



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique



**Université Amar Thelidji- Laghouat**

**FACULTE : TECHNOLOGIE**

**DEPARTEMENT : GÉNIE DES PROCÉDÉS**

## **MEMOIRE DE MASTER**

**Présenté par :**

**KERMOULA Anfal & BOUCHERIT Hanane**

**DOMAINE : Sciences et Technologies**

**FILIERE : Génie des Procédés**

**OPTION : Génie des Procédés Pharmaceutiques.**

### **Thème**

**Etude de la conformité du médicament générique  
Paralgan de SAIDAL comparé à l'original  
Doliprane de SANOFI**

#### **Jury de soutenance :**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Qualité</b>
Prof. Dr. BENALIA Mokhtar	Professeur	Président
Dr. BOUDAUD Asma	MCA	Examinatrice
Prof. Dr. DJEDID Mebrouk	Professeur	Rapporteur
Dr. BOUZAR Nassira	Docteur	Co-rapportric
Dr. BOUKHALKHAL Sarah		Invitée

**Promotion : JUIN 2022**

# *Dédicaces*

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*A l'homme, mon précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect: mon cher père Belkacem.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: ma mère.*

*Que ce travail soit le meilleur cadeau que je puisse l'offrir.*

*A vous mes frères (Aek, Ahmed, Moulay, Djamel et Abdou) et ma seule sœur chérie (Halima) qui m'avez toujours soutenue et encouragée durant ces années d'études.*

*A tous les petits-enfants de la famille et ma copine Fatiha .  
A mon binôme Hanane pour sa participation à la réalisation de ce travail..*

*Anfal.KERMOULA*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à mes parents pour leur amour, leur compréhension, leur sacrifice et soutien qu'ils m'ont donné pendant tous les moments de ma vie.*

*Mes sœurs : Fatma, Aïcha, Khaira, Fatiha, Tallia et Imane.*

*Mes frères : Abdou, Moukhtar, Djilali, Said et Abdrezak*

*A mon binôme Anfal pour sa participation à la réalisation de ce travail.*

***BOUCHERIT.Hanane.***

# Remerciements

*En premier lieu, je tiens à remercier notre DIEU, notre créateur pour m'avoir donnée la force pour accomplir ce travail.*

*Nous remercions particulièrement Prof. Dr. DJEDID Mebrouk et Dr. BOUZAR Nassira, Encadreurs du PFE, pour leur explication, suivi, intérêt, orientation et collaboration.*

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements au Prof. Dr. BENALLIA Mokhtar, président, et Dr BOUDAOU D Asma, membre du jury, d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Je voudrais aussi exprimer toute ma gratitude et mes remerciements à tout le personnel de l'entreprise de SAIDAL de Médéa : **M<sup>r</sup>: FEHIS Mohamed, BENAISSAMostapha, M<sup>r</sup>: ABDELI Nouar, Mr. LAIDI Karim et Mr. KERACH Omar**, pour m'avoir fourni tous les moyens matériels nécessaire à la manipulation effectuée au niveau du laboratoire.*

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à M<sup>r</sup> BENALLIA Mokhtar, chef de département et Mr TOUNSI Aïssa, adjoint chef.*

*Nos remerciements vont particulièrement aux enseignants et administrateurs du département des génies de procédés.*

*Enfin nous remercions tout le personnel de l'université de Laghouat.*

# Sommaire

# Sommaire

---

Dédicaces	
Remerciements	
Sommaire	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

<b>Introduction générale .....</b>	<b>01</b>
------------------------------------	-----------

---

## **Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL**

---

<b>Historique .....</b>	<b>03</b>
<b>Présentation général de SAIDAL .....</b>	<b>04</b>
Présentation du site de production SAIDAL Médéa .....	04
Constitution du site .....	04
Atelier et Laboratoire .....	05
Fabrication des médicaments .....	05
Constitution du laboratoire.....	06
Département physico-chimie.....	07
Département microbiologique.....	09

---

## **Chapitre II : Généralités sur le médicament**

---

<b>Le médicament.....</b>	<b>10</b>
<b>Définition du médicament.....</b>	<b>10</b>
Les principales composantes d'un médicament .....	11
Origine des médicaments.....	12
Classification des médicaments .....	13
Types des médicaments .....	13
Dénomination des médicaments .....	14
<b>Médicament générique .....</b>	<b>15</b>
<b>Définition d'un médicament générique .....</b>	<b>15</b>
Intérêt du médicament générique .....	16
Comparaison entre produit original et un générique.....	16
<b>Contrôle de la qualité d'un médicament.....</b>	<b>17</b>
Définition et objectif .....	17
Contrôle physico-chimique.....	17
Contrôle microbiologique .....	18

---

## **Chapitre III : Matériel et méthodes**

---

<b>Introduction .....</b>	<b>19</b>
<b>Matériel.....</b>	<b>19</b>
Verrerie.....	19
Réactifs.....	20
Produits pharmaceutiques étudiés .....	20
Germes identifiés .....	20
Appareillage.....	21
Analyse organoleptique.....	21
<b>Caractérisation physico-chimique .....</b>	<b>21</b>
Mesure du pH.....	21

## Sommaire

Mesure de la densité .....	21
Calcul de teneur en eau .....	22
Calcul de résidu à la calcination .....	22
Analyse microbiologique .....	23
Dénombrement des germes aérobies viables totaux .....	23
Identification des levures et moisissures.....	23
Dénombrement d'Escherichia coli .....	23
Dénombrement du Staphylococcus aureus .....	23
Dénombrement du Pseudomonas aeruginosa .....	24
Dénombrement des Salmonelles.....	24
Conditions d'analyse.....	24
Analyse chromatographique par HPLC .....	24
Théorie .....	24
Principe.....	25
Réactifs utilisés.....	25
Mode opératoire.....	26
Calcul de dosage de paracétamol sirop par HPLC.....	26
III.7 Analyse par spectroscopie infrarouge .....	27
Analyse par spectroscopie UV-Visible.....	27
<b>Chapitre IV : Résultats et discussion</b>	
Introduction .....	28
Contrôle organoleptique .....	29
Contrôle organoleptique des différents composants.....	29
Étude comparative du contrôle organoleptique.....	30
Analyse physico-chimique .....	30
Contrôle de la solubilité des différents composants.....	31
Contrôle physico-chimique des différents composants.....	35
Étude comparative de contrôle physico-chimique .....	36
Contrôle microbiologique .....	36
Analyse chromatographique par HPLC .....	36
Contrôle de dosage par HPLC des différents composants .....	39
Etude comparative de l'analyse chromatographique .....	40
Analyse par spectroscopie IR... ..	40
Identification par IR du composant paracétamol.....	42
Identification par IR de l'acide sorbique.....	43
Identification par IR du méthyle parabène .....	44
Identification par IR du propylparaben.....	44
Identification par IR de Saccharinate de sodium .....	46
Identification par IR de Saccharose .....	46
Analyse par spectroscopie UV-Visible .....	46
Contrôle de dosage par UV du paracétamol.....	47
Contrôle de dosage par UV du paralgan.....	47
Conclusion générale.....	48
Références bibliographiques .....	50
Résumé	

## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Désignation</b>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
Ab	Absorption spécifique.
°C	Degré Celsius.
CCM	Chromatographie par couche mince.
Cmax	Concentration maximale.
D.C.I	Dénomination Commune Internationale.
D.O	Densité Optique.
G.A.V.T	Germe aérobie viable totaux.
UFC	Unité formant coloré.
USP	Pharmacopée Américain.
K.F	Karl Fischer.
O.M.S	Organisation Mondiale de la Santé.
I.S.O	International standard organisation.
P.A	Principe Actif.
PEG	Polyéthylène glycol.
pH	Potentiel d'hydrogène.
Ppm	Partie par million.
R.C	Résidu à la calcination.
R.S.D	Écart type relatif (Relatif standard deviation)
SAIDAL	Entreprise nationale de production pharmaceutique
Sba	Sur base anhydre.
StQ	Sur tel quel.
T	Titre.
Tmax	Temps maximal.
T.f	Point de fusion.
T.s	Point de solidification.
IR	Infra Rouge.
UV	Ultra-violet.
HPLC	Chromatographie à haute performance de liquide.
Visc	Viscosité cinématique.
Viscd	Viscosité dynamique.

## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Désignation</b>	<b>Page</b>
Figure IV. 1	Chromatogramme HPLC de Paracétamol sirop	37
Figure IV. 2	Chromatogramme HPLC de Méthyle parabène.	38
Figure IV. 3	Chromatogramme HPLC de Propylée sodique.	38
Figure IV. 4	Chromatogramme HPLC (paralgan standard, Doliprane SANOFI).	39
Figure IV. 5	Chromatogramme HPLC (paralgan standard, Doliprane SANOFI).	40
Figure IV. 6	Spectre IR du paracétamol standard	40
Figure IV. 7	spectre IR de l'échantillon (paracétamol)	41
Figure IV. 8	Structure du paracétamol.	42
Figure IV. 9	Spectre IR de la solution de référence de l'acide sorbique.	42
Figure IV.10	Spectre IR de la solution à examiner de l'acide sobrique.	43
Figure IV. 11	Spectres IR du parahydroxybenzoate de méthyl standard et la solution à examiner.	43
Figure IV.12	Spectres IR du parahydroxybenzoate de propyl standard de référence et de la solution à examiner.	44
Figure IV.13	Spectre IR de saccharinate de sodium de référence.	45
Figure IV.14	Spectre IR de saccharinate de sodium solution à examiner.	45
Figure IV.15	Spectres IR de saccharose standard et la solution à examiner	46
Figure IV.16	Variation de l'absorbance(A) en fonction de la longueur d'onde( $\lambda$ ) de paracétamol.	47

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Signification</b>	<b>Page</b>
Tableau IV.1	Analyse organoleptique des composants du paralgan.	28
Tableau IV.1 (suite)	Analyse organoleptique des composants du paralgan	29
Tableau IV.2	Comparatif de l'analyse organoleptique des deux produits finis	30
Tableau IV.3	Contrôle de solubilité des différents composants du paralgan	31
Tableau IV.4	Caractérisation physicochimique du paracétamol	32
Tableau IV.5	Caractérisation physicochimique de l'acide sorbique	32
Tableau IV.6	Caractérisation physicochimique de méthyle parabène	33
Tableau IV.7	Contrôle physicochimique de Propylée sodique.	33
Tableau IV.8	Caractéristique physicochimique de saccharinate de sodique	33
Tableau IV.9	Caractéristique physicochimique de saccharose	33
Tableau IV.10	Caractéristique physicochimique de Polyéthylène glycol (PEG6000)	34
Tableau IV.11	Caractéristique physicochimique de l'eau purifiée.	34
Tableau IV.12	Comparatif de l'analyse physico-chimiques des deux produits	35
Tableau IV.13	Contrôle microbiologique du paralgan sirop	36
Tableau IV.14	Bandes spectrales IR caractéristiques du paracétamol	41

# **Introduction générale**

## Introduction générale

---

Les dépenses inscrites dans le domaine de l'importation des médicaments en particulier, pour notre état, qui couvrent une part importante du budget du secteur de la santé publique. Actuellement l'Algérie s'est engagée alors dans le domaine de la production industrielle des médicaments, en particulier la production des antibiotiques pour satisfaire à la demande du marché national en cette matière.

La production de ces médicaments du type génériques, présente au niveau industriel des problèmes de contrôle de qualité du produit et des pertes en terme de gain mais aussi des problèmes à l'échelle 'environnementale.

Dans ce contexte, le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques fait l'objet d'une préoccupation essentielle des analystes de l'industrie pharmaceutique et d'une attention particulière des autorités de santé. Il s'agit de s'assurer de la qualité des produits mais également de leur sécurité.

L'objectif de ce projet est l'étude de la conformité d'un médicament générique fabriqué en Algérie comparé au produit original.

Il s'agit du médicament générique Paralgan de la firme SAIDAL comparé au médicament original Doliprane de la firme SANOFI. Ces produits se présentent sous formes de sirops dont la responsabilité pharmaceutique se trouve engagée en termes de qualité et de sécurité des médicaments.

Un médicament générique est fabriqué par des laboratoires pharmaceutiques agréés par le ministère de la santé selon les normes de qualité et de sécurité, il est contrôlé de la même façon que tous les médicaments: qualité de fabrication et l'équivalence avec le médicament original.

## **Introduction générale**

---

Cette étude est une comparaison entre le générique et médicament de spécialité en vérifiant plusieurs critères de conformité. Cette étude est traitée en quatre chapitres:

Le premier chapitre porte sur une présentation générale de SAIDAL.

Le deuxième chapitre présente des généralités sur le médicament.

Le troisième chapitre est consacré au matériel et méthodes.

Le quatrième chapitre regroupe tous les résultats et leur discussion.

