

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de La Recherche  
Scientifique



**Université de Ghardaïa**

N° d'ordre :  
N° de série:

Faculté des Sciences et Technologie  
Département des Sciences et Technologie

**Projet de fin d'étude présenté en vue de l'obtention du diplôme de**

**LICENCE**

**Domaine :** Science et Technologie

**Filière :** Génie des procédés

**Spécialité :** Génie des procédés

**THEME:**

***L'Industrie Pharmaceutique en Algérie***  
***Cas du groupe SAIDAL***

**PAR :**

**Khéfiani guellil brahim**

**Jury:**

**M<sup>F</sup>: Hadj seyda A.**

Maitre de Conférence B Univ. Ghardaia

**Encadreur**

**M<sup>F</sup>: Aggoun Med S.**

Maitre Assistant A Univ. Ghardaia

**Examineur**

**ANNEE UNIVERSITAIRE: 2014/2015**

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce rapport.

J'adresse aussi mes remerciements à mon encadreur, Dr. : Hadj Seyd Abdelkader de l'Université de Ghardaia qui m'a beaucoup aidé dans ma recherche de stage et m'a permis de postuler dans l'entreprise de SAIDAL. Son écoute et ses conseils m'ont permis de cibler les objectifs ciblés dans ce stage que j'ai totalement atteint.

Je tiens à remercier vivement tous les responsables des formes pharmaceutiques au sein de l'entreprise de SAIDAL, pour leur accueil, le temps passé ensemble et le partage de leur expérience au quotidien. Grâce aussi à la confiance qu'ils m'ont confiée, et à leur aide précieuse dans les moments les plus délicats, j'ai pu accomplir totalement ma mission avec un grand succès.

Je remercie également toute l'équipe de fabrication et conditionnement pour leur accueil, leur esprit d'équipe, qui m'a beaucoup aidé à comprendre et à s'approfondir dans le domaine de fabrication des produits pharmaceutiques.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont conseillé et m'ont aidé à la rédaction de ce rapport de stage : mes parents et toute ma famille, et aussi tous les collègues et amis qui m'ont encouragé.

## *Liste des Abréviations*

AC	:	Article de Conditionnement .
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché .
BPF	:	bonnes pratiques de fabrication .
DCI	:	Dénomination Commune Internationale .
FDA	:	Food and Drug Administration .
GMP	:	Good Manufacturing Practices .
MP	:	matière première .
PSO	:	Produit Semi-Ouvré .
PET	:	Polyéthylène téréphtalate .
PVC	:	PolyChlorure de Vinyle .
PVDC	:	(chlorure de polyvinylidène) .
PCTFE	:	(polychlorotrifluoroéthylène) .
PP	:	(polypropylène) .
PET	:	(polyéthylène téréphtalate) .
USD	:	United States Dollar .

## *Liste des tableaux*

Tableau -1- Les matières premières(prixam)- .....	29
Tableau -2- tableau des matière première (Nifazide)- .....	31
Tableau-3-tableau des matières usagé.....	31

## *Liste des figures*

Figure -1- schéma de l'organigramme de groupe SAIDAL - .....	03
Figure-2- Groupe SAIDAL –.....	05
Figure-3- Répartition des effectifs –.....	09
Figure-4- Gélules d'amoxicilline appartenant à la famille des bêta-lactamines - .....	12
Figure-5-Gélules de fluoxétine, un ISRS- et : Formule de la venlafaxine, un IRSNa- .....	13
Figure-6-les différent forme de cuve- .....	20
Figure-7-le contenu d'un cuve de préparation- .....	20
Figure-8- test dureté . .....	26
Figure-9- friabilimètre- .....	27
Figure-10-l'appareille de dissolution- .....	27
Figure-11-le test de délitement- .....	28
Figure-12-pied coulisse- .....	28
Figure-13-pommade (prixam)- .....	29

## Sommaire

Introduction générale.....	01	
CHAPITRE I : Le secteur pharmaceutique en Algérie		
I.1)- L'algérie dans le marché mondial et national.....	02	
I.2)- Les principaux investisseurs.....	02	
I.3)- Le groupe SAIDAL.....	02	
I.4)- organigramme du groupe SAIDAL.....	03	
I.5)-Les sites du production du groupe SAIDAL.....	04	
I.7)-Les Participations.....	05	
I.8)-La qualité du produit, au cœur du management.....	06	
CHAPITRE II : les définitions.....		08
Chapitre III : Généralité sur les médicaments		
III.1)- Dénomination des médicaments.....	10	
III.1-1)- DCI.....	10	
III.1-2)- Nom de marque.....	10	
III.1-3)- Nom chimique.....	10	
III.2)- médicament princeps.....	10	
III.3)- médicament générique.....	10	
III.4)- Origines du médicament.....	10	
III.4-1)- Naturelle.....	10	
III.4-2)- Semi-synthétique.....	10	
III.4-3)- synthétique.....	10	
III.5)- Constituant d'un médicament.....	11	
III.5-1)- Principe actif.....	11	
III.5-2)- l'Excipient.....	11	
III.6)- les familles des médicaments.....	11	
Chapitre IV : Environnement de conditionnement		
IV.1)- Avant l'entrer.....	18	
IV.2)- Entrant l'usine.....	18	
IV.3)- Le nettoyage.....	19	
IV.4)- Le matérielle utilisé.....	20	
IV.4-1)- Dans la préparation.....	20	
IV.4-2)- Dans le conditionnement.....	21	
IV.4-3)- Au laboratoire.....	21	

## Chapitre V : Les étapes de production

V.1)- L'apprêt des (MP) .....	22
V.2)- La préparation.....	22
V.3- La conditionnement.....	22
V.3-1)- La réglementation.....	22
V.3-1-1)- Les opérations de conditionnement d'un point de vue BPF.....	22
V.4)-Les type de conditionnement.....	24
V.4-1)-1 <sup>ère</sup> type : Le conditionnement primaire.....	24
V.4-2)-2 <sup>ème</sup> type : Le conditionnement secondaire.....	25
V.4-3)-3 <sup>ème</sup> type : Le conditionnement tertiaire.....	25
V.5)- Les analyse physico-chimie.....	25
V.5-1)- Pour la forme pâteuse.....	25
V.5-2)- Pour la forme sèche.....	26
V.6)-L'analyse micro biologie.....	28

## Chapitre VI : Exemple de production

VI.1)-PRIXAM-gel de 0.5%.....	29
VI.1.1)- Tableau des matières premières.....	29
VI.1.2)- Pesée du principe actif et des excipients.....	29
VI.1.3)-Préparation.....	29
VI.1.4)- Prélèvement.....	30
VI.1.5)- Analyse physique-chimie.....	30
VI.1.6)-Transfert de stockage.....	30
VI.2)-Nifazide suspension buvable.....	31
VI.2.1)- Tableau des matière première.....	31
VI.2.2)- Pesée du principe actif et des excipients.....	31
VI.2.3)- Tableau d'étiquette.....	31
VI.2.4)- Préparation de la suspension.....	32
VI.2.5)- Prélèvement.....	33
VI.2.6)- Et pour tout les médicaments.....	33
VI.2.6-1/- Analyse microbiologie.....	33
VI.2.6-2/- Le Conditionnement.....	33
VI.2.6-3/- Stocké le produit fini dans le magasin.....	33
Conclusion Générale.....	34
Résumé.....	35
Bibliographie.....	36





**Introduction Générale**

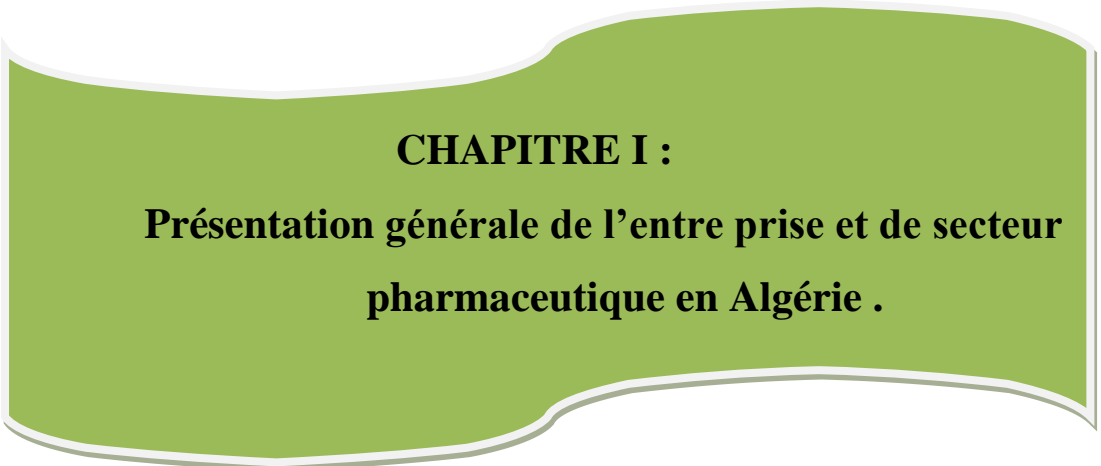


L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus importantes économiquement, au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.

