entre les particules de la poudre (paracétamol et excipients) grâce au PVP K 30 qui est un agent liant. Il permet également de diminuer les forces de compressions. Le mouillage a lieu dans le mélangeur à une vitesse d'agitation de 102 tr/min pendant 15 minutes.

II.5. Calibrage humide

Cette étape permet de casser les mottes par passage au travers d'une grille calibrée pour obtenir une bonne répartition granulométrique. Les grains humides sont ensuite transférés vers le LAF (lit d'air fluidisé).

II.6. Séchage du grain

- ✓ Préchauffage du LAF ;
- ✓ Séchage des grains à 30 °C ;
- ✓ Détermination du taux d'humidité résiduelle.

II.7. Calibrage à sec

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un calibrage par un tamisage qui permet en même temps que le tri de séparer les grains qui ont pu coller entre eux (Le Hir A. et al., 2009).

II.8. Lubrification

Dans cette étape, une quantité de lubrifiant (stéarate de magnésium) est rajoutée au mélange calibré à sec transféré vers le bin (Figure 11). La lubrification a pour but de faciliter l'écoulement et d'éviter le collage du granulé séché dans les trémies d'alimentation et les machines de mise en forme.



Figure 11. Image du bin

- Le tout est mélangé pendant 5 min.
- Le mélange final est pesé à l'aide d'une balance plate forme de type WPW 1500 (Figure 12), puis il est stocké en attente de compression.

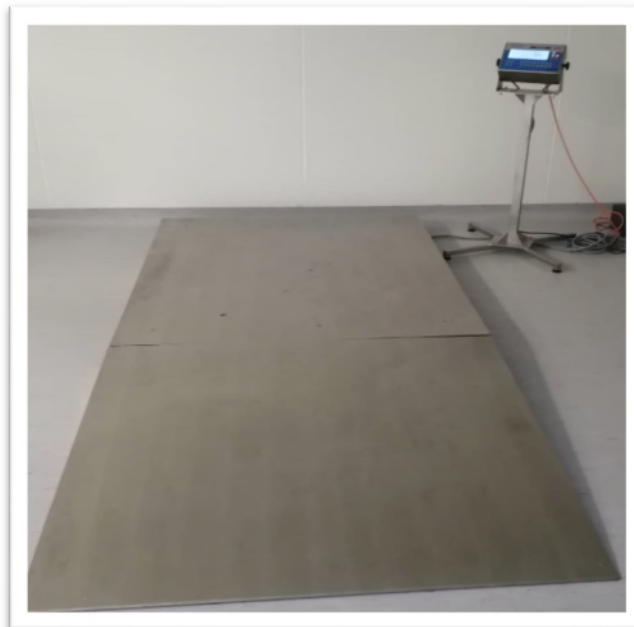


Figure 12. Balance plate forme WPW 1500.

II.9. Compression

La compression consiste à mettre le grain obtenu sous forme d'un comprimé à l'aide d'une comprimeuse pharmaceutique rotative (Figure 13).

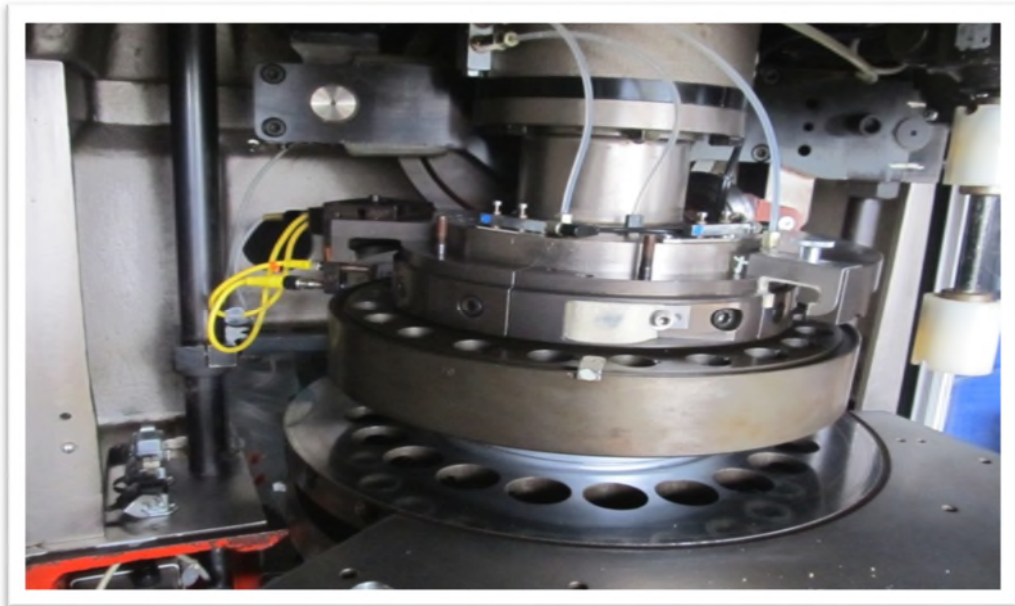


Figure 13. Comprimeuse rotative

Des contrôles sont effectués sur le grain à compresser, sur le comprimé au cours et après compression.

II.9.1. Contrôle avant compression (sur l'intermédiaire)

Les contrôles principaux à réaliser sur l'intermédiaire sont (Le Hir A. et al., 2009) :

- Le taux d'humidité résiduelle est mesuré après la dessiccation pour assurer un bon écoulement dans la chambre de compression.
- Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du PA sur une prise d'essai.

II.9.2. Contrôles au cours de compression

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de compression, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés afin de vérifier la dureté et la masse.

La dureté est mesurée à l'aide d'un dynamomètre. Si la dureté évolue, il faut effectuer un réglage des poinçons.

Pour la masse, on vérifie le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés. Cette masse doit rester entre des limites fixées au départ (Le Hir A. et al., 2009).

II.9.3. Contrôles après compression (IPC de compression)

- **Contrôle macroscopique**

Par un examen visuel nous avons vérifié l'homogénéité de couleur en surface. Le comprimé est ovale, biconvexe, blanc et sécable.

- **Uniformité de masse**

Principe

Cet essai a pour but de vérifier que dans un échantillon de 20 unités prélevées au hasard, les masses individuelles se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la masse moyenne de l'échantillon (Le Hir A. et al., 2009).

Mode opératoire

Peser individuellement 20 comprimés et déterminer la masse moyenne.

- **Friabilité**

Principe

- ✓ Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la friabilité de comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.
- ✓ L'essai de friabilité sert à estimer la résistance des comprimés lors de l'opération de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport.

Appareillage

- ✓ Tambour rotatif en plexiglas transparent à surfaces polies ;
- ✓ A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe

horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres comprimés (Figure 14).



Figure 14. Friabilimètre à double tambour

Mode opératoire

- Prélever 20 comprimés au hasard ;
- Eliminer des poussières libres ;
- Peser les 20 comprimés individuellement ;
- Placer les comprimés à l'intérieur du tambour ;
- Régler l'appareil à 100 rotations/min ;
- Mettre l'appareil en marche ;
- Récupérer les comprimés, enlever les poussières et repeser à nouveau

(<https://fr.scribd.com/document/351365801/pharmacotechnie-pdf>).

Les valeurs de friabilité ont été calculées à l'aide de l'équation (2) suivante :

$$Fr (\%) = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 \quad (2)$$

Où, P_i : poids initial;

P_f : poids final;

Fr : friabilité.

○ Temps de désagrégation

Principe

- Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.
- La désintégration n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif.
- La désintégration est complète lorsqu'il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles de l'enrobage et s'il reste un résidu il ne doit pas contenir un noyau palpable.

Appareillage

L'appareil utilisée lors de notre étude est de type PTZ AUTO 2 (Figure 15) constituée de :

- Panier porte –tubes ;
- Vase cylindriques de 1 L ;
- Système thermostatique ;
- Dispositif assurant un mouvement vertical alternatif de montée-descente ;
- Ensemble mobile :
Râtelier porte 6 tubes maintenus en position verticale par deux plaques percées ;
Une grille métallique est fixée sous la plaque inférieure.
- Disques cylindriques en plastique avec 5 trous.



Figure 15. Appareil de test de désagrégation

Mode opératoire

- Le test s'effectue sur 6 unités ;
- 01 unité par tube ;
- Si prescrit, placez 01 disque dans chaque tube ;
- Vérifiez la température (37 °C) ;
- ajuster le volume du liquide d'immersion de la manière suivante :
 - ✿ Dans sa position la plus élevée la grille métallique est au moins à 15 mm en dessous de la surface du liquide ;
 - ✿ Dans sa position la plus basse la grille est au moins à 25 mm du fond Les extrémités supérieures des tubes restent au dessus de la surface du liquide ;
 - ✿ A la fin du temps spécifié, remonter le porte tubes hors du liquide, et examinez les unités.
- Le produit est Conforme si les 6 unités sont désagrégées. S'il y a 1 ou 2 unités qui ne sont pas désagrégées refaire le test sur 12 unités supplémentaires,
- Le test est satisfaisant si on a au moins 16/18 unités sont désagrégées (<https://fr.scribd.com/document/351365801/pharmacotechnie-pdf>).

- **Résistance à la rupture**

Intérêt

Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la dureté des comprimés mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

Appareillage

L'appareil utilisé pour réaliser ce test est un duromètre de type PTB 420 (Figure 16) :

- L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant faces, l'une se déplaçant vers l'autre ;
- La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens de déplacement ;
- La surface d'écrasement est plane et plus grande que la surface du contact avec le comprimé (<https://fr.scribd.com/document/351365801/pharmacotechnie-pdf>).



Figure 16. Duromètre de type PTB 420

II.10. Conditionnements

Le conditionnement consiste à emballer le comprimé à l'aide d'une machine « ligne de blister ». Le but est de conserver les qualités des comprimés pendant le transport, le stockage et la distribution.