A la fin on termine par une conclusion générale.

# **Chapitre I**

## **Présentation générale de SAIDAL**

## Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL

---

### I.1.Historique

SAIDAL a été créée en avril 1982 suite de la restructuration de la pharmacie centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar EL Beida et de Gué de Constantine puis en 1988, le complexe "Antibiotiques" de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques) [1].

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales [1].

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic) [2].

En 2009, SAIDAL augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.

En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En 2014, SAIDAL a procédé à la fusion de ses filiales : Pharmal, Antibiotical et Biotic.

### I.2.Présentation générale de SAIDAL

Suite à la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne, sa branche production fut érigée en Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique par décret 82/161, promulgué en avril 1982. Son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger (Pharmal et Biotic).

Le projet Complexe Antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société Nationales des Industries Chimiques), qui en avait assuré la réalisation, lui fut intégré. Elle avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des

## **Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL**

---

médicaments, produit assimilés et réactifs et avait pour objectif d'approvisionner de manière suffisante et régulière le marché algérien.

L'entreprise Nationale de production pharmaceutique, changea de dénomination en 1985 pour devenir SAIDAL.

En 1989, suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique (EPE) dotée de l'autonomie de gestion et fut choisie, parmi les premières entreprises nationales, pour devenir une société par actions (SPA) [2].

### **I.3.Présentation du site de production SAIDAL Médéa**

#### **I.3.1.Constitution du site**

Site de Production de Médéa, dispose de [1]:

- Différents bâtiments de protection de matières premières en vrac par fermentation et semi synthèse (pénicilliniques et non pénicilliniques).
- Deux bâtiments de protection de produits finis, l'un consacré aux produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
- Une unité de production d'articles de conditionnement (imprimerie).
- Une station de production des utilités nécessaires au fonctionnement de toutes les installations du complexe, appelée services généraux.
- Un laboratoire central doté de plusieurs structures pour effectuer toutes les analyses et contrôles réglementaires,
- Un laboratoire pilote pour les besoins de la fermentation et la semi synthèse.
- Un laboratoire central est doté aussi d'une animalerie pour l'élevage des animaux de laboratoire (souris blanches et lapins).
- Une station de récupération des solvants.
- Une station de traitement des effluents pour la protection de l'environnement.

#### **I.3.2.Atelier et Laboratoire**

## Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL

---

### Bâtiment non pénicilliniques (bloc B):

Ce service est situé au sud de l'usine. Il est spécialisé à la production des produits pharmaceutique de base non pénicillinique [2].

Dans ces bâtiments il y a aussi plusieurs ateliers, on cite:

- ❖ Atelier pâteuse (crème, pommade dermique), et atelier pour pommade dermique.
- ❖ Atelier pour la production des sirops.
- ❖ Atelier pour la production des comprimés.
- ❖ Atelier pour la fabrication des gélules.
- ❖ Atelier pour les poudres pour injection.
- ❖ Atelier pour la fabrication des solvants injectables.

### Bâtiment du contrôle qualité:

Ce bloc contient (02) étages, dans le premier étage on trouve :

- Laboratoire de contrôle de la stérilité.
- Laboratoire de contrôle et inspection.

Et l'autre étage contient :

- Laboratoire de physico-chimique
- Laboratoire microbiologique.

### **I.4.Fabrication des médicaments**

Site de production de Médéa, dont la production a démarré en 1986, produit les formes galéniques suivantes: Injectables pénicilliniques et non pénicilliniques (poudres et solutions), gélules pénicilliniques et non pénicilliniques, pommades dermiques et ophtalmiques, sirops liquides, poudres pour suspension orales pénicilliniques et les comprimés.

### **Médicaments fabriqués au niveau de SAIDAL ANTIBIOTICAL [1].:**

## Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL

---

- Clomycine (1%,3%)
- Alcool chirurgicale
- Clofenal
- Acifudal
- Cobamine
- Alefene
- Ampiline
- Amoxypen
- Orapen
- Xialex
- Bétasone ( 0,05% , 0,10% )
- Géctapen .

### I.5.Constitution du laboratoire

#### Le déroulement dans le laboratoire :

Dans ce service, on fait le contrôle et l'analyse des matières premières et produit finis des produit semi finis, ainsi que dans le contrôle le qualité, partie de bonnes pratique, qui constituent le référentiel pharmaceutique réglementaire pour tout établissement assurant la fabrication médicaments.

Le laboratoire compose de trois départements [1]:

- Départements physico-chimie.
- Départements microbiologie.
- Départements de toxicologie.

#### I.5.1.Département physico-chimie

## Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL

---

Ce contrôle est essentiellement l'étude des propriétés physico-chimique du principe actif, les excipients, des articles de conditionnement, et les produits qui rentrent en Contact avec le médicament.

Il a pour rôle de vérifier la structure de la molécule, et d'établir les Propriétés physiques chimique et pour le but de vérification de présence de la Substance annoncée : l'analyse qualitative, réaction d'identification et s'assure de son bon usage.

### Les diverses activités:

- Dosage direct et indirect
- Identification des produits finis et de matières premières.
- Solubilité
- Cristallinité.
- La mesure de pH.
- Teneur en eau (KF).
- Degré de coloration.
- Détermination potentiométrique.
- La densité.
- L'indice de réfraction.
- Le pouvoir rotatoire.
- Viscosité.
- Chromatographie sur couche mince.
- Chromatographie en phase gazeuse.
- Perte à la dessiccation.
- Analyse thermique.

### Les appareils utilisés [3]:

## Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL

---

- **Potentiographe** : il est utilisé pour trouver le volume équivalent d'un titrage mesuré entre deux électrodes plongeant dans la solution à examiner en fonction de la qualité de réactif titrant.
- **Coulomètre Karl fischer**: pour mesurer de faibles teneur en eau, KF, coulométrique de schott instrument de 10µg.
- **Fusiomètre** : Mesures des poids de fusion entre 50 et 260 °C.
- **Polarimètre**: utilisé pour déterminer l'angle d'activité optique d'une lumière polarisée passant à travers un échantillon de liquide ou solide, la mesure de cet angle est donc une caractéristique de la substance.
- **Chromatographie en phase gazeuse (CPG)** : est, comme tous les techniques de chromatographie, une technique qui permet de séparer des molécules d'un mélange éventuellement très complexe de nature très diverses. Elle s'applique principalement aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. Elle est de plus en plus utilisée dans les principaux de la chimie.
- **Chromatographie en phase liquide (HPLC)** : est une technique de séparation analytique en fonction de l'hydrophobicité et préparation des molécules d'un composé où d'un mélange de composé Pour certains, HP signifie « haute pression ». Cette forme de chromatographie est fréquemment utilisée en biochimie, ainsi qu'en chimie analytique.
- **Viscosimètre** : est un appareil destiné à mesurer la viscosité des fluides. Il existe deux types de viscosimètre : les viscosimètres de procès et les viscosimètres de laboratoire.
- **Centrifugeuse** : est un appareil destiné à imprimer une accélération, grâce à un mouvement de rotation; à mélange liquide-solide, le mélange est disposé dans un récipient perforé de multiples orifices, la taille de ceux-ci étant suffisamment grande pour laisser passer le liquide et assez petite pour empêcher le passage du solide. Ce type d'appareil peut aussi servir à séparer les mélanges constitués de parties ayant une densité différente.

### I.5.2.Département microbiologique

## **Chapitre I : Présentation générale du SAIDAL**

---

Les Principes généraux d'assurance de la qualité s'applique au laboratoire de microbiologie, dont l'objet de garantir certaine sécurité hygiénique, ou il dépend des  $\mu$ -organismes, ces derniers et les produits à niveau de consommation maîtrisé imposant des conditions particulières d'environnement, de manipulation, et de contrôle [2].

Ce laboratoire du complexe Antibiotical est composé de :

- Salle de lavage et stérilisation des verreries à l'étuve.
- Salle d'analyse 01 : spectrophotomètre, vortex, et bain marie.
- Salle de préparation et de stérilisation.
- Salle d'analyse 02 : Dosage microbiologique.
- Salle de pesée : balance de précision digitale avec imprimerie.
- Lecture des zones d'inhibition-appareil des mesures des diamètres.
- Salle des hôtes : contrôle microbiologique, étude de la qualité microbiologique et l'étude de la charge microbienne sur les produits à analyser.

## **Chapitre II**

### **Généralités sur le médicament**

## **Chapitre II : Généralités sur le médicament**

---

### **II.1.Le médicament**

Dans le passé lointain, le médicament était préparé à l'aide des substances végétales, animale ou minérale. Actuellement, c'est l'industrie pharmaceutique qui prend en charge la fabrication des médicaments d'où une utilisation plus sécurisée de plus en plus, la science de la préparation de médicaments réussit à copier la molécule naturelle et en fabriquer des médicaments synthétiques.

Depuis peu, l'industrie pharmaceutique est capable de fabriquer des substances par génie génétique ; c'est-à-dire par manipulation des gènes de certaines bactéries dans le but de leur faire produire la substance désirée.

#### **II.1.1.Définition du médicament**

L'article L 115 du code de santé publique définit un médicament comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

IL s'agit de tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal [4].

Un médicament est en fait, une molécule définie dans le devenir dans l'organisme est connue et dans les effets bénéfiques sont apparus suffisamment importants, d'être autorisé en vue d'avoir l'autorisation de mise sur marché (AMM) [2].

#### **II.1.2.Les principales composantes d'un médicament**

Chaque médicament contient au moins un principe actif et des substances auxiliaires (sauf pour certaines préparations où le PA se trouve seul). Dans certains cas, plusieurs principes actifs sont associés.

##### **a-Le principe actif**

## **Chapitre II : Généralités sur le médicament**

---

Le principe actif une molécule biologique minérale ou organique naturelle ou systématique possédant par elle-même ou du fait des métabolites des propriétés pharmacodynamiques (ou physique) susceptibles d'applications thérapeutiques (ou diagnostique).

L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appropriées par des tests [5].

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates, Le choix de la forme se fera en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.

Le principe actif peut être [6]:

- D'origine animale ou végétale
- D'origine humaine
- D'origine biotechnologique ou microbiologique
- D'origine synthétique

### **b- Excipients**

Appelés aussi adjuvants, leur présence est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif.

Les excipients sont classés selon leur fonction sur le PA en [6]:

- Agrégats ou liants
- Diluants ou véhicule
- Lubrifiants
- Délirant ou désintégrant
- Intermèdes
- colorant
- Édulcorants ou correctifs
- Conservateurs

## Chapitre II : Généralités sur le médicament

---

### II.1.3. Origine des médicaments

Les différents règnes de la nature fournissent des principes actifs pouvant conduire à des médicaments qui sont [7] :

- Médicament d'origine biologique :

Les substances sont extraites des êtres vivants.

- Médicament d'origine minérale :

Les substances sont obtenues à partir de produits naturels (minéraux, produits précis).

- Médicament d'origine synthétique :

Les substances sont artificiellement élaborées par de réaction précise [8].

### II.1.4. Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en quatre grands groupes selon leurs effets:

- ✚ Les médicaments symptomatiques, les plus nombreux, guérissent les symptômes (d'où leur nom) et non la maladie.
- ✚ Médicaments curatifs, malheureusement peu nombreux, guérissent le malade en s'attaquant à la cause (ou étiologie) de la maladie.
- ✚ Les antibiotiques et les sulfamides font partie de ce groupe.
- ✚ Les médicaments préventifs protègent le sujet sain d'une maladie (vaccins) ou modifient temporairement un processus physiologique (contraceptifs oraux) ;
- ✚ Les médicaments substitutifs remplacent un constituant physiologique de l'organisme qui fait défaut (vitamine, insuline, estrogène) ;

### II.1.5. Types des médicaments

L'étude de la préparation des médicaments s'appelle pharmacie galénique (un mot tiré de Galien, médecin grec du II<sup>e</sup> siècle). On distingue [9]:

- **Les spécialités pharmaceutiques:**

## Chapitre II : Généralités sur le médicament

---

Sont préparées par l'industrie pharmaceutique ; elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) [10].

### ■ Les Génériques :

Après 20 ans de commercialisation, un médicament tombe dans le domaine public, c'est-à-dire que tout laboratoire peut le fabriquer et le commercialiser. Le nom du médicament est alors le nom de substance active (et pas celui d'une spécialité). Le générique est une copie conforme de la spécialité originale, mais à un prix inférieur.

### ■ Les préparations magistrales :

Très rares, sont réalisées par le pharmacien à partir d'une formule inscrite sur un formulaire officiel, la pharmacopée française.

### ■ Médicaments essentiels:

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit une liste de médicaments (environ 220 principes actifs) révisé régulièrement indispensable au traitement des maladies les plus répandues et appelés pour cette raison «Médicalement essentiels»

### ■ La Thérapie génique (transfert de gène) :

Traite d'une maladie génétique par l'introduction dans l'organisme de la version normale d'un gène défectueux responsable de la maladie. Elle est encore exclusivement du domaine de la recherche.

### II.1.6.Dénomination des médicaments

On distingue trois noms pour un médicament [5]:

#### Le nom chimique (scientifique) :

C'est le nom qui correspond à la formule chimique du PA, ce nom n'apparaît pas sur le conditionnement du médicament ; exemple : N-(4-hydroxyphényl) éthionamide.

#### Dénomination commune internationale :

C'est le nom le plus connu dont il doit apparaître sur l'emballage du médicament, il concerne la nomination commune du PA, exemple : paracétamol

#### Les noms commerciaux :

## Chapitre II : Généralités sur le médicament

---

C'est le nom choisi par le fabricant, dans certains cas en fonction de la DCI, cette dernière peut être attribué à plusieurs noms commerciaux, paralgan, doliprane.

### II.1.7. Formes pharmaceutique d'administration des médicaments

Parmi les formes pharmaceutique d'administration des médicaments, on a les formes orales liquides :

- **Sirop**: C'est un liquide visqueux à base de sirop simple. Le sirop simple est constitué de 1.8 Kg de saccharose dissout dans 1 litre d'eau.

Exemple : sirop d'eucalyptol, de codéine.

- **Suspension**: C'est le résultat de la dispersion d'un solide dans une phase liquide stabilisé par agent(s) mouillant (s) exemple : anti-acide gastrique : Maloox@.

- **Émulsion** : C'est le résultat de la dispersion d'une phase liquide dans une autre non-miscible.

### II.2.1. II.2. Médicament générique

#### II.2.1. Définition d'un médicament générique

La définition légale de générique et spécialité introduite dans le code de la santé publique depuis 1996 (article L, 5121-1CSP) : « on entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ».

Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original.

En mai 1981, une définition de la commission de la concurrence positionne clairement le médicament générique comme une copie [11].

On entend par médicament générique toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possible notamment par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de production.

## **Chapitre II : Généralités sur le médicament**

---

Cette définition issue du droit des brevets n'est pas totalement satisfaisante pour le médicament. Il semble en effet nécessaire de préciser le terme « copie », d'où la définition : Spécialité est considérée comme essentiellement similaire à une autre spécialité si elle a la même composition qualitative et quantitative en principe actifs, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité [12].

### **II.2.2. Intérêt du médicament générique**

#### **a- Intérêt pour la population :**

- Que ce soit les pays riches ou pauvres, l'utilité de ces médicaments n'est plus à démontrer.
- Outil de maîtrise des dépenses dans les pays où existe un système d'assurance maladie obligatoire.
- Instrument d'accès plus large aux traitements pour les populations démunies du tiers monde.
- Économie pour les patients

#### **b- Intérêt pour l'industrie pharmaceutique :**

- Amortissement des investissements industriels ;
- Conquête des marchés à l'export ;

#### **c- Intérêt pour les pharmaciens :**

Plus d'ordonnance honorée et de boîtes vendues.

### **II.2.3. Comparaison entre produit original et un générique**

- Identique :
- Principe actif
- Dose unitaire, voie d'administration
- Schéma posologie
- Effets secondaires

## Chapitre II : Généralités sur le médicament

---

- ✓ Semblable : forme pharmaceutique, stabilité
- ✓ Différents : Autorisation de mise sur le marché, prix, Le nom du médicament.

### II.3. Contrôle de la qualité d'un médicament

#### II.3.1. Définition et objectif

##### a- Définition du contrôle

Ensemble des activités telles que mesurer, examiner, essayer, passer au crible une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et comparer les résultats aux exigences spécifiées. Pour les produits ; il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise en Marché), ou à la pharmacopée, la vérification étant suivi d'un trait entre entités conforme et non-conformité [13, 14].

##### b- Définition de la qualité

-La qualité selon AFNOR c'est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire le besoin d'un utilisateur.

-La qualité selon ISO c'est l'ensemble des propriétés et caractéristique d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire de besoin de l'utilisateur.

La qualité d'un médicament constitue l'un des critères essentiels pour l'obtention de l'AMM composée de quatre parties :

- Pharmaceutique
- Toxicologie
- Pharmacologie
- Clinique

##### c- Objectif

Chaque laboratoire de contrôle de qualité doit contenir une unité de contrôle physico-chimique qui sert essentiellement de l'étude des propriétés physiques et physico-chimiques et mêmes chimiques du principe actif ou excipients, articles de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament [14, 15].

## Chapitre II : Généralités sur le médicament

---

### II.3.2. Contrôle physico-chimique

Les paramètres et les méthodes de contrôle de la qualité d'un médicament sont :

- Infrarouge
- Taux d'humidité (teneur en eau (Karl Fischer))
- Viscosité
- Point de solidification
- Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible
- Dosage par HPLC
- Identification par CCM
- Titrage potentiométrique
- Point de fusion
- Indice de réfraction
- Pouvoir rotatoire

### II.3.3. Contrôle microbiologique

#### a- Définition

L'un des paramètres de qualité d'une préparation pharmaceutique est sa conformité aux normes microbiologiques des pharmacopées. Ce contrôle s'effectue afin de parvenir toute contamination microbienne qui pourrait avoir de conséquence sur la qualité du produit et la santé du consommateur [16, 17].

#### b-Objectif

Les principes généraux d'assurance qualité s'applique au laboratoire de microbiologie dont l'objectif de ce contrôle est de garantir certaine sécurité hygiénique où il dépend des recherches et des dénombrements des flores indicatrices des micro-organismes [18].

Ces micro-organismes et les produits à niveau de contamination imposent une maîtrise des conditions particulières d'environnement, de manipulation et de contrôle.

## Chapitre II : Généralités sur le médicament

---

### c-Conditions d'analyse

- Préparer les milieux de culture selon la monographie,
- Stériliser le matériel d'analyse: tubes à essais, pipettes, fioles, pinces à l'aide d'une étuve de stérilisation et les milieux de culture à l'aide de l'autoclave;
- Déposer l'échantillon et le matériel sous hotte, et allumer le flux d'air laminaire;
- Allumer la lampe UV pendant 10 minutes pour décontamination;
- Éteindre la lampe UV après décontamination.

### d-Dénombrement

Le dénombrement effectué concerne :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux
- Dénombrement des levures et des moisissures
- Escherichia-coli
- Salmonelles
- Pseudomonas æruginosa
- Staphylococcus.

# Chapitre III

## Matériel et méthodes

### Introduction

Dans la recherche en laboratoire, on a respecté les conditions strictes afin de garder le contrôle sur diverses influences externes. Ceci est important pour la validité de nos résultats de ce travail de recherche.

Cette étude porte sur la préparation d'un médicament générique paralgan à la firme SAIDAL à partir de la même composition que le médicament original Doliprane de la firme SANOFI où on a changé l'arôme afin d'avoir un médicament ayant les mêmes performances médicales avec un cout moindre.

### III.2. Matériel

#### III.2.1. Verrerie

- Erlenmeyer
- Bécher
- Fiole jaugée
- Fiole à vide
- Flacon
- Eprouvette graduée
- Verre de montre
- Pipette
- Dessiccateurs.

#### III.2.2. Réactifs

- Paracétamol (P.A)
- Acide Sorbique
- Méthyle parabène (Parahydroxybenzoate de méthyle)
- Saccharinate de sodium

## Chapitre III : Matériel et méthodes

---

- Saccharose
- Polyéthylène glycol (PEG6000)
- Arome caramel vanille coloré

### III.2.3. Produits pharmaceutiques étudiés

#### Le médicament :

- Paralgan sirop 120mg/5ml

#### Les composants [8, 19] :

- Paracétamol (P.A)
- Acide Sorbique
- Méthyle parabène (Parahydroxybenzoate de méthyle)
- Propylée sodique (Parahydroxybenzoate de sodique)
- Saccharinate de sodium
- Saccharose
- Polyéthylène glycol (PEG6000)
- Arome caramel vanille coloré.

### III.2.4. Germes identifiés

- Germes aérobies viables totaux
- Levures et moisissures
- Escherichia coli
- Staphylococcus aureus
- Pseudomonas aeruginosa
- Salmonelles.

## Chapitre III : Matériel et méthodes

---

### III.2.5.Appareillage

- Agitateur (Meidoph Top-mix49323) ;
- Bain marie ( Arredi Technici) ;
- Balance électrique de précision (Sartorius max)
- pH-mètre (Metrohm 632) ;
- Spectrophotomètre d'infrarouge FTIR, (Shimadzu) ;
- Spectrophotomètre UV-visible, (Perkin Elmer) ;
- Etuve bactériologique ;
- Dispositif de filtration sous vide
- Appareil de Karl Fisher (Metrohm E452) ;
- Appareil HPLC

### III.3.Analyse organoleptique

L'analyse organoleptique constitue un contrôle essentiel dans le protocole de la caractérisation d'une substance du produit. En effet, si la substance présente des spécifications d'aspect, de goût ou d'odeur non conforme conduit à la conclusion que le produit ne constitue pas la substance recherchée.

Ce contrôle est effectué au moyen d'une analyse visuelle de tous les échantillons portant sur les critères de couleur et d'odeur.

### III.4.Caractérisation physico-chimique.

#### III.4.1.Mesure du pH

La mesure du pH est effectuée à l'aide d'un pH-mètre.

#### III.4.2.Mesure de la densité

La densité est calculée à partir de la formule suivante :  $d = \frac{d_{Ech}}{d_{H2O}}$

## Chapitre III : Matériel et méthodes

---

### III.4.3. Calcul de teneur en eau

La méthode de Karl Fischer est une méthode chimique de mesure de la teneur en eau d'un échantillon par titrage. Elle fut inventée en 1935 par le chimiste allemand Karl Fischer. Elle est Particulièrement adaptée au dosage de l'eau que contient un liquide ou à la détection de traces d'eau, la concentration est de l'ordre de la ppm dans un échantillon. Le réactif de Karl Fischer qui contient de l'iode du dioxyde de soufre et de la pyridine dissous dans le méthanol anhydre est utilisé comme solution titrant [3, 10].

La teneur en eau est déterminée par la formule suivante :  $Kf = \frac{Dv.F.100}{Dm}$ , exprimée en pourcentage.

### III.4.4. Calcul de résidu à la calcination

Le résidu Rc, exprimé en pourcentage, est calculé à partir de la formule suivante :

$$Rc = \frac{(\text{peser plein} - \text{peser vide}) \cdot 100}{\text{peser Ech}(g)}$$

Avec peser pleine=après calcination et peser vide=avant calcination

### III.4.5. Point de fusion

Le point de fusion, déterminé par la méthode au tube capillaire, correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide.

### III.4.6. Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire est la propriété que présente certaines substances de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée. Le pouvoir rotatoire spécifique est la rotation, exprimée en radians (rad), mesurée à la température T et à la longueur d'onde  $\lambda$ , donnée par une couche de 1 mètre d'épaisseur d'un liquide ou d'une solution contenant 1 kilogramme de substance optiquement active par mètre cube de solution, Pour des raisons pratiques, le pouvoir rotatoire spécifique est exprimé couramment en milli radians-mètres carrés par Kilogramme ( $\text{mrad.m}^2/\text{kg}$ ).

### III.5. Analyse microbiologique

#### III.5.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux

Le dénombrement des germes aérobies viables totaux sert à évaluer le nombre de microorganismes contaminant le produit pharmaceutique afin de déterminer le degré de salubrité du produit à analyser [16].

#### III.5.2. Identification des levures et moisissures

Le dénombrement des levures et des moisissures est effectué sur un milieu sélectif qui permet seulement le développement des levures et des moisissures par inhibition des bactéries sous l'action de l'antibiotique qu'il comporte.

#### III.5.3. Dénombrement d'*Escherichia coli*

L'isolement d'*Escherichia coli* est réalisé sur gélose Mac conkey. Ce milieu permet d'éliminer la flore secondaire des produits poly microbiens grâce à l'action de deux inhibiteurs : le cristal violet (inhibiteur de la flore Gram +) et les sels biliaries (sélection des Entérobactéries).

#### III.5.4. Dénombrement du *Staphylococcus aureus*

La recherche du *Staphylococcus aureus* est réalisée grâce à un milieu sélectif de Baird Parker. Le milieu Chapman (milieu gélosé O) est aussi un milieu sélectif par la forte concentration en NaCl.

Avant tout isolement il est nécessaire de procéder à un enrichissement préalable sur milieu liquide aux peptones de caséine et de soja pour une meilleure revivification des souches.

#### III.5.5. Dénombrement du *Pseudomonas aeruginosa*

La recherche du *Pseudomonas aeruginosa* est réalisée sur gélose cétrimide, rendue sélective par addition d'un dérivé de l'ammonium quaternaire.