Le marché mondial pourrait atteindre une valeur de près de US\$ 1 100 milliards par an en 2016, avec une croissance annuelle de 3-6%. Celle-ci sera entraînée par les pays émergents, alors que les pays développés feront face à un fort ralentissement. La liste suivant comporte des 10 principaux laboratoires pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires (données 2013)

- 1<sup>ère</sup>Laboratoire : Novartis en Suisse  
avec un chiffre d'affaires 46.01 milliards de dollars .
- 2<sup>ème</sup>Laboratoire : Pfizer en États-Unis  
avec un chiffre d'affaires 45.01 milliards de dollars .
- 3<sup>ème</sup>Laboratoire : Roche en Suisse  
avec un chiffre d'affaires 39.14 milliards de dollars .
- 4<sup>ème</sup>Laboratoire : Sanofi en France  
avec un chiffre d'affaires 37.70 milliards de dollars.
- 5<sup>ème</sup>Laboratoire : Merck&Co en États-Unis  
avec un chiffre d'affaires 37.51 milliards de dollars .
- 6<sup>ème</sup>Laboratoire : GlaxoSmithKline [GSK] en Royaume-Uni  
avec un chiffre d'affaires 33,05 milliards de dollars.
- 7<sup>ème</sup>Laboratoire : Johnson & Johnson [JnJ] en États-Unis  
avec un chiffre d'affaires 26,47milliards de dollars .
- 8<sup>ème</sup>Laboratoire : AstraZeneca en Royaume-Uni  
avec un chiffre d'affaires 24,52 milliards de dollars .
- 9<sup>ème</sup>Laboratoire : Eli-Lilly en États-Unis  
avec un chiffre d'affaires 20,11 milliards de dollars .
- 10<sup>ème</sup>Laboratoire : AbbVie en États-Unis  
avec un chiffre d'affaires 18,79 milliards de dollars .

L'Algérie est un pays traditionnellement très médicalisé et la taille du marché algérien du médicament a atteint les 2,9 milliards USD en 2011 dont 1,85 milliards USD d'importation (avec 32.3 % d'origine française contre 66% avant l'an 2000) et 1,05 milliards USD de production locale, d'après l'Union nationale des opérateurs de la pharmacie (UNOP). Sur les 1,05 milliards USD de la production nationale, 84% revient au secteur privé et 16% au public.



**CHAPITRE I :**  
**Présentation générale de l'entreprise et de secteur  
pharmaceutique en Algérie .**

## **I.1)- L'Algérie dans le marché mondial et national :**

L'Algérie ne représente que 0,3% du marché mondial en 2013. Mais qui présente tous les signes d'attractivité : des dépenses de santé en croissance constante de l'ordre de 15% du budget public, l'accès assuré aux soins pour la quasi totalité de la population, un accroissement de la part de marché des produits génériques... Un ensemble d'éléments qui le rend très attractif pour les laboratoires pharmaceutiques : la dernière décennie, lit-on dans l'étude, a vu la naissance de 55 unités de production parmi les 71 existantes actuellement, dont 16 % représentés par le secteur public et 84 % par le secteur privé. La taille du marché du médicament, elle, était de 3,25 milliards de dollars en 2013, dont 2,08 milliards de dollars d'importation et 1,1 milliard de dollars de production locale. En volume, les unités vendues en princeps et génériques sont presque identiques, alors qu'en valeur, les princeps coûtent environ deux fois plus cher que les génériques. La valeur totale du marché algérien est de 3,2758 milliards de dollars. L'enjeu financier est donc colossal. Ce qui explique que, sur le plan politique, il y a une volonté des autorités à promouvoir l'industrie .[1]

## **I.2)- Les principaux investisseurs :**

Les plus importants investissements du secteur pharmaceutique en Algérie :

- Le français sanofi-aventis est n°1, avec 13 % de parts de marché (320 millions \$ en 2009)
- Hikma pharma (164 863 013 dollars),
- Saïdal (149 187 464 dollars),
- GSK (141 958 937 dollars),
- Novartis (129 138 999 dollars)
- Pfizer (111 323 448 dollars).
- Le danois Novo Nordisk (85 264 536 dollars),
- L'américain MSD (85 264 536 dollars),
- Le français Roche diagnostics (85 264 536 dollars) et Astrazeneca (85 264 536 dollars).[2]

## **I.3)- Le groupe SAIDAL**

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe "Antibiotiques" de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'Etat et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la Bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

Organisé en Groupe industriel, SAIDAL a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.

Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché .[3]

**I.3.1)- organigramme du groupe SAIDAL :**

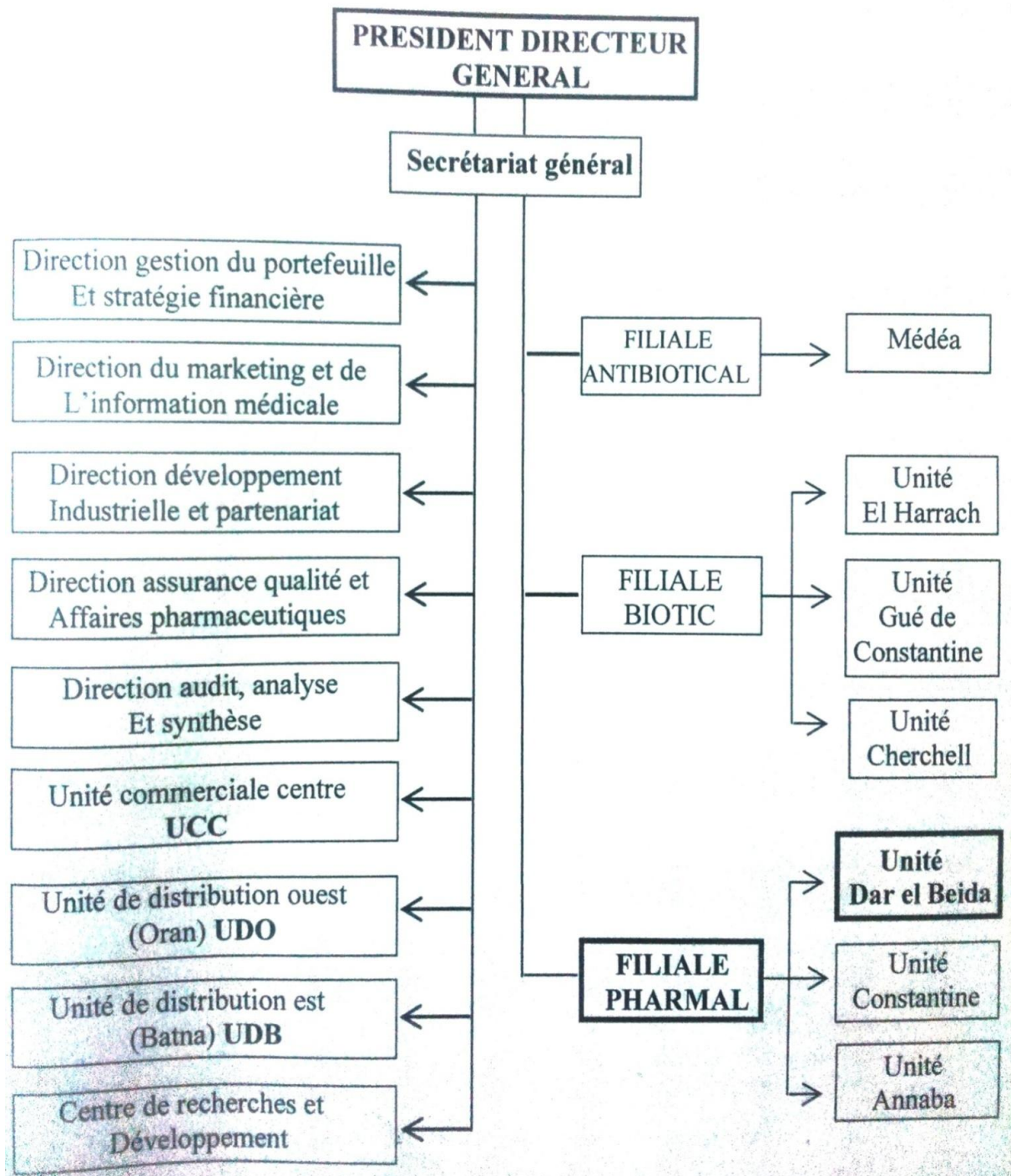


Figure -1- Schéma de l'organigramme de groupe SAIDAL -

### **I.3.2)-Les sites du production du groupe SAIDAL :**

SAIDAL compte 09 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités Ventes :

#### **1)-Site de production de Médéa :**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

Il dispose de deux unités de semi- synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques.

#### **2)-Site de production de Dar El Beida :**

Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirops, solutions, comprimés et pommades).

#### **3)-Site de production de Gué de Constantine :**

composé de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité.

#### **4)-Site de production d'El Harrach :**

Dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et pommades.

#### **5)-Site de production de Cherchell :**

Composé de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

#### **6)-Site de production de Constantine :**

Situé à Constantine, à l'Est du pays, il dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops.

#### **7)-Site de production de Constantine- unité d'Insuline :**

spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

#### **8)-Site de production d'Annaba :**

Spécialisé dans la fabrication des formes sèches.

#### **9)-Site de production de Batna :**

Spécialisé dans la production des suppositoires .[4]

### **I.3.3)-La filiale PHARMAL de Dar El Beida :**

#### **I.3.3.1)-Historique et Activité de l'unité :**

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des usines de PHARMAL cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire Français avant sa nationalisation. L'activité était limitée à la

fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques. Actuellement, cette usine fabrique des médicaments de différentes formes.

### **I.3.3.2)-Infrastructure : L'unité de Dar El Beida se compose de :**

- Un atelier des sirops, un atelier des secs, un atelier des pâteux.
- L'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique.

### **I.3.4)-Les Participations :**

Sociétés pharmaceutiques en activité

#### **- WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS) :**

Créée en 1999 entre le Groupe SAIDAL (30%) et SANOFI (70%) pour la fabrication, le façonnage et la commercialisation, en Algérie, des spécialités pharmaceutiques à usage humain. L'unité de production W.P.S. située dans la zone industrielle d'Oued Smar est entrée en production en décembre 2000. Elle emploie actuellement un effectif de 103 agents et a réalisé en 2012, une production de 24,6 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 1,8 milliards de dinars.

#### **- PFIZER SAIDAL Manufacturing (PSM) :**

Société conjointe créée en 1998 entre le Groupe SAIDAL et PFIZER Pharm Algérie pour la fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits pharmaceutiques et chimiques. Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, l'unité de production P.S.M. est entrée en production en février 2003. Elle emploie actuellement un effectif de 63 agents et a réalisé en 2012, une production de 10 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 3,7 milliards. [4]

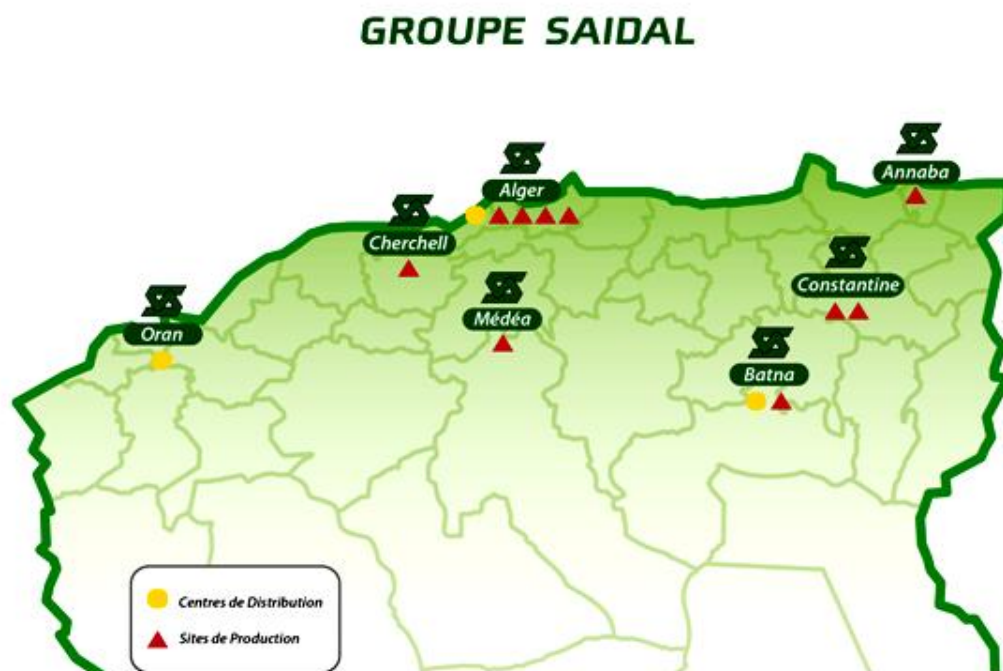


Figure-2- Groupe SAIDAL –

### **I.3.5)-La qualité du produit, au cœur du management :**

Le Groupe SAIDAL, acteur et instrument de la politique nationale de santé publique, a pour ambition de conforter sa position de leader dans le marché du médicament et de constituer un acteur de référence dans un environnement fortement concurrentiel ouvert aux nouvelles technologies et aux innovations, avec le souci constant de préserver son image de marque et sa pérennité.

Dans la stratégie du Groupe, la qualité est positionnée comme l'axe central autour duquel sont articulées toutes les actions de management afin d'assurer :

- La mise sur le marché de produits conformes aux exigences légales et réglementaires, notamment en termes d'innocuité, de sécurité et d'efficacité.
- Le bien-être des patients.

Les objectifs du Groupe sont mis en œuvre en observant constamment les valeurs fondamentales constitutives de sa Responsabilité Sociétale :

- L'intégrité
- La transparence
- La crédibilité
- La redevabilité
- La solidarité citoyenne .[5]

### **I.3.6)-Quelque produits :**

#### **1)-Allergologie :**

**\*/-ALLERTINE® 1mg/ml :** Ce médicament est un antihistaminique antiallergique ; il n'a pas d'effets sédatifs ni atropiniques.

Il est utilisé dans le traitement symptomatique de l'allergie : rhinite allergique, urticaire.

**\*/-HISTAGAN® 2mg :** Traitement de manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite allergique, urticaire.

**\*/-SULAMINE® 0,125 % :** Ce médicament est préconisé dans les cas suivants:

- Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :

- Rhinites et conjonctivites allergiques.
- Episodes allergiques de la peau avec démangeaisons (manifestations locales après piqures d'insectes, rougeur et urticaire).

- Traitement de l'inappétence avec amaigrissement.

- Traitement de l'insomnie chez l'adulte.

#### **2)-Anti-inflammatoires :**

**\*/-PRIXAM®GEL 0,5% :** Ce gel contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il lutte localement contre l'inflammation et la douleur. Il est utilisé dans le traitement des tendinites, des entorses et des contusions.

**\*/-CLOFENAL® 100 mg :** Chez l'enfant et l'adulte à partir de 15 ans : Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques.

**\*/-FLUCIDAL® 250 mg** : Il est utilisé dans le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde) et des crises d'arthrose.

Il est également utilisé dans le traitement d'appoint des inflammations douloureuses de l'oreille, du nez et de la gorge, des affections buccales et dentaires.

### **3)-Neurologie :**

**\*/-NEUROLAL® 100 mg** : Chez l'adulte et l'enfant soit en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique dans les cas suivants :

- Traitement des épilepsies généralisées
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

**\*/-VALKINE® 200 mg/ml** : Ce médicament appartient à la famille des anticonvulsivants non barbituriques.

Il est utilisé dans :

- le traitement de l'épilepsie, seul ou en association avec un autre antiépileptique .
- le traitement préventif des convulsions liées à la fièvre chez l'enfant lorsque les benzodiazépines se sont montrées inefficaces .[6]





**CHAPITRE II :**  
**Définitions et Notions principale .**

**II.1)- industrie :** Ensemble des activités économiques qui produisent des biens matériels par la transformation et la mise en œuvre de matières premières et à l'exploitation des sources d'énergie. [7]

**II.2)- les BPF :** est une notion d'assurance de la qualité. désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Elles garantissent une fabrication et un contrôle cohérent des produits et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par (AMM).

**II.3)- AMM :** est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser. [8]

**II.4)- médicament :** est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. [9]

**II.5)- Pharmacien :** Analyse de conformité des matières premières à la Pharmacopée. [10]

**II.6)- Fournisseur :** - Système d'assurance de la qualité

- Garantie de reproductibilité et d'homogénéité de la qualité

- Traçabilité des lots

- Certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne. [10]

**II.7)- Réception :** contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire. [10]

**II.8)- Contrôles :** Certificat d'analyse du fournisseur. [10]

**II.9)- l'industrie pharmaceutique :** est le secteur économique qui regroupe les activités et l'ensemble des opérations de transformation des matières en produits finis de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire et ces opérations Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux (BPF). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de (AMM). [20]

**\*)- Une simple formule pourrait la définir :**

production = fabrication++ conditionnement + maintenance + logistique.

sans oublier la garantie de la qualité des médicaments.

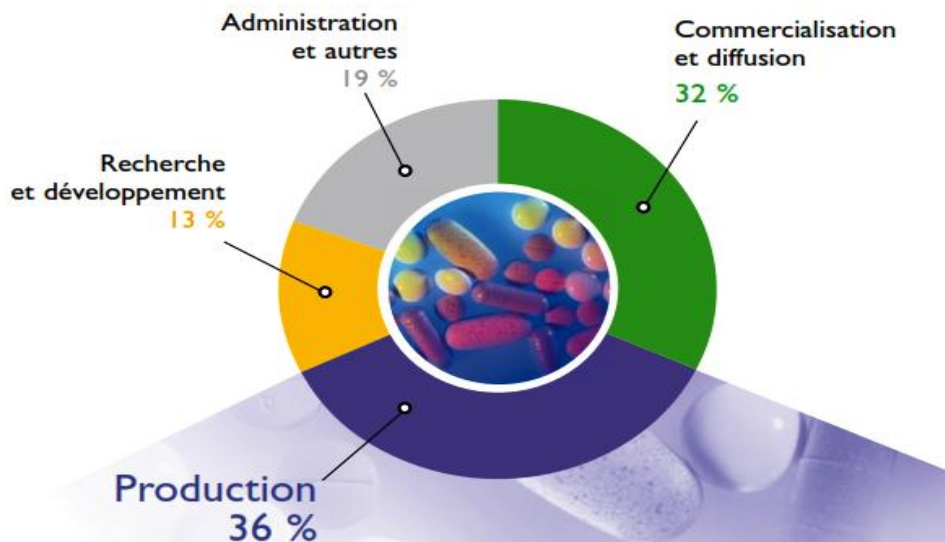


Figure-3- Répartition des effectifs –

**II.10)- Une préparation hospitalière :** est tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, par une pharmacie à usage intérieure d'un établissement de santé (PUI) ou par un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé (EP/ES).[10]

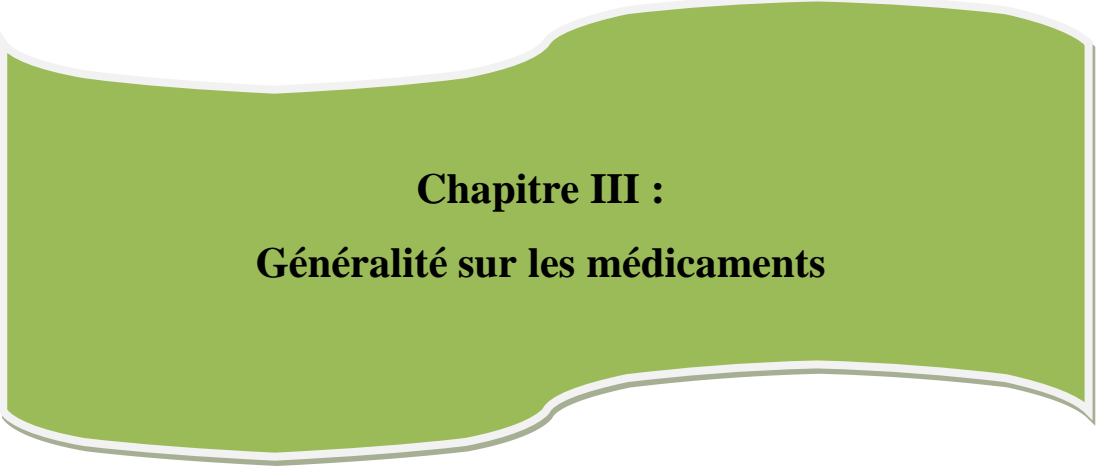
**II.11)- Qu'entend-t-on par adjuvants de préparation :**

Ce sont les matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées lors d'une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini ( réactifs de production, composants de milieu de culture, etc.) .[10]

**II.12)- La préparation aseptique :** maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée .[10]

**II.13)- Pharmacopée :** est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé dans la filière pharmaceutique. Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

**II.14)- La filtration stérilisante :** A effectuer aussi près que possible du point de remplissage .[10]



**Chapitre III :**  
**Généralité sur les médicaments**

### **III.1)- Dénomination des médicaments**

Le médicament est codifié selon trois critères :

#### **III.1-1)-DCI :**

Nom scientifique international attribué par L'Organisation Mondiale de la Santé à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament , c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament C'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde.[11]

#### **III.1-2)-Nom de marque:**

est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Mais à la différence du nom commercial, elle pourra différer d'un pays à l'autre . [11]

#### **III.1-3)-Nom chimique :**

correspond à la formule chimique de la molécule.

Exemple:

Nom de marque : Doliprane

DCI: paracétamol

Nom chimique: acétaminophène .[11]

**III.2)-médicament princeps :** est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Au bout d'un certains temps, un laboratoire peut choisir de vendre son médicament à d'autres labos. Ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour la création de nouveaux médicaments que l'on appelle généralement : médicaments génériques . [11]

**III.3)- médicament générique :** est un médicament identique ou équivalent à celui d'une marque (appelé médicament princeps), mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI, nom chimique de la substance) ou sous un nouveau nom commercial. La substance active (ou principe actif du médicament) en est identique à celle du produit de marque, les seules différences possibles étant la présentation et les excipients .[11]

### **III.4)- Origines du médicament :**

**III.4-1)- Naturelle :** les principes actifs sont isolés dans ce cas à partir du :

- Règne animal .      - Règne végétal .

**III.4-2)- Semi-synthétique :** substance naturelle+ substance chimique .

**III.4-3)- synthétique :** Molécule Nouvelle qu'on ne trouve pas dans la nature, Qui Ne Dérivent Pas De Substance Naturelles: Elles Sont Obtenues Par Synthèse Chimique Totale .[11]

**III.5)- Constituant d'un médicament :** Le médicament est composé de deux sortes de substances :

**III.5-1)- Principe actif :** Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par les moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs, (terme équivalent : substance active)

Un principe actif peut être issu de plantes (ex : aspirine, digitaline), de micro-organismes (ex : pénicillines), d'animaux (ex : hormones), de minéraux (iode, acide borique) qui possèdent une diversité chimique considérable.[11]

**III.5-2)- l'Excipient :** Les excipients, appelés également adjuvants, sont des substances qui véhiculent, qui facilitent l'administration et la conservation du principe actif. Ils peuvent également lui donner un arôme ou une couleur .[11]

Une des qualités principales recherchée pour un excipient est son inertie; en effet, il doit être dans la mesure du possible, inerte vis-à-vis :

- des principes actifs,
- des matériaux de conditionnement
- de l'organisme.[11]

### **III.6)- Les familles de médicaments**

#### **1)- Anesthésie :**

L'anesthésie peut viser un membre, une région ou l'organisme entier (anesthésie générale). L'anesthésie est la suppression des sensations (et en particulier la sensation de douleur). Elle vise à permettre une procédure médicale qui autrement serait trop douloureuse. L'anesthésie loco-régionale est aussi pratiquée dans les cas de douleurs chroniques.

Le domaine de la médecine qui étudie et pratique l'anesthésie est l'anesthésiologie. Cette spécialité médicale est récente, et elle a révolutionné la médecine en permettant une chirurgie de qualité. L'utilisation de techniques d'anesthésie modernes est un des piliers de la récupération rapide après chirurgie qui réduit les complications et permet au patient de retrouver plus rapidement ses moyens et son autonomie .[12]

#### **2)- Antalgique( analgésiques) :**

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments utilisés en médecine dans le traitement de la douleur (antalgie ou analgésie) d'un patient.

En théorie, on différencie les antalgiques, qui ont pour rôle de diminuer la douleur, et les analgésiques, qui suppriment la sensibilité à la douleur. Ainsi, le terme antalgique serait à réserver

au paracétamol et à l'aspirine, alors que le terme analgésique évoque plutôt les morphiniques. Toutefois, en pratique, les deux termes sont employés comme synonymes .[12]

### 3)- Antibiotique :



figure-4- Gélules d'amoxicilline appartenant à la famille des bêta-lactamines -

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est une molécule naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée.

Un grand nombre d'antibiotiques sont des molécules naturelles, fabriquées par des micro-organismes : des champignons ou d'autres bactéries. Ces dernières les produisent pour éliminer les bactéries concurrentes avec lesquelles ils sont en compétition dans leur biotope.

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, ou la production d'énergie, etc. Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible, une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries et ces composés ne sont en général pas actifs ni sur les champignons ni sur les virus. Il existe aussi d'autres molécules actives sur ces autres types d'agents infectieux que l'on appelle des antifongiques ou des antiviraux et qui sont distincts des antibiotiques.

L'introduction généralisée des antibiotiques après la seconde guerre mondiale a été l'un des progrès thérapeutiques les plus importants du XXe siècle. Les traitements antibiotiques ont fait progresser l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre traitement médical . Cependant, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, y compris en traitement préventif, curatif ou en complément alimentaire dans l'alimentation animale, dans les piscicultures, en médecine vétérinaire et humaine, ou encore comme pesticides pour le traitement des végétaux (contre le feu bactérien par exemple) a introduit une pression de sélection qui a conduit au développement de populations de micro-organismes antibiorésistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique. En milieu hospitalier, ceci conduit à une augmentation du risque nosocomial, faute de traitement adapté contre certains germes particulièrement résistants.

Seul un petit nombre des antibiotiques naturels est utilisable en thérapeutique humaine, pour des raisons de disponibilité dans l'organisme ou d'effets indésirables. Un grand nombre de molécules aujourd'hui sur le marché sont des molécules de synthèse, dérivées ou non d'antibiotiques naturels, en particulier pour contourner les problèmes de résistance.[12]

#### 4)- Antidépresseur :

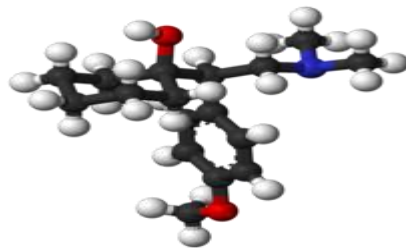


figure-5-Gélules de fluoxétine, un ISRS- et : Formule de la venlafaxine, un IRSNa-

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes 1 utilisés notamment pour la dépression. On les appelle parfois psychoanaleptiques, car ce sont des stimulants psychiques ou thymoanaleptiques car ils ont une action sur les fonctions thymiques<sup>2,3</sup>. Tous les antidépresseurs ont une activité sur les neurotransmetteurs monoaminergiques, soit directement soit indirectement; ceux qui agissent directement n'interfèrent pas sur les monoamines de la même manière .

D'après un rapport de l'Afssaps<sup>4</sup>, après huit semaines de traitement antidépresseur bien conduit, un tiers des patients déprimés traités par antidépresseurs ont une réponse complète au traitement avec rémission des symptômes, un tiers des patients ont une réponse partielle ou insuffisante au traitement et un tiers des patients ne répondent pas au traitement. De même, l'efficacité des antidépresseurs est très faiblement supérieure à celle d'un placebo . L'efficacité n'est pas très grande mais ces traitements sont globalement bien tolérés.

Les différentes classes et molécules d'antidépresseurs ont une efficacité statistiquement équivalente sur la dépression .[12]

#### 5)- anti-diurétiques:

L'antidiurétique hormone (ADH) est une substance fabriquée par une glande du cerveau appelée l'hypothalamus et dont le rôle est de réabsorber l'eau au niveau du rein afin de concentrer les urines.[12]

#### 6)- Anti-inflammatoire :

Un anti-inflammatoire est un médicament destiné à combattre une inflammation. Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires.[12]



De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre. Comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies.

Le froid est un anti-inflammatoire naturel. Parmi les médicaments anti-inflammatoires, on distingue les corticoïdes (glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens) et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.[12]

### **7)- Antihistaminique :**

Un antihistaminique est un médicament utilisé comme antagoniste compétitif des récepteurs de l'histamine, qui sert donc à réduire ou à éliminer les effets de ce médiateur chimique endogène libéré, entre autres, au cours des réactions allergiques. Dans l'usage courant, le terme antihistaminique désigne davantage les antagonistes des récepteurs H1 (ou antihistaminiques H1) que les antagonistes des récepteurs H2. Il existe d'autres agents à action antihistaminergique, des antagonistes non-compétitifs qui empêchent la transformation de l'histidine (un acide aminé) en histamine en inhibant l'activité enzymatique de l'histidine décarboxylase, ce sont les antihistaminiques atypiques.[12]

### **8)- Antihypertenseur :**

Les antihypertenseurs ou hypotenseurs sont une classe de médicaments qui sont administrés pour réduire l'hypertension artérielle.[12]

### **9)- Antipyrétique :**

Les antipyrétiques sont des médicaments dont le but est de lutter contre un symptôme, la fièvre.

Le traitement de la fièvre peut reposer sur deux critères principaux :

la tolérance qui est subjective ;

la valeur de la température qui est objective (en général à partir de 38,5 °C).

Un objectif de traitement basé sur la tolérance est préférable, étant donné qu'un antipyrétique est un traitement de confort. Les médicaments à privilégier sont le paracétamol et l'ibuprofène. Des mesures simples sont généralement associées, comme l'hydratation et le déshabillage, en fonction de leur tolérance.

Exemples d'antipyrétiques :

- paracétamol .
- classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens :
- acide acétylsalicylique (aspirine) .
- ibuprofène .
- kétoprofène .[12]

### **10)- Antiviral :**

Un antiviral désigne une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs virus, permettant ainsi de ralentir mais rarement d'arrêter une infection virale. C'est avec les vaccins et la prévention, la seule méthode connue permettant de lutter contre les infections d'origines virales.

Les antiviraux sont une méthode efficace de lutte contre les virus<sup>1</sup> en attendant la mise au point d'un vaccin qui est la seule manière connue d'éradiquer un virus sur le long terme, comme l'ont montré les différentes campagnes d'éradications de la poliomyélite et surtout de la variole.

Un antirétroviral désigne une classe particulière d'antiviral destinée à lutter contre les rétrovirus.[12]

### **11)- Antirétroviral :**

Un antirétroviral (ARV) est une classe de médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus.

La difficulté rencontrée dans l'élaboration de ces composés est du même type que celle rencontrée pour les molécules anti-cancéreuses : la spécificité. En effet, les rétrovirus ne possèdent que très peu de molécules qui leur soient propres. Ils parasitent la machinerie cellulaire et la détournent. Bloquer la machinerie de transcription des cellules saines pour bloquer celle du rétrovirus revient à tuer ces cellules saines. C'est la raison pour laquelle les molécules antirétrovirales sont dirigées contre les enzymes ou autre molécules spécifiques du virus, comme la transcriptase inverse (Inhibiteurs de la transcriptase inverse), les protéases (Inhibiteurs des protéases) procédant à la création des nouveaux virions ou pour les médicaments les plus récents, les mécanismes de fusion virale avec la cellule saine (Inhibiteurs de Fusion) ou ceux réalisant la liaison préalable avec cette dernière (Inhibiteurs d'entrée).[12]

### **12)- Antitussif :**

Un antitussif ou médicament antitussif est un médicament censé arrêter la toux.

Le type d'antitussif adéquat dépend de la nature de la toux :

Les toux sèches sont traitées par des supprimeurs de la toux (antitussifs) qui suppriment le besoin urgent de tousser.

Les toux productives ou toux grasses (toux associées à des expectorations) sont traitées avec des expectorants, médicaments visant à produire et expulser le mucus de la trachée.[12]

### **13)- Anxiolytique :**

Les anxiolytiques sont des médicaments utilisés contre l'anxiété. Différentes molécules et différentes substances naturelles ou artificielles possèdent des effets anxiolytiques.[12]

#### **14)- Bronchodilatateur :**

Un bronchodilatateur est un médicament destiné à traiter ou à prévenir la bronchoconstriction ou bronchospasme, dans des maladies telles que l'asthme, mais aussi l'emphysème, la pneumonie et les bronchites.[12]

#### **15)- Diurétique :**

Un diurétique est une substance qui entraîne une augmentation de la sécrétion urinaire et qui peut être utilisée notamment pour traiter l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, certains œdèmes, l'hypertension portale ou l'hyperkaliémie.

Certaines de ces substances sont utilisées comme médicaments : elles inhibent la réabsorption rénale des ions sodium et entraîne une augmentation de l'élimination urinaire en eau et en sodium.

Les autres sont qualifiées de substances à effet diurétique :

Théobromine

Théophylline

Caféine

Alcool .[12]

#### **16)- Laxatif :**

Un laxatif est un produit accélérant le transit intestinal, ramollissant les selles. On utilise les laxatifs pour combattre la constipation.

Ils peuvent être absorbés oralement ou par voie rectale (lavements, suppositoires ou micro-lavements).[12]

#### **17)- Médicament psychotrope :**

Les médicaments psychotropes sont des composés pharmacologiques ayant un effet psychotrope prescrits pour le traitement des maladies psychiatriques.[12]

#### **18)- Sédatif :**

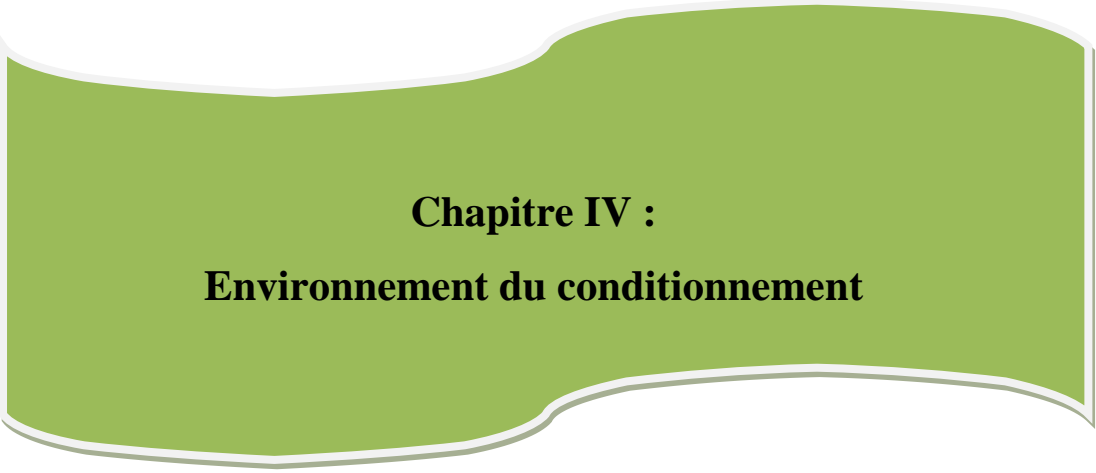
Un sédatif est une substance qui a une action dépressive sur le système nerveux central et qui entraîne un apaisement, une relaxation, une réduction de l'anxiété, une somnolence, un ralentissement de la respiration et une diminution des réflexes. Un sédatif peut être aussi désigné comme tranquillisant, dépresseur, anxiolytique, soporifique, somnifère ou sédatif-hypnotique. À forte dose, la plupart des sédatifs peuvent entraîner des altérations de la conscience, le coma, voire la mort.[12]

#### **19)- Vasopresseur :**

Les vasopresseurs sont des médicaments de niveau d'alerte élevé. Bien que leur utilisation soit assez restreinte, ils jouent un rôle essentiel dans les soins de soutien prodigués aux adultes et aux enfants en soins intensifs pour diverses indications (y compris la chirurgie cardiaque, les dons

d'organes, les lésions cérébrales traumatiques et d'autres traitements neurologiques d'urgence), ainsi que dans les services d'urgence et en soins péri opératoires. Les vasopresseurs sont souvent utilisés dans la prise en charge de l'hypotension qui accompagne le collapsus cardiovasculaire, communément appelé « état de choc ».

Ces médicaments ne permettent pas de guérir, mais soutiennent le patient en attendant que le traitement définitif fasse effet. Plus précisément, les vasopresseurs sont utilisés pour augmenter la tension artérielle, afin de faciliter l'irrigation adéquate des tissus (assurant ainsi un apport suffisant en oxygène et en d'autres nutriments aux cellules de l'organisme, ainsi que l'élimination des déchets métaboliques) pendant que la cause sous-jacente de l'état de choc est traitée. Les vasopresseurs peuvent sauver des vies, mais ils sont aussi associés à des effets systémiques néfastes .[13]



**Chapitre IV :**  
**Environnement du conditionnement**

#### **IV.1)- avant l'entrée :**

Il faut respecter les règles de protection humaine qui concerne la BPF :

##### **\*/- Hygiène et vêtements de travail :**

Le personnel de conditionnement doit respecter des règles d'hygiène personnelle. A cet effet, notamment, il ne doit ni manger, ni mâcher, ni fumer, ni boire dans les locaux destinés à la production et il doit être soumis à des visites médicales périodiques. En fonction des zones et des types de produits conditionnés, les tenues de travail seront différentes. Cette tenue ne doit pas être portée en dehors des zones de production. Au minimum, la tenue réglementaire doit être constituée par:

- Blouse ou Ensemble Veste - Pantalon ou Ensemble Blouse - Pantalon
- Coiffe
- Chaussures de sécurité
- Cache barbe si nécessaire
- Gants de protection lors de tout contact avec le produit

Les tenues sont différentes si l'atelier est en conditionnement, en nettoyage ou en maintenance.

En effet, les opérations sont différentes et il n'est pas permis de garder la même tenue pour les opérations de conditionnement, les opérations de nettoyage ou les interventions techniques. En effet, il existe des risques de contamination croisée entre les deux lots ainsi que des risques d'introduction de particules étrangères.

En plus de ces tenues réglementaires, une protection supplémentaire peut être requise dans certains cas particuliers. Par exemple, il est demandé de porter des gants et un masque lors de la manipulation des marqueurs à jet d'encre. Il est également demandé de porter un casque anti bruit ou des bouchons d'oreilles si le bruit dépasse un certain seuil réglementaire(85dB) .[14]

#### **IV.2)- entrant l'usine :**

\*/- Il y a des ateliers de production des différents forme des médicaments (sèche , liquide , pâteuse.) .

\*/- laboratoire des analyse( physique-chimique , ... ) .

\*/- des ateliers de «préparation» et autre de «conditionnement» de différent forme .

\*/- atelier de préparation des vignettes .

\*/- un magasin de stockage .

\*/- l'installation des appareils est en « INOX » pour évité tout les contamination et la corrosion au maxi maximum .

## **IV.2-1)- Les opérations annexes**

### **IV.2-1-1)- Les vides de ligne (ou vides d'ateliers) :**

Avant toute production, des précautions particulières doivent être prises en ce qui concerne l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel. En effet, il est indispensable de s'assurer de l'absence de tout élément étranger et de prévenir ainsi tout risque de contamination croisée entre deux lots de produits finis.

La description de cet examen est faite dans des documents appelés vides d'atelier ou vides de ligne. Le personnel habilité effectue ces opérations dans un ordre précis et vise les actions demandées après réalisation. Il est rappelé sur cette feuille le numéro de lot du produit conditionné précédemment et le numéro de lot du produit qui va suivre.[14]

\*/-Il existe 3 types de vide de ligne (annexe 1) :

1<sup>ère</sup> type :

changement de lot de (PSO) mais le produit et la destination (présentation spécifique d'un pays à l'autre) restent identiques. Généralement, les mêmes (AC) sont utilisés. De ce fait, ce vide d'atelier est relativement sommaire.

2<sup>ème</sup> type :

changement de destination avec ou sans changement de lot PSO. Les articles de conditionnement doivent être totalement évacués. Cependant, des articles de conditionnement vierges peuvent être utilisés sur différentes présentations comme les flacons en (PET) ou le (PVC) qui forment les blisters.

3<sup>ème</sup> type :

changement de formule du PSO. C'est un vide d'atelier plus poussé que les deux précédents avec une phase de nettoyage complète. En effet, la contamination croisée entre deux spécialités différentes est un paramètre critique qu'il faut absolument maîtriser. Il faut être certain qu'il n'y a plus aucune trace du produit précédent ni de ces (AC) .[14]

### **IV.3)- le nettoyage :**

Il faut nettoyer le matériel de préparation (cuve et ces annexes « racleur , disperseur , homogénéisateur » , réacteur , l'installation (tube , coude , ...) .[14]

#### IV.4)- le matériel utilisé :

##### IV.4-1)- dans la préparation :

Cuve de pré mélange et de préparation en acier inoxydable (inox) .



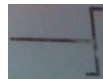
figure-6-les différent forme de cuve-

Et dans la cuve de préparation il y a :

. Racleur : pour mélangé les matière .



. disperseur : pour homogénéisé le mélange



. homogénéisateur : c'est le dernier étape est pour bien homogénéisé le mélange .

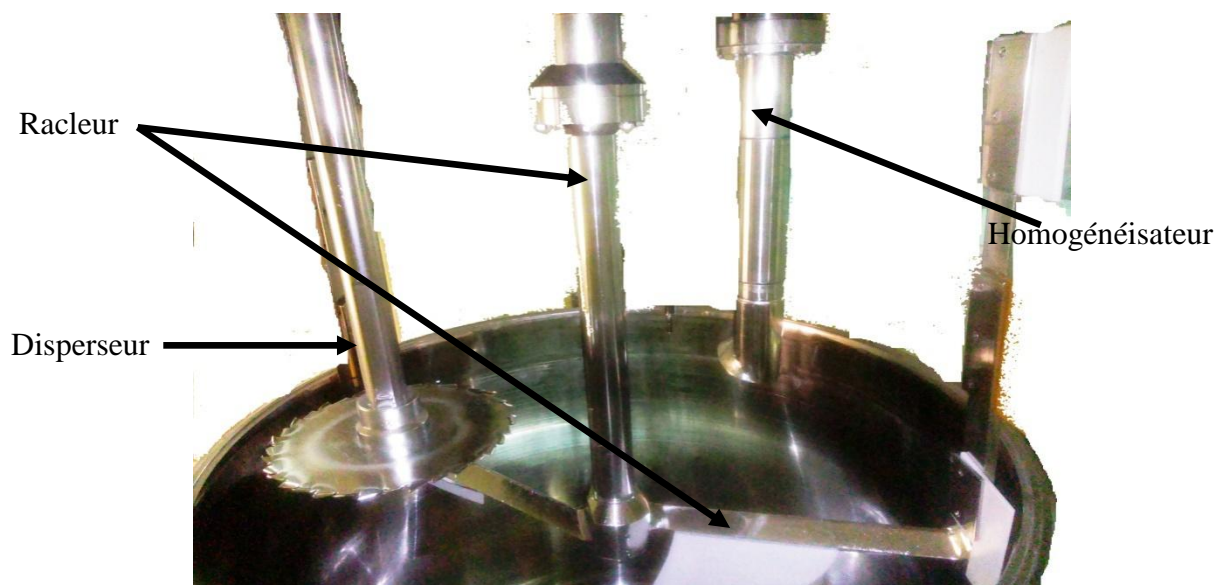


Figure-7-le contenu d'un cuve de préparation-



. Une grande balance .

**IV.4-2)- dans le conditionnement :**

. remplisseur

. étiqueteur

. vignetteur

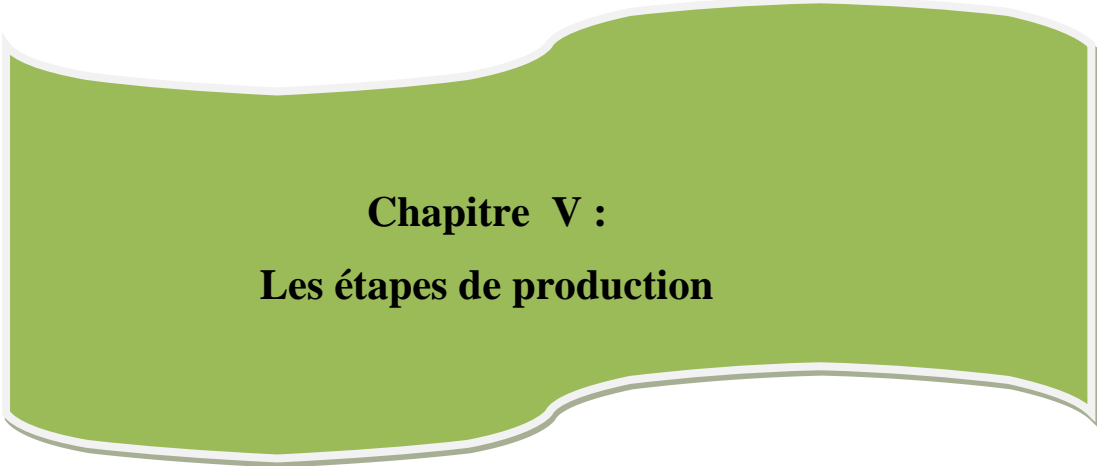
.cartonnage :

**IV.4-3)- au laboratoire :**

Le role du labo et de suivre et contrôler la qualité des médicaments produits , le labo comprend plusieurs matériel tel que ! . des balance électriques . pH-mètres ...

Et de la verrerie , telles que : des éprouvettes. , des fioles . , des pipetes. ,

Ainsi que des différents produits et réactifs chimiques pour analyse .



**Chapitre V :**  
**Les étapes de production**

**V.1)- l'apprêt des (MP) :** rapporter de salle de pesé et mettre dans la salle de préparation , avec la vérification .

**V.2)- la préparation :** Cette étape est également en trois étapes:

- a)- préparation de principe actif + b)- préparation de l'Excipient
- + c)- mélanges puis les deux ensembles pendant une période de temps pour être accessible au mélange final .

### **V.3- le conditionnement :**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvert (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini.

D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement .[14]

#### **V.3-1)- La réglementation :**

##### **V.3-1-1)- Les opérations de conditionnement d'un point de vue BPF :**

La réalisation du conditionnement des médicaments en production est soumise aux (BPF). En effet, les (BPF) correspondent à un texte de référence Pour le producteur. Il constitue un des éléments de l'assurance de la qualité et garantit que les produits sont fabriqués, contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Ainsi, il est dit que lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Des produits, d'apparence semblable, ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe une séparation physique.

Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisés précédemment et devenus inutiles. Cette vérification du «vide de ligne» doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlés au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.

Les récipients doivent être propres; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tel que fragments de verre ou particules métalliques.

Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées. Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.

Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.

Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants:

- a / l'apparence générale du conditionnement
- b / la présence de tous les éléments de conditionnement
- c / l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects
- d / l'exactitude des surimpressions
- e / le fonctionnement correct des contrôles de ligne

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne doivent pas être remis dans le lot.

Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte-rendu.

Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan

Comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro de lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lots sont retournés en stock.

Les autres guides qui peuvent être utilisés comme référence sont les (GMP) émis par la (FDA) .  
Il existe quelques différences entre ces deux référentiels .[14]

## **V.4)-les types de conditionnement :**

### **V.4-1)-1<sup>ère</sup> type : Le conditionnement primaire :**

C'est «le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct» (1). Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi- ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

Les formes galéniques sèches du type comprimés ou gélules sont conditionnées en blisters . Ce sont des emballages composés d'aluminium (PVC) le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin. Des emballages en strips, tubes, ou flacons existent également pour ce type de forme .[14]

### **V.4-1-1)- Les différents matériaux utilisés pour l'emballage individuel :**

Presque tous les matériaux plastiques employés dans l'emballage sont des thermoplastiques.

- **PVC** : c'est un matériau inerte, transparent, qui possède une bonne « étirabilité» ainsi qu'une bonne « machinabilité » et une bonne mémoire. Pour ces bonnes caractéristiques, c'est le matériau le plus utilisé. Sa perméabilité à la vapeur d'eau est faible .
- **PVDC** : le PVC revêtu de PVDC possède des caractéristiques comparables à celles du PVC non revêtu, si ce n'est que la perméabilité à la vapeur d'eau est réduite .
- **PCTFE** : les films fabriqués à partir de PVC et de PCTFE ont une perméabilité à la vapeur d'eau plus faible que les deux précédents.
- **PP** : il est rigide, transparent, résistant à la stérilisation et au froid (apte à la congélation). Il est inerte chimiquement et possède une barrière convenable à la vapeur d'eau.
- **PET** : peut être utilisé mais il est moins perméable à la vapeur d'eau et aux gaz.
- **L'aluminium** : est utilisé comme support lors de la production de strip: ce sont des conditionnements formés de deux parties en aluminium.

C'est un meilleur protecteur contre l'humidité .[14]

#### **V.4-1-2)- L'opercule :**

L'aluminium est le matériau le plus utilisé. Il possède le plus souvent une couche imprimée et sur l'autre face un produit d'étanchéité. Une double couche de laque est nécessaire: la première « assure l'adhérence optimale de la laque sur l'aluminium » et la deuxième couche est « accordée parfaitement au support .» .[14]

\*/-Il existe deux types d'aluminium:

\*-\*/-l'aluminium dur : qui est le matériau de recouvrement d'ouverture par poussées le plus utilisé en Europe. La pellicule a une épaisseur située autour de 20/25 microns.

\*-\*\*/-L'aluminium souple: la souplesse et l'épaisseur de ce type d'aluminium contribuent à empêcher les enfants de réussir à accéder aux comprimés .[14]

#### **V.4-2)-2<sup>ème</sup> type : Le conditionnement secondaire :**

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice .

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing .[14]

#### **V.4-3)-3<sup>ème</sup> type : Le conditionnement tertiaire :**

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes/répartiteurs, officines).

\*/-Il comprend :

\*-\*/- une mise en fardeau éventuelle des conditionnements secondaires (regroupement de plusieurs conditionnements secondaires).

\*-\*\*/- un regroupement en caisse pour le transport.

Les caisses sont ensuite regroupées en palettes .[14]

#### **V.5)- les analyses physico-chimiques :**

Le laboratoire de physico-chimie utilise les normes de référence (ISO, IDF, AFNOR, AOAC) et dispose de technologies à haute performance (chromatographie gazeuse et liquide, torche à plasma, UV-Visible, analyseur élémentaire, etc.) pour vous fournir des informations précises et des résultats fiables afin de vous accompagner dans vos prises de décisions en matière de qualité et de valorisation nutritionnelle.

#### **V.5-1)- Pour la forme pâteuse :**

Il y a 3 type d'analyse :

1<sup>er</sup> type : aspect : Manière dont quelqu'un ou quelque chose se présente à la vue apparence, extérieur , et confirmé c'est elle est sur les normes ou non .

2<sup>ème</sup> type : mesure de PH : il faut toujours confirmé c'est elle est sur les normes ou non .

3<sup>ème</sup> type : le dosage : il faut vérifier toujours avec la loi de calcul le pourcentage est ce que il est sur les normes ou non .

#### V.5-2)- Pour la forme sèche :

Il y a quatre types d'analyse :

1<sup>ère</sup> type : **le poids moyenne** : Le test d'uniformité de poids concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés, les capsules, les suppositoires et les ovules. Il permet de déterminer les variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot.

Certains comprimés peuvent quelques fois présenter un poids moyen ou individuel de loin inférieur à celui des principes actifs annoncés par le fabricant indiquant ainsi le manque d'homogénéité de la population des comprimés concernés. L'inverse est également vrai, bien que rare . En effet des anomalies au niveau de l'uniformité de poids peuvent être tellement évidentes qu'on est obligé d'arrêter la poursuite des opérations de contrôle de qualité.[15]

2<sup>ème</sup> type : **La dureté** :



Figure-8-Test de dureté .

Ce teste physique vérifie que vos comprimés conserveront leur forme initiale durant le transport

-chaque comprimé est individuellement -

3<sup>ème</sup> type : La friabilité :



figure-9- friabilimètre-

Le test de friabilité consiste à vérifier la perte de masse d'un comprimé après rotation dans un tambour dans une vitesse spécifique .[16]

4<sup>ème</sup> type : dissolution :



figure-10-l'appareil de dissolution-

Après avoir déposé vos comprimés dans un petit bassin qui contient une solution semblable à celle que l'on retrouve dans l'estomac (milieu acide) ou l'intestin(milieu basique), ce test analyse la concentration de l'actif en respectant avec exactitude le délai de temps prescrit.[17]



5<sup>ème</sup> type : Délitement :



figure-11-le test de délitement-

Cet appareil sert à mesurer la durée de la fusion du comprimé dans la gorge , Testé de 6 comprimé au même temps .

6<sup>ème</sup> étape : la mesure de dimensions :



figure-12-pied à coulisse-

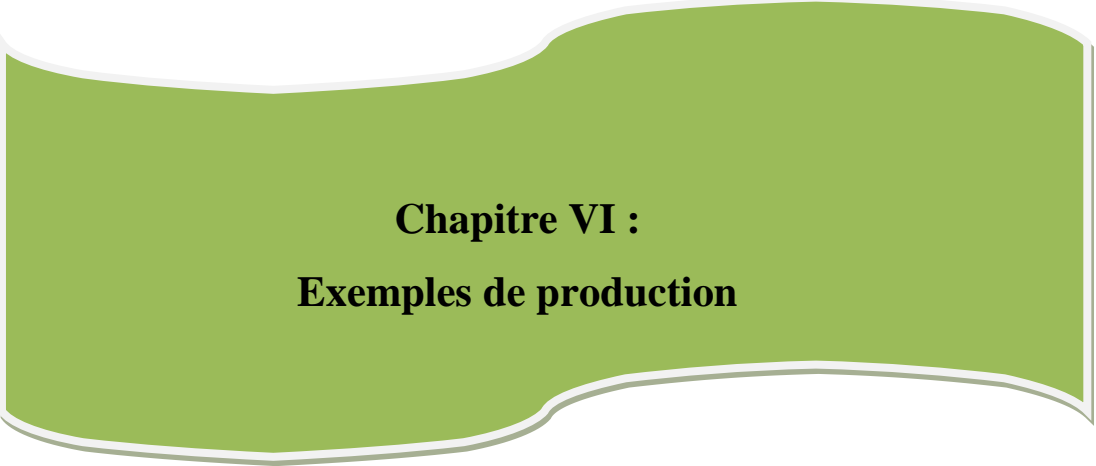
Ce test physique vérifie si vos comprimés ont tous la même dimension et répondent à la norme de fabrication avec le pied coulisse .[17]

### **V.6)-l'analyse micro biologique :**

Les analyses microbiologiques permettent de mettre en évidence et de quantifier les germes (bactéries) ou les virus pendant plusieurs jours de trois à cinq jours ou plus .

- Et puis prendre a le ministère de la Santé pour la dernière analyse .[18]

\*-Et puis mis le produit sur le marché-\*



**Chapitre VI :**  
**Exemples de production**

## VI.1)-PRIXAM-gel de 0.5% [19]

Tube de 50g

Dosage : piroxicam 0.5%

poids unitaire : 50g±1g

Quantité théorique par lot : 300kg .

soit : 6000 tubes .

Durée de validité :02 ans.

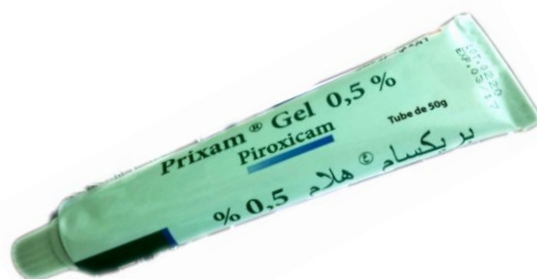


Figure-13-pommade (prixam)-

### VI.1.1)-

-tableau-1- Les matières premières(prixam)-

Les matières premières	Lot standard 300kg.
PIROXICAM	0.5
ETHANOL 96%	75
ALCOOL BENZYLIQUE	3
CARBOMERE 940	6
DI-ISOPROPANOLAMINE	6
PROPYLENE GLYCOL	45
HYDROXYPROPYL-METHYLCELLULOSES	1.5
HYDROXYDE DE SODIUM	0.85
EAU DEMINERALISEE	161.15
Total	300kg

### VI.1.2)- pesée du principe actif et des excipients

#### VI.1.3)-Préparation :

##### VI.1.3.1)- Préparation du mélange 1 :

Dans un fut de 100 litre en acier inoxydable , dissolvez sous agitation a l'aide d'un agitateur électrique , une quantité de 1.5kg de **PIROXICAM** dans 75kg d'**Ethanol a 96%** jusqu'à dissolution complète .

Transvasez le mélange et dans la cuve de pré mélange et rajoutez 45kg de Propylène GLYCOL et laissez sous agitation

Vitesse d'agitateur : 60tr/min .

Temps d'agitation :40min .

##### VI.1.3.2)- Préparation du mélange 2 :

Dissolvez dans la cuve de fabrication 850g de NaOH dans 161.15litre d'eau

Agitez jusqu'à dissolution complète pendant 30min .

- Incorporer par étape :

6kg de CARPOMÉRE jusqu'à dissolution complète .

6kg de diisopropanolamine jusqu'à dissolution complète .

1.5kg de hypromellose jusqu'à dissolution complète .

Avec(racleur + disperseur)

- Racleur a : 21tr/min .

- Disperseur a : 1435tr/min .

Temps de mélange :2heure .

Température  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  .

### **VI.3.3)- Préparation du mélange 3 :**

Agitation de mélange 1 dans la cuve de préparation(mélange 2) jusqu'à homogénéisation complète(mélange 3) avec le :

disperseur + homogénéisateur a(2875tr/min) + racleur .

temps de mélange : 2heures .

température :  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  .

### **VI.1.3.4)- mélange final(homogénéisation) :**

Mélange 3 + 3kg d'alcool benzylique avec :

disperseur + homogénéisateur + racleur jusqu'à l'homogénéisation

le temps : 3heures .

température :  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  .

- Le (PH) il doit être compris entre : 7.2 - 8.2 .

### **VI.1.4)- prélèvement :**

Réaliser un prélèvement pour le laboratoire de contrôle de qualité du gel

Pour une analyse physique-chimie .

### **VI.1.5)- analyse physique-chimie :**

- L'aspect : gel hydrophile , homogène , translucide

- Le PH est comprise entre : 7.2 , 8.2 .

- Le dosage avec l'HCl MÉTHANOÏQUE le résultat comprise entre :0.475 , 0.525 avec l'(UV) .

### **VI.1.6)- transfert de stockage :**

Laisser seulement l'agitation du racleur .

Vidange le contenu vers une cuve de stockage en acier inoxydable .

## VI.2)-Nifazide suspension buvable [19]

Nifuroxazide(DCI) flacon de 90ml .

Dossage : Nifuroxazide : 4% .

Quantité par lot : 800kg .

Volume unitaire : 90ml  $\pm$  1ml .

Soit : 8888 flacons .

Durée de validité : 03 Ans .

### VI.2.1)-

-tableau-2- tableau des matières premières (Nifazide)-

Matière première	Lot standard 800kg
Nifuroxazide	32.000 kg
Arome de banane	1.600 kg
Alcool éthylique	8.000 kg
Carboxypolyméthylène (Carbopol 934)	1.600 kg
Acide citrique	0.120 kg
Parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine)	0.800 kg
Hydroxyde de sodium (NaOH)	0.320 kg
Saccharose	160.00 kg
Eau déminéralisée q.s.p	800 kg

### VI.2.2)- pesée du principe actif et des excipients

VI.2.3)-il faut remplir le tableau des matières suivant avec l'étiquette :

Tableau-3-tableau des matières usagées .

<u>Tickets de pesée des principes actifs</u>	<u>Tickets de pesée des excipients</u>

#### VI.2.4)- Préparation de la suspension :

Etape 1 : Préparation du sirop de sucre :

Introduire dans la cuve de fabrication de 1000 litres :

- 200 litre d'eau purifiée

\*chauffer à 70 °c rajouter

- 160 Kg de saccharose
- Mélange jusqu'à dissolution complète (environ 60 min)

\* fréquence de l'agitateur : 27 Hz

\* Refroidissement :

Refroidir le sirop de sucre jusqu'à 30 °c

Etape 2 : Préparation de la solution colloïdale :

Introduire dans un fut de capacité 200 litre :

100 litre d'eau purifiée

1.60 Kg de carboxypolyméthylène

Mélanger à l'aide d'un agitateur électrique jusqu'à dissolution complète du produit .

Laisser reposer la solution pendant 2 heures .

Etape 3 : Préparation de la solution alcoolique :

Mettre dans un décalitre :

-8 Kg d'alcool éthylique à 96°

-0.8 Kg de Nipagine

Mélanger avec une spatule jusqu'à dissolution complète .

Etape 4 : préparation de suspension :

Dans la cuve de fabrication de 1000 litres contenant le sirop de sucre . introduire sous agitation lent et successivement :

- La solution colloïdale de l'étape 2

\*10min de mélange

\*Rincer le fut avec 20 litre d'eau purifiée et les rajouter dans la cuve de fabrication de 1000 litre .

- La solution alcoolique de l'étape 3 avec 10 min de mélange .

- 32.000 Kg de Nifuroxazide avec 10 min de mélange .

- 0.12 Kg d'acide citrique dilué au préalable dans 8 litre d'eau purifiée  
avec 10 min de mélange .

- 1.6 Kg d'arome de banane avec 10 min de mélange .

- 0.32 Kg d'hydroxyde de sodium dilué au préalable dans 200 ml d'eau purifiée  
avec 10 min de mélange .

Etape 5 : Mélange finale :

- Compléter le mélange avec de l'eau purifiée jusqu'au poids de 800 Kg .  
Homogénéiser le mélange pendant 60 min .

Etape 6 : Filtration et stockage de la suspension :

A l'aide d'un filtre (tissu en nylon micronisé) procéder à la filtration de la suspension de la cuve de fabrication vers la cuve de stockage grâce à une pompe de transfert type pierre Gerrin .

#### **VI.2.5)- Prélèvement :**

Réaliser un prélèvement à partir de la cuve de stockage contenant la suspension déjà filtrée pour contrôle au laboratoire contrôle de qualité(physi) du :

**\*/- analyse physico-chimique :**

Titre du Nifuroxazide , PH , Densité , Aspect et Coloration .

#### **VI.2.6)- Et pour tout les médicaments :**

**VI.2.6-1/- analyse microbiologie :** il faut prendre un prélèvement après chaque analyse physico-chimie au laboratoire de l'analyse microbiologie qui prendra une durée de 4 → 5 jours .

**VI.2.6-2/- Le Conditionnement .**

**VI.2.6-3/- stocké le produit fini dans le magasin .**



**Conclusion Générale**



La production des produits pharmaceutiques comporte deux phases essentielles et complémentaires : la fabrication et le conditionnement. Les procédés de fabrication sont très diversifiés et dépendent beaucoup des matières premières et des excipients entrant dans la formulation galénique du produit. En ce qui concerne le conditionnement, les méthodes sont standardisées afin de produire aux meilleurs coûts et, dans les meilleurs délais et dans l'assurance de la qualité.

En effet, les moyens utilisés pour conditionner en blisters sont sensiblement les mêmes d'une spécialité à une autre. Le rôle du conditionnement est de protéger le produit fini et d'assurer la prise efficace en toute sécurité du médicament par le patient. Cette dernière étape de production doit être fiable et reproductible. Ainsi, même si aujourd'hui, l'augmentation de la productivité passe par une augmentation des performances des machines, c'est dans un souci de sécurité maximum.

La production d'un médicament est soumise à des normes de qualité Chaque jour plus exigeantes afin d'assurer la sécurité du patient.

Dans ce travail, nous avons mis en exergue, l'industrie pharmaceutique en Algérie. Nous avons pris comme référence l'un des piliers de cette industrie, en Algérie, c'est le groupement SAIDAL. Après description des différentes unités de production et de conditionnement de l'unité SAIDAL ( Dar El Beida ) nous avons détaillé le procédés de fabrication de la pommade -PRIXAM-gel de 0.5% et le sureau -Nifazide suspension buvable- dans le groupement objet de notre étude.

## ملخص

في إطار إعداد مذكرة التخرج وبهدف معرفة الطرق المختلفة لصناعة الأدوية ومعرفة منتجي الأدوية في الجزائر قمت بإجراء تربص في شركة صيدال - الجزائر و التي تعتبر أكبر شركة وطنية رائدة في صناعة الأدوية حيث تم التعريف بها و بتنظيمها الداخلي و أيضا كيفية إنتاج و تحضير الأدوية و بالمواد المنتجة حيث تم التركيز على شكلين صيدلانيين الشكل العجين (PRIXAM) و الشكل السائل (NIFAZID) و توضيح كيفية إنتاجهما

حيث استفدت من هذا التربص الذي تعرفت من خلاله على مراحل صناعة الأدوية و مختلف المراحل التي يمر بها المنتج قبل خروجه إلى السوق من التحضير إلى فحص النوعية إلى التجهيز ثم وضعه في السوق لغرض الاستهلاك .

## Résumé

Dans le but de préparation du mémoire de fin d'étude et à fin de connaître de les méthodes de fabrication des produits pharmaceutique et les producteurs de médicaments en Algérie, j'ai effectué un stage pratique dans la société SAIDAL-Algérie, l'une des leaders de l'industrie pharmaceutique en Algérie .

Après avoir donné une aperçue sur l'industrie pharmaceutique, je me suis accentué sur l'entreprise SAIDAL et donné en détail l'architecture ainsi que l'organisation interne de cette entreprise et les différents modes de production de médicaments . Enfin, j'ai mis en exergue le procédé de fabrication de deux formes de produits pharmaceutiques ; pâteuse (PRIXAM) et liquide (NIFAZID) .

Ce stage été très bénéfique pour moi, il m'a permet de connaître les diverses étapes de production des produits pharmaceutiques depuis la matière première au contrôle qualité et jusqu'à leurs mise sur le marché en vue de leur consommation .

## La bibliographie :

- [1] <http://www.reporters.dz/industrie-pharmaceutique-en-algerie-un-marche-tendu-par-limport/6423>  
(mars 2015)
- [2] [http://www.mdipi.gov.dz%2FIMG%2Fpdf%2FRapport\\_sectoriel\\_-\\_industrie\\_pharmaceutique\\_-\\_PDF.pdf](http://www.mdipi.gov.dz%2FIMG%2Fpdf%2FRapport_sectoriel_-_industrie_pharmaceutique_-_PDF.pdf) (avril 2015)
- [3] <https://www.saidalgroup.dz/notre-groupe/qui-sommes-nous> (avril 2015)
- [4] <https://www.saidalgroup.dz/notre-groupe/organisation> (juin 2015)
- [5] <https://www.saidalgroup.dz/notre-groupe/notre-politique-qualite>
- [6] <https://www.saidalgroup.dz/nos-produits>
- [7] <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/industrie/42741?q=industrie#42645> (mars 2015)
- [8] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation\\_de\\_mise\\_sur\\_le\\_march%C3%A9](https://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation_de_mise_sur_le_march%C3%A9) (mars 2015)
- [9] <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9dicament> (mai 2015)
- [10] <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=1718651>
- [11] cours-pharmacologie-1-1.ppt (2014-2015) (université de Abderrahmane mira béjaia) .
- [12] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cat%C3%A9gories\\_de\\_m%C3%A9dicaments](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cat%C3%A9gories_de_m%C3%A9dicaments)
- [13] [https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/2014/BISMPC201401\\_UtilisationVasopresseurs.pdf](https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/2014/BISMPC201401_UtilisationVasopresseurs.pdf) (avril 2015)
- [14] [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2005\\_SEGEON\\_TIPHAINÉ.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2005_SEGEON_TIPHAINÉ.pdf)  
(mars 2015)
- [15] [http://www.memoireonline.com/09/09/2731/m\\_Contribution-a-letude-de-la-qualite-des-comprimes-dArtesunate-e10.html](http://www.memoireonline.com/09/09/2731/m_Contribution-a-letude-de-la-qualite-des-comprimes-dArtesunate-e10.html) (may 2015)
- [16] <http://www.htds.fr/fr/laboratoire/instrumentation-analytique/analyses-physico-chimiques/tests-physiques-des-comprimes/test-de-friabilite> (avril 2015)
- [17] [http://www.passionnetesneurones.com/Fiches/PTN\\_desintegration\\_dissolution\\_eleve.pdf](http://www.passionnetesneurones.com/Fiches/PTN_desintegration_dissolution_eleve.pdf)
- [18] <http://www.ilm.pf/Microbio> (avril 2015)
- [19] les protocoles de la préparation et conditionnement des médicaments de SAIDAL (mars 2015)  
(juin 2015)
- [20] <http://www.docteurcllic.com/encyclopedie> (avril 2015)