Deux types de conditionnement ont été effectués sur les comprimés qui sont :

II.10.1. Conditionnement primaire (blistirage)

Cette étape consiste à mettre le médicament dans un blister en aluminium. Ce dernier est particulièrement intéressant pour son inertie, sa légèreté, sa malléabilité et sa résistance chimique du fait qu'il se forme rapidement une couche protectrice d'alumine (**Le Hir A.et al., 2009**).

○ Test d'étanchéité du blister

Principe

- Cet essai est destiné à tester l'étanchéité des blisters et s'assurer de leur conformité et leur intégrité ;
- Ce sert à repérer les plus petites fuites (10 μm) qui peuvent exister sur la surface du blister.

Appareillage (Figure 17)



Figure 17. Cloche à vide

Mode opératoire

Nous avons introduit quelques blisters prélevés au hasard dans le récipient sous vide rempli d'une solution colorée au bleu de méthylène. Une pompe crée un vide dans le récipient (pression 2 mmHg) pendant 1 min. Quand la pompe est arrêtée l'air aspiré dans le récipient est ensuite aspiré dans les blisters immergés.

Si le conditionnement n'est pas conforme, la solution bleue va pénétrer à l'intérieur de blister.

II.10.2. Conditionnement secondaire

Il s'agit d'une boîte en carton (étui) qui protège le conditionnement primaire et qui porte des informations sur le médicament (notice, vignette...).

III. Méthodes d'analyses du produit fini « PARALGAN® 1000 mg »

1. Contrôle du packaging

Avant tout contrôle physico-chimique de comprimé sous sa forme finie, une étape de contrôle du packaging au laboratoire est nécessaire. Cette étape consiste à vérifier le matériel d'emballage.

A. Etui

Pour l'étui, qui correspond à la boîte en carton, on a vérifié la présence des choses suivantes :

- Le blister, la notice et la vignette ;
- le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption.

B. Blister

Pour le blister ou plaquette thermoformée (Figure 18), qui correspond au conditionnement primaire, on a vérifié s'il est conforme aux prescriptions suivantes :

- Qualité de la découpe ;
- Aspect du formage et de scellage ;
- Lisibilité et conformité du compostage des blisters ;
- Nombre de comprimé qui est de 10 unités par blister ;
- Absence de particules étrangères à la surface ou autres anomalies ;
- Absence de signes d'abrasion ou de cassure à la surface.



Figure 18. Comprimés de PARALGAN sous blister

C. Vignette

La vignette porte des informations et des mentions imprimées comme par exemple : Le nom de médicament, le fabricant,... (Figure 19).



Figure 19. Vignette de PARALGAN 1000 mg

D. Notice

La notice doit contenir toutes les informations qui concernent le médicament pour son bon usage et essentiellement pour garantir la sécurité de consommateur.

2. Contrôle et caractérisation physico-chimiques

A. Test de pharmacotechnie

- **Aspect**

L'examen à l'œil nu des comprimés permet de confirmer l'absence des défauts dans leur aspect :

- Couleur : blanche ;
- Forme et apparence : ovale, biconvexe, sécable.

- **Masse moyenne**

Principe

Pour déterminer la masse moyenne, nous avons pesé individuellement 20 comprimés à l'aide d'une balance analytique.

Appareillage

Pour la pesée des différents échantillons, une balance analytique précision de type AS.220.R équipée d'un afficheur LCD a été utilisée. Cette balance est reliée à une imprimante permettant d'avoir les valeurs de pesage plus rapidement et plus facilement (Figure 20).

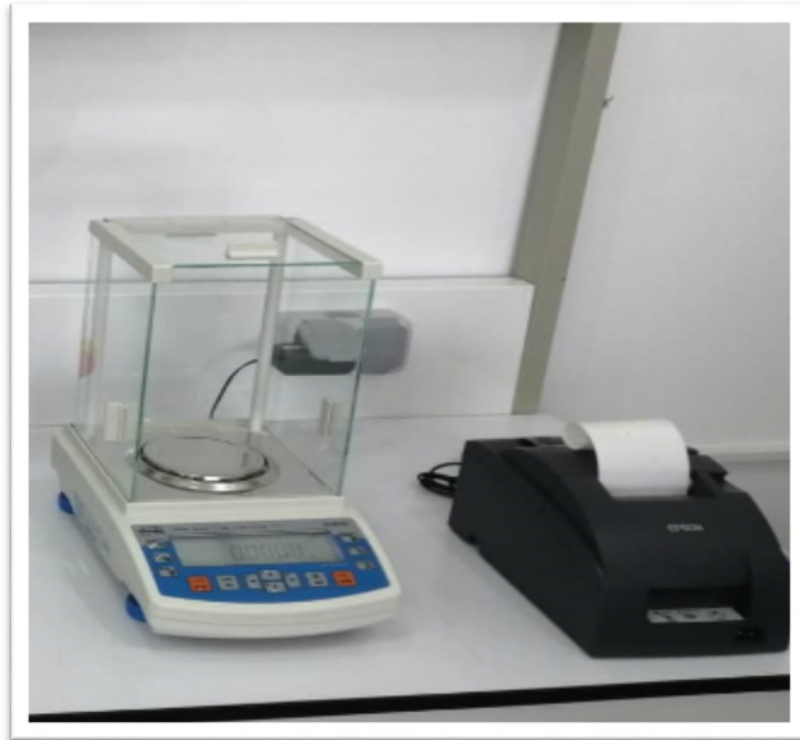


Figure 20. Balance analytique de type AS.220.R2

B. Test analytique

- **Identification et dosage de la substance active**

Réaction chimique

Principe

La pharmacopée indique plusieurs réactions chimiques permettant d'identifier la substance active afin de s'assurer que le composé correspond bien à la structure du médicament.

Mode opératoire

➤ **Préparation du résidu**

Pour préparer le résidu à analyser, nous avons procédé comme suit :

- ★ Broyer une quantité de 10 comprimés ;

- ★ Peser 555,555 mg de poudre contenant un équivalent à 0,5 g de paracétamol) ;
- ★ Introduire la poudre pesée dans un bécher contenant 20 mL d'acétone
- ★ Filtrer la solution sur un papier filtre ;
- ★ Laisser évaporer le filtrat, puis sécher à l'étuve à 105 °C pendant 5 à 10 min.

➤ Analyse du résidu

Le résidu obtenu a été ensuite subi à une réaction de coloration comme suit :

- ★ Mélanger 0,1 g du résidu avec 1 mL de HCl et chauffer à ébullition pendant 3 minutes ;
- ★ Après 3 min, ajouter au mélange 10 mL d'eau puis laisser refroidir ;
- ★ Ensuite, ajouter 0,05 ml d'une solution de dichromate de potassium ($K_2Cr_2O_7$) à 0,0167 M.

Dosage du PA

Pour s'assurer de la présence du paracétamol en concentration conforme aux normes du médicament, un test de dosage a été effectué sur nos échantillons comme suit :

Mode opératoire

- Peser et broyer 20 comprimés,
- Prendre une quantité de poudre de 166,666 mg (équivalent à 0,15 g du paracétamol) dans une fiole jaugée de 200 ml,
- Ajouter 50 ml de NaOH (0,1 M) et 100 ml d'eau purifiée,
- Agiter environ 15 min et compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée,
- Mélanger, filtrer sur un papier filtre et prélever 10 ml du filtrat et diluer à 100 ml avec de l'eau,
- Prendre 10 ml de cette dernière, ajouter 10 ml de NaOH (0,1M) et diluer à 100 ml avec de l'eau,
- Mesurer l'absorbance de cette solution à 257 nm.

La quantité du paracétamol dosée a été déterminée à l'aide de la formule (3) ci-dessous :

$$d(\%) = \frac{A_{\text{essai}} \times 10 \times \text{Dil}_{\text{essai}} \times M_m \times 100}{715 \times PE_{\text{essai}} \times 1000} \quad (3)$$

Avec :

A_{essai} : Absorbance de la solution essai ;

Dil_{essai} : Dilution de la solution essai, en mL ;

M_m : Masse moyenne du produit fini, en mg ;

PE_{essai} : Prise d'essai en mg.

- **Substances apparentées**

Pour l'essai des substances apparentées, nous avons utilisé la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

Cette technique à usage large présente plusieurs avantages (**Mendham J. et al ., 2006**) :

- Haute résolution ;
- Séparation rapide ;
- Mesures quantitatives précises ;
- Analyses répétitives et reproductibles avec la même colonne ;
- Automatisation des protocoles d'analyse et du traitement des données.

Principe de fonctionnement d'une HPLC

L'HPLC permet de séparer, d'identifier et de quantifier un ou plusieurs composés dissous dans un solvant à des concentrations aussi faibles que l'état de traces (quelques ppm). Le mélange est introduit dans un solvant (phase mobile). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire maintenue en place dans un tube appelé colonne chromatographique. Le mélange à analyser est injecté dans le système chromatographique puis transporté grâce à une pompe à haute pression. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire, en sortie de colonne grâce à un détecteur approprié. Les différents solutés sont caractérisés par un pic (<https://www.etudier.com/dissertations/Hplc-Principe-Et-Bases/370746.html>).

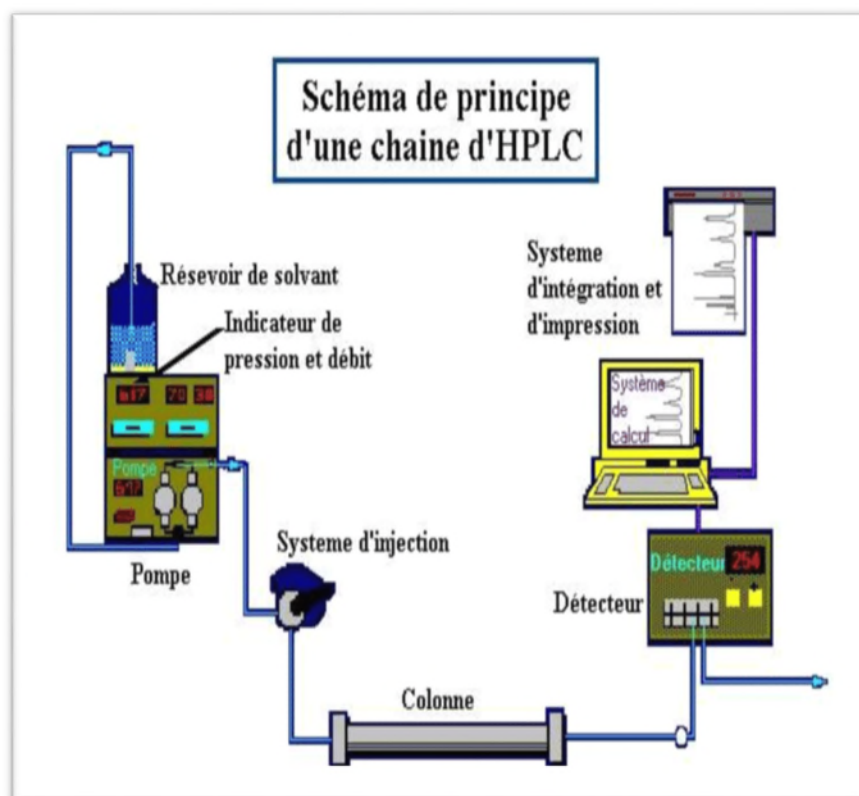


Figure 21. Principe de fonctionnement de l'HPLC.

Conditions chromatographiques :

Les conditions chromatographiques de notre travail sont réunies dans le tableau 5.

Tableau 5. Conditions chromatographiques

Colonne	Phase mobile
Dimension : l = 0,25 m, Φ = 4,6 mm	Débit : 1,5 mL/min
Phase stationnaire : gel de silice octylsilyl	Injection : 20 μ L
Température : 35 °C	Détection : spectrophotomètre UV-visible à 245 nm

Préparation des solutions

Solution 1 (à examiner)

Dans une fiole de 10 mL, dissoudre une quantité de poudre de comprimés contenant l'équivalent de 0,200 g de paracétamol (soit 222,22 mg) dans 8 mL de phase mobile, en

utilisant un bain à ultrason, puis compléter à 10 ml avec la phase mobile, bien agiter et filtrer sur un filtre seringue de 0,45 μm .

Solution 2

Diluer 1 mL de la solution 1 dans 20 mL de phase mobile puis diluer encore 1 mL de la solution obtenue dans 20 mL de la phase mobile.

Solution 3 (conformité de système)

Préparer une solution aqueuse contenant 20 mg de 4-aminophénol dans une fiole de 100 mL, appelée solution A.

Préparer une solution aqueuse contenant 2 mg de paracétamol dans une fiole de 100 mL, appelée solution B).

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

Solution 4 (témoin)

Dissoudre 20 mg de 4'-chloroacétanilide dans 100 mL du méthanol. Diluer 1 mL de cette solution dans 100 mL de la phase mobile. Diluer encore 1 mL de la solution obtenue dans 10 mL avec la phase mobile.

Phase mobile

250 Volumes de méthanol contenant 1,15 g de la solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40 % avec 375 volumes de solution de phosphate disodique ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2 \text{H}_2\text{O}$) à 17,905 g/L (0,05M) et 375 volumes de solution de Phosphate sodique (0,05 M).

- **Test de dissolution**

Principe

- L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destinée à déterminer la plus au moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution en milieu déterminé ;

- Le passage en solution est apprécié par la présence du PA dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à des intervalles de temps différents (5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min).

Intérêt

L'étude de la dissolution d'une substance active dans un ou plusieurs milieux donnés permet de :

- Déceler les problèmes que pourra poser une molécule nouvelle pour son utilisation future ;
- Comparer les différents lots de matière première fournis ;
- Demander une modification chimique ou physique du PA soit :
 - ★ Pour augmenter la vitesse de dissolution ;
 - ★ Pour retarder la vitesse de dissolution.
- Optimiser et prévoir la meilleure formulation ;
- S'assurer que la libération du PA est complète à partir de la forme galénique ;
- Etablir des profils de dissolution ;
- Expliquer le comportement biopharmaceutique d'une forme pharmaceutique ;
- Valider le choix de la formulation adéquate (Fatmi S., 2018).

Appareillage

Les tests de dissolution ont été effectués à l'aide d'un dissolutest à palettes tournantes de type PTWS 820 D (Figure 22).

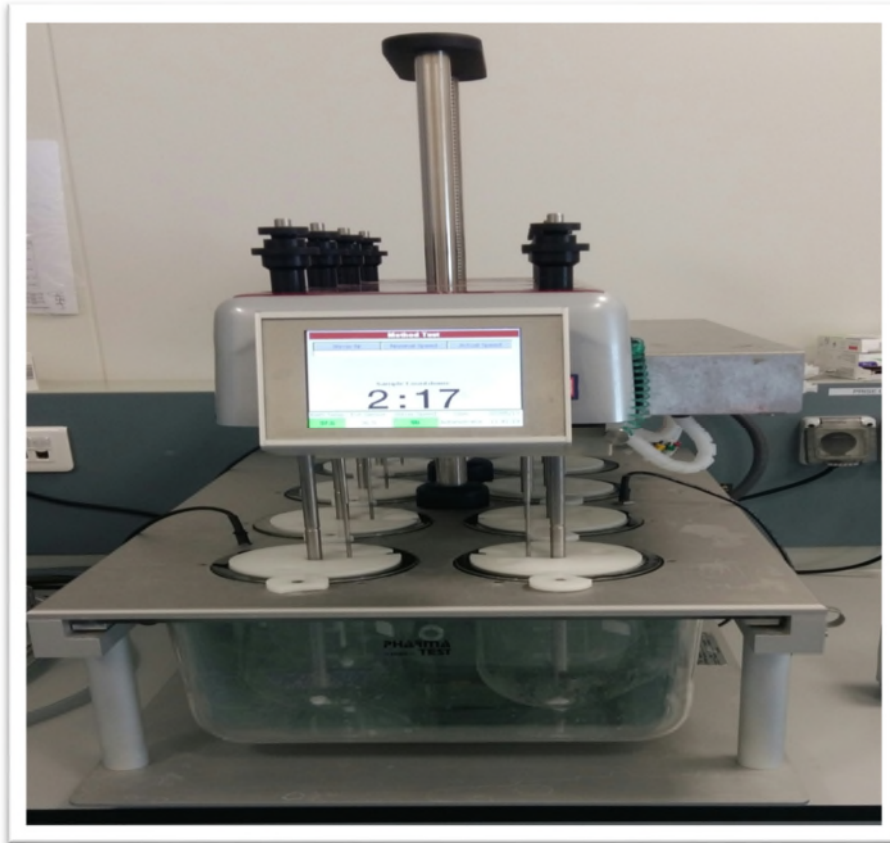


Figure 22. Dissolutest à palettes tournantes

Cet appareil est composé d'un :

- Récipient cylindrique qui peut être couvert, en verre ou autre matériau transparent inerte ;
- Moteur ;
- Agitateur constitué d'une pale et d'une tige en métal ;
- Bain d'eau muni d'un thermostat.

Conditions opératoires

Milieu de dissolution : solution tampon phosphate pH 5,8

Volume de vase : 900 ml ;

Température : $37 \pm 0,5$ °C ;

Temps d'agitation : 45 min ;

Vitesse de rotation : 50 tr/min ;

Le dosage du principe actif dissous a été effectué par l'UV à une longueur d'onde de 257 nm.

➤ Préparation du milieu de dissolution (solution phosphate tampon pH 5,8)

Cette solution a été préparée en faisant dissoudre un mélange de 1,19 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (hydrogénophosphate de disodium dihydraté) et 8,25 g de KH_2PO_4 (Dihydrogénophosphate de potassium) dans 1000 mL d'eau distillée. Ensuite, on a ajusté le pH du milieu en introduisant une solution acide ou basique.

Mode opératoire

Nous avons d'abord rempli les 6 bols de dissolution par 900 mL de la solution phosphate tampon. Ensuite, on a mis en marche le dissolvest en fixant la température du bain à 37 °C et la vitesse d'agitation à 50 tr/min. Une fois la température atteinte $37 \pm 0,5$ °C, un comprimé de paracétamol de 1000 mg a été introduit dans chaque bol.

Au cours de la dissolution, des prélèvements de 10 mL du milieu de dissolution sont effectués à des intervalles de temps déterminés et ce durant 45 min. Les échantillons prélevés sont d'abord filtrés à l'aide d'une seringue de 0,45 µm afin d'éliminer les particules en suspension. Ensuite, un volume de 1 mL de chaque échantillon est dilué jusqu'à 100 mL par la solution de NaOH (0,1 M).

Après dilution, la quantité de paracétamol libéré a été dosée à l'aide d'un UV-Visible à 257 nm.

La quantité de paracétamol dissoute a été déterminée à l'aide de l'équation (4) suivante :

$$Q (\%) = \frac{A_{\text{essai}} \cdot 900 \cdot 100}{715} \quad (4)$$

Où A : Absorbance d'essai ;

Q : taux de dissolution.

Le travail expérimental de ce mémoire de master a été effectué au niveau de l'entreprise SAIDAL « El Harrach ». Le but visé était comment fabriquer un médicament comprimé à base de paracétamol (PARALGAN® 1000 mg) qui répond aux normes de pharmacopée Européenne et britannique 2017. Le contrôle de la qualité du PARALGAN® 1000 mg a été effectué à l'aide de plusieurs techniques d'analyse physicochimiques et pharmacotechniques qui sont disponibles à l'entreprise SAIDAL.

3.1. Contrôle de qualité du paracétamol

Des tests de contrôle de qualité de la matière première (paracétamol) sont nécessaires afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes en vigueur.

3.1.1. Caractères

On s'intéresse ici à l'aspect physique et à la solubilité du paracétamol

3.1.1.1. Aspect

Concernant l'aspect physique du paracétamol, les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6 suivant.

Tableau 6 .Aspect du paracétamol

Test	Observation	Norme	Résultat
Aspect	Poudre cristalline, blanche	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme

Nous lisons bien dans ce tableau que le paracétamol que nous avons utilisé se présente sous forme d'une poudre blanche cristallisée.

Ce résultat est conforme à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

3.1.1.2. Solubilité

La solubilité de paracétamol a été étudiée dans trois types de solvants, et les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 7 suivant.

Tableau 7. Solubilité du paracétamol

Solvant	Eau	Alcool	Chlorure de méthylène
Termes descriptifs	Assez soluble	Facilement soluble	Très peu soluble

L'analyse du tableau 7 montre que la solubilité de paracétamol diffère d'un solvant à un autre suite à l'affinité entre les groupements fonctionnels de ce dernier et de soluté (paracétamol). Comme le paracétamol est un composé riche en groupements hydrophiles, il se dissout dans les trois solvants selon l'ordre de leurs polarité (eau : très polaire, éthanol : polaire, chlorure de méthylène : peu polaire).

Les résultats de la solubilité s'accordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (2017).

3.1.2. Identification

3.1.2.1. Point de fusion

Le point de fusion de paracétamol mesuré est de 169 °C. Ce résultat est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne (168 – 172) °C.

3.1.2.2. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'IR

La structure de la molécule de paracétamol a été caractérisée par la spectroscopie IR. Le spectre IR de paracétamol enregistré dans la plage des nombres d'ondes allons de 4000 à 500 cm^{-1} est représenté dans la figure 23 ci- dessous.

L'analyse de la figure 24 révèle que le spectre IR de paracétamol présente plusieurs pics caractéristiques de groupements fonctionnels de la molécule de paracétamol.

L'identification des pics caractéristiques de paracétamol a été effectuée en se basant sur la littérature (**Bashpa P. et al., 2014 ; Trivedi M. K. et al., 2015**). Les résultats ainsi obtenus sont résumés dans le tableau 8 suivant.

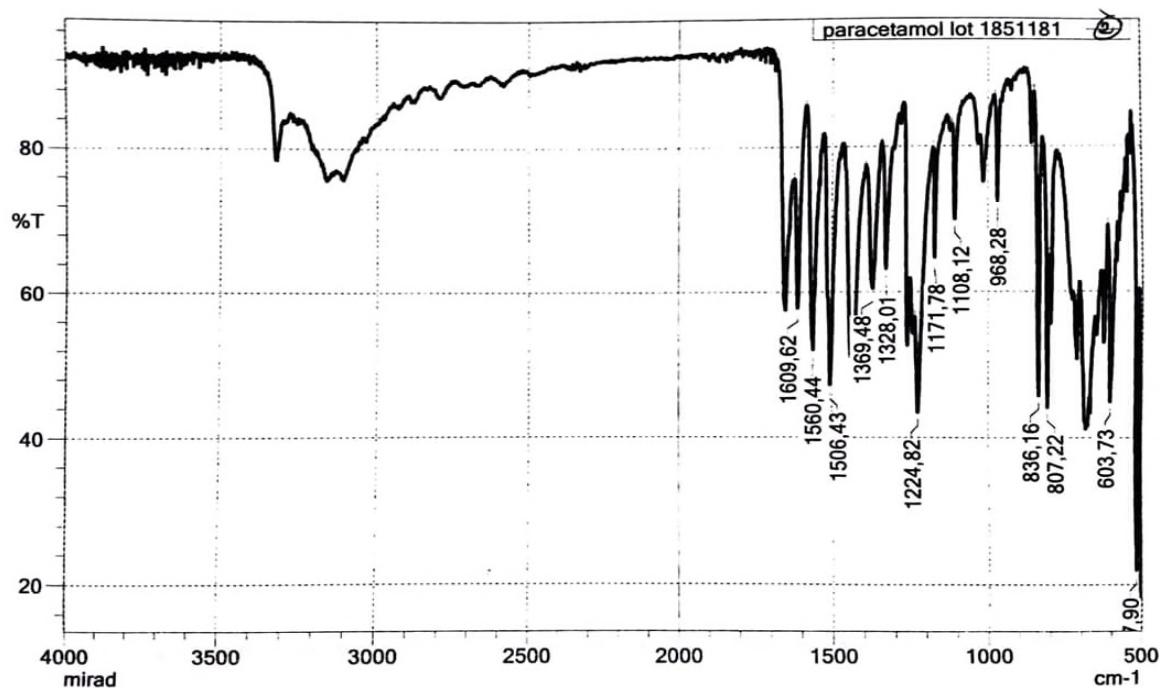


Figure 23. Spectre infrarouge du paracétamol

Tableau 8. Les bandes d'absorption IR caractéristiques de paracétamol

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison et type de vibration
3330	Vibration d'élongation de O – H
3152 – 3035	Vibration d'élongation de CH ₃
1653,02	Vibration d'élongation de C=O
1609,62	Vibration d'élongation de C=C
1560,44	Vibration de déformation de N – H amide
1506,43	Vibration de déformation asymétrique de C – H
1436,03	Vibration d'élongation de C – C
1369,48 – 1328,01	Vibration de déformation symétrique de C - H
1280 – 1224,82	Vibration d'élongation de C – N aryle
1171,78	Vibration d'élongation de C – O
968,28	Vibration d'élongation de C – N amide
836,76	Cycle aromatique para-disubstitué
603,71	Déformation hors du plan du cycle phénylique

Cela confirme que le principe actif analysé a une structure intacte et peut ainsi exercer son action une fois transporté dans l'organisme.

3.2.2. Perte à la dessiccation

Les résultats de perte à la dessiccation sont regroupés dans le tableau 9 suivant.

Tableau 9 .Résultat de perte à la dessiccation

Test	Perte à la dessiccation
Norme	Au maximum 0,5 %
Données et Formule de calcul	Prise d'essai (Pe) = 1,0083 mg
	Masse après séchage (mf) = 1,0067
	Equation (1)
	$Perte \ à \ la \ dessiccation = \frac{1,0083 - 1,0067}{1,0083} \times 100 = 0,16 \%$
Résultat	Conforme

La lecture des résultats du tableau 9 nous a révélée que la valeur de la perte à la dessiccation trouvée, qui est de 0,16 %, est bien inférieure à celle recommandée par la pharmacopée européenne (0,5 %).

En conclusion, les résultats obtenus montrent que le paracétamol est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne, et par conséquent il peut être utilisé dans la fabrication du produit fini (PARALGAN® 1000 mg).

3.2. Contrôle de qualité du produit semi-fini

Après avoir confirmé la conformité de la matière première (paracétamol) aux normes exigées, on passe maintenant au contrôle de qualité du produit semi-fini (comprimés de PARALGAN). Pour se faire, différentes méthodes ont été employées.

3.2.1. Temps de désagrégation

Le temps de désagrégation a été mesuré pour six (6) comprimés de PARALGAN, et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 7 suivant.

Le résultat de test de désagrégation effectué sur 6 comprimés est figuré dans le tableau 10.

Tableau 10. IPC de désagrégation

Test	Temps de désagrégation
Norme	Au maximum 15 min
Temps de désintégration maximal des 6 comprimés	13 min
Résultat	Conforme

L'analyse des résultats du tableau 10 montre que le temps de désagrégation des 6 comprimés testés est inférieur au temps indiqué par la pharmacopée européenne qui est de 15 min. Ceci confirme la conformité de nos résultats. Par conséquent, le test de dissolution sera entrepris dans ce cas car le délitement est assez long pour pouvoir évaluer la libération du principe actif au cours du temps.

3.2.2. La friabilité

Le test de friabilité a été effectué sur 10 comprimés de PARALGAN prélevés au hasard, et les résultats obtenus sont montrés dans le tableau 11 suivant :

Tableau 11. IPC de friabilité.

Poids initial des 10 comprimés (P_i)	10,9235 g
Poids final des 10 comprimés (P_f)	10,8686 g
Calcul de Friabilité (%) : application de l'équation (2)	
$Friabilité = \frac{(10,9235 - 10,8686)}{10,9235} \times 100 = 0,5 \%$	
Norme	$\leq 1 \%$

Les résultats de friabilité montrés dans le tableau 11 montrent que la friabilité de nos échantillons prélevés au hasard (0,5 %) est inférieure à la valeur recommandée par la pharmacopée européenne (1 %).

Les comprimés du lot sont donc bien conformes et peuvent par conséquent supporter toutes les manipulations tout en restant intacts jusqu'au moment d'utilisation.

3.2.3. La dureté (ou résistance à la rupture)

La mesure est effectuée sur 10 comprimés placés individuellement à tour de rôle entre les deux mâchoires d'un duromètre, et la force exercée est notée en kilogramme poids. Les résultats de l'expérience sont regroupés dans le tableau 12 suivant.

Tableau 12. Valeurs de la dureté des comprimés de PRALGAN

PARALGAN® 1000 mg	
Comprimé n°	Dureté (KP)
1	15,97
2	15,83
3	13,57
4	14,59
5	15,05
6	17,17
7	13,23
8	14,38
9	14,35
10	11,88
Moyenne	14,602
Norme	[10 à 18] KP

D'après les résultats montrés dans le tableau, la valeur moyenne de la dureté des 10 comprimés est située dans l'intervalle recommandé par la pharmacopée européenne. Donc nos résultats sont bien conformes aux normes.

3.2.4. Epaisseur

La mesure de l'épaisseur a été effectuée pour 10 comprimés de PARALGAN, et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 13 suivant.

Tableau 13. Valeurs de l'épaisseur des comprimés de PARALGAN

PARALGAN® 1000 mg			
Comprimé n°	Epaisseur (mm)	Norme	Résultat
1	7,13	6,9-7,2 mm	Conforme
2	7,11		
3	7,13		
4	7,17		
5	7,08		
6	7,14		
7	7,13		
8	7,13		
9	7,13		
10	7,14		

Les résultats du tableau 10 montrent que l'épaisseur des 10 comprimés prélevés au hasard est comprise entre 6,9 et 7,2 mm. Ce ci indique que nos résultats sont conformes avec les valeurs exigées par la pharmacopée européenne.

3.2.5. Masse moyenne/Uniformité de masse

L'uniformité de masse de nos comprimés a été vérifiée en mesurant les masses de 20 comprimés de PARALGAN à l'aide d'une balance analytique. Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux 14 et 15 suivants.

Tableau 14. Masses en mg des 20 comprimés testés.

Comprimé n°	Masse (mg)	Comprimé n°	Masse (mg)
1	1090,3	11	1099,6
2	1086,3	12	1073,0
3	1100,9	13	1104,3
4	1097,0	14	1076,6
5	1096,3	15	1080,9
6	1105,5	16	1088,7
7	1090,3	17	1094,0
8	1078,4	18	1080,8
9	1085,5	19	1069,3
10	1086,6	20	1069,3

Tableau 15. Résultats des valeurs de masse moyenne et uniformité de la masse.

Test	Critères d'acceptation	Résultats
Masse moyenne (MM) (mg)	$1055,56 \leq MM \leq 1066,66$	MM = 1087,84
Uniformité de masse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas plus de 2 comprimés en dehors de 5 %. ▪ Aucun comprimé en dehors de 10 %. 	$MM - 5 \% = 1033,448 \text{ mg}$ } 0 $MM + 5 \% = 1142,232 \text{ mg}$ } comprimé $MM - 10 \% = 979,056 \text{ mg}$ } 0 $MM + 10 \% = 1196,624 \text{ mg}$ } comprimé

On observe, d'après le tableau 14, que la valeur de la masse moyenne des 20 comprimés testés (1087,84 mg) se situe dans l'intervalle des masses recommandé par la pharmacopée européenne [1055,56 – 1066,66] mg.

Pour l'uniformité de masse, aucun comprimé n'est en dehors des deux intervalles suivant : [1033,48 – 1142,232] mg, [979,056 – 1196,624] mg. On constat donc que les résultats obtenus sont conformes.

3.2.6. Test d'étanchéité

Le résultat de la vérification de l'étanchéité du conditionnement primaire (blister) en utilisant la solution bleu de méthyle a révélé qu'aucune pénétration de cette solution n'est observée. Autrement dit, les comprimés conditionnés dans le blister restent blancs ; donc l'étanchéité est conforme.

3.3. Contrôle de qualité du produit fini

3.3.1. Contrôle du packaging

Pour l'emballage externe (packaging), on a bien vérifié la présence d'une notice, d'une vignette ainsi que le nombre de blister nécessaire. Donc, le packaging de notre PARALGAN conforme au BAT.

3.3.2. Identification du paracétamol dans le PARALGAN

L'identité de la substance active a été confirmée en utilisant d'abord une réaction de nature chimique appelée réaction de coloration ou de précipitation, ensuite par enregistrement de son spectre infrarouge.

3.3.2.1. Réaction chimique

Ce test s'applique aux substances incolores telles que le paracétamol. La Figure 25A illustre la solution de paracétamol dans l'acétone (résidu) avant le test de coloration. Il est clair que cette solution est incolore. Après réaction de coloration, on a remarqué une coloration violette de notre échantillon (Figure 25B). Par conséquent, le comprimé PARALGAN ^{1000 mg} qu'on a fabriqué est conforme aux normes de la pharmacopée britannique.

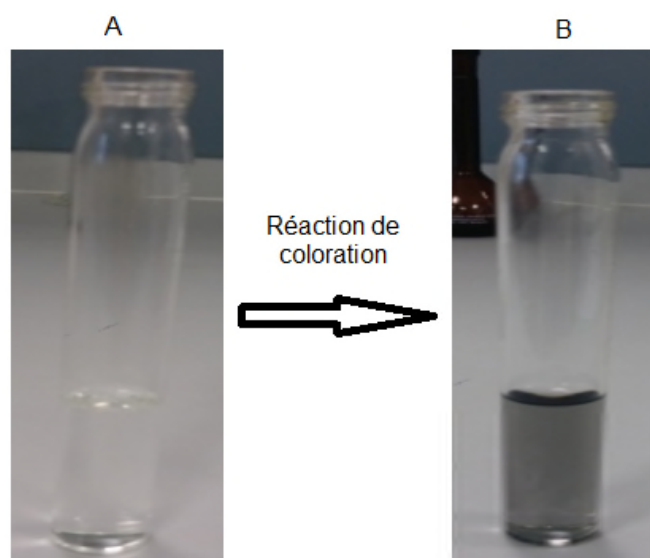


Figure 24. Identification du paracétamol par réaction de coloration: Résidu avant réaction coloration (A), Résidu après réaction de coloration(B)

3.3.2.2. Spectrophotométrie infrarouge (IR)

Les Figures 26 et 27 suivantes montrent les spectres IR de SCR et celui de PARALGAN[®] 1000 mg enregistrés dans la gamme 4000-500cm⁻¹.

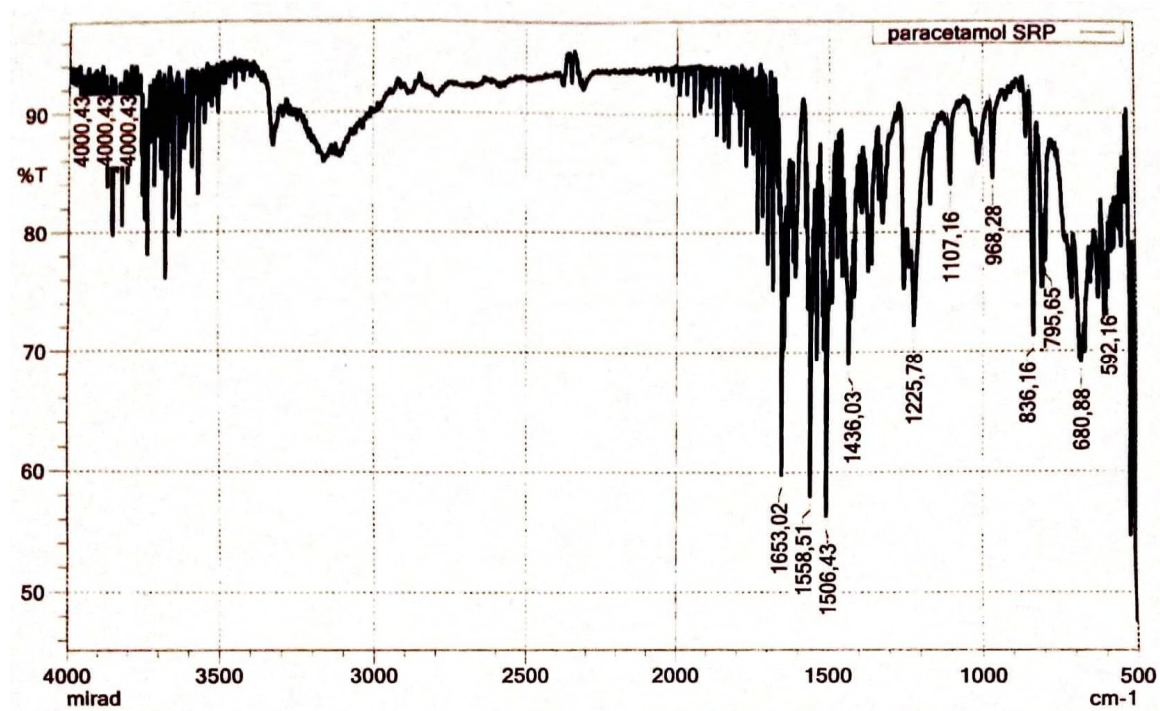


Figure 25. Spectre infrarouge de la substance de référence SCR

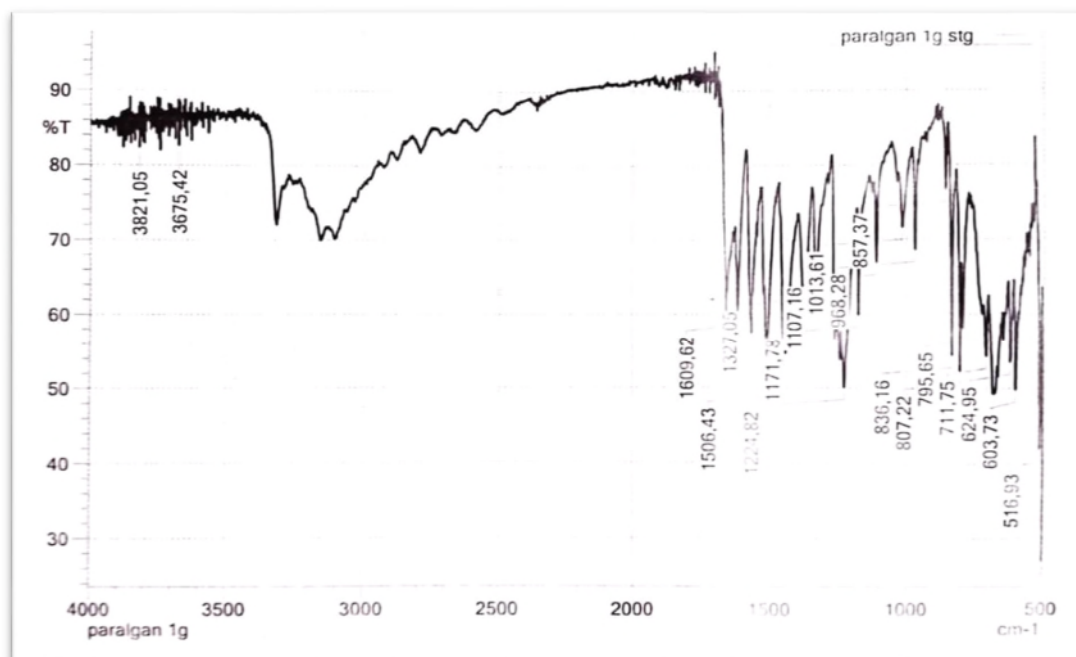


Figure 26. Spectre IR de PARALGAN® 1000 mg

En comparant ce spectre avec celui du paracétamol seul (spectre de référence), on voit bien que les bandes d'absorption caractéristiques du paracétamol sont présentes dans le spectre IR du PARALGAN® 1000 mg. En plus, les positions et les intensités relatives de ces bandes d'absorption sont les mêmes que celles du paracétamol pur. Ceci indique que la structure moléculaire du paracétamol reste intacte dans le comprimé PARALGAN® 1000 mg.

3.3.3. Substances apparentées

Cette partie concerne le contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique. Selon pharmacopée, les impuretés à contrôler englobe les intermédiaires et sous-produits de synthèse, les substances co-extraites dans les produits d'origine naturelle ainsi que les produits de dégradation.

Dans notre cas, la chromatographie en phase liquide a été utilisée pour contrôler les impuretés présentes dans le PARALGAN® 1000 mg, et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 16 ci-dessous.

Tableau 16. Résultats des substances apparentées

Impuretés	Norme	Formule de calcul	Résultats
4-aminophénol	≤ 0,1%	$\text{impureté} = \frac{A(S1) \times Pe(S3)}{A(S3) \times Pe(S1)}$	$\text{impureté} = \frac{A(S1) \times Pe(S3)}{A(S3) \times Pe(S1)} = \frac{504 \times 20,1}{368048 \times 199,98} = 0,0137\%$
4-chloroacétanilide	10 ppm		Absence de son pic dans le chromatogramme de la solution 1

Prise d'essai (S1) = 199,98 mg

Prise d'essai (S3) = 20,1 mg

1111,1 mg de PARALGAN	→	1000 mg de paracétamol
222,2 mg	→	X
X = 199,98 mg		

Les résultats obtenus sont donc conforme aux normes exigées par la pharmacopée britannique.

3.3.5. Dosage du PA

Ce test a été effectué pour vérifier que le paracétamol est présent dans le comprimé PRALGAN^{1000 mg} en quantité conforme aux normes. L'expérience a été conduite sur 20 comprimés pris au hasard. Le dosage a été effectué par spectrophotométrie UV-Visible à 257 nm, et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 17 suivant :

Tableau 17. Résultats de dosage du PA par UV-Visible

Test	Norme (%)	Absorbance de l'essai	Formule de calcul	Quantité du paracétamol (%)	Résultat
Dosage par spectrophotométrie UV	95 - 105	0,5466	Equation (5)	99,67	Conforme
		0,5475			
		0,5483			
		Moyenne = 0,5474			

La lecture du tableau 17 nous a révélé que 99,67 % de la masse du comprimé PARALGAN^{1000 mg} est de paracétamol. Ce résultat est bien conforme à la pharmacopée britannique qui exige une quantité comprise entre 95 et 105 %.

3.3.4. Test de dissolution

Les résultats du test de dissolution in vitro du paracétamol à partir du comprimé de PARALGAN^{1000mg} sont regroupés dans le tableau 18 suivant. Nous vous rappelons que ce test a été effectué dans 900 mL de milieu de dissolution phosphate tampon à pH 5,8 chauffé à 37 °C et agité à 50 tr/min, et ce pendant 45 min. Le dosage de la quantité de paracétamol dissoute dans le milieu a été effectué à une longueur d'onde de 257 nm.

Tableau 18. Résultats du test de dissolution du paracétamol à partir du comprimé PARALGAN^{1000 mg}

Test	Norme	Formule de calcul	Temps (min)	Absorbance	Taux de dissolution Q (%)
Dissolution	Au minimum 75 % en 45 min	Equation (2)	5	0,1027	12,93
			10	0,2636	33,18
			15	0,4472	56,29
			20	0,5508	69,33
			30	0,6980	87,86
			45	0,7321	92,15

La Figure 33 ci-dessous montre le profil de dissolution de paracétamol à partir de comprimé PARALGAN^{1000 mg}.

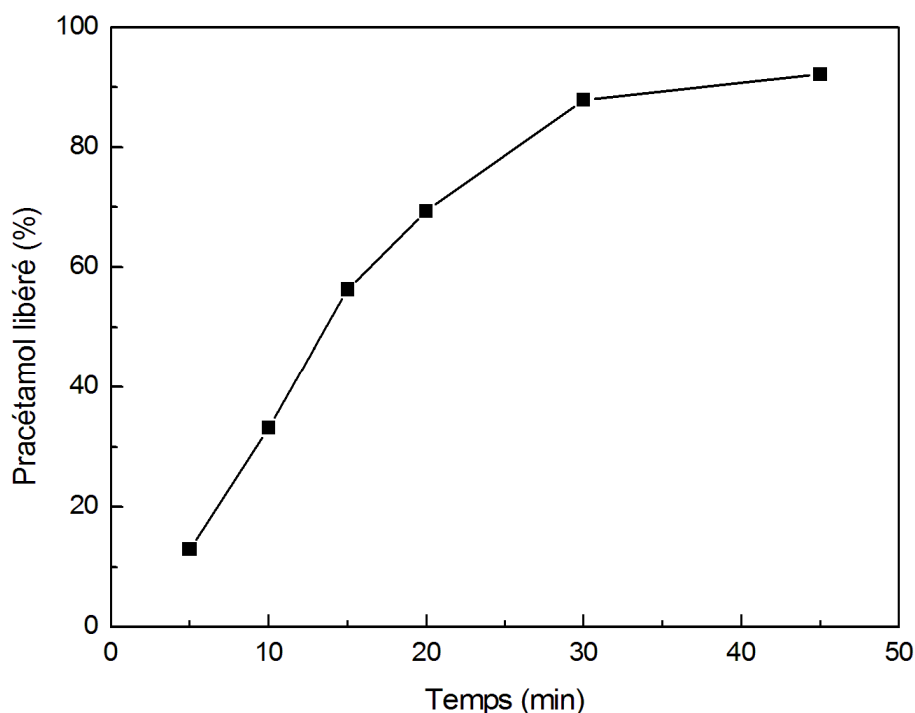


Figure 27. Profil de la cinétique de libération de paracétamol à partir de comprimé PARALGAN^{1000 mg} obtenu à pH 5,8

L'analyse de la Figure 33 montre une première phase de libération rapide du paracétamol entre 5 et 15 min de dissolution où on passe d'un taux de libération de 13 % vers un taux de libération de 56 %, suivie d'une phase de libération moins rapide à partir de 15 min jusqu'à 45 min. Ceci est dû au gradient de concentration entre l'intérieur du comprimé et le milieu de dissolution. Au début de dissolution, le gradient de concentration est important, ce qui provoque une vitesse de dissolution rapide. Par contre, après 15 min plus de la moitié du paracétamol initial est libéré dans le milieu. Le gradient de concentration devient ainsi faible, et la vitesse de libération affaiblie.

Selon la pharmacopée européenne, au bout de 45 min on doit enregistrer un taux de libération supérieur ou égale à 75 %. Dans notre cas, le taux de libération enregistré est de 92,15 %. Par conséquent, le résultat est satisfaisant.

Conclusion

Enfin, on peut dire que les résultats de contrôle du produit semi fini et fini ainsi obtenus sont conformes aux normes exigées par les pharmacopées européenne et britannique. Par conséquent, le médicament testé (PARALGAN[®] 1000 mg) peut être mis sur le marché.

Conclusion générale

Ce présent travail de Master, effectué à SAIDAL Elharrach, nous donne une idée assez claire sur la qualité du comprimé PARALGAN^{1000 mg}. En se référant aux pharmacopées européenne et britannique 2017, les essais ont montré que les comprimés de PARALGAN^{1000 mg} sont de qualité satisfaisante.

Les essais, physicochimiques et pharmacotechniques, de contrôle de la qualité des comprimés de PARALGAN^{1000 mg} nous ont permis d'évaluer la qualité de ces comprimés. Le contrôle de la qualité des comprimés de PARALGAN^{1000 mg} a été effectué durant toute la chaîne de production. On a d'abord contrôlé la matière première (principe actif), ensuite le produit semi-fini, et enfin le produit fini.

Perspectives

En raison de l'utilisation de méthodes d'analyse non appropriées, le contrôle de la qualité pourrait conduire à de fausses sécurités ou à des rejets irrationnels de médicaments. Il serait donc intéressant de faire des études de stabilité et de bioéquivalences des médicaments. La stabilité est le garant de la sécurité ; la bioéquivalence est le garant de l'efficacité d'un médicament.

BIBLIOGRAPHIE

Références bibliographiques

- Dangoumau J., 2006. Pharmacologie générale, université Victor Segalen - bordeaux 2, ISBN n° 2-909176-24-X
- Boutamina N. E., 2014. Les fondateurs de la pharmacologie, Paris [France] p 26-27.
- Belel F. Z., Boularas I., 2017. Processus de fabrication et contrôle de qualité du PALANDIX *Extra (500 mg paracétamol), Mémoire de master, Université des frères Mentouri Constantine 1 (Algérie).
- Ricard L., 2014. La politique du médicament générique en France : un environnement en pleine évolution, Thèse, Université Henri Poincaré-Nancy (France).
- Lechat Ph., 2006. Pharmacologie-Service de pharmacologie clinique p 18.
- Le Hir A., Choumeil J.-C., Brossard D., 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} édition, Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux (France).
- Le Marec C., 2005. Histoire du paracétamol, Le praticien en anesthésie réanimation 9, 321-328.
- Jouet L., 2014. Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français, Thèse de doctorat, Université Angers.
- Prescott L. F., 2000. Paracetamol : past, present, and future, American Journal of Therapeutics 7, 143-147.
- Driad Y., 2009. Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy.
- Lechat P., Lagier G., Boiteau J., 1978. Le paracétamol, Thérapie 33, 551-585.
- Schneider F., Hasselmann M., Kummerlen C., 1989. Le paracétamol : produit analgésique, antipyrétique sans action anti-inflammatoire, La revue du praticien-Médecine générale 54, 9-13.
- Brodie B. B., Axelrod J., 1948. The fate of acetanilide in man, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 94, 29-38.
- Bourdin. M., 2016. Intoxication et dépendance à la Lamaline ®, thèse de doctorat, Université de Poitiers.
- Aranoff D. M., Oates J. A., Bataud O., 2006. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H₂ synthases, Clinical Pharmacology & Therapeutics 79, 9-19.

- Rivet. A., 1995. Voies d'administration et formes galéniques : Enquête sur la perceptivité des patients, Thèse, Université de Limoges (France).
- Tita. K., 2012. Les nouvelles formes galéniques des médicaments, Thèse, Université de Laurine (France).
- Azouz. L., 2011. Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations, Magister, Université Abderrahmane Mira (Algérie).
- Mathieu. C., 2012. Le CO₂ supercritique : un fluide prometteur dans la formulation pharmaceutique, Thèse, Université Henri Poincaré- Nancy (France).
- Soltani. E., 2011. Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique, Magister, Université Ferhat Abbas de Sétif (Algérie).
- Pharmacopée européenne édition 8.0.
- Pharmacopée européenne édition 8.5.
- Pharmacopée européenne édition 9.0.
- Le Hir A., Choumeil J.-C., Brossard D., 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} édition, Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux (France).
- Jean-François S., 2004. Synthèse et évaluation in vivo de microparticules d'hydrogel, Thèse, Université du Québec à Montréal (Canada).
- Kwon G.S., 2005. Polymeric drug delivery systems, Taylor & Francis, Mason, Wisconsin, USA.
- Grenouilleau V., 2014. Modification galénique des formes orales sèches : amélioration des pratiques en gériatrie, Thèse, Université de Bordeaux 2 (France).
- Toullisse C., 2015. Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voie orale ou buccale : réglementation et importance de la palatabilité, Thèse, Université de Limoges (France).
- Michel T.M., Knorr B., Vadas E.B., 2002. Safety of chewable tablets for children, Journal of Asthma 39, 391-403.
- Cournarie F., Lechaptois E., Ghanassi Z., 2002. Les émulsions multiples, nouveau vecteurs de principes actifs pour la voie orale ?, STP Pharma Pratiques 12, 184-195.
- Hillery A.M., Lloyd A.W., Swarbrick J., 2005. Drug delivery and targeting for pharmaceuticals and pharmaceutical scientists, Taylor & Francis.

Bajepai A.K., Shukla S.K., Bhanu S., Kankane S., 2008. Resposive polymers in controlled drug delivery, Progress in Poplymer Science 33, 1088-1118.

Mendham J.,Denney.,Barnes.,Thomas.,2006. Analyse chimique quantitative de vogel, 6^{ème} édition, Paris.

Pharmacopée européenne ; 6^{ème} édition.

Aiche J.-M.,Cardot J.-M., Hoffart V.,2011. Médicament et autres produits de santé (cours+QCM), Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux (France).p29.

Le Hir A., Choumeil J.-C., Brossard D., 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} édition, Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux (France).

Vandamme Theirry F.,Rival Y.,Pabst J.-Y.,Heirtz C.,2010. Initiation à la connaissance du médicament, Paris.

Franck K. J., 2008. Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycyline, Thèse de doctorat, Université Mohammed V, Maroc.

Andriollo O., Machuron L., Videau J.Y., Abelli C., Piot S., Muller D., 1997. Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource. STP Pharma pratiques 7, 412-429.

FATMI S., 2018.Contrôle pharmacotechniques, dissolution et cinétique de dissolution

Webographie

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>

http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p03/wouessi_djewe_denis_p03.pdf

<http://lafabricationdunmedicament.eklablog.com/>

https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-mecanisme-du-paracetamol-mieux-compris_19093

<http://www.analgesique.wikibis.com/paracetamol.php>

<https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/biodisponibilite-et-bioequivalence/>

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie->

[clinique/pharmacocin%C3%A9tique/biodisponibilit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments](https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/biodisponibilit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments)

<https://www.etudier.com/dissertations/Hplc-Principe-Et-Bases/370746.html>

<http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/antalgiques/item/1142-paralgan%C2%AE-1000-mg>

<http://webphysique.fr/les-principes-actifs/>

ANNEXE

Annexe

Annexe 1

Carboxyméthyl Amidon sodique

- **Définition :**

Sel sodique d'un amidon réticulé partiellement O-carboxyméthylé.

- **Caractères :**

*Aspect : poudre fine, fluide, blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

*Solubilité : pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner donne avec de l'eau une suspension translucide.

Amidon de maïs

- **Définition**

L'amidon de maïs est retiré de caryopse de *Zea mays* I.

- **Caractères**

*Aspect : poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

*Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%.

Stéarate de magnésium

- **Définition**

Le stéarate de magnésium est un sel constitué de deux anions stéarate et d'un cation magnésium, de formule $C_{36}H_{70}MgO_4$.

- **Caractères**

***Aspect** : le stéarate de magnésium est une fine poudre blanche. Sa fonction principale est de fournir un lubrifiant pour gélules et comprimés.

***Solubilité** : insoluble dans l'eau.

Povidone k 30

- **Définition**

Est un excipient utilisé largement pour la préparation de formes pharmaceutiques solides. Il résulte de la polymérisation de la vinylpyrrolidone.

- **Caractères**

*Aspect : la PVP est une poudre hygroscopique blanche ou jaune pâle.

*Solubilité : soluble dans l'eau, l'acide acétique, l'acide formique, l'éthanol, le chloroforme, le dichlorométhane, le glycérol.

Annexe 2

Milieus de dissolution recommandés

PH	Milieu de dissolution
1,0	HCl
1,2	NaCl, HCl
1,5	NaCl, HCl
4,5	Tampon phosphate ou acétate
5,5 et 5,8	Tampon phosphate ou acétate
6,8	Tampon phosphate
7,2 et 7,5	Tampon phosphate

Annexe 3

SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS L'UVVISIBILE

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

a. DOMAINE SPECTRAL

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

- Visible: 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo)
- proche-UV : 400 nm - 200 nm
- UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

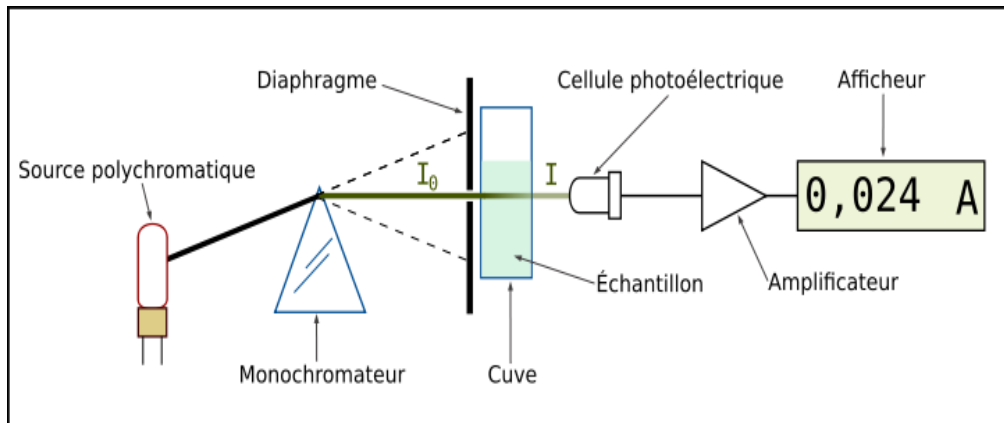
b. PRINCIPE

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 13000 à 50000 cm^{-1} soit 160 à 665 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules.

c. Appareillage et fonctionnement



Spectrophotomètre UV-visible



Principe de fonctionnement de l'appareil UV-Visible.

Annexe 4

Les autres impuretés que le paracétamol peut contenir sont :

- N- (2-hydroxyphényl) acétamide.
- N- (4-hydroxyphényl) propanamide.
- N- (3-chloro-4-hydroxyphényl) acétamide.
- 1- (4-hydroxyphényl) éthanone.
- Acétate de 4- (acétylamino) phényle.
- N-phénylacétamide.
- 1- (4-hydroxyphényl) éthanone- oxime.
- 1-(2-hydroxyphényl) éthanone.

Formule du calcul :

$$\frac{A(S1)}{A(S2)} \times \frac{pe \ dil(S2)}{pe \times dil(S1)} \times 100 = \frac{A(S1)}{A(S2)} \times \frac{200 \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{20} \times \frac{1}{20}}{200 \times \frac{1}{10}} \times 100 = \frac{A(S1)}{A(S2)} \times \frac{1}{4}$$

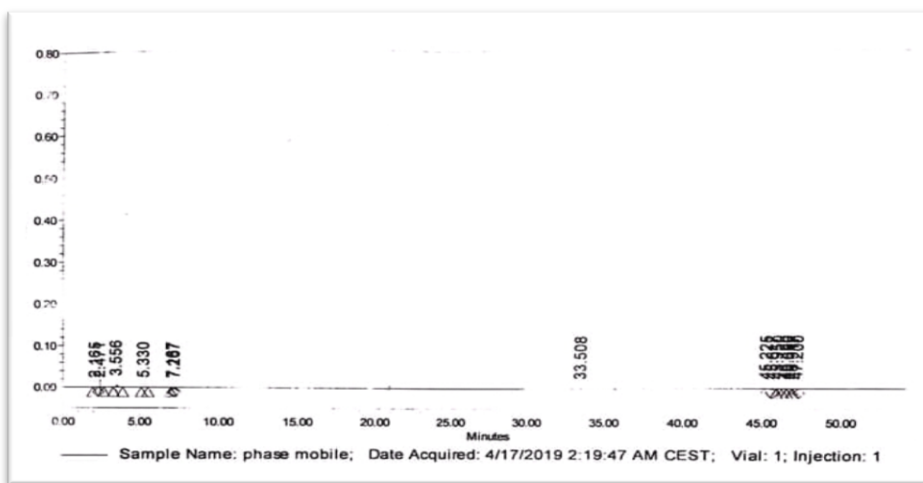
Où A : air du pic,

Pe : prise d'essai,

Dil : dilution.

Nom	Temps de rétention	Air	Air (%)
Autres impuretés	5,533	72415	0,11
	7,314	13401	0,02
	9,429	3692	0,01
	10,072	46736	0,07
	14,756	2630	0,00
	37,807	4392	0,01

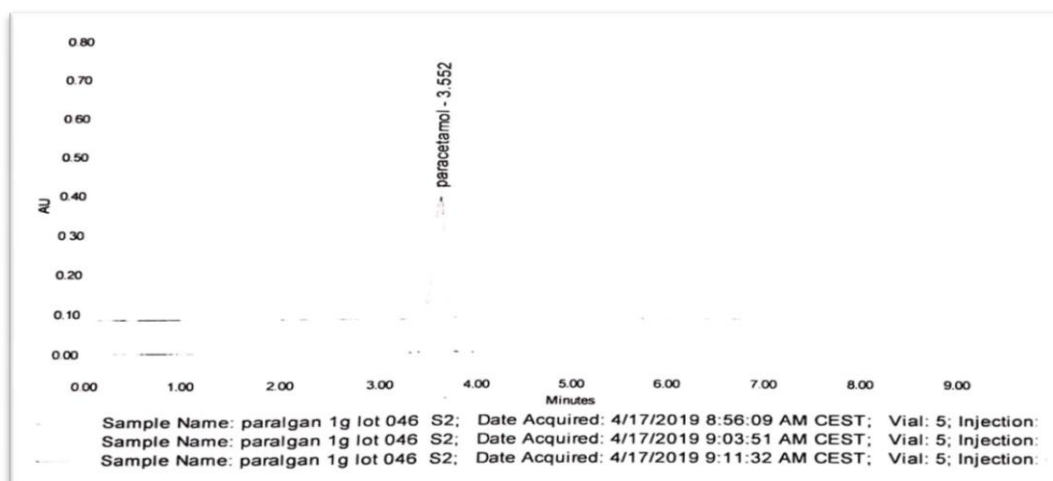
***Résultats de l'HPLC de la phase mobile**



Injection	Nom	Temps de rétention (min)	Air	Air (%)
1	Phase mobile	2,165	492	1,4
1	Phase mobile	2,471	592	1,7
1	Phase mobile	3,556	31460	90,1
1	Phase mobile	5,330	226	0,6
1	Phase mobile	7,167	53	0,2
1	Phase mobile	7,267	80	0,2
1	Phase mobile	47,200	24	0,1
1	Phase mobile	45,225	40	0,1
1	Phase mobile	45,617	5	0,0
1	Phase mobile	45,950	16	0,0

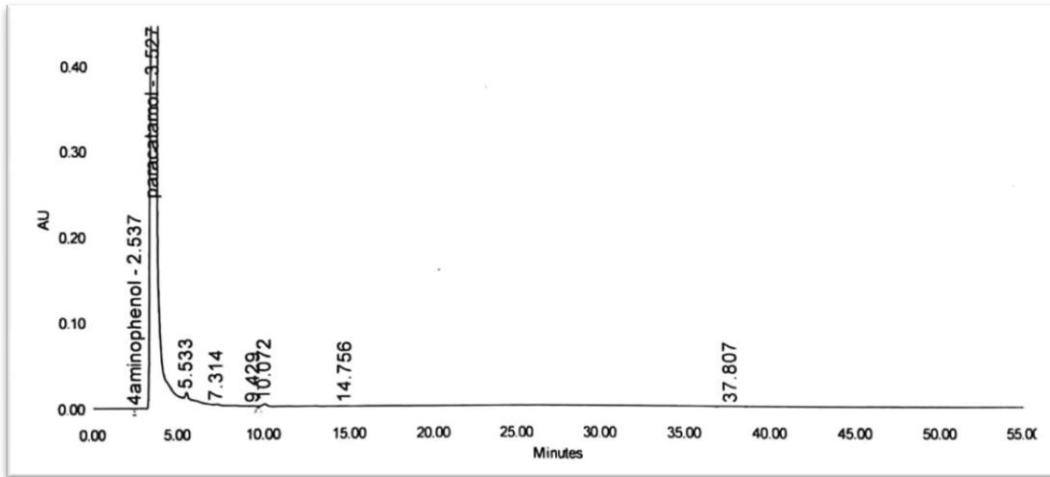
1	Phase mobile	46,450	12	0,0
1	Phase mobile	46,650	34	0,1
1	Phase mobile	46,917	2	0,0
1	Phase mobile	33,508	1888	5,4
moyenne		27,534	2494,6	

***Résultats de l'HPLC de la solution 2**



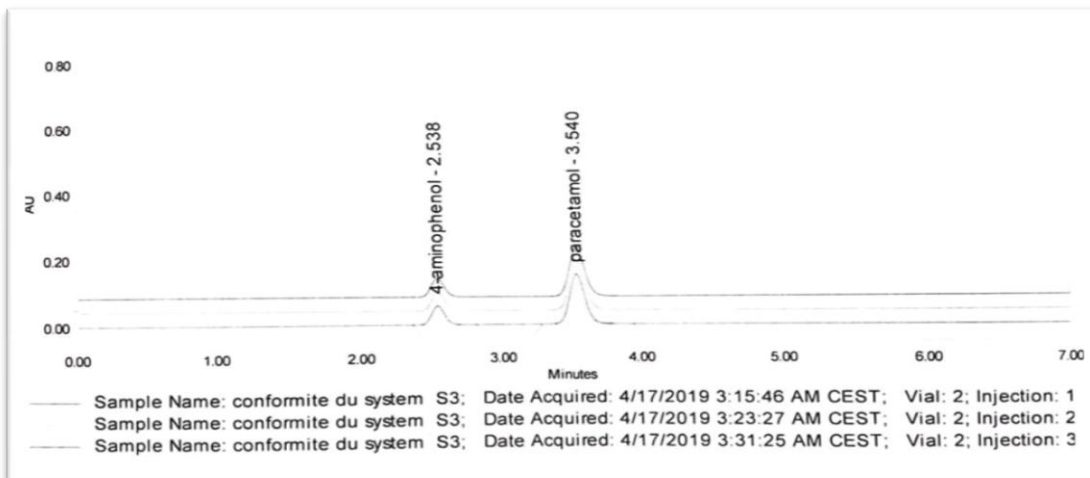
Injection	Nom	Temps de rétention (min)	Air	Air (%)
1	Paracétamol	3,552	2954091	100,0
2	paracétamol	3,549	2972304	100,0
3	paracétamol	3,550	2966930	100,0

***Résultats de l'HPLC de la solution 1**



Injection	Nom	Temps de rétention (min)	Air	Air (%)
1	4-aminophénol	2,537	504	0,00
2	paracétamol	3,527	66948797	99,79

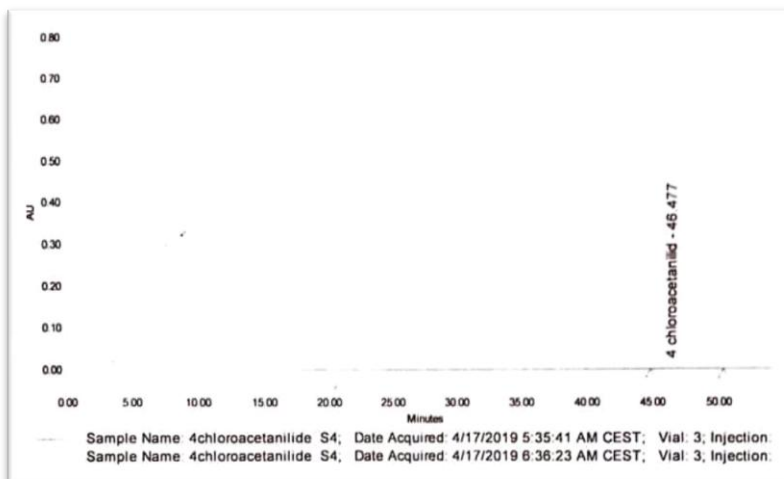
***Résultats de l'HPLC de la solution 3**



Injection	Nom	Temps de rétention (min)	Air	Air(%)
		4-aminophénol		
1	4-aminophénol	2,538	370079	23,9
2	4-aminophénol	2,540	369378	23,8
3	4-aminophénol	2,537	368048	23,5

Paracétamol				
1	Paracétamol	3,542	1183095	76,2
2	Paracétamol	3,539	1200587	76,5
3	Paracétamol	3,540	1179267	76,1

*** Résultats de l'HPLC de la solution 4**



Injection	Nom	Temps de rétention (min)	Air	Air (%)
1	4-chloroacétanilide	46,519	25960	100,0
2	4-chloroacétanilide	46,477	26033	100,0