### III.5.6.Dénombrement des Salmonelles

La présence des salmonelles provoque des toxi-infections graves. La recherche et l'isolement des salmonelles sont réalisés sur milieu gélosé K «XLD ».

Les étapes de pré-enrichissement et enrichissement permettent de favoriser la revivification et la multiplication des germes. Le milieu gélosé K «XLD » contient une concentration élevée en Désoxycholate sodique et en Citrate que la flore Gram + est totalement supprimée et que les coliformes sont plus ou moins fortement' inhibés. La croissance des salmonelles est améliorée par une base plus riche, la croissance de la flore secondaire est supprimée par une augmentation du vert brillant.

### III.6.Analyse chromatographique par HPLC

#### III.6.1.Théorie

La chromatographie est une technique d'analyse qui permet la séparation des constituants d'un mélange.

Cette forme de chromatographie est fréquemment utilisée en biochimie, ainsi qu'en chimie analytique.

Elle permet d'identifier les espèces chimiques présentes dans un mélange.

Pour un éluant et un support donné, une espèce chimique migre de la même façon qu'elle soit pure ou dans un mélange.

Une espèce chimique très soluble dans l'éluant migre beaucoup plus vite qu'une substance peu soluble.

Les espèces chimiques étant entraînées à des vitesses différentes peuvent être séparées.

Des espèces chimiques identiques migrent à des hauteurs identiques sur une même plaque de chromatographie.

#### III.6.2.Principe

## Chapitre III : Matériel et méthodes

---

La chromatographie en phase liquide (HPLC) est une technique de séparation analytique en fonction de l'hydrophobicité des molécules d'un composé ou d'un mélange de composé.

La migration différentielle est le processus clé de la chromatographie. Le mélange des composés à séparer est injecté dans une colonne chromatographique qui contient une phase stationnaire : celle-ci va retenir les composés (différemment selon la structure et les propriétés physico-chimiques de chaque composé), ceux-ci étant entraînés à travers la colonne par une phase mobile (un gaz inerte en GC, une phase aqueuse ou un mélange de solvants en HPLC).

Les composés vont donc migrer différemment dans la colonne : le temps de sortie d'un composé de la colonne est appelé temps de rétention (dans la colonne).

Un détecteur placé en sortie de colonne permettra de détecter les molécules de chaque composé ainsi séparé des autres.

### III.6.3. Réactifs utilisés

- Méthyle parabène (Parahydroxybenzoate de méthyle)
- Propylée sodique (Parahydroxybenzoate de sodique)

### III.6.4. Mode opératoire

Pour effectuer l'analyse, on suit le protocole suivant :

- Allumez la pompe et le détecteur.
- Un ensemble d'options liées aux conditions de test de l'échantillon apparaîtra à l'écran, tel que ; Débit, propriétés du solvant, longueur d'onde et pression.
- Ajustez la taille de la longueur d'onde en fonction du type d'analyse que vous souhaitez effectuer.
- Réglez l'état de la pompe en entrant les valeurs dans l'ordinateur en cliquant sur l'icône "Instrument" et "Configurer la pompe". Réglez le débit de la phase mobile à partir de 0,1 mL/min.

## Chapitre III : Matériel et méthodes

---

- Choisissez le type de solvant approprié dans la phase mobile, nous avons le solvant (Méthyle parabène, Propyléesodique).
- Augmentez progressivement le débit à raison de 0,1 ml/min, avec le temps la pression augmentera jusqu'à ce qu'elle se stabilise au niveau requis, après quoi le mot "Prêt" apparaîtra à l'écran pour vous dire de commencer.
- Répétez les mêmes étapes ci-dessus pour calibrer le débit lorsque vous ajustez la pression jusqu'à ce que la ligne de base se stabilise, puis préparez-vous à injecter l'échantillon.
- L'ordinateur calculera l'aire de chaque sommet du matériau, puis les combinera pour afficher des résultats qui montrent la relation entre les composants, leur proportion et leur temps de rétention.

### III.6.5. Calcul de dosage de paracétamol sirop par HPLC

La teneur de paracétamol est calculé selon la formule suivante :

$$T(\text{mg/ml}) = \frac{\text{Air ech} \quad \text{Pesé Std}}{\text{Air std} - V \text{ volume d'échantillon}} * 50$$

### III.7 Analyse par spectroscopie infrarouge

La spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier est une technique d'analyse moléculaire permettant d'obtenir des informations sur les liaisons chimiques et sur la structure moléculaire des matériaux analysés. Les bandes d'absorption situées dans le domaine spectral de l'infrarouge proviennent de l'interaction de la composante électrique des radiations électromagnétiques incidentes avec les dipôles électriques des liaisons non symétriques.

L'infrarouge s'intéresse aux excitations des niveaux de vibrations des liaisons entre les différentes molécules. L'infrarouge a servie, depuis sa découverte, comme méthode semi empirique d'analyse structurale. Il existe une corrélation entre les positions des maxima d'absorption de certaines bandes et les fonctions organiques.

Les spectres IR sont largement utilisés pour identifier certains groupes d'atomes, dite fréquences (ou nombre d'onde) bien caractérisées qui apparaissent toujours dans la

## Chapitre III : Matériel et méthodes

---

même région du spectre. Ceci, permet de confirmer que la poudre analysée contient la substance recherchée [20].

### III.8. Analyse par spectroscopie UV-Visible

Cette analyse est effectuée pour déterminer l'absorbance (A) d'une solution qui est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) pour un rayonnement monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :  $A = -\log_{10} T = \log_{10} \frac{I_0}{I}$ ,

$I_0$ =intensité du rayonnement monochromatique incident,

$I$ =intensité du rayonnement monochromatique transmis.

# Chapitre IV

## Résultats et discussion

## Chapitre IV : Résultats et discussion

---

### Introduction

Dans ce qui suit, on présente les résultats obtenus et leur discussion portant sur le médicament générique paralgan à la firme SAIDAL et ces composants ainsi que le comparatif avec le médicament original Doliprane de la firme SANOFI.

### IV.2. Contrôle organoleptique

#### IV.2.1. Contrôle organoleptique des différents composants

Les résultats relatifs à l'analyse organoleptique des échantillons des composants de sirop paralgan, sont présentés dans le tableau IV.1.

**Tableau IV.1 : Analyse organoleptique des composants du paralgan.**

Critère	paracétamol	acide sorbique	méthyle parabène	saccharinate de sodium
Etat	poudre	poudre	poudre	poudre
Nature	Cristalline	Cristalline	cristalline	cristalline
Odeur	Inodore	Inodore	Inodore	une légère odeur d'arôme
Goût	/	/	/	Sucré
Couleur	Blanche ou jaunâtre	blanche	blanche ou cristaux incolores	Blanche

On constate qu'après une analyse visuelle de tous les échantillons portant sur les critères de couleur et d'odeur sont conformes aux normes exigées par l'USP [18].

## Chapitre IV : Résultats et discussion

**Tableau IV.1 (suite) : Analyse organoleptique des composants du paralgan.**

Critère	saccharose	polyéthylène glycol (PEG6000)	arôme caramel vanille	eau purifiée
Etat	Cristaux	Solide	Liquide	Liquide
Nature	Cristalline, cristaux brillants, secs	solide	liquide	Limpide
Odeur	inodore ou une légère odeur d'arôme	de la cire ou de la paraffine	caractéristique	inodore
Goût	Sucré	Insipide	Amère	insipide
Couleur	incolore ou blanc	Blanc	Marron	Incolore

### IV.2.2. Étude comparative du contrôle organoleptique

Les résultats relatifs à l'analyse organoleptique du paralgan 120 mg/5ml sirop et les caractéristiques du médicament original Doliprane sirop de SANOFI, sont présentés dans le tableau IV.2.

Le paralgan, médicament qu'on a préparé à partir de la même composition que le médicament original Doliprane de la firme SANOFI où on a utilisé un arôme qui a permis d'avoir une odeur et une couleur qui diffère de l'original [16, 19].

On constate qu'après une analyse organoleptique (tableau IV.2) du paralgan sirop est conforme aux normes exigées par l'USP comparé au médicament original Doliprane de SANOFI [18, 19].

Du fait que sa couleur est marron brunâtre qui diffère de la couleur de l'original, on est obligé pour le commercialiser d'utiliser un flacon en verre ambré pour le protéger de l'exposition à la lumière.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

---

**Tableau IV.2: Comparatif de l'analyse organoleptique des deux produits finis**

Critère	Aspect		Normes
	Paralgan sirop	Doliprane sirop de SANOFI [16]	
solution liquide	limpide	suspension	/
Odeur	caramel	fraise	fraise ou caramel
Couleur	marron brunâtre	suspension blanche	brunâtre ou blanche

### IV.3. Analyse physico-chimique

#### IV.3.1. Contrôle de la solubilité des différents composants

Le résultat relatif au contrôle de la solubilité des différents composants du paralgan, dans les solvants proposés par la pharmacopée USP, est représenté dans le tableau IV.3.

D'après le tableau IV.3, on constate que le paracétamol présente une conformité selon les normes de l'USP vis-à-vis de sa solubilité, du fait qu'il est soluble dans l'eau chaude, insoluble dans la soude 1N et facilement soluble dans l'alcool.

De même pour la solubilité des autres composants tels que l'acide ascorbique et le Parahydroxybenzoate Méthyle de sodium, etc...., présentent résultat similaire mentionné dans le tableau IV.3.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

---

**Tableau IV.3 : Contrôle de solubilité des différents composants du paralgan.**

<b>Composant</b>	<b>Norme</b>	<b>Résultat</b>
<b>paracétamol</b>	Soluble dans l'eau chaude, insoluble dans la soude 1N, facilement soluble dans l'alcool	Conforme
<b>l'acide sorbique</b>	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%	Conforme
<b>méthyle parabène</b>	Facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol 96%, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène	Conforme
<b>propyle sodique</b>	Facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol 96%, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène	Conforme
<b>Saccharinate de sodium</b>	Facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol 96%.	Conforme
<b>Saccharose</b>	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96%, pratiquement insoluble dans l'alcool déshydraté	Conforme
<b>PEG (6000)</b>	Très soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'alcool, dans les huiles grasses et dans les huiles minérales.	Conforme

### **IV.3.2. Contrôle physico-chimique des différents composants**

Les résultats de la caractérisation physicochimique du paracétamol, de l'acide sorbique, du méthyle parabène, de Propylée sodique, de saccharinate de sodique, de saccharose,

## Chapitre IV : Résultats et discussion

du PEG (6000) et de l'eau purifiée, sont respectivement regroupés dans les tableaux IV.4, IV.5, IV.6, IV.7, IV.8, IV.9, IV.10 et IV.11.

**Tableau IV.4 : Caractérisation physicochimique du paracétamol**

Paramètre	Tf	KF	RC	Chlorure	sulfates	Métaux lourds
Résultat	170.2°C	0.20%	0.030%	conforme	Conforme	Conforme
Normes	168 à 172 °C	≤0.5%	≤0.1%	≤0.014%	≤0.02%	≤0.001%

D'après les résultats du tableau IV.4, relatifs au Kf, sulfate sont faible, le taux d'humidité de 0.20% peut être lié à la nature de la poudre qui peut avoir un certain taux d'absorption d'humidité. Quant aux autres de RC, métaux lourds présentent des valeurs négligeables ce qui montre que la poudre ne présente pas d'impureté.

**Tableau IV.5 : Caractérisation physicochimique de l'acide sorbique**

Paramètre	Tf	Cendres sulfuriques	KF
Résultat	133.9°C	0.09%	0.29%
Normes	132 à 136°C	≤0.2%	≤1.0%

D'après le tableau IV.5, les résultats relatifs au Kf et les cendres sulfuriques sont faible et ne dépassent pas les normes, de même pour le Tf ce qui montre que la poudre ne présente pas d'impureté.

**Tableau IV.6 : Caractérisation physicochimique de méthyle parabène**

Paramètre	KF	Chlorure	Sulfates	pH
Résultat	2.94%	conforme	conforme	9.78
Normes	≤ 5%	≤ 350 ppm	≤ 300 ppm	9.5 à 10.5

## Chapitre IV : Résultats et discussion

D'après le tableau IV.6, on constate que ces résultats ne dépassent pas les normes d'où ce produit est conforme selon les exigences de L'USP.

**Tableau IV.7 : Contrôle physicochimique de Propylée sodique.**

Paramètre	pH	Chlorure	Sulfates	Teneur en eau
Résultat	9.81	conforme	conforme	2.44 %
Normes	9.5 à 10.5	≤ 350 ppm	≤ 300 ppm	≤ 5.0 %

D'après les résultats des tests effectués dans le tableau IV.7, on constate que le produit est conforme selon les exigences de L'USP.

**Tableau IV.8 : Caractéristique physicochimique de saccharinate sodique**

Paramètre	métaux lourds	KF
Résultat	14.91%	14.89%
Normes	≤15.0%	≤15%

Après calcul on trouve 14,89% de teneur en eau, 14,91% en métaux lourds (tableau IV.8), ainsi qu'il est facilement carbonisable d'où la conformité de notre produit selon l'USP [18].

**Tableau IV.9.: Caractéristique physicochimique de saccharose**

Paramètre	Pouvoir rotatoire	Conductivité	Indice de couleur	Perte à la dessiccation
Résultat	+66.63	7.51	69.41	0.06
Normes	+66.30 à +67.00 à 20 °C	≤ 35 μS/cm à 20 °C	≤ 75	≤ 0.10%

## Chapitre IV : Résultats et discussion

L'analyse physicochimique (tableau IV.9) effectuée sur le saccharose montre que le pouvoir rotatoire est dans la fourchette indiquée par l'USP d'où la conformité de notre produit.

**Tableau IV.10: Caractéristique physicochimique de Polyéthylène glycol (PEG6000)**

Paramètre	Kf	Métaux lourds	Ts	Cendres sulfuriques
Résultat	0.12 %	conforme	58 °C	0.06 %
Normes	≤ 1.00 %	≤ 20 ppm	55 à 61 °C	≤ 2%

D'après le tableau IV.10, les résultats relatifs au Kf, cendres sulfuriques, Ts et le taux d'humidité de 0.12%, ce qui montre que la poudre ne présente pas d'impureté et d'où la conformité de notre produit.

**Tableau IV.11 : Caractéristique physicochimique de l'eau purifiée.**

Paramètre	Métaux lourds	Sulfates	Chlorure	Conductivité	Nitrate	pH
Résultat	0.01	280	0.3	0.1	0.1	6
Normes	≤0.1 ppm	≤300 ppm	≤ 0.5 ppm	≤ 0.2 ppm	≤ 0.2 ppm	5 à 7

Par définition l'eau purifiée est une eau exempte des anions et des cations (eau déminéralisée) et est une substance oxydable, solution doit rester légèrement coloré en rose, en utilisant un procédé de déminéralisation approprié, cela est nécessaire pour toute préparation pharmaceutique y compris la solution buvable. A cet égard l'eau utilisée pour cette analyse répond à la définition de la pharmacopée européenne.

La recherche des substances oxydables qui peut remplacer l'essai du carbone total, nous a donné une information sur les impuretés organiques non éliminées au cours du

## Chapitre IV : Résultats et discussion

traitement de l'eau, c'est-à-dire l'eau purifiée contient une quantité infiniment petite d'impuretés organiques.

En ce qui concerne la détermination de l'acidité de l'alcalinité, qui caractérise le pouvoir tampon de l'eau, cette propriété est importante au cours des différentes opérations de Stockage, de manipulation y compris l'étape de fabrication particulièrement au moment de l'ajustement de pH. En revanche le pH de l'eau doit être au voisinage de la neutralité un résultat confirmé par le résultat trouvé.

Les résultats du contrôle physicochimique (tableau IV.11) de l'eau purifiée sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

### IV.3.3.Étude comparative de contrôle physico-chimique

Les résultats relatifs à la comparaison de l'analyse physico-chimique des deux produits finis (paralgan 120 mg/5ml sirop et Doliprane sirop de SANOFI) [16, 19] sont regroupés dans le Tableau IV.12.

**Tableau IV.12.: Comparatif de l'analyse physico-chimiques des deux produits finis**

Paramètre	Paralgan	Doliprane	Norme
pH	4.85	4.56	4.5 à 6.5
Volume moyen (ml)	125	125	112.5 à 137.5
Densité	1.18	1.20	1.05 à 1.25
Dosage du Paracétamol (HPLC)	120.13 mg/5ml	123.06 mg/5ml	108 à 132 mg/5ml

Après une étude comparative (Tableau IV.12.) des analyses effectuées sur les deux produits finis et Comparé aux normes de L'USP ce pendant on peut relever quelque petite différence Sur le Ph et la densité et le Dosage. Cette petite différence n'influe à rien sur le produit donc on peut conclure que les deux produits celui de SANOFI et du groupe SAIDAL sont conformes aux exigences de L'USP.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

---

### IV.4. Contrôle microbiologique

Les résultats de contrôle microbiologique du paralgan 120 mg/5ml sirop, sont dans le tableau III.13.

**Tableau IV.13 : Contrôle microbiologique du paralgan sirop.**

Germes	Résultats	norme (UFC/ml)
Germes aérobies viables totaux	$\leq 20$ Absence	$\leq 100$ UFC/ml
Levures et moisissures	$\leq 20$ Absence	$\leq 100$ UFC/ml
Coliformes	Absence	$\leq 1$ UFC/ml
Escherichia coli	Absence	00
Staphylococcus aureus	Absence	00
Pseudomonas aeruginosa	Absence	00
Salmonelles	Absence	00

Nous constatons (tableau IV.13) une absence totale des germes pathogènes dans notre produit, ce qui montre la conformité du produit selon l'USP.

### IV.5. Analyse chromatographique par HPLC

#### IV.5.1. Contrôle de dosage par HPLC des différents composants

##### ➤ Contrôle de dosage par HPLC du Paracétamol sirop

La Figure IV.1 représente le chromatogramme HPLC du Paracétamol sirop.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

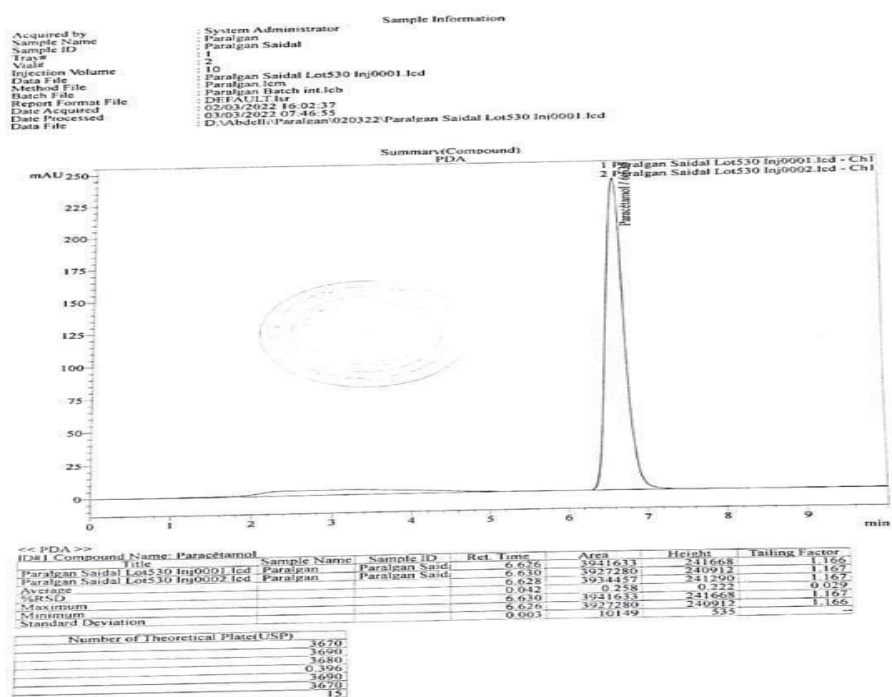


Figure IV.1: Chromatogramme HPLC de Paracétamol sirop.

### ➤ Contrôle de dosage par HPLC du Méthyle parabène (Parahydroxybenzoate de méthyle)

La Figure IV.2 représente le chromatogramme HPLC du Méthyle parabène.

Le résultat relatif au contrôle de dosage par HPLC a été trouvé de 69.60 %, et selon les exigences de L'USP, la norme est de 95% à 102.0% (substance anhydre), on peut conclure que l'échantillon de ce composant est conforme.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

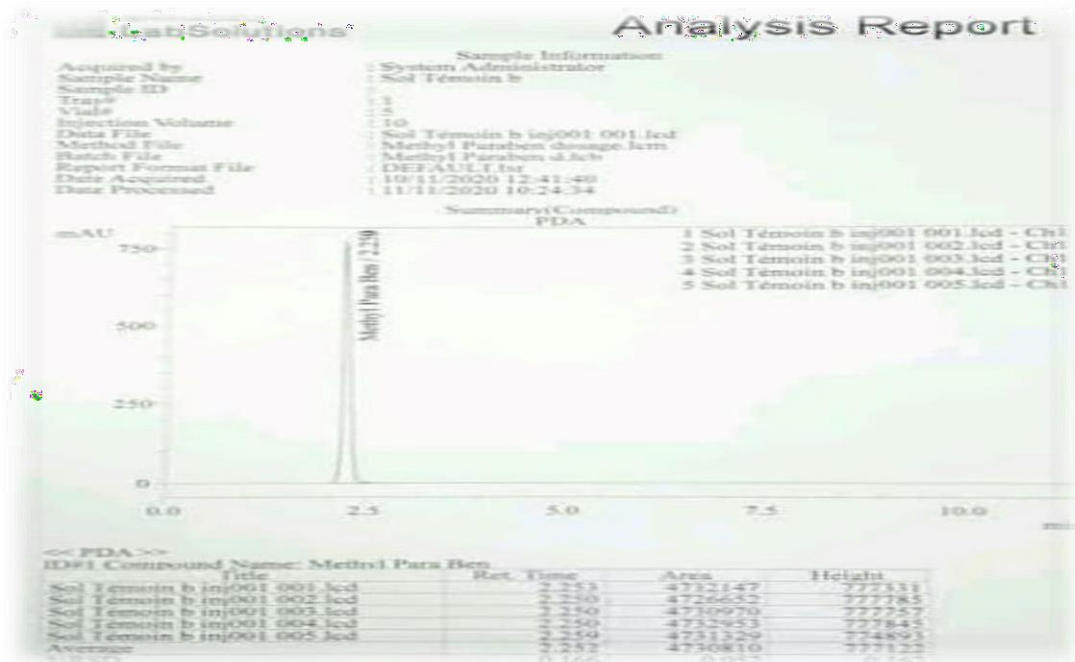


Figure IV.2: Chromatogramme HPLC de Méthyle parabène.

➤ Propylée sodique (Parahydroxybenzoate de sodique)

La Figure IV.3 représente le chromatogramme obtenu par HPLC du Propylée sodique.

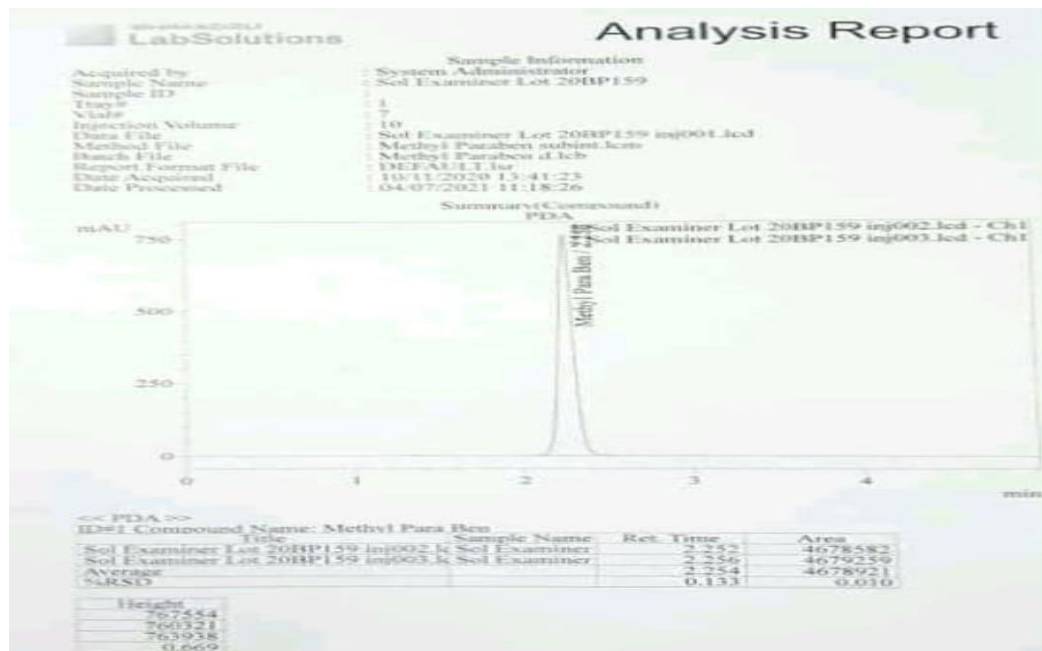


Figure IV.3 : Chromatogramme HPLC de Propylée sodique.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

De la même façon et d'après le résultat du test relatif au contrôle de dosage par HPLC de Propylée sodique qui est de 100.6 %, l'échantillon est conforme selon les exigences de L'USP.

### IV.5.2. Etude comparative de l'analyse chromatographique

La Figure IV.4 représente le chromatogramme HPLC du paralغان par contre la Figure IV.5 le chromatogramme HPLC du Doliprane sirop.

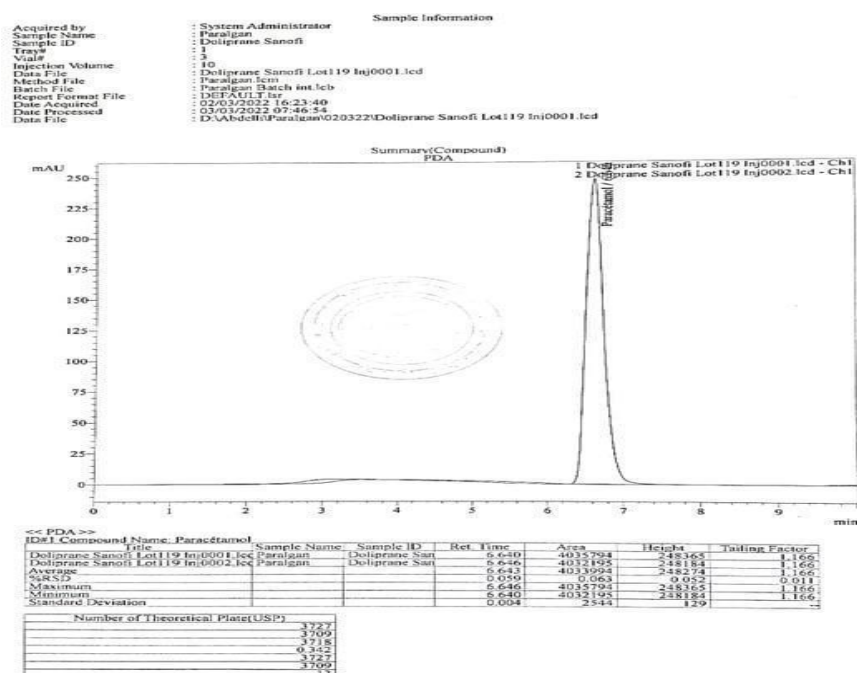


Figure IV.4 : Chromatogramme HPLC de paralغان sirop.

D'après les résultats illustrés par les figures IV.4 et IV.5, qui montrent une superposition des deux pics des 2 figures des 2 médicaments générique et original d'où la conformité de ces 2 produits selon l'USP.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

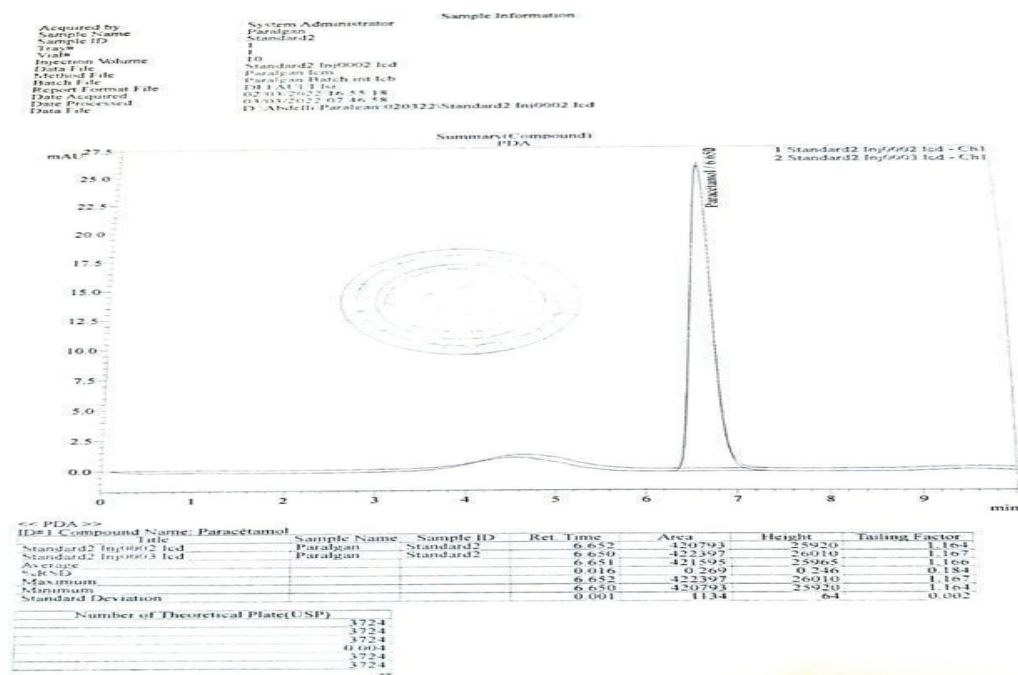


Figure IV.5: Chromatogramme HPLC (paraligan standard, Doliprane SANOFI).

### IV.6. Analyse par spectroscopie IR

#### IV.6.1. Identification par IR du composant paracétamol

L'analyse en question nous a permis d'obtenir les spectres de paracétamol: substance de référence et celle de la matière première. Les spectres obtenus sont représentés par les deux figures IV.6 et IV.7.

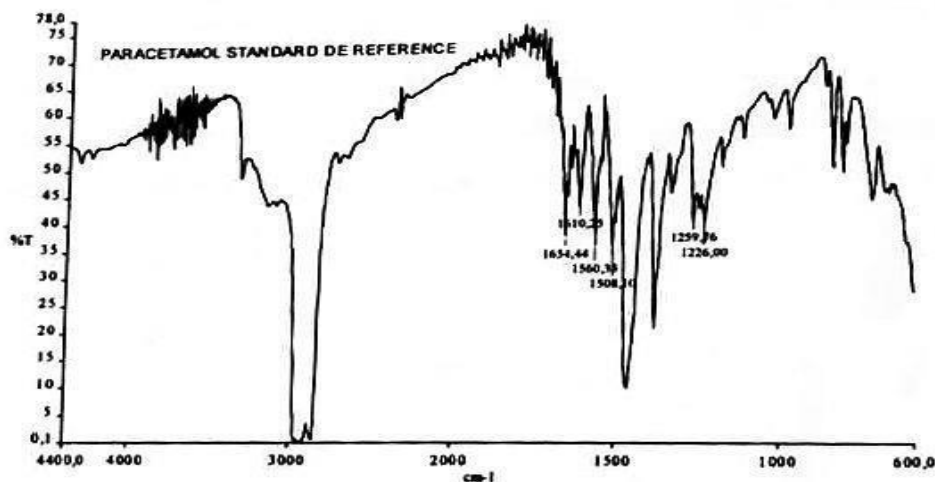


Figure IV.6 : Spectre IR du paracétamol standard

## Chapitre IV : Résultats et discussion

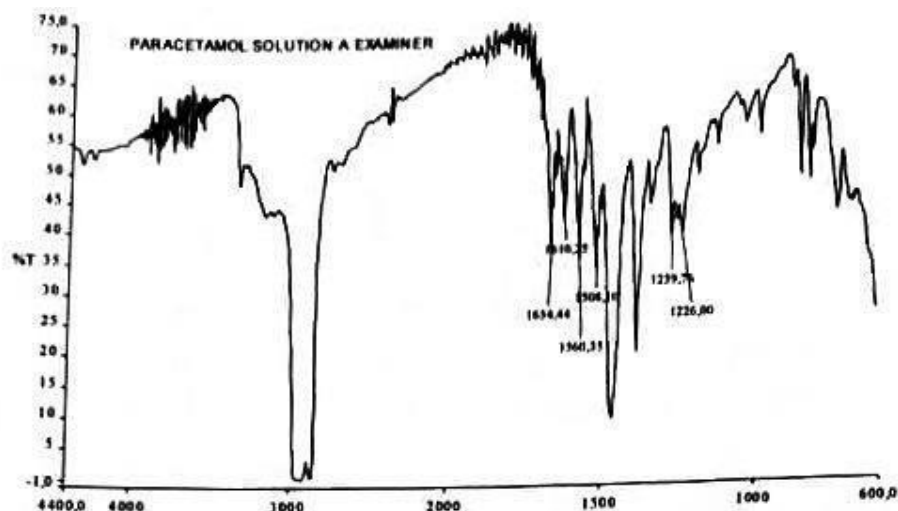


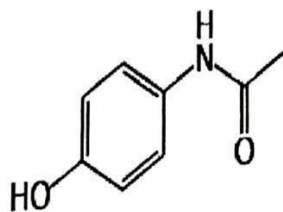
Figure IV.7 : spectre IR de l'échantillon (paracétamol)

A partir de ces deux spectres (Figure IV.6 et IV.7), nous pouvons relever les bandes caractéristiques rassemblées dans le tableau IV.14.

Tableau IV.14.: Bandes spectrales IR caractéristiques du paracétamol

Longueur d'ondes (cm <sup>-1</sup> )	Type de vibration	Fonction
1450; 1650	C=C	Aromatique
1263, 1390-1030	-C-N valence	Amide
1263, 1290-1050	-C-O valence	Alcool
1227, 1250-1180	-C-O valence	Ester ou cétone
3000	CH	Amide, alcane

La figure IV.8 représente la structure de l'acétaminophénol (paracétamol).



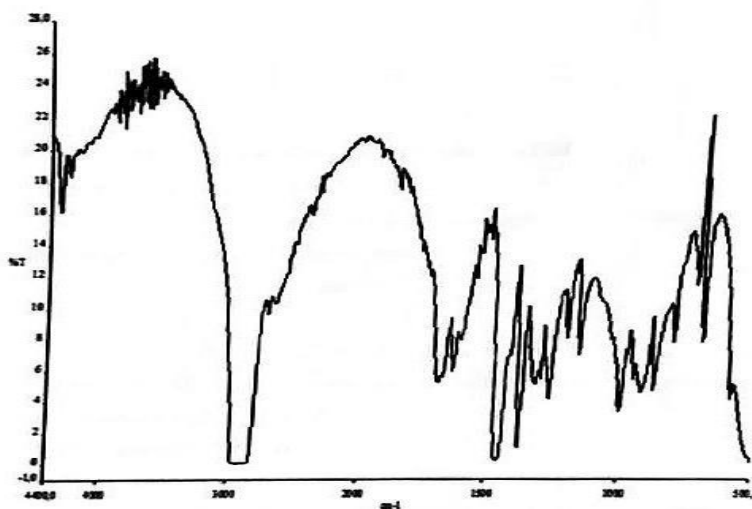
**Figure IV.8 : Structure du paracétamol.**

A travers les résultats des figures IV.6 et IV.7 et le tableau IV.14, et après comparaison avec la structure du paracétamol (Figure IV.8), on peut conclure que la substance analysée est identifiée par IR et concordante à ladite paracétamol.

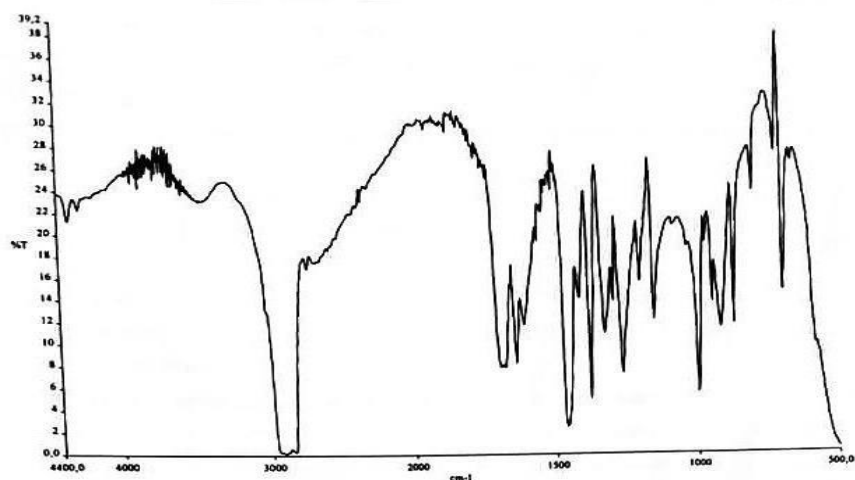
### IV.6.2. Identification par IR de l'acide sorbique

Cette analyse est effectuée pour connaître d'une façon qualitative la présence des bandes spectrales caractéristiques de l'acide sorbique. Ceci, permet de confirmer que la poudre analysée contient de la substance recherchée.

Les spectres obtenus sont représentés par les deux figures IV.9 et IV.10 pour la solution standard et la solution à examiner, respectivement.



**Figure IV.9 : Spectre IR de la solution de référence de l'acide sorbique.**

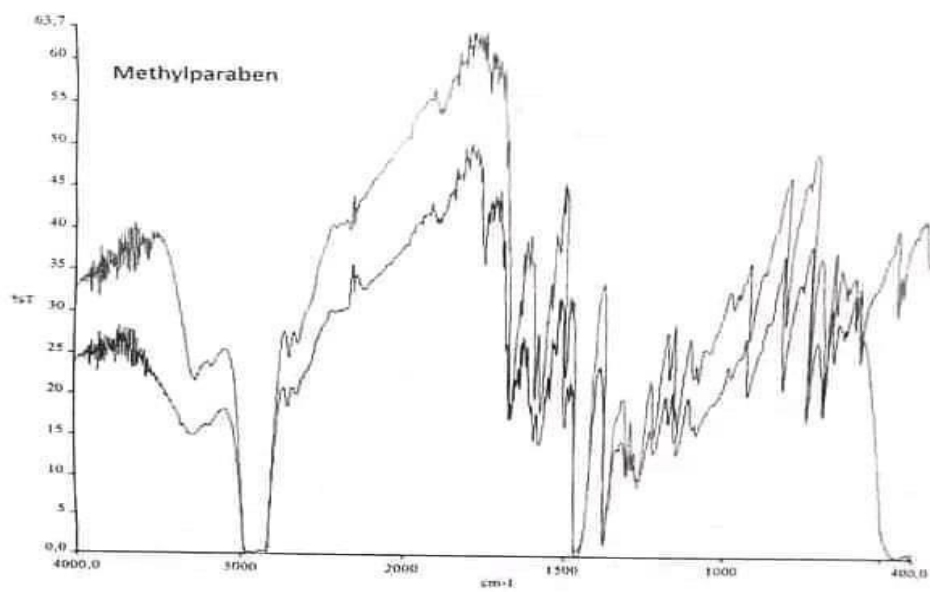


**Figure IV.10 : Spectre IR de la solution à examiner de l'acide sobrique.**

L'analyse par IR, nous a permis à travers ces deux spectres (figures IV.9 et IV.10) de confirmer, en comparant au standard, qu'il s'agit de l'acide sorbique.

### IV.6.3. Identification par IR du méthyle parabène

La figure IV.11 représente les deux spectres IR obtenus du méthyle parabène (ou parahydroxybenzoate de méthyl) solution standard et de la solution à examiner.



**Figure IV.11 : Spectres IR du parahydroxybenzoate de méthyl standard et la solution à examiner.**

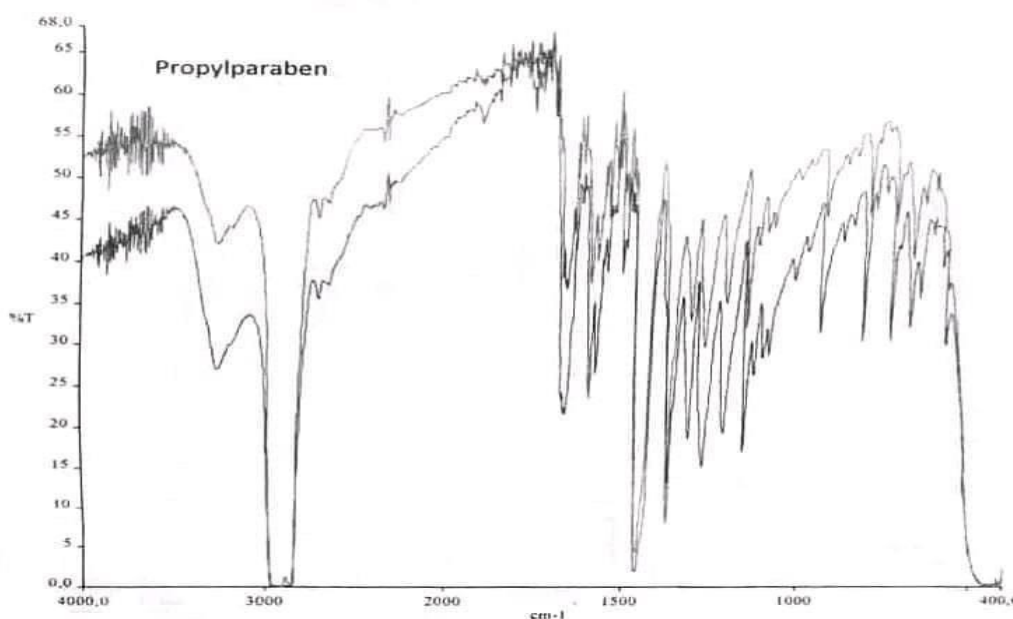
## Chapitre IV : Résultats et discussion

---

L'analyse par IR, nous a permis à travers ces deux spectres (figures IV.11) de confirmer, en comparant au standard, qu'il s'agit de parahydroxybenzoate de méthyl.

### IV.6.4. Identification par IR du propylparaben

Les spectres obtenus sont représentés par la figure IV.12 de la solution standard et la solution à examiner de la substance propylparaben (ou parahydroxybenzoate de propyl).



**Figure IV.12 : Spectres IR du parahydroxybenzoate de propyl standard de référence et de la solution à examiner.**

L'analyse par IR, nous a permis à travers ces deux spectres (figures IV.12) de confirmer, en comparant au standard, qu'il s'agit de propylparaben.

### IV.6.5. Identification par IR de saccharinate de sodium

Les deux figures IV.13 et IV.14 représentent respectivement, les deux spectres IR du composant saccharinate de sodium solution standard et la solution à examiner.

## Chapitre IV : Résultats et discussion

---

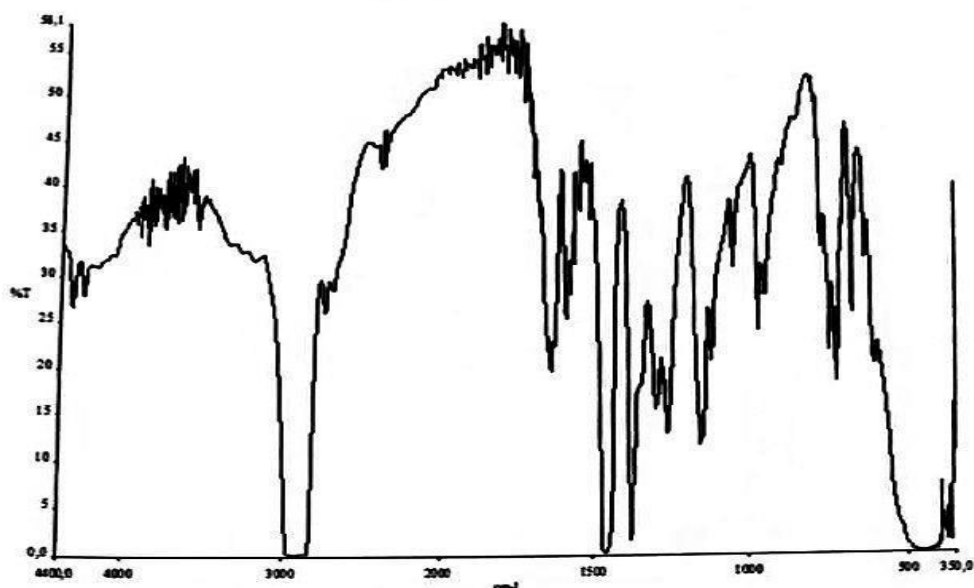


Figure IV.13 : Spectre IR de saccharinate de sodium de référence.

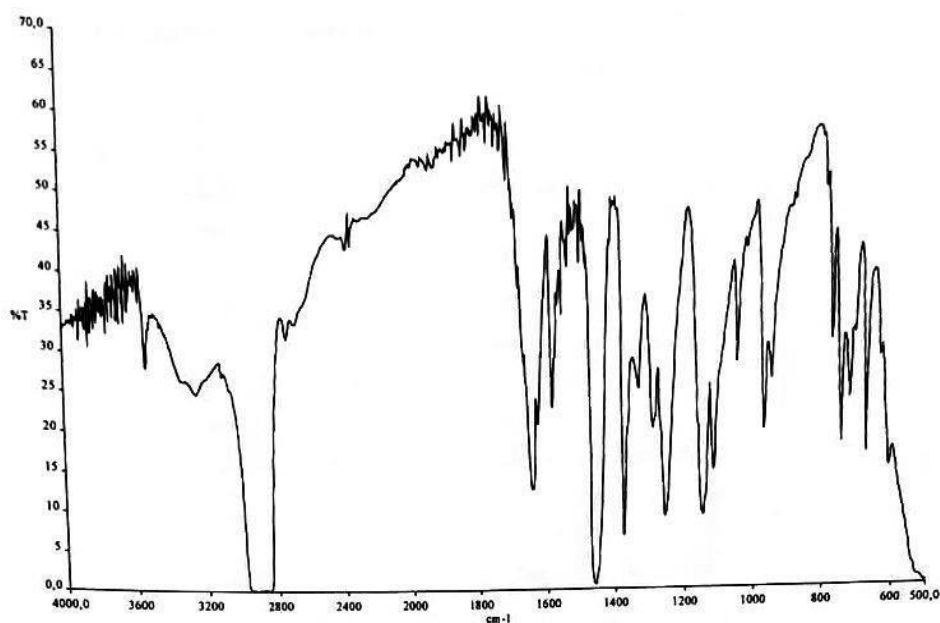
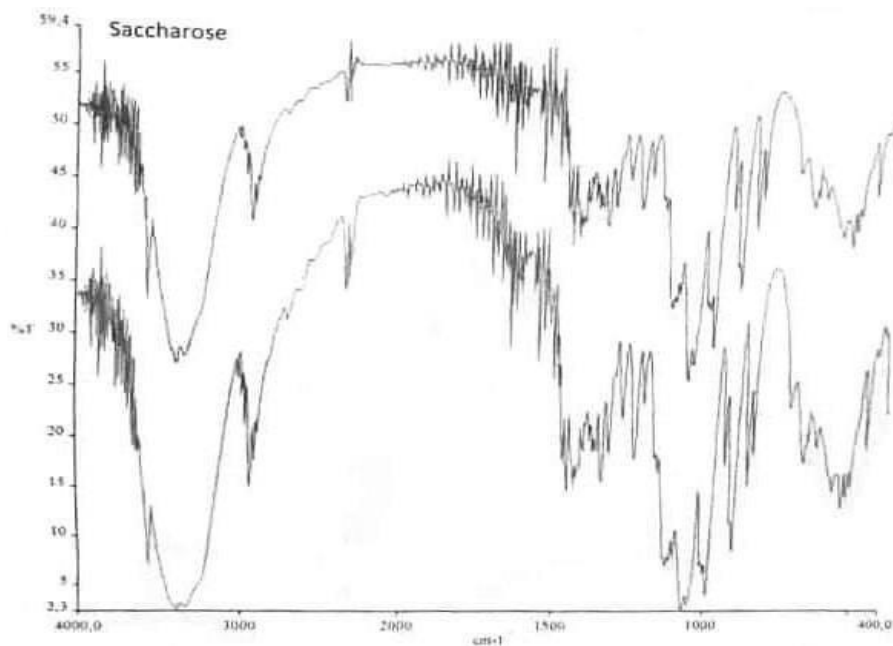


Figure IV.14: Spectre IR de saccharinate de sodium solution à examiner.

L'analyse par IR, nous a permis à travers ces deux spectres (figures IV.13 et IV.14) de confirmer, en comparant au standard, qu'il s'agit de saccharinate de sodium.

### IV.6.6. Identification par IR de saccharose

Les deux spectres obtenus de la substance saccharose sont représentés dans la figure IV.15 pour la solution standard et la solution à examiner, respectivement.



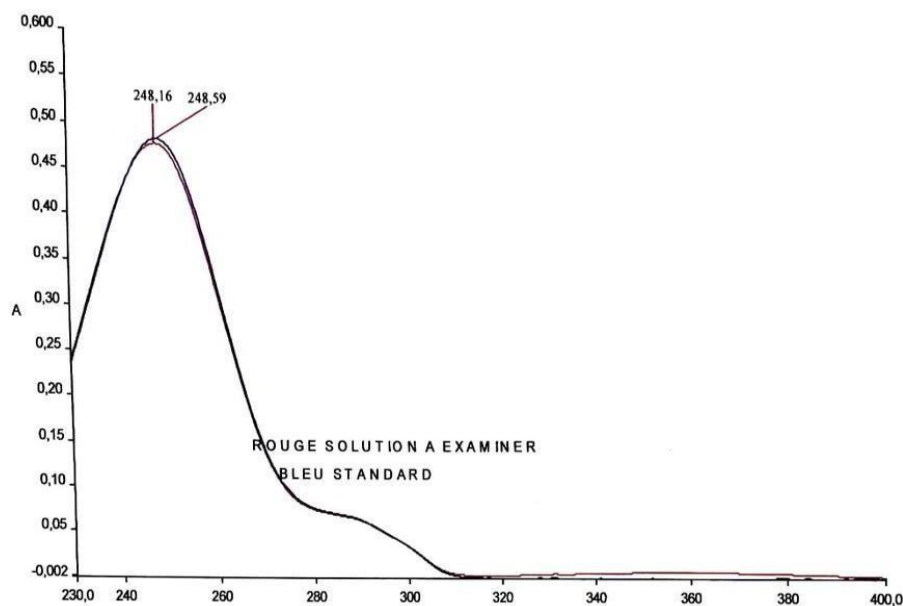
**Figure IV.15 : Spectres IR de saccharose standard et la solution à examiner**

L'analyse par IR, nous a permis à travers ces deux spectres (figures IV.15) de confirmer, en comparant au standard, qu'il s'agit de la substance saccharose.

## IV.7. Analyse par spectroscopie UV-Visible

### IV.7.1. Contrôle de dosage par UV du paracétamol

Le composant paracétamol a été contrôlé par la technique UV en faisant un balayage des deux solutions de référence et celle de la matière première, les deux spectres obtenus sont présentés dans la figure IV.16.



**Figure IV.16. : Variation de l'absorbance (A) en fonction de la longueur d'onde( $\lambda$ ) de paracétamol.**

A partir de la figure IV.16, la technique UV montre qu'il s'agit de la substance paracétamol à travers l'absorption maximale.

D'après le résultat relatif au contrôle de dosage par UV, la concentration du paracétamol calculée représente 100.46 % sur la base de la substance anhydre. En se référant aux exigences de la pharmacopée Américaine (Norme : 98% à 101% Sba), cette valeur est considérée comme conforme.

### **IV.7.2. Contrôle de dosage par UV du paralgan**

Le résultat relatif au contrôle de dosage par UV montre une D.O. de 0.4635 et présente un maximum d'absorption spécifique avec une absorbance de 2294.55. Selon l'USP [16, 18, 19], le maximum d'absorption est situé dans la plage 2159-2550 d'où la conformité de notre produit.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

La qualité d'un produit fini dépend du respect des limites dictées par les ouvrages de la pharmacie galénique et les documents officiels de normalisation pour s'assurer du produit préparé.

L'objectif de notre travail est l'étude de conformité du médicament générique le paralgan fabriqué par SAIDAL en Algérie par le biais d'un contrôle physico-chimique et microbiologique du principe actif (paracétamol) et ses excipients en vue de mettre en œuvre un produit fini similaire au médicament Doliprane fabriqué par SANOFI en France.

Après les tests effectués sur notre produit fini et ses composants, nous pouvons dire que :

- L'analyse organoleptique portant sur l'aspect, l'odeur et la couleur, du principe actif paracétamol et les excipients tels que l'acide sorbique, le méthyle parabène, le saccharinate de sodium, le saccharose, le PEG6000 et l'arôme caramel vanille, constituant du PARALGAN sirop, est conforme aux normes exigées par l'USP.
- L'analyse organoleptique des deux produits finis, le générique PARALGAN sirop comparé au médicament princeps DOLIPRANE sirop de SANOFI, est conforme aux normes exigées par l'USP néanmoins on a utilisé un arôme différent qui a permis d'avoir une odeur et une couleur qui diffère de l'original.
- Du fait que sa couleur est marron brunâtre qui diffère de la couleur de l'original, on est obligé pour le commercialiser d'utiliser un flacon en verre brun pour le protéger de l'exposition à la lumière.
- Le principe actif le paracétamol présente une conformité selon les normes de l'USP vis-à-vis de sa solubilité ainsi que les excipients tels que l'acide sorbique, le méthyle parabène, le saccharinate de sodium, le saccharose, le PEG6000 et le propyle sodique, constituant du PARALGAN sirop.
- La caractérisation physicochimique du principe actif paracétamol relative aux paramètres: le point de fusion Tf trouvé 170.2 °C situé entre 168 et 172 °C, la teneur en eau Kf qui est 0.20 % 0.5 %, la teneur des chlorures  $\leq 0.014\%$ , la teneur des sulfates  $\leq 0.02\%$  et la teneur des métaux lourds  $\leq 0.001\%$ , ce qui montre que la poudre ne présente pas d'impureté et que ces résultats ne dépassent pas les normes d'où ce produit est conforme selon les exigences de l'USP.
- Les résultats relatifs à la caractérisation physicochimique des différents excipients du PARALGAN relatifs aux paramètres: le point de fusion Tf, la teneur en eau Kf, la teneur des chlorures, la teneur des sulfates, le pH, la conductivité et la teneur des métaux lourds, trouvés ne dépassant pas les normes d'où ce produit est conforme selon les exigences de l'USP et aux normes de la pharmacopée européenne.

## Conclusion générale

- Le pH mesuré est de 4.85 et 4.56 respectivement pour le PARALGAN et DOLIPRANE, trouvé situé dans la fourchette (4.5 à 6.5) indiquée par l'USP, d'où la conformité de ces deux produits.
- La densité calculé est de 1.18 et 1.20 respectivement pour le Paralgan et DOLIPRANE, trouvé situé dans la fourchette (1.05 et 1.25) indiquée par l'USP, d'où la conformité de ces deux produits.
- Le dosage calculé est de 120.13 et 123.06 respectivement pour le PARALGAN et DOLIPRANE, trouvé situé dans la fourchette (108 et 132) indiquée par l'USP, d'où la conformité de ces deux produits.
- Le contrôle microbiologique du PARALGAN marqué par une absence totale des germes pathogènes dans notre produit, ce qui montre la conformité du produit selo l'USP, prouvant que notre médicament est de qualité.
- Le dosage du paracétamol calculé est de 96.60 %, trouvé situé dans la fourchette indiquée (95 et 102 %) par l'USP, d'où la conformité de ce principe actif.
- Le dosage du propylée sodique calculé est de 100.6 %, trouvé situé dans la fourchette (95 et 102%) indiquée par l'USP, d'où la conformité de cet excipient.
- L'analyse par la technique IR, nous a permis d'identifier les différentes fonctions de la structure du principe actif du paralgan et concordante à ladite paracétamol, de même pour les excipients.
- Le contrôle de la pureté du principe actif paracétamol par UV, calculé de 99.46 %. En se référant aux exigences de la pharmacopée Américaine (Norme : 98% à 100% Sba), cette valeur est considérée comme conforme.

Grace à ce travail, il ressort que le contrôle de qualité d'un médicament représente une partie importante dans la confirmation de la conformité du produit dans l'industrie pharmaceutique.

## Références bibliographiques

## Références bibliographiques

---

- [1] <https://www.saidalgroup.dz/production/.Unit>
- [2] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Groupe\\_Saidal](https://fr.wikipedia.org/wiki/Groupe_Saidal)
- [3] <https://web.ac-reims.fr/dsden51/iria51/IMG/pdf/testorganoleptique.pdf> 05/03/2022
- [4] P. Laure & C. BINSIGER, **2003**, « Les médicaments détournés, pratiques addictives », Ed. Masson, Paris.
- [5] P. Allain, **1996**, « Les médicaments, pharmacologie », Ed. Ester, Paris.
- [6] Yvan Toutou, **2013**, « Pharmacologie et thérapeutiques », 11<sup>ème</sup> édition Masson, Elsevier, Paris.
- [7] Patrick Ben Soussan, Dominique Leyronnas, Catherine Mathelin, Michèle Vial, **2000**, « Soigner », Ed. Eres, France.
- [8] Dufaure de Lajarte Priscille, **2000**, « Médicament, droit de substitution et impact sur la communication des laboratoires pharmaceutique », Thèse en Pharmacie, Univ. Lyon.
- [9] <https://dz.kompass.com/c/site-de-production-medea-de-groupe-industrielle-saidal-spa/dz026699/>
- [10] <https://pheur.edqm.eu/home> : pharmacopée Européenne
- [11] Cote CJ., **1994**, « Sedation for the pediatric patient. A review », *Pediatr Clin North America*, Volume 41, Issue 1, 31-58.
- [12] J. Clayden, D. Mitjans, L.H. Youssef, **2002**, « Lithium– Sulfoxide– Lithium Exchange for the Asymmetric Synthesis of Atropisomers under Thermodynamic Control », ACS Publications.
- [13] Ellis, Frank; Osborne, Colin; Pack, Maria J., **2002**, « Paracetamol: A Curriculum Resource », Royal Society of Chemistry.
- [14] Alain Serrie et Claude Thurel, **2002**, « La Douleur en pratique quotidienne : Diagnostic et traitements », Ed. Arnette, France.
- [15] Le Hir A., **2001**, « Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Ed. Masson ; France.
- [16] Youssef Louali, **2005**, « Le contrôle de gestion dans l'industrie pharmaceutique: l'exemple Doliprane sirop de SANOFI », Sanofi-Synthelab.

## Références bibliographiques

---

[17] <https://pheur.edqm.eu/home> : pharmacopée Européenne

[18] [https://global.ihs.com/doc\\_detail.cfm?document\\_name=USP% 2023-NF%2018&item\\_s\\_key=00312989](https://global.ihs.com/doc_detail.cfm?document_name=USP%2023-NF%2018&item_s_key=00312989)

[19] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sanofi2022/02/28>

[20] <https://www.sanofi.fr/fr/Nos-medicaments-et-produits-de-sante>

عنوان المذكرة:دراسة مطابقة لدواء الجنيس Paralgan من صيدال مقارنة مع الأصلي Doliprae من SANOFI.

اللقب و الإسم:قرمولة أنفال - بوشريط حنان

المؤطر:-أ.د. جنيد ميروك - د. بوزار نصيرة

ملخص: هذا العمل هو عبارة عن دراسة لنطاق السيطرة والمقارنة في حين الأدوية بعد صياغة مع السيطرة على المواد الخام وزيادة على ذلك، المقارنة بين هذه النوعية وذلك من أصله من شركة سانوفي (فرنسا) من أجل حل نموذج صالح للشرب، ويعقب هذه الدراسة المقارنة في حين إجراء دراسة الاستقرار المعجل نحن نفذنا الضوابط الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية أدى تقرير من المعلمات الفيزيائية للنتائج وفقا بواسطة مساهمة مع تلك التي تتطلبها الدراسة قدمت دراسة نوعية الميكروبيولوجية من الممكن أن تؤدي إلى عدم وجود أي نوع من التلوث من المسائل التي تم تحليلها في الواقع يجب معايير مطابقة لملف الأدوية، وذلك في جودة ما يعادلها من الدواء الأصلي.  
كلمات مفتاحية:دواء محلي،الجودة،الميكروبيولوجية،برالغان،دوليبيران.

---

Memory title: Study of the conformity of the generic drug paragal of SAIDAL compared to the originalDoliprane if SANOFI.

Name & First name: KERMOULA Anfal & BOUCHERIT Hanane

Directed by: Prof. Dr. DJEDID Mebrouk & Dr BOUZAR Nassira

Abstract :

This work is a study of control and of comparison of a generic drug Paralgan while following the formulation with a control of the raw materials and in addition a comparison between this quality and that of its origin Doliprane of SANOFI (France) for the drinkable form solution, this comparative study is followed while making a study of accelerated stability we carried out controls physico-chemical and microbiological. The determination of the physicochemical parameters led to results in conformity by contribution with those required by the monograph. The study of microbiological quality made it possible to lead to the absence of any kind of contamination of the analyzed matters. Indeed Paralgan answers the criteria of conformity of the pharmaceutical file, and is in equivalent quality with the drug of origin.

Key words: General medicine, quality, Paralgan, Doliprane.

---

Titre du mémoire : Etude de la conformité du médicament générique Paralgan de SAIDAL comparé à l'original Doliprane de SANOFI

Nom & Prénom: KERMOULA Anfal & BOUCHERIT Hanane

Encadreurs : Prof. Dr. DJEDID Mebrouk & Dr BOUZAR Nassira

**Résumé :** Ce travail est une étude de contrôle et de comparaison d'un médicament générique Paralgan en suivant la formulation avec un contrôle des matières premières et d'autre part une comparaison de sa qualité avec celle de Doliprane de SANOFI (France) pour la forme solution buvable. Cette étude comparative est suivie en procédant aux contrôles physicochimique et microbiologique. La détermination des paramètres physico- chimiques a menée à des résultats conformes par rapport à ceux exigés par la monographie. L'étude de la qualité microbiologique a permis d'aboutir à l'absence de toute sorte de contamination des composants analysés. En effet le Paralgan répond aux critères de conformité du dossier pharmaceutique et il est de qualité équivalente au médicament d'origine Doliprane de SANOFI.

Mots clés: médicament générique, qualité, Paralgan, Doliprane.

*Le résumé doit être rédigé en deux langues différentes au moins*