

Faculté des Sciences de l'Ingénierat
Département de Génie des Procédés

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Option : Génie pharmaceutique

**ETUDE COMPARATIVE DE LA QUALITE
PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT GENERIQUE
ET DE SON PRINCEPS
SUIVIE PAR UNE ETUDE DE PHARMACOVIGILANCE :
CAS DU DIAPHAG[®] 80 mg**

Présenté par :

BOUROUBA Maroua

REMACHE Fatima Zohra

DIRECTEUR DE MEMOIRE : GUILANE Sarah Docteur Université BM- Annaba

Devant le jury :

Président : ZERDAOUI. Mestafa, Professeur, Université BM- Annaba

Membre : SAYOUD Nassim, Docteur, Université BM- Annaba

Année universitaire

2018/2019.

Remerciements

Nous remercions tout d'abord le bon « Dieu », le tout puissant de nous avoir donné la santé le courage, la volonté et la patience de réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude et notre profond respect à notre directrice de mémoire Mme GUILANE Sarah, Docteur à l'Université Badji Mokhtar - Annaba. Pour avoir dirigé ce travail, pour ces conseils prodigieux, ses encouragements, sa responsabilité, sa disponibilité ainsi que sa patience.

Nous souhaiterons remercier M^{lle} Bounabi qui nous a très bien expliqué et détaillé les différents sujets et points aborder, pendant toute la période de stage au niveau de l'unité saidal -Annaba.

Nous adressons nos sincères remerciements à tout le personnel du groupe SAIDAL, qui nous a donné de leurs temps pour expliquer les différents détails de la fabrication des médicaments.

Nous adressons évidemment nos sincères remerciements à l'ensemble de membres de jury.

Enfin, nous voudrions remercier tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Un très grand merci à nos chers parents pour leurs innombrables sacrifices.

RESUME

Dans l'industrie pharmaceutique, chaque médicament a besoin de son propre procédé de fabrication et de son contrôle qualité physico-chimique avant d'être vendu sur le marché. En outre, la stabilité de ces médicaments est étudiée au cours de la période de commercialisation afin d'assurer leurs qualités.

L'objectif de ce travail est de présenter une étude complète sur la fabrication et le contrôle qualité d'un médicament générique DIAPHAG[®] 80 mg qui est un médicament antidiabétique orale appartient à la famille des sulfamides hypoglycémiants produit par le groupe de production pharmaceutique SAIDAL-Annaba-.

Cette étude vise à :

- Identifier les différentes étapes de fabrication de ce médicament, qui se termine par l'obtention d'un produit pharmaceutique conforme aux normes internationales.
- L'étude comparative en matière de qualité de ce médicament avec son médicament original DIAMICRON[®] 80 mg fabriqué par laboratoire SERVIER France, qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique « comprimé ».
- A la fin, ce travail présente les résultats de l'étude de la stabilité du produit DIAPHAG[®] 80 mg dans différents facteurs environnementaux jusqu'à la date de péremption.

Mots clés : DIAPHAG[®] 80 mg, DIAMICRON[®] 80 mg, SAIDAL, SERVIER, comprimé, analyse, contrôle qualité, comparaison, stabilité.

ABSTRACT

In the pharmaceutical industry, each drug needs its own manufacturing process and its physic-chemical quality control before being sold on the market. In addition, the stability of these drugs is studied during the marketing period to ensure their quality.

In this case, the objective of this work is to present a complete study on the manufacture and quality control of a generic drug DIAPHAG® 80 mg which is an oral antidiabetic medicine belongs to the family of hypoglycemic sulfonamides produced by the production group Pharmaceuticals SAIDAL-Annaba-.

This study aims to:

- Identify the different stages of manufacture of this drug, which ends with obtaining a pharmaceutical product that meets international standards.
- a comparison with its original DIAMICRON® 80 mg drug manufactured by SERVIER France laboratory, which has the same qualitative and quantitative composition of active ingredient and the same "compressed" pharmaceutical form .
- At the end, this work presents the results of the stability of the product DIAPHAG® 80mg in different environmental factors that is monitored until the expiry date.

Key words: DIAPHAG® 80 mg, DIAMICRON® 80 mg, SAIDAL, SERVIER, tablet, analysis, quality control, comparison and stability.

ملخص

في صناعة الأدوية، يحتاج كل دواء إلى عملية التصنيع الخاصة به ومراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية قبل تسويقه. بالإضافة إلى ذلك، تتم دراسة ثبات هذه الأدوية خلال فترة التسويق لضمان جودتها.

الهدف من هذا العمل هو تقديم دراسة كاملة عن تصنيع ومراقبة جودة الدواء العام DIAPHAG® 80 ملغ وهو دواء مضاد لمرض السكر ينتمي إلى عائلة السلفونيل يوريا التي تنتجها مجموعة إنتاج الأدوية صيدال عنابة تهدف هذه الدراسة إلى:

• تحديد المراحل المختلفة لتصنيع هذا الدواء، والذي ينتهي بالحصول على منتج صيدلاني يفي بالمعايير الدولية.

• مقارنة مع دواء DIAMICRON® 80 mg الأصلي الذي تم تصنيعه بواسطة مختبر SERVIER - France ، والذي يحتوي على التركيب النوعي والكمي للعنصر النشط ونفس الشكل الصيدلاني "اقراص

• في النهاية، يعرض هذا العمل نتائج ثبات المنتج DIAPHAG® 80 mg في عوامل بيئية مختلفة يتم مراقبتها حتى تاريخ انتهاء الصلاحية.

الكلمات الرئيسية: DIAPHAG® 80 mg ، DIAMICRON® 80 mg ، SAIDAL ، SERVIER ، اقرص ، التحليل ، مراقبة الجودة ، المقارنة والاستقرار.

TABLE DES MATIERES

Remerciement	
Résumé	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale	2

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction.....	5
I. Présentation de l'industrie pharmaceutique et de l'entreprise SAIDAL.....	5
I.1.L'industrie pharmaceutique	5
I.1.1.Les ateliers de production.....	6
I.1.2.Les laboratoires de contrôle	6
I.1.3.L'évaluation pharmaceutique.....	7
I.1.4.L'industrie pharmaceutique mondiale	7
I.1.5.L'industrie pharmaceutique en Algérie	8
I.1.5.1.Les principaux investisseurs	9
I.2. Présentation du groupe SAIDAL	9
I.2.1. Historique.....	10
I.2.2.Organisation du groupe SAIDAL	11
I.2.2.1.La direction générale du groupe	11
I.2.2.2.Les sites de production	12
I.2.2.3.Les centres de distribution	14
I.3. Site de production Annaba	15
I.3.1. L'Organisation de l'unité SAIDAL-ANNABA	15
I.3.2. Les sections d'unité SAIDAL -Annaba	16
I.3.3. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL - ANNABA	19
II. Notion sur les médicaments	19
II.1. Médicaments	19
II.1.1. Définition	19
II.1.2. Composition d'un médicament	20
II.1.2.1. Principe actif	20
II.1.2.2.Excipients	20
II.1.3. L'origine des médicaments	23

II.1.3.1. Médicaments d'origine végétale	23
II.1.3.2. Médicaments d'origine animale	23
II.1.3.3. Médicaments d'origine microbiologique	24
II.1.3.4. Médicaments d'origine minérale	24
II.1.3.5. Médicaments d'origine synthétique	24
II.1.3.6. Médicaments d'origine biotechnologique	24
II.1.4. Dénomination des médicaments	24
II.1.4.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)	24
II.1.4.2. Nom commercial	25
II.1.4.3. Nom chimique	25
II.1.5. Type des médicaments	25
II.1.5.1. Médicament Original	25
II.1.5.2. Médicament générique	25
II.1.6. Processus de fabrication des formes pharmaceutiques	26
II.1.7. Conditionnement ou emballage	26
II.1.7.1. Le conditionnement primaire	26
II.1.7.2. Le conditionnement secondaire	26
II.1.8. Conservation des médicaments et date de péremption	26
II.1.8.1. La conservation	26
II.1.8.2. Date de péremption	28
II.1.9. Les formes pharmaceutiques et voies d'administration des médicaments	28
II.2. Les comprimés	29
II.2.1 Définition	29
II.2.2. Types des comprimés	30
II.2.3. Avantages et inconvénients des comprimés	31
II.2.4. Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé	32
II.2.4.1. Les diluants	32
II.2.4.2. Les liants	32
II.2.4.3. Les lubrifiants	32
II.2.4.4. Les désintégrant	32
II.2.5. Procédée fabrication des comprimés	33
II.2.5.1. La granulation	34
II.2.5.2. La compression	35
II.2.6. Systèmes utilisés pour la compression	36
II.2.6.1. Machines à comprimer alternatives	36
II.2.6.2. Machines à comprimer rotatives	38
II.2.7. Contrôle des comprimés	39

II.4. Présentation du Diabète	39
II.4.1. Définition	39
II.4.2. Cause du diabète	40
II.4.3. Classification du diabète	40
II.4.3.1. Diabète de type 1	41
II.4.3.2. Diabète de type 2	41
II.4.3.3. Autres types spécifiques de diabète	42
II.4.3.4. Diabète gestationnel	43
Conclusion.....	43

PARTIE II : PRESENTATION ET PROCEDE DE FABRICATION DU DIAPHAG® 80 mg

Introduction.....	45
I. Définition de DIAPHAG® 80 mg	45
I.2. Les Contre -indications	46
I.3. Précaution d'emploi.....	47
I.4. Effets Indésirables	47
II. Les caractéristiques de principe actif et des excipients de DIAPHAG® 80 mg	47
II.1. Le principe actif	47
II.1.1. Définition	47
II.1.2. Propriétés du Gliclazide.....	48
II.1.2.1. Propriété physico-chimique.....	48
II.1.2.2. Propriétés pharmacodynamiques	48
II.1.2.3. Propriétés hémovasculaires	49
II.1.2.4. Propriétés pharmacocinétiques	49
I.1.3. Mécanisme d'action de Gliclazide.....	50
II.2. Les excipients	50
II.2.1. Lactose monohydrate.....	50
II.2.2. Gomme arabique	51
II.2.3. Stéarate de Magnésium	51
II.2.4. Talc	52
II.2.5. Eau déminéralisée H2O.....	52
III. Procédé de fabrication et conditionnement du DIAPHAG®	52
Conclusion.....	59

**PARTIE III : ETUDE COMPARATIVE EN MATIERE DE QUALITE ENTRE UN MEDICAMENT
BREVETE DIAMICRON® 80 mg ET SON GENERIQUE DAIPHAG® 80 mg**

Introduction.....	61
I. Etude comparative entre le DIAMICRON® 80 mg et le DAIPHAG® 80 mg	61
I.1. Présentation du médicament DIAMICRON® 80 mg	61
I.2. Analyse qualitatives	63
I.2.1. Chromatographie sur couche mince CCM	63
I.2.1.1. Définition.....	63
I.3. Analyse quantitative	65
I.3.1. Dosage de PA Gliclazide.....	65
I.3.2. Contrôle des comprimés	67
I.3.2.1. La dureté et l'épaisseur	67
I.3.2.2. Uniformité de masse	69
I.3.2.3. Friabilité	71
I.3.2.4. Temps de délitement	72
I.3.2.5. Test de dissolution	74
Conclusion.....	79

**PARTIE IV : LA PHARMACOVIGILANCE : L'ETUDE DE LA STABILITE DU
DIAPHAG® 80 mg**

Introduction.....	81
I. La pharmacovigilance	81
I.1. Définition.....	81
I.2. Objectifs	82
I.2.1. Objectif principale.....	82
I.2.2. Objectif spécifique	82
II. Stabilité d'un médicament	82
II.1. Définition	82
II.2. Intérêt de la stabilité	83
II.3. Programme de suivi de la stabilité	83

II.4. Etude de stabilité d'enregistrement	84
II.5. Conditions pour les quelles des études de stabilité sont exigées	84
II.5.1. Cas du principe actif	84
II.5.2. Cas du produit fini	85
III. Etude de stabilité du DIAPHAG® 80 mg	85
III.1. Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles à 25 °C	85
III.2. Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles à 30 °C	86
III.3. Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles à 40 °C	86
Conclusion	87
Conclusion générale	89
Référence bibliographique	
Annexes	

LISTE DES FIGURES

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.

Figure.I.1 : symbole du groupe SAIDAL	10
Figure.I.2 : L'organigramme d'unité SAIDAL –Annaba	15
Figure.I.3 : Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL	19
Figure I.4 : Mise en forme d'un médicament.....	20
Figure I.5 : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés	33
Figure.I.6 : Les phases de la compression sur machine à comprimer alternative	38
Figure.I.7 : Schéma d'une machine à comprimé rotative	38
Figure.I.8 : Fonctionnement de l'insuline.....	42

PARTIE II : PRESENTATION ET PROCESSUS DE FABRICATION DU

DIAPHAG® 80 mg

Figure.II.1 : Présentation de DIAPHAG® 80 mg	45
Figure.II.2 : Formule développée de Gliclazide	48
Figure.II.3 : Structure moléculaire du lactose Monohydrate	50
Figure.II.4 : Formule développée de stéarate de magnésium	51
Figure.II.5 : Balance de 150kg METTLER TOLED	53
Figure.II.6 : Mélangeur granulateur de type COLETTE	54
Figure.II.7 : appareil de séchage (Etuve)	55
Figure.II.8 : Calibreur FREWITT.....	56
Figure.II.9 : compresseurs : KILLIAN RTS32	57
Figure.II.10 : ligne blister	58
Figure.II.11 : Conditionnement secondaire.....	58

PARTIE III: ETUDE COMPARATIVE EN MATIERE DE QUALITE ENTRE UN MEDICAMENT BREVETE DIAMICRON® 80 mg ET SON GENERIQUE DAIPHAG® 80 mg

Figure.III.1 : DIAMICRON® 80 mg	62
Figure.III.2. Schéma de la chromatographie sur couche mince.....	63
Figure.III.3. Plaque CCM sous la lumière UV	64
Figure. III.4. Le potentiomètre	66

Figure.III.5. Contrôle de l'uniformité de masse.....	70
Figure.III.6. Friabilimètre de type ERWEKA TA 40.....	71
Figure.III.7. Dissolutest.....	75

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau I.1 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017.....	8
Tableau I.2 : Les comprimés produits par le site de production Annaba	15
Tableau I.3 : Types des médicaments génériques	25
Tableau I.4 : Principales formes et voies d'administration des médicaments	28
Tableau I.5 : Avantages et inconvénients des comprimés.....	31

PARTIE II : PRESENTATION ET PROCEDE DE FABRICATION DU

DIAPHAG® 80 mg

Tableau II.1 : La fiche technique de DIAPHAG® 80 mg	46
Tableau II.2 : Les propriétés physico-chimiques du PA (Gliclazide)	48
Tableau II.3 : la formule de spécialité pharmaceutique de produit DIAPHAG® 80 mg.....	53

Partie III : Etude comparative en matière de qualité entre un médicament breveté

DIAMICRON® 80 mg et son générique DAIPHAG® 80 mg

Tableau III.1 : Informations essentielles sur les produits DIAPHAG® et DIAMICRON®.....	62
Tableau III.2 : Résultats de mesure du rapport frontal	65
Tableau III.3 : Résultats de dosage du PA de DIAMICRON® et DIAPHAG®	67
Tableau III.4 : Résultats des mesures de la dureté et l'épaisseur	68
Tableau III.5 : résultats d'uniformité de masse	69
Tableau III.6 : Résultat de friabilité.....	72
Tableau III.7 : Résultats du temps de délitement	73
Tableau III.8 : Résultat du test de dissolution.....	77
Tableau III.9 : Résumés des résultats de tous les tests obtenus	78

PARTIE IV : LA PHARMACOVIGILANCE : L'ETUDE DE LA STABILITE DU

DAIPHAG® 80 mg

Tableau IV.1 : Les numéros et les dates de fabrication et de péremption des lots étudiés	85
--	----

Liste des abréviations

ALU : Aluminium.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

DCI: Dénomination Commune Internationale.

DDF : Date de fabrication.

DDP : Date de péremption.

DM : Diabète Mellites.

DMG : Diabète Mellites gestationnel.

ENPP : Entreprise nationale de production pharmaceutique.

EPE : Entreprise publique économique.

GSK: GlaxoSmithKline.

HR: Humidité relative.

ICH : International Conference of Harmonisation.

OMS: Organisation mondiale de la Santé.

PA : principe actif.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.

PM: poids moyen.

PVC: polyvinyle chlorure

PVDC: polyvinyle déchlorure.

SNIC : Société National des Industries Chimiques.

UNOP : Union Nationale des Opérateurs de la Pharmacie.

USD: Dollar américain (United States Dollar).

UV: Ultra-violet.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le secteur de la santé publique est un secteur particulièrement compliqué et délicat. Il se présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs. Le médicament constitue à ce titre le volet le plus appréciable. Chaque produit fabriqué dans l'industrie doit subir différentes analyses durant les étapes de fabrication.

Les médicaments risquent des altérations à différents niveaux de la chaîne de fabrication. Elles peuvent être d'ordre physico-chimique, ou microbiologique, d'où le producteur doit suivre tout le processus de fabrication et les étapes de contrôle qualité au sein des laboratoires.

En outre, le médicament est un produit dont la qualité dans le développement, la fabrication, et le contrôle est régie de façon réglementaire et minutieusement examinée. Pour cela l'industrie pharmaceutique a pour objectif la mise en œuvre de méthodes performantes de fabrication et de contrôle en vue de promouvoir un meilleur accès à un traitement sûr et efficace [1].

Dans chaque industrie pharmaceutique la stabilité des médicaments est un facteur clé et très important après la fabrication. Généralement la pharmacovigilance suit la stabilité des médicaments au cours de commercialisation pour but d'apporter une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies dans le monde sur la sécurité d'emploi d'un médicament aux autorités compétentes à des intervalles de temps définis après obtention de son autorisation.

Face aux difficultés croissantes d'accès aux traitements de qualité et de coût abordable, ainsi qu'aux soucis de réaliser des économies dans les dépenses destinées à la santé des pays, le médicament générique s'est présenté comme une option de choix. Malgré son bénéfice qui n'est plus à démontrer, il demeure des doutes et des réticences quant à sa qualité. Afin de contribuer à lever les équivoques qui planent sur les médicaments génériques, nous nous sommes proposés de mener une étude comparative de la qualité pharmaceutique d'un médicament génériques et son princeps.

Nous avons mené une étude expérimentale qui s'est étendue sur une période de 1 mois allant de 10 Février 2019 à 27 Mars 2019 au niveau de l'unité Saidal - Annaba.

Notre échantillon était constitué du générique DIAPHAG® et de son médicament breveté DIAMICRON® tous collectés dans des points de vente officiels.

La qualité pharmaceutique des deux formulations a été vérifiée in vitro en utilisant différentes techniques analytiques et procédures décrites dans les Pharmacopées et autres référentiels officiels.

En outre, la stabilité du médicament DIAPHAG[®] 80 mg sur sa période de commercialisation 36 mois a été examinée. Cette étude entre dans le cadre de la pharmacovigilance.

Notre travail est divisé en quatre (04) parties :

- La première partie est une revue bibliographique consacrée à la présentation de l'industrie pharmaceutique, du groupe SAIDAL et à différentes notions fondamentales sur les médicaments et le contrôle qualité.
- La deuxième partie illustre le processus de fabrication du médicament générique DIAPHAG[®] 80 mg.
- La troisième partie consiste à présenter l'ensemble des résultats obtenus et à comparer entre le médicament de référence DIAMICRON[®] 80 mg et son générique DIAPHAG[®] 80 mg.
- La quatrième partie présente les résultats de l'étude de la stabilité du DIAPHAG[®] 80 mg sur une période de 36 mois.

PARTIE I :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

Depuis longtemps, chaque pharmacien fabriquait ses médicaments directement à partir de matières végétales ou minérales. C'est à la fin du XIXe siècle que l'industrie pharmaceutique moderne est née notamment avec le développement de la chimie qui a conduit au développement des médicaments de synthèse et à la naissance de grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux. L'industrie pharmaceutique, est l'industrie la plus puissante au monde et un secteur dynamique avec un marché mondial aux perspectives de forte augmentation [1].

Le médicament est un produit de consommation utilisé en vue d'une thérapie à court ou à long terme. Sa conception, sa fabrication et son administration doivent répondre à des normes de sécurité strictes.

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un outil réglementaire et normatif permettant d'assurer la qualité de ses produits selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade des médicaments présentant des garanties de qualité [2]. La fabrication des médicaments est constituée par l'ensemble des opérations qui, à partir des matières premières diverses, substances actives et adjuvants, aboutissent à une préparation pharmaceutique exactement conforme à sa formule, efficace, sûre et fiable [2].

I. PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET DE L'ENTREPRISE SAIDAL

I.1. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique et stratégique qui regroupe des activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine. C'est l'un des secteurs d'activité les plus novateurs dans le monde. Elle est composée d'entreprises qui mettent au point et fabriquent des

médicaments novateurs, des produits pharmaceutiques génériques et des médicaments en vente libre.

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur [4].

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

- Les ateliers de production.
- Les ateliers de contrôle.

I.1.1. Les ateliers de production

Les ateliers sont en autant de formes à fabriquer :

- ✓ Formes sèches (comprimés, gélules).
- ✓ Formes liquides (sirops,).
- ✓ Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

Des ateliers doivent être totalement séparés des autres :

Des parties communes :

- ✓ La centrale de pesée.
- ✓ La laverie.
- ✓ Le conditionnement secondaire.

I.1.2. Laboratoires de contrôle qualité

Comportent aussi plusieurs Départements :

- ✓ Département physicochimique
- ✓ Département galénique
- ✓ Département microbiologique
- ✓ Département toxicologie [5].

I.1.3. L'évaluation pharmaceutique

L'évaluation pharmaceutique a pour objet de s'assurer de la qualité pharmaceutique. Autrement dit, le médicament tel qu'il est remis au malade, doit être bien ce qu'il prétend être. C'est le domaine par excellence de la pharmacie et des pharmaciens. On se borne ici à quelques indications succinctes.

La qualité pharmaceutique porte sur :

- L'origine des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
- Les méthodes de fabrication et de mise en forme pharmaceutique.
- Les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des -
-ingrédients, la nature et la teneur maximale des impuretés.
- La conservation et la péremption; la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur.
- La date de péremption figure en clair sur le conditionnement.
- Les conditionnements: ils sont enregistrés et comportent un certain nombre de mentions légales [6].

I.1.4. L'industrie pharmaceutique mondiale

En 2017, le marché mondial du médicament a dépassé le seuil des 1 000 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 826 milliards d'euros), en croissance de 6 % par rapport à 2016.

Le marché américain (Etats-Unis) reste le plus important, avec 45 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume- Uni et Espagne), qui réalisent 16,5 % de parts de marché, le Japon (7,8 %) et les pays émergents (Chine et Brésil), 10,7 %.

La France demeure le deuxième marché européen derrière l'Allemagne. Toutefois, elle voit sa part de marché reculer de 2,2 points en dix ans. Une étude Quintiles Ms, publiée en décembre 2016, confirme cette tendance : la France perdrait deux places à l'horizon 2021, se faisant dépasser par l'Italie et l'Angleterre (Outlook for Global Medicines Through 2021).

Le classement mondial des entreprises leaders par secteur d'activité pharmaceutique, regroupe les listes des plus grandes entreprises recensées pour ce qui est de chiffre d'affaires. Le tableau 1 présente les dix plus grandes entreprises dans le secteur des médicaments par chiffre d'affaires en 2017 selon le Quintiles IMS [7].

Tableau I.1 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017 [7].

Classement	Entreprise	Chiffre d'affaire PFHT* (en Md\$)	Parte de marché
1	NOVARTIS (Suisse)	54	5,3 %
2	PFIZER (Etats-Unis)	51	5,0 %
3	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	49	4,8 %
4	SANOFI (France)	45	4,4 %
5	ROCHE (Suisse)	42	4,1 %
6	MERCK & CO (Etats-Unis)	42	4,1 %
7	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	39	3,8 %
8	ABBVIE (Etats-Unis)	35	3,5 %
9	GILEAD SCIENCES (Etats-Unis)	34	3,4 %
10	LILLY (Etats-Unis)	28	2,8 %

I.1.5. L'industrie pharmaceutique en Algérie

Les données générales concernant le marché national du médicament sont relativement bien cernées et connues. On peut noter, à partir des différents documents produits par le Ministère de la santé, l'UNOP (Union nationale des opérateurs de la pharmacie) :

- Un marché d'une valeur globale qui peut être estimée en 2011 à quelques 300 Milliards de DA et qui connaît une croissance très rapide au cours de ces dernières années. Cette croissance a jusque-là été portée essentiellement par l'importation, dans la mesure où la facture étrangère du médicament a quasiment sextuplé dans un courte période de temps, passant de quelques 400 Millions USD en l'an 2000 à plus de 2,8 Milliards d'USD en 2011.
- La production nationale, quant à elle, est en nette augmentation (doublée en cinq années) mais elle reste toujours en retrait de cette croissance rapide, elle occupe quelques 35% du marché actuel avec, pourtant, des équipements récents

et aux normes internationales, tournés vers des produits tombés dans le domaine public depuis longtemps et donc à faible valeur ajoutée.

- Le médicament générique représente moins de 35% de la consommation globale en valeur contre 65% de médicaments princeps, ceci alors qu'un pays en développement comme l'Algérie a besoin plus que d'autres d'optimiser l'utilisation de ses ressources financières tout en stimulant l'accès du citoyen au médicament et aux soins de base.

Selon une étude réalisée par l'UNOP, le marché algérien du médicament continuera à évoluer. Les ventes, en valeur, passeront 3,5 milliards de dollars en 2015. L'augmentation de la couverture médicale et des dépenses de santé par habitant, la hausse des investissements dans la production locale et les infrastructures de santé ainsi que dans le secteur hospitalier et les produits de spécialités (oncologie) et, d'autre part, une pénétration plus importante des génériques, constitueront les principaux facteurs de croissance du marché national du médicament [8].

I.1.5.1. 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 Dunois Novo Nordisk (85.264.536 dollars).
- L'Américain MSD (85.264.536 dollars).
- Le Français Roche diagnostics (85.264.536 dollars) et Astra Zeneca (85.264.536 dollars).

I.2. Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés Algériennes par action avec un capital de 2.500.000 DA, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [9].



Figure.I.1 : symbole du groupe SAIDAL [9].

I.2.1. Historique

En 1969, la pharmacie centrale algérienne (PCA) a été créée par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'Etat sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.

Dans le cadre de sa mission de production, elle a créé en 1971 l'unité de production d'el Harrach et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de Biotic et Pharmal.

À la suite de la restructuration de la PCA, sa branche de production fut érigée en entreprise nationale de production pharmaceutique (ENPP) par décret 82/161 promulgué en avril 1982.

Son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société National des Industries Chimiques), qui en avait assuré la réalisation, lui fut intégré officiellement en 1988 (les actions relatives à ce transfert ayant débuté dès 1986).

L'entreprise nationale de production pharmaceutique (ENPP) avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs et pour objectif d'approvisionner de manière suffisante et régulière le marché algérien.

En 1985, l'ENPP a changé de dénomination pour devenir « SAIDAL », et en 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, Saïdal devint une EPE (entreprise

publique économique) dotée d'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales pour acquérir le statut de société par actions.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société Saïdal a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (Pharmal, Biotic et Antibiotical) issues de cette restructuration.

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

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

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%. En janvier 2014, SAIDAL a procédé une nouvelle organisation par voie d'absorption, par la fusion, de ses filiales Pharmal, Antibiotical et Biotic détenues à 100% [9].

I.2.2. Organisation du groupe SAIDAL

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC.

I.2.2.1. La direction générale du groupe -SAIDAL-

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales

- Direction de l'Audit Interne
- Direction de la Gestion des Programmes
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation
- Direction du Marketing et des Ventes
- Direction du Centre de Recherche et Développement
- Direction du Centre de la Bioéquivalence
- Direction des Achats
- Direction de l'Assurance Qualité
- Direction des Affaires Pharmaceutiques
- Direction des Systèmes d'Information
- Direction des Finances et de la Comptabilité

- Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux
- Direction de la Communication
- Direction des Opérations
- Direction du Développement Industriel
- Direction du Personnel
- Direction de la Formation
- Direction Juridique [9].

I.2.2.2. Les sites de production

SAIDAL compte 09 usines de production :

- **Site de production de Dar El Beida**

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA ce qui a donné lieu aux transformations suivantes :

- ❖ Agrandissement de l'unité de 3600m² à 6600 m².
- ❖ La mise au point des produits pharmaceutiques algériens.
- ❖ Extension du magasin de stockage.
- ❖ Modernisation des chaînes et des ateliers.

L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops (solutés buvables), Forme pâteuses (pommades, gel, crème), Suspension buvable, Sels, et Solution dermique.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage [10].

- **Site de production de Médéa**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Le complexe antibiotique de Médéa, qui dispose de:

- ❖ Un bâtiment de production de matières premières en vrac par fermentation.
- ❖ Un bâtiment de production des matières premières vrac par synthèse chimique à partir des produits de la fermentation.

- ❖ Deux bâtiments de production de Spécialités Pharmaceutiques, l'un consacré aux

Produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.

- ❖ Une unité de production d'articles de conditionnement.
- ❖ Des services généraux nécessaires au fonctionnement de ces installations.

Le Complexe Antibiotiques, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité [10].

- **Site de production de Constantine**

Cette usine a été auparavant transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

- **Site de production du Gué de Constantine**

Il se compose de deux parties distinctes :

- ❖ La première partie pour la fabrication des formes galéniques : suppositoires, ampoules buvables et comprimés.
- ❖ Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons. Avec une capacité de production de plus de 18 millions d'unités de vente

Cette usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire [10].

- **Site de production d'El-Harrach**

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers, un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimés et dragées et un atelier pommades avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente.

- **Site de production de Cherchell**

L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production. Unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée du contrôle physico-technique, microbiologique et pharmaco-toxicologique.

- **Site de production de Batna**

Spécialisé dans la production des suppositoires avec une capacité de production de 3 millions d'unités de vente par ans.

- **Site de production d'Annaba**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).

- **Site de production de Constantine-unité d'Insuline-**

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire [10].

1.2.2.3. Les centre de distribution

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDLA à travers tout le territoire nationale, ils sont au nombre de 03:

- **Centre de Distribution Centre (UCC)**

Créé en 1996, il fut le premier Centre de Distribution du Groupe. Il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du Groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran.

- **Centre de Distribution Est (UCE)**

Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est.

- **Centre de Distribution Ouest (UCO)**

Créé en 2000 afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest [11].

I.3. Site de production Annaba

Cette usine se trouve à l'avenue de l'ALN-Annaba, elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés).

Tableau I.2: Les comprimés produits par le site de production Annaba [11].

Médicament	DCI	Dosage (mg)
PARALGAN®	Paracétamol	500
NEUROVIT®	Chl. thiamine Chl. pyridoxine	250-250
VITA-C®	Acide ascorbique	500
DIAPHAG®	Gliclazide	80
COPARALGAN®	Paracétamol/Codéine	400-20

I.3.1. L'Organisation de l'usine SAIDAL-ANNABA

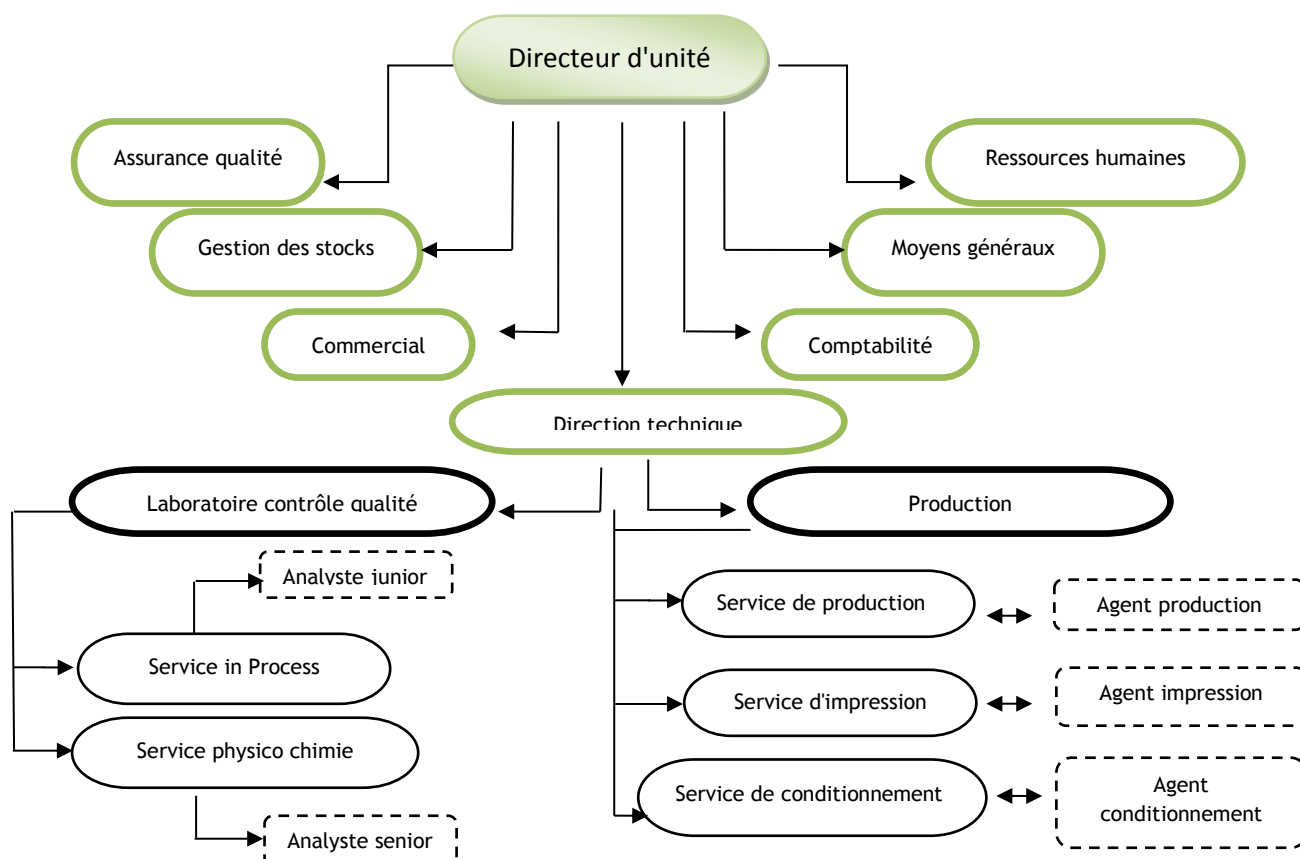


Figure.I.2 : L'organigramme d'unité SAIDAL -Annaba [11].

I.3.2. Les sections d'unité SAIDAL -Annaba

Elle est constituée de 3 sections:

- **Section 1**

- A. Description Des Locaux

Selon les BPF, les locaux doivent être situés, conçus, construits et adaptés de façon à convenir au mieux aux opérations effectuées. Leur plan, leur agencement et leur conception doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage facile, en vue d'éliminer les sources de contamination croisées entre médicaments.

Les locaux sont séparés physiquement et chaque atelier est identifié par une inscription sur la(es) porte(s). Un système de sécurité d'ouverture des ports peut également être mis en place.

L'unité SAIDAL de Annaba est une unité de production (fabrication et conditionnement) des médicaments. Elle est composée de :

- Une zone de stockage.
- Une zone de production.
- Une zone contrôle de qualité.
- Des zones annexes

A.1. Les zones de stockages

Elle est divisée en 3 magasins

- Un magasin des matières premières.
- Un magasin des articles de conditionnement.
- Un magasin pour les produits finis.

Elle est de superficie suffisante permettant un stockage ordonné des différentes catégories de produit : matières premières, articles de conditionnements, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaines : libérés, refusés retournés ou rappelés.

En particulier, elle est propre et sèche et maintenue dans des limites acceptables de température.

Les prélèvements d'échantillons, des matières premières sont effectués dans une zone séparée de façon à éviter la contamination.

Les articles de conditionnements imprimés sont stockés dans de bonnes conditions de sécurité [11].

A.2. zone de production

Elle est représentée par l'atelier de fabrications et deux lignes de conditionnements (pilulier et blister).

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectués et selon les niveaux de propreté requise.

Le matériel et les produits sont arrangés de façon ordonnée et logique pour éviter toute confusion et de diminuer le risque d'omission ou l'erreur dans le déroulement de toute étapes de fabrication ou de contrôle. Les surfaces intérieurs (murs, plafond et sols) sont lisses, exemptes de fissures et de joints ouvertes, et ne libèrent pas de particules, elles permettent un nettoyage aisé et efficace.

Les zones de productions sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (températures, humidités et filtrations) adaptés à la fois aux produits manipulés aux opérations effectuées et à l'environnement.

L'atelier de fabrication comporte plusieurs salles correspondant aux différentes étapes de la fabrication :

- Une salle de préparation
- Une salle de compression
- Une salle d'impression

Une salle laboratoire de contrôle in-process : laboratoire pharmaco-technique ou se fait le contrôle au cours de la fabrication.

A.3. Les zones de contrôles

Le laboratoire est séparé des zones de productions, ils sont spacieux répondant aux exigences des BPF.

A ce niveau se déroulent des analyses physico-chimiques :

- ✓ contrôle des matières premières et articles de conditionnement.

- ✓ contrôle des produits (grain et comprime et produit fini).

Les appareils sensibles sont protégés dans des locaux distincts.

A.4. les zones annexes

Les sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de production et les zones de stockage. Les ateliers d'entretien sont isolés des zones de production. Le service de maintenance est l'ensemble d'action permettant de maintenir ou de rétablir un bien, dans un état spécifique ou en mesure d'assurer un service déterminé.

Les principaux domaines d'activité de responsable de la maintenance dans l'unité SAIDAL Annaba sont :

- ✓ Maintenance des équipements
- ✓ Amélioration de l'état du matériel
- ✓ Approvisionnement et gestion des pièces détachées et fournitures :

Les pièces détachées et les outils sont rangés dans des locaux. Cette politique de maintenance utilisée est préventive [11].

○ Section2

Le matériel de fabrication et de contrôle est installé et entretenu en fonction de sa destination. Il est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les produits.

- Les balances et le matériel de mesures sont qualifiés, ils sont portés, et de précision appropriée aux opérations de production et de contrôle.
- Le matériel défectueux est retiré des zones de production et de contrôle et étiqueté.

○ Section3

Postes clés : 03 postes clés :

- 1- Le directeur de site.
- 2- Le directeur technique : qui doit être un pharmacien.
- 3- Les responsables des structures.

I.3.3. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL - Annaba

Les Activités résultants de la mise en œuvre d'un ensemble de systèmes, de procédures et de ressources selon une logique maîtrisée de conception, de réalisation, de vérification et d'amélioration continue. Le système de la qualité englobe notamment les systèmes de spécification, de documentation, de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité requis par les bonnes pratiques de fabrication. Elle est basée sur la règle de 5M [11].

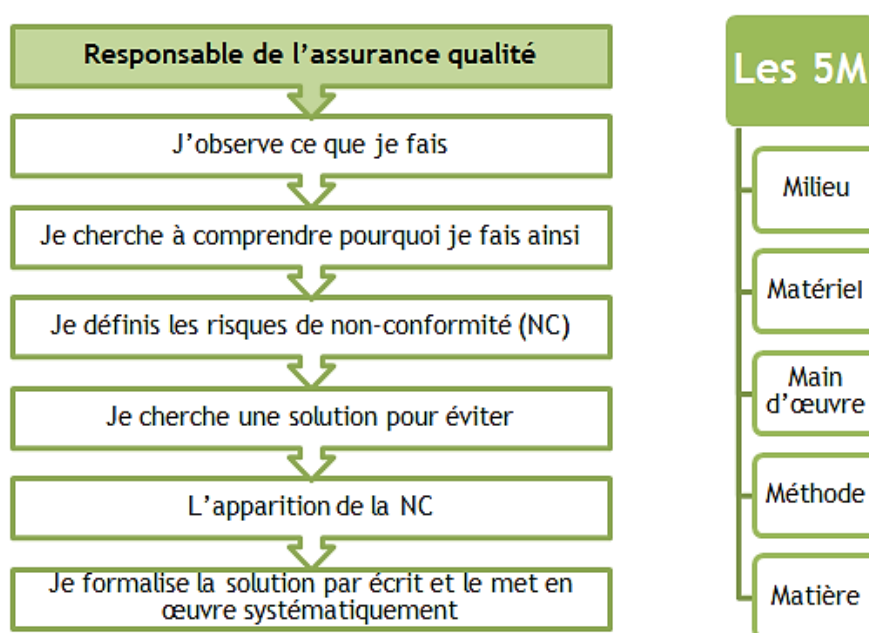


Figure.I.3 : Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL [11].

II. NOTION SUR LES MEDICAMENTS

II.1.Médicament

II.1.1.Définition

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). « On entend par médicament toute substance ou Composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» [12].

II.1.2. Composition d'un médicament

Un médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs, responsables des effets du médicament sur l'organisme associés à un ou plusieurs excipients qui correspondent à la partie inactive du médicament [13].

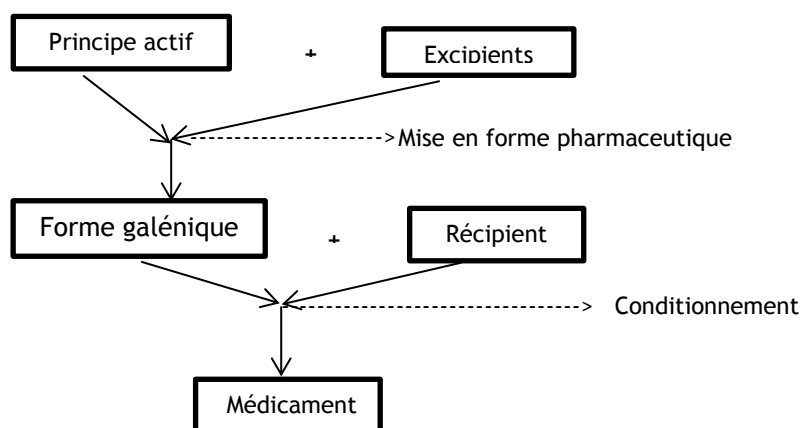


Figure I.4 : Mise en forme d'un médicament [14].

II.1.2.1. Principe actif

C'est une substance pharmacologiquement active au niveau de l'organisme ; établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de l'âge du patient (enfant, adulte), la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients [15].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique

II.1.2.2. Excipient

C'est une substance inerte au plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré [16].

On distingue plusieurs types d'excipients tels que [17] :

- **Diluants**

Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir la masse de comprimé voulue. Ils se présentent le plus souvent sous forme de poudres. Ils peuvent être choisis en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, qualité mécanique.

Quelques exemples de diluants : Lactoses (pour compression directe ou pour granulation) ; Amidons (blé, riz, maïs) ; Carbonate de calcium ; Mannitol ; Sorbitol, Cellulose microcristalline.

- **Liants ou agglutinants**

Leur rôle est de lier entre-elles les particules qui ne peuvent pas l'être sous la seule action de la pression. Leur utilisation permet donc de réduire la force de compression. Ils peuvent être utilisés à l'état sec ou sous forme de solutions ou de gels.

Quelques exemples de liants pour compression directe ou granulation sèche (utilisation à des taux de 5 à 20 %) : Lactose atomisé ; Mannitol sorbitol ; Cellulose microcristalline, Amidon de maïs modifié.

Quelques exemples de liants pour granulation humide (utilisation à des taux de 1 à 8 %) : Povidone ; Dérivés de cellulose ; Gélatine ; Gomme ; Amidons de maïs.

- **Désintégrant ou désagrégeant**

Ils permettent la désagrégation de la forme galénique afin de favoriser la libération du principe actif dans l'organisme.

Quelques exemples de désintégrant (utilisation à des taux de 2 à 5 %) : Amidons ; Carboxyméthylamidon ; Crospovidone ; Croscarmellose.

- **Régulateurs d'écoulement**

Ils améliorent la fluidité des grains ou des poudres.

Quelques exemples de régulateurs d'écoulement (utilisation à des taux de 0,25 à 2 %) : Gel de silice ; Silice colloïdale ; Talc.

- **Lubrifiants**

Ils ont un triple rôle :

- ✓ Pouvoir glissant (ou glidants) qui améliore la fluidité et donc le remplissage des matrices,
- ✓ Pouvoir anti-adhérent qui diminue l'adhérence du mélange aux poinçons et à la matrice,
- ✓ Pouvoir antifriction qui réduit les frictions entre les particules et facilite l'éjection des comprimés.

Quelques exemples de lubrifiants (utilisation à des taux de 0,25 à 2 %) : Talc ; Stéarate de magnésium ; Béhénate de glycérol ; Stéarylfumarate de sodium.

- **Colorants**

Ils ont pour but d'améliorer l'aspect ou la présentation d'un médicament, d'éviter la confusion entre deux dosages d'une même spécialité ou encore de donner une couleur correspondant au goût. Ils peuvent être naturels, synthétiques ou issus de minéraux inorganiques.

Quelques exemples de colorants : Dioxyde de titane ; Oxydes de fer ; Jaune orangé.

- **Arômes**

Ils sont utilisés pour donner un goût agréable aux formes orales ou masquer le goût amer de certains principes actifs.

Quelques exemples d'arômes : Menthe, Agrumes, Fruits rouges, Vanille.

- **Edulcorants**

Ils masquent le mauvais goût des principes actifs. Ils ont un pouvoir sucrant ou rafraîchissant. Ils sont souvent associés aux arômes.

Quelques exemples d'édulcorants : Saccharose ; Aspartam ; Sorbitol ; Saccharinate de sodium ; Acésulfame de potassium.

- **Agents de pelliculage**

Les agents de pelliculage peuvent avoir plusieurs rôles : protéger le principe actif de l'environnement, le protéger des poussières lors du conditionnement, masquer un mauvais goût ou encore modifier la libération d'un principe actif.

Quelques exemples d'agents filmogènes : Dérivés cellulosiques ; Méthacrylates.

- **Mouillants**

Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution.

Quelques exemples d'agents mouillants : Les polysorbates.

- **Stabilisants**

Leur rôle est d'assurer la stabilité du principe actif au cours du temps.

Quelques exemples de stabilisants : Edétate disodique ; Acide tartrique.

- **Solvants**

Quelques exemples de solvants : Eau purifiée, Alcool isopropylique, Alcool éthylique.

- **Conservateurs**

Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation. Exemples de conservateurs : Antioxydants.

- Critères de choix des excipients

Plusieurs paramètres entrent en considération lors du choix qualitatif des excipients ; à savoir :

- Voie d'administration et forme galénique.
- Cinétique de libération du principe actif.
- Caractéristiques du principe actif.
- Compatibilité principe actif/excipients.
- Procédé de fabrication.
- Critère économique [17].

II.1.3.L'origine des médicaments

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés aux six catégories :

II.1.3.1.Médicaments d'origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes.

II.1.3.2.Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes

d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapeutiques est humaine.

II.1.3.3.Médicaments d'origine microbiologique

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques par exemple, la pénicilline (découverte par Fleming en 1929) [18].

II.1.3.4.Médicaments d'origine minérale

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments. On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs.

II.1.3.5.Médicaments d'origine synthétique

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.

II.1.3.6.Médicaments d'origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique tel que l'insuline.

II.1.4.Dénomination des médicaments

Le médicament est codifié selon trois critères :

II.1.4.1.Dénomination Commune Internationale (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.

II.1.4.2. Nom commercial

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

II.1.4.3. Nom chimique

Correspond à la formule chimique de la molécule.

II.1.5. Types des médicaments

II.1.5.1. Médicament original

Un médicament original (princeps) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM [19].

II.1.5.2. Médicament générique

Selon (Le code de santé publique, 2005) définit le médicament générique comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [20]. Les laboratoires peuvent commercialiser le principe actif en fabricant des médicaments génériques répondant à des critères stricts de composition et de qualité [21].

Le tableau II.1 montrent les différents types des médicaments générique aussi que leurs caractéristiques [22].

Tableau I.3 : Types des médicaments génériques.

Les médicaments copie-copie	Les médicaments essentiellement assimilables	Les médicaments assimilables
<ul style="list-style-type: none"> - Même molécule - Même dosage - Même forme galénique - Mêmes excipients 	<ul style="list-style-type: none"> - Même principe actif - Même dosage - Même forme galénique - Excipients différents 	<ul style="list-style-type: none"> - Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base) - Même dosage - Forme Galénique différente

II.1.6. Processus de fabrication des formes pharmaceutiques

La fabrication des médicaments correspond à des opérations de production et de conditionnement. Les opérations de production comprennent plusieurs étapes : Contrôle des matières premières et des articles de conditionnement, fabrication proprement dite, contrôle de la qualité du produit fini, libération des lots fabriqués (reconnus conformes aux spécificités), stockage des lots de médicaments en attente de leur distribution.

Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'humain ou à l'animal. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés : liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, etc. Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés, comprimés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée. Les comprimés et les gélules sont des formes très courantes pour l'administration par voie orale, de même que les liquides stériles pour l'administration parentérale ou l'usage ophtalmique [23].

II.1.7. Conditionnement ou emballage

Il en existe deux types :

II.1.7.1. Le conditionnement primaire

C'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.

II.1.7.2. Le conditionnement secondaire

Il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade [24].

II.1.8. Conservation des médicaments et date de péremption

II.1.8.1. La conservation

La conservation, c'est-à-dire la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à [25] :

- **Des agents physiques** : qui peuvent être
- La chaleur : elle dégrade le médicament par modification de l'état physique (changement de coloration, concentration, accroissement de la dureté des comprimés, allongement du temps de désagrégation, faible biodisponibilité du médicament), par accélération de réaction de dégradation, par action catalytique importante dans les réactions d'hydrolyse et d'oxydation et etc. Pour y faire face :

- Les entrepôts pharmaceutiques doivent être ventilés du mieux que possible.
- Munir ces lieux de faux plafonds dans le cas où le toit est en tôle.
- Eviter de placer les médicaments trop proches des toits (laisser 1,5 à 2 m entre le plafond et l'étagère la plus haute).
- Eloigner le plus possible les médicaments des vitrines exposées au soleil.
- La lumière : elle provoque l'ionisation physique des molécules aboutissant à des radicaux libres. Cette action se traduit le plus souvent par une modification des caractères physiques, notamment de la couleur.

Pour empêcher ces effets il faut: des entrepôts obscurs, des armoires, et des emballages de carton de papier noir.

➤ **Des agents chimiques:** qui peuvent être :

- L'humidité : elle joue un rôle considérable sur la stabilité des formes pharmaceutiques ainsi que sur l'aspect de leurs conditionnements commerciaux.
- Les gaz : lorsque les emballages ne sont pas complètement étanches, l'air atmosphérique peut agir par son gaz carbonique (entraînant une carbonation de certains sels et oxydes métalliques), par son oxygène qui oxyde et par sa vapeur d'eau (cas de l'humidité).

Pour éviter l'action des agents chimiques, il faut :

- Choisir les emballages et les bouchons les plus étanches (le caoutchouc butyle et chlorobutyl, l'hyppalon et le teflon). Le blister tropicalisé (par adjonction de plaquettes thermoformées) offre une meilleure étanchéité par rapport au blister classique.
- Soustraire les médicaments à l'action des agents chimiques en évitant de tenir dans les mêmes locaux, des médicaments solides et des flacons de solvants volatils (formaldéhyde, alcool, éther etc...).

➤ **Des agressions par les comportements et attitudes**

Les attitudes et comportement des fabricants, des prescripteurs, des dispensateurs et des utilisateurs peuvent constituer des risques d'altération des médicaments. Cela à travers le non-respect des règles de fabrication, de prescription, de dispensation et d'utilisation de ceux-ci.

➤ **Des germes, des champignons, des algues**

Qui peuvent proliférer dans certains médicaments.

II.1.8.2. Date de péremption

Tous les médicaments ont une date de péremption, c'est-à-dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit doit être jeté. Cette date est portée en clair sur l'emballage.

II.1.9. Les formes pharmaceutique et voies d'administration des médicaments

La forme pharmaceutique appelée aussi forme galénique est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie [26].

La voie d'administration est le chemin qu'emprunte le médicament pour pénétrer dans l'organisme et atteindre la circulation sanguine du corps et le site d'action ou bien pour agir localement [27].

Il existe différentes voies d'administration dont le choix dépend de certains critères principalement: la biodisponibilité du principe actif, la vitesse d'action désirée et la gravité de la pathologie [28].

Les principales formes et voies d'administration des médicaments sont données dans le tableau suivant :

Tableau I.4 : Principales formes et voies d'administration des médicaments [29].

Voies d'administration	Formes pharmaceutiques
Orale	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses.
Parentéral	Solutions et suspensions injectables
Rectale	Suppositoires
Vaginale	Comprimés vaginaux, solutions aqueuses, ovules
Ophthalmique	Solutions aqueuses
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

Les formes pharmaceutiques les plus présentes sur les dépôts et les officines sont :

- ❖ **Les comprimés** : ce sont des préparations de consistance solide, de forme diverse (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- ❖ **Les gélules** : ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- ❖ **Les sirops** : ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- ❖ **Les suspensions** : ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- ❖ **Les pommades** : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- ❖ **Les collyres** : ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- ❖ **Les préparations injectables**: ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).

II.2. Les comprimés

II.2.1. Définition

La pharmacopée européenne définit les comprimés comme : des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principe actif .Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule [30].

Les comprimés existent sous des formes et de poids divers ; obtenus par compression de substances médicamenteuses solides additionnées d'excipients. Dans la majorité des cas ; les comprimés sont destinés à la voie orale. Ils peuvent être avalés ou croqués dans la bouche pour une absorption direct du médicament (les comprimés sublinguaux) ; d'autres sont dissouts ou désagrèges dans l'eau avant administration (les

comprimés effervescents). Certains comprimés peuvent être introduits sous la peau (les comprimés d'implantation) [31].

II.2.2. Types des comprimés

La Pharmacopée distingue 11 catégories de comprimés destinés à la voie orale :

- **Comprimés non enrobés** : Les comprimés non enrobés sont des préparations solides administrées par voie orale et contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs.

- **Comprimés enrobés** : recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque l'enrobage est très mince (comprimé pelliculé).

- **Comprimés Castro-résistants (entéro-solubles)** : destiné à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique.

- **Comprimés à libération modifiée** : Enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particulier permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif.

- **Comprimé à libération prolongé** : dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prise journalière, ils ne doivent pas être écrasés

- **Comprimés effervescents** : Les comprimés effervescents se dissolvent dans l'eau grâce à la réaction chimique entre un acide organique et un agent alcalin ; il en résulte une solution et un dégagement gazeux de dioxyde de carbone qui provoque des bulles. Cette forme liquide rend l'administration du médicament plus aisée [32].

- **Comprimés solubles** : Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration.

- **Comprimés dispersibles** : Les comprimés dispersibles se délitent dans l'eau avant administration grâce à la présence d'agents délitant dans leur formulation ; ils forment alors une suspension [32].

- **Comprimés orodispersibles** : Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des

substances actives, ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale [33].

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

II.2.3. Avantages et inconvénients des comprimés

Le tableau I.5 représente un aperçu global sur les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques comprimés.

Tableau I.5 : Avantages et inconvénients des comprimés [34-36].

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage. • Utilisation de substances peu ou non-hydrosoluble. • Conversation facilitée (les matières premières sont dans un milieu sec et condensé). • Prix de revient peu élevé (exception faite des lyophilisats). • Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels. 	<ul style="list-style-type: none"> • Étapes du développement pharmaceutique délicates (interaction des matières premières). • Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisées. • Pas de principe actif liquide. • Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage par unité de prise précis. • Emploi facile. 	<ul style="list-style-type: none"> • Possible irritation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal du patient. • Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps.

II.2.4. Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé

II.2.4.1. Les diluants

Ce sont des poudres inertes qui jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

Ils sont choisis dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité,

Ils peuvent être extrêmement divers : sucres, amidons, sels minéraux.

II.2.4.2. Les liants

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles. Leur présence permet de réduire la force de compression.

Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont plus efficaces car mieux répartis dans la masse.

Exemples : Méthylcellulose ; carboxyméthylcellulose ; amidons ; povidone ; PEG ; Gomme Arabique.

II.2.4.3. Les lubrifiants

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés :

- ✓ Ils améliorent la fluidité du grain, donc le remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids : Pouvoir glissant;
- ✓ Ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice: Pouvoir anti adhérent;
- ✓ Ils réduisent les frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain : Pouvoir anti friction.

II.2.4.4. Les désintégrants

Leur rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

Ils sont incorporés au mélange avant la compression à la proportion de 0,5 à 5%.

Ce sont :

- ✓ Soit des produits de solubilité différente du principe actif (produits cités comme diluants);
- ✓ soit des produits gonflant dans l'eau (carboxyméthylcellulose, amidons...)
- ✓ soit des mélanges effervescents [37].

II.2.5. Procédée de fabrication des comprimés

Le principe de la fabrication des comprimés est très simple, mais la réalisation est en fait assez complexe. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit, d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression, et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable [38].

La fabrication des comprimés est faite selon les étapes du schéma de la Figure I.5.

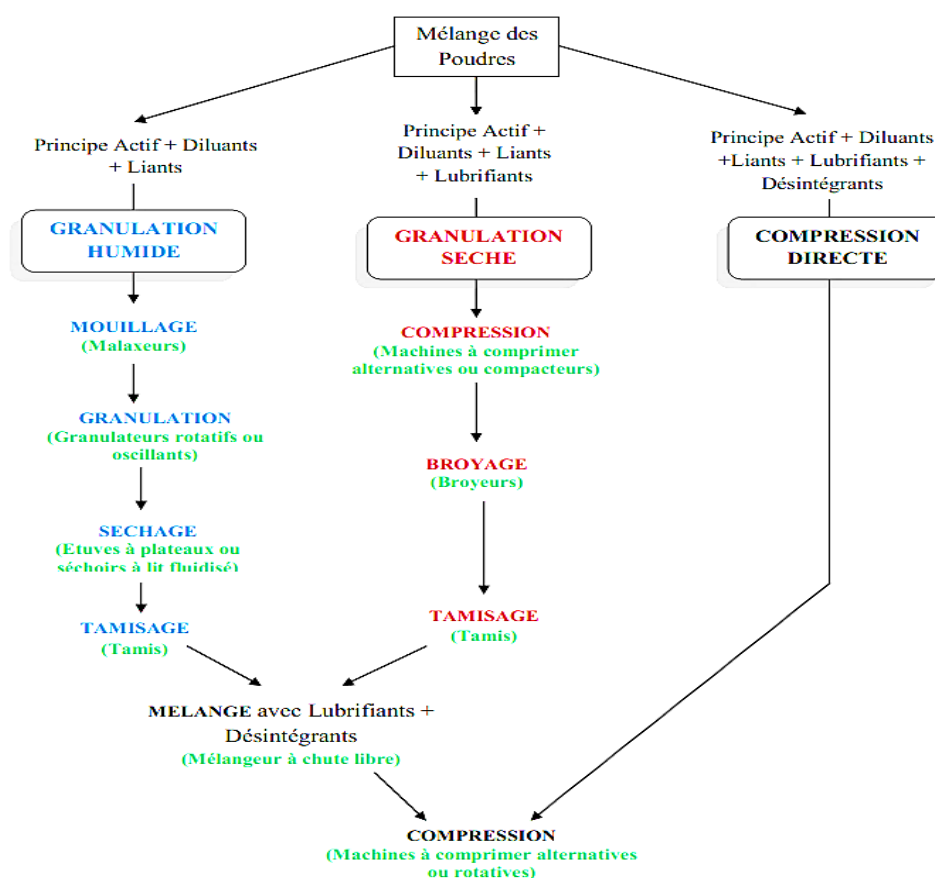


Figure I.5 : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés [39].

II.2.5.1. La granulation

○ Définition

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes, en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux, appelés granulés ou grains.

Cette opération intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais il peut aussi être utilisé directement soit sous forme multi doses, soit reparti en doses unitaire tels que les gélules, sachets ou paquets.

○ But de la granulation

- Maintenir l'homogénéité du mélange pendant la compression.
- Assurer un bon écoulement dans la chambre de compression.
- Réduire les risques de contamination croisée.
- Permettre une compression plus aisée.
- Garantir une biodisponibilité adéquate.
- Porosité supérieure facilitant la dissolution.
- Plus grande densité.

○ Les différents modes de granulation

a- Granulation par voie humide

Utilisé lorsque le principe actif supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

- Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par rapport d'un liquide mouillant (eau par exemple).
- Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides.
- Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.

- Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulé sec et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène.

b- Granulation par voie sèche

La voie sèche est utilisée, lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni le séchage par la chaleur, ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables.

Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est souvent nécessaire d'ajouter, à la poudre à granuler, des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudre sèche. La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression et le broyage-tamisage.

La compression est un procédé de mise en forme des solides divisés (poudres) pour réaliser des comprimés ou une étape de granulation. Plusieurs types de compression sont possibles : la compression en machine alternative mais aussi la compression en machine rotative [40].

II.2.5.2. La compression

o Définition

C'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimé, par réduction du volume du lit de poudre. Cette réduction produit l'élimination de l'air inter-particulaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter les surfaces de contact entre les particules, donc de faciliter les liaisons inter-particulaire [41].

o Les phases de compressions

a- Phase de tassement

Le tassement, pour qu'il soit efficace, doit satisfaire à plusieurs critères, qui sont [41]:

- L'empilement optimal par élimination de l'air.
- le rapprochement maximum des particules de poudre.
- absence de modification des particules.
- aucune contrainte n'est enregistrée.

b- Phase de compression

Les effets remarquables qui peuvent avoir lieu lors de cette phase sont [42] :

- Les zones de contact inter-particulaire sont plus nombreuses.
- Les particules opposent une résistance à l'enfoncement du poinçon supérieur dans le lit poudre.
- La déformation des particules est d'abord élastique puis elle devient plastique au fur et à mesure que la compression se maintient.
- La fragmentation des particules à des dimensions de grain plus réduites doit être réalisée avant la compression (particules fines sont plus résistantes à la rupture.)
- La diminution de la porosité pour faciliter le rapprochement des particules entre elles.

c- Phase de décompression

Le poinçon se retire et libère le compact de toute contrainte, qui subit ainsi une expansion élastique.

II.2.6. Systèmes utilisés pour la compression

On utilise pour la compression deux types de machines:

- Machines à comprimer alternatives ;
- Machines à comprimer rotatives.

II.2.6.1. Machine alternative

Une machine à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux :

- La matrice (pièce percée destinée à recevoir le mélange à comprimer), les poinçons, la trémie et le sabot.
- La position du poinçon inférieur fixe le volume de poudre à comprimer et donc le poids du comprimé.
- La dureté du comprimé se règle au niveau du poinçon supérieur avec la hauteur de compression.
- Dans le cas des machines à comprimés alternatives, le poinçon inférieur reste fixe et le rendement horaire est compris entre 1500 à 6000 comprimés.

Les machines alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions.

- **Etapas de la fabrication des comprimés**

- a- **Alimentation**

- Le poinçon supérieur est relevé.
 - Le poinçon inférieur est en position basse.
 - Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression, qui se remplit de grains par simple écoulement de la poudre.

- b- **Arasage**

- Les poinçons sont dans la même position.
 - Le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.

- c- **Compression**

- Le poinçon inférieur ne bouge pas.
 - Le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force le grain.

- d- **Ejection**

- Le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale.
 - Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice.
 - Le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation, et remplit simultanément la chambre de compression pour l'opération suivante [42].

- **Avantages et inconvénients**

- a- **Les avantages**

- Les plus utilisées pour les petites séries.
 - sont moins chers.
 - Leur mécanisme étant le plus simple.
 - Facilite à nettoyer et à régler entre deux fabrications distinctes.
 - Puissance élevée est nécessaire pour certains gros comprimés.
 - Utilisées en recherche et en développement.

- b- **Les inconvénients**

- Rendement industrielle faible.
 - Présence de broyeuses.
 - Consommation d'une très forte énergie.

- Compression brutale et seulement sur une seule face du comprimé. Ceci peut être à l'origine des incidents de fabrication [43].

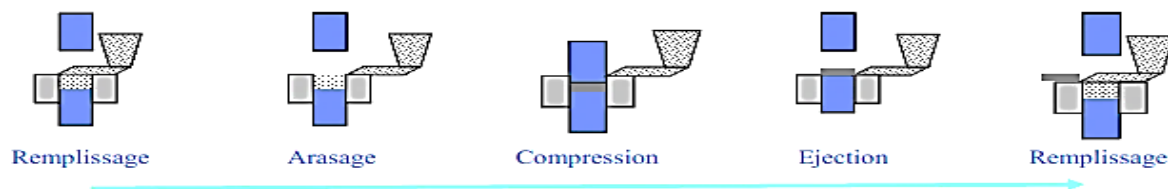


Figure.I.6 : Les phases de la compression sur machine à comprimer alternative [43].

II.2.6.2. Machine rotatives

Les machines à comprimés rotatives sont appelées également pastilleuses rotatives et se différencient des machines alternatives à différents niveaux d'une machine à comprimés rotative, la trémie et le sabot sont fixes et c'est l'ensemble matrices et poinçons qui se déplace horizontalement : la compression se fait sur les deux faces du comprimé. De nos jours, les machines rotatives présentent deux paires de galets de compression et une étape de pré-compression précède généralement la compression. Le nombre de poinçons détermine la capacité de la machine de l'ordre de 20 000 à plus de 1 000 000 comprimés/heure.

L'énergie nécessaire à la formation d'un comprimé est également inférieure en machine rotative car le temps de compression est plus important [44].

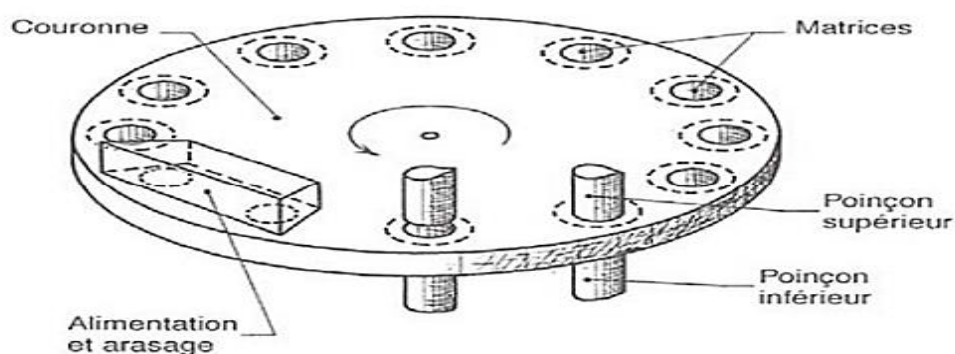


Figure.I.7 : Schéma d'une machine à comprimé rotative [44].

- **Avantages et inconvénients**

- a- **Les avantages**

- Rendement industriel important.
- elles sont plus silencieuses car la compression est moins brutale.

- b- **Les inconvénients**

- Elles sont d'un cout élevé.
- difficiles à nettoyer et à régler entre manipulation distinctes.
- elle ne peut être utilisée en stade de développement [43].

II.2.7. Contrôle des comprimés

Les contrôles doivent être effectués sur :

- Les matières premières : principe actif, excipients et articles de conditionnement ;
- Les phases intermédiaires de fabrication ;
- Les comprimés finis.

III. PRESENTATION DU DIABETE

Le diabète est l'une des maladies les plus dangereuses, connu aussi avec le nom de "tueur silencieux".

Cette maladie est un problème majeur de santé dans les pays industrialisés et en développement, et son incidence est en augmentation avec plus de 220 millions de personnes diabétiques dans le monde. Il est la quatrième cause de décès. L'augmentation du nombre de diabétique est tellement rapide que l'organisation mondiale de la santé (OMS) l'a identifié comme étant une épidémie [44].

III.1. Définition

L'Organisation mondiale de la Santé définit le diabète comme un trouble du métabolisme d'étiologies multiples, caractérisé par une hyperglycémie chronique avec des troubles du métabolisme des glucides, lipides et de protéines résultant de défauts de sécrétion d'insuline, d'action de l'insuline, ou les deux [45].

La plupart de ce que nous mangeons se décompose en glucose qui sera utilisé par nos cellules pour produire de l'énergie. Cependant, le glucose ne peut pas pénétrer les

cellules sans la présence de l'insuline, une hormone produite par le pancréas. Après avoir mangé, le pancréas sécrète automatiquement une quantité suffisante d'insuline pour transporter le glucose présent dans le sang aux cellules et diminuer le taux de sucre dans le sang. Une personne qui a du diabète souffre d'hyperglycémie c'est - à-dire que la quantité de glucose dans le sang est trop élevée. Ceci est dû au fait que le corps ne produit pas assez d'insuline, ne produit pas d'insuline ou les cellules ne réagissent pas correctement à l'insuline produite par le pancréas [46].

III.2. Cause du diabète

La prévalence de cette maladie a été multipliée par cinq en moins de cinquante ans. Cette augmentation progressive est due à divers facteurs :

- Le vieillissement global de la population ;
- L'augmentation de l'espérance de vie du diabétique ;
- L'augmentation de la fécondité des femmes diabétiques ;
- L'augmentation de l'obésité ;
- L'incrémentation de la consommation des sucres raffinés.

Ainsi que d'autres facteurs qui peuvent servir comme déclencheur tels que :

- Le sédentarisme ;
- Les régimes riches en graisse et protéine ;
- La consommation réduite de fibre ;
- Une alimentation déficiente en hydrate de carbone complexe et vitamine E ;
- Le stress chronique ;
- Le tabagisme qui peut causer l'apparition de l'insulinorésistance [44].

III.3. Classification du diabète

Les critères pour le diagnostic et la classification du Diabète sucré (Diabètes Mellites) ont été développés par un comité d'expert de l'Association Américaine de Diabète et par un comité de l'OMS.

La classification du diabète se base principalement sur son étiologie et caractéristique physiopathologique. Le diabète est classé en quatre types :

- Diabète type 1 (DM1);
- Diabète type 2 (DM2);
- Autres types spécifiques de diabète;

- Diabète gestationnel (DMG).

Fréquemment les personnes souffrant de DM2 finissent par nécessité de l'insuline à une étape de leur vie, d'un autre côté, certains malades de DM1 peuvent progresser lentement ou avoir de longues périodes de rémission sans avoir besoin d'insuline. C'est à cause de ces cas que les termes insulino-dépendant et non insulino-dépendant ont été éliminés [46].

III.3.1. Diabète de type 1

Quand la maladie est diagnostiquée, la sécrétion d'insuline est déficiente mais pas inexistante. La sécrétion d'insuline est insuffisante aussi bien à jeun qu'en réponse aux différents stimulus, ceci est une conséquence de l'autodestruction progressive et sélective des cellules Béta des îlots de Langerhans, ce qui affecte l'utilisation des hydrates de carbone, protéine et graisse.

Puisque un pancréas sain sécrète une quantité d'insuline beaucoup plus élevée de ce dont le corps a besoin, des mois ou des années peuvent passer avant que la maladie soit diagnostiquée. La vitesse à laquelle les cellules se détruisent dépendra de l'âge du malade, étant plus rapide pour les bébés et les enfants et plus lente pour les adultes. Une fois le traitement avec insuline établi, l'organisme passera par une période, allant jusqu'à un an, durant laquelle les sécrétions d'insuline se réinitialisent et les besoins exogènes diminuent, sans pour autant abandonner le traitement. Après une dizaine d'années, les cellules Béta seront entièrement détruites, donc toute l'insuline nécessaire devra être administrée par injection [44].

III.3.2. Diabète de type 2

Dans ce type de diabète l'altération métabolique n'est pas aussi intense que pour DM1 et l'évolution de la maladie est progressive. Ce diabète est caractérisé par la résistance ou la faible sensibilité du corps à l'insuline, c'est-à-dire que le taux d'insuline endogène peut se trouver dans les paramètres normaux, mais les tissus sont incapables de l'assimiler et par conséquent le taux de glucose dans le sang augmente [46].

L'insuline agit à niveau cellulaire à travers de certains récepteurs de membrane (Figure 1.8). La liaison insuline-récepteur active un deuxième messager qui induit la synthèse des protéines et l'activation et inhibition des enzymes intracellulaires. Les malades souffrant de diabète de type 2 ont des altérations dans les mécanismes post-récepteurs, ce qui oblige l'organisme à augmenter la sécrétion d'insuline pour compenser et ceci peut conduire à l'épuisement des cellules Béta. Pour des personnes

avec une certaines prédisposition les cellules ne seront pas capable de maintenir un taux de glucose normale, ce qui conduit à l'apparition du diabète. Même si les diabétiques de type 2 ne nécessitent pas les injections d'insuline pour survivre, près du 40 % des malades finissent par en avoir besoin pour contrôler la glycémie.

L'hyperinsulinisme de plus de 80 % de diabétique de type 2 est la conséquence de leur obésité (la graisse abdominal est la plus dangereuse) [46].

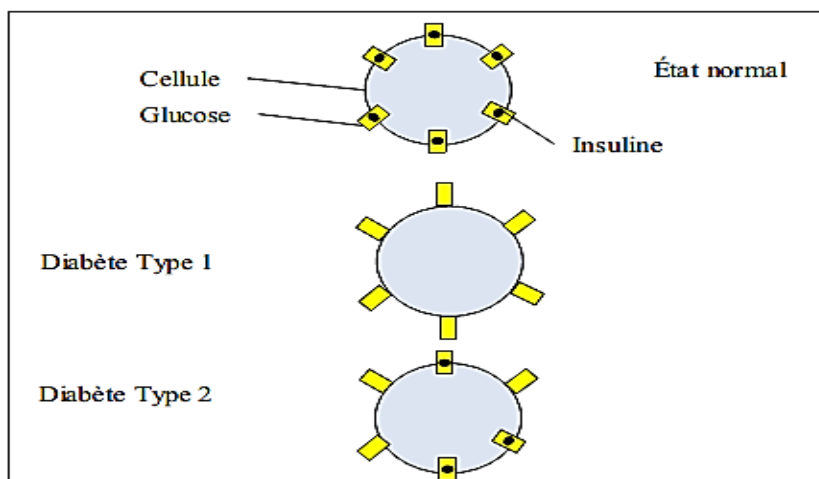


Figure.I.8 : Fonctionnement de l'insuline [46].

III.3.3. Autres types spécifiques de diabète

Ce groupe est formé par un nombre considérable de pathologie spécifique d'origine divers. Voici quelques types spécifiques de diabète :

- ❖ Tolérance abaissée au glucose: représente la situation intermédiaire entre la normalité et le diabète. Habituellement, ces patients ne souffrent pas de complications spécifiques au diabète, mais présentent une association avec des maladies cardiovasculaires et avec une hypertension.
- ❖ Des anomalies de tolérance au glucose: elles se produisent après un infarctus, un traumatisme ou pendant la consommation de cortisone, pendant ces situations spécifiques la courbe de glycémie du patient sera altérée mais elle reviendra au paramètre habituel.
- ❖ Syndrome X : maladie caractérisé e par une insulinoresistance des tissus, une hypertension, obésité...

- ❖ Diabète associé : Ces pathologies ne correspondent pas au diabète proprement dit, en effet c'est plutôt une intolérance au glucose associé à d'autres maladies. Ils peuvent être classés comme suit :
- ❖ Diabète par maladie pancréatique : absence congénitale des îlots pancréatique, diabète transitoire du nouveau-né, hémochromatose.
- ❖ Diabète en relation avec des hormones de contrerégulation: acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, glucagonome.
- ❖ Diabète causé par des anomalies dans les récepteurs d'insuline.
- ❖ Diabète associé à des syndromes génétiques: glycogénose de type I, la porphyrie aiguë intermittente, maladies neuromusculaires héréditaires [44].

III.3.4. Diabète gestationnel

Pendant la grossesse, surtout pendant le troisième trimestre, une incrémentation des besoins insuliniques se produit. A peu près 4 % des femmes subiront des altérations durant leur grossesse (ce groupe n'inclus pas les femmes diabétique enceinte). Ce type d'intolérance disparaît souvent à la fin de la grossesse, mais il est important de diagnostiquer ce diabète car les patientes peuvent expérimenter une augmentation du risque de mortalité fœtale si elles ne sont pas traitées correctement, et parce que 40 % des patientes développent un diabète de type 2 dans les 10 ans postérieurs [44].

Conclusion

Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires.

PARTIE II
PRESENTATION ET PROCEDE DE
FABRICATION DU DIAPHAG[®] 80 mg

PARTIE II

PRESENTATION ET PROCEDE DE FABRICATION DU DIAPHAG® 80 mg

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie courante en Algérie depuis ces dernières années et, comme chaque pays, l'Algérie est tenu de fournir des soins de santé à sa population.

Au début de l'année 2002, saidal été autonome dans la production de ce médicament dénommé DIAPHAG® 80 mg. Ce médicament est produis par l'usine de production pharmaceutique unité SAIDAL-Annaba, qui est une unité de production et de conditionnement du médicament spécialisé pour les formes sèches (comprimés).

I. DEFINITION DE DIAPHAG® 80 mg

C'est un médicament antidiabétique oral qui appartient à la famille des sulfamides hypoglycémians. Il est utilisé dans le traitement de diabète, lorsque le régime alimentaire seul est insuffisant. Il est composé d'un principe actif Gliclazide et des excipients.

C'est un médicament générique de DIAMICRON®, sous forme de comprimés quadri-sécables à 80 mg [9].



Figure.II.1 : Présentation de DIAPHAG® 80 mg [9].

Tableau II.1 : La fiche technique de DIAPHAG® 80 mg.

Nom commercial	DIAPHAG®
DCI	Gliclazide
Fabricant	Groupe SAIDAL unité -ANNABA-
Forme et présentation	Comprimés quadri sécables. Boite de 60 cps.
Dosage	80 mg
Composition qualitative et quantitative	PRINCIPE ACTIF : Gliclazide EXCIPIENTS : - Gomme arabique. - Lactose monohydrate - Talc. - Stéarate de magnésium - L'eau déminéralisée.
Classe pharmacothérapeutique	Métabolisme/Nutrition/ Diabète : Antidiabétique oral
Indications	Ce médicament est utilisé dans le traitement du diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire seul est insuffisant.
Posologie	Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas (afin de diminuer le risque de troubles digestifs).
Posologie usuelle	La dose sera déterminée par votre médecin. La posologie usuelle sera atteinte de façon progressive. Le régime alimentaire reste nécessaire pendant le traitement.

I.2. Les Contre-indications [47]

Ce médicament ne doit être utilisé dans les cas suivant :

- Diabète insulino-dépendant.
- Diabète infantile et juvénile.
- Précoma et coma diabétiques.
- Prénomma et coma diabétiques.
- Allergies aux sulfamides.
- Insuffisance rénale ou hépatique grave

I.3. Précaution d'emploi

- L'efficacité de ce médicament comme tout hypoglycémiant, n'est obtenue que lorsqu'il est associé à un régime hypoglucidique et / ou hypocalorique d'où respect des règles hygiéno-diététiques présentes par le médecin.
- Surveillance régulière de la glycémie et de la glucoserie.
- Ne pas arrêter le traitement sans avis du médecin.
- En cas d'anorexie ou de nausées empêchant toute alimentation, arrêter le traitement et consulter votre médecin (risque d'hypoglycémie).
- En cas d'apparitions d'autres effets indésirables consulter votre médecin.
- Eviter la prise d'un autre médicament sans avis médical car risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie notamment :
 - Eviter la prise de boissons alcoolisées
 - Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (notamment aspirine).
- Ne jamais dépasser la dose de 320mg/j soit 4 comprimé/jour (dose toxique) [47].

I.4. Effets indésirables

- Hypoglycémie qui se traduit par des étourdissements. Perte de l'énergie, somnolence, maux de tête, transpiration, nervosité.
- Réaction gastro-intestinale, nausées, diarrhées, aigreurs d'estomac.
- Réaction dermatologique, réaction allergique, prurit.
- Réaction hématologique (exceptionnelles) leucopénies, agranulocytose, anémie [47].

II. LES CARACTERISTIQUES DE PRINCIPE ACTIF ET DES EXCIPIENTS DE DIAPHAG® 80 mg

II.1. Le principe actif

II.1.1. Définition

Le principe actif de ce médicament est le Gliclazide, c'est un sulfamide hypoglycémiant qui agit en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, il pourrait

également potentialiser l'action de l'insuline. Le Gliclazide est une poudre blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone et dans l'alcool [48].

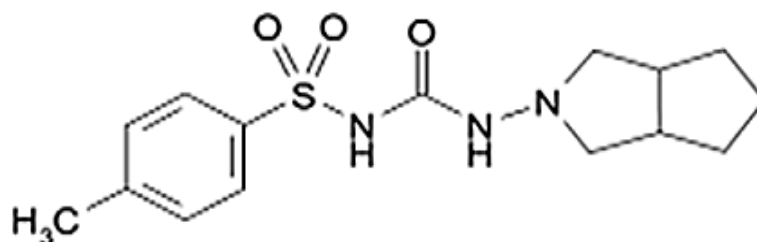


Figure.II.2 : Formule développée de Gliclazide [48].

II.1.2. Propriétés du Gliclazide

II.1.2.1. Propriété physico-chimique

Tableau II.2 : Les propriétés physico-chimiques du PA (Gliclazide) [48].

Formule brute	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
Formule chimique	1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3 [(4méthylphényl) sulfonyl] urée.
Masse molaire	323,4 g /mol
Aspect	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau facilement soluble dans le chlorure de méthylène assez soluble dans l'acétone peu soluble dans l'éthanol 96%
Température de fusion	181 °C

II.1.2.2. Propriétés pharmacodynamiques

Sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral. Le Gliclazide diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par la cellule bêta des îlots de Langerhans.

L'augmentation de la sécrétion d'insuline et de peptide-C qui suit la prise d'un repas persiste après 2 ans de traitement.

Chez le diabétique de type 2, le Gliclazide restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, en présence de glucose, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion.

Une majoration importante de la réponse insulinique est observée en réponse à un repas ou à un stimulus glucosé.

En plus de ces propriétés métaboliques, le Gliclazide présente des propriétés hémovasculaires.

II.1.2.3. Propriétés hémovasculaires

Le gliclazide diminue le processus de micro thrombose par deux mécanismes qui peuvent être impliqués dans les complications du diabète :

- Une inhibition partielle de l'agrégation et de l'adhésivité plaquettaire ainsi qu'une diminution des marqueurs d'activation plaquettaire (bêta thromboglobuline, thromboxane B2) ;
- Une action sur l'activité fibrinolytique de l'endothélium vasculaire avec une augmentation de l'activité t-PA.

II.1.2.4. Propriétés pharmacocinétiques

a- Absorption

Après administration orale, la concentration plasmatique augmente progressivement jusqu'à la 6ème heure pour atteindre un plateau entre la 6ème et la 12ème heure. Les variations intra-individuelles sont faibles.

La biodisponibilité absolue du gliclazide est de 97,7% (\pm 8,7%). La prise alimentaire ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption.

b- Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. Le volume de distribution du gliclazide estimé après administration I.V est d'environ 0,5 l/Kg.

c- Métabolisme

Le gliclazide est principalement métabolisé au niveau hépatique. Sept métabolites issues de l'hydroxylation puis de l'oxydation du groupe méthyl, soit de l'hydroxylation de l'anneau azabicyclo-octyl deux glucurono-conjugués ont été identifiés dans les urines. Il n'y a pas de métabolite actif circulant détecté dans le plasma.

d- Elimination

L'excrétion du gliclazide est essentiellement urinaire (60-70% d'une dose radio-marquée) avec moins de 1% de forme inchangée dans les urines (dans les selles sont retrouvés 20% de la dose). La demi-vie d'élimination du gliclazide est de 12 à 20 heures [49].

II.1.3. Mécanisme d'action de Gliclazide

On distingue deux mécanismes, l'un est principal et l'autre est secondaire.

- Principale :

Le gliclazide augmente la libération d'insuline par le pancréas, en provoquant la fermeture au niveau des cellules bêta pancréatique d'un canal potassique dépendant le glimépiride induit une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux calcique. L'entrée de calcium dans la cellule déclenche la libération d'insuline par exocytose.

Il pourrait également posséder une activité hypoglycémiant extra pancréatique, indépendant de la libération d'insuline et impliquant notamment une augmentation de la capture de glucose au niveau des cellules musculaire et adipeuses.

- Secondaire :

Le gliclazide inhibe la sécrétion de glucagon, stimule la sécrétion de somatostatine et diminue l'agrégation plaquettaire [50].

II.2. Les excipients

Les excipients intervenant dans la fabrication du Diaphag® 80 mg sont :

II.2.1. Lactose monohydrate

Est un glucide, il se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore, facilement mais lentement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool.

Sa structure moléculaire est :

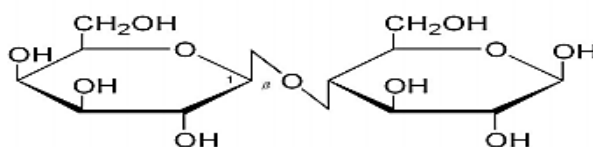


Figure.II.3 : Structure moléculaire du lactose Monohydrate.

- ✓ Formule brute : $C_{12}H_{24}O_{12}$.
- ✓ Masse molaire : 360.3.g.mol.
- ✓ Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- ✓ T° fusion : 223°C.
- ✓ La solubilité : le lactose est moins soluble (0.216g.ml^{-1}) dans l'eau que le saccharose (2.019 g.ml^{-1} à 20 °C) ou le glucose (0.470 g.ml^{-1}).
- ✓ Formule chimique : $\beta\text{-D-galactopyranosyl (1}\rightarrow\text{4) } \beta\text{-D glucopyranose [51]}$.

II.2.2.Gomme arabique

La gomme arabique est une substance liquide et séchée issue de certaines variétés d'acacias. Elle est facilement soluble et possède des propriétés épaississantes et gélifiantes. C'est pour cela qu'elle est largement employée pour fabriquer des médicaments (pastilles, gélules et comprimés), des cosmétiques (fonds de teint, savons, etc.). La gomme arabique aide à traiter des pathologies cutanées ainsi que certains troubles digestifs.

- ✓ Masse volumique : 1.35 g.cm^{-1} .
- ✓ Aspect : présente des caractères macroscopique et microscopique.
- ✓ Masse molaire : 240 000 [52].

II.2.3.Stéarate de Magnésium

Joue le triple rôle de lubrifiant ; il améliore la fluidité de la poudre au poinçon et à la matrice; et réduit les frictions entre les particules pendant la compression. Il est généralement utilisé à des concentrations comprises entre 0.25 et 5%.

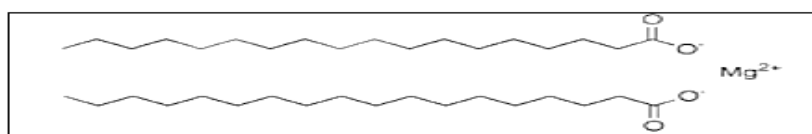


Figure.II.4 : Formule développée de stéarate de magnésium [53].

- ✓ Formule brute : $C_{36}H_{70}MgO_4$
- ✓ Masse molaire : 591.34 g/mol.
- ✓ Aspect : poudre blanche très fine.
- ✓ La solubilité : Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95%, dans l'éther et dans l'eau, légèrement soluble dans le benzène et dans l'éthanol à 95% à chaud.
- ✓ Propriétés physico-chimiques : Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, fine, de faible densité, caractérisée par une légère odeur d'acide

stéarique et de saveur qui lui est particulière. Cette poudre crisse au toucher et adhère facilement à la peau [53].

II.2.4.Talc

Est un silicate de magnésium hydraté naturel ; contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer. C'est une poudre blanche, onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides. Sa propriété la plus intéressante est son excellent pouvoir lubrifiant lamellaire.

- ✓ Aspect : poudre légère homogène blanche ou sensiblement blanche
- ✓ Formule brute : $Mg_3H_2(SiO_3)_4$
- ✓ Température de fusion : 900 à 1000 °C
- ✓ Solubilité : dans l'eau : nulle
- ✓ Masse volumique : $2.7g.cm^{-3}$ [54].

II.2.5.Eau déminéralisée H₂O

L'eau est l'excipient ou véhicule le plus utilisé en pharmacie.

La pharmacopée décrit quatre qualités d'eau définies par leur mode d'obtention et des essais. Cette eau traitée par des résines échangeuses d'anions et de cation : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H⁺ et OH⁻. L'eau obtenue a une conductivité qui peut être extrêmement faible (jusqu'à 0.06 ms/cm) et une corrosivité importante [54].

III. PROCEDE DE FABRICATION ET CONDITIONNEMENT DU DIAPHAG

1. Pesée des matières premières

Elle consiste à peser les matières premières dans la centrale des pesées selon les instructions de fabrication en respectant les quantités données dans le tableau II.3. Après avoir pesé les matières premières, il faut remplir les étiquettes de pesées et les attacher à chaque sac [55].



Figure.II.5 : Balance de 150kg METTLER TOLED.

Tableau II.3 : La formule de spécialité pharmaceutique de produit DIAPHAG® 80mg.

Matière 1 ^{ere}	Rôle	Formule centésimale théorique.	Formule unitaire théorique (mg)	Lot standard (kg)
Gliclazide	Principe actif	confidentialité	80	120.000
Lactose	diluant	confidentialité	confidentialité	confidentialité
Gomme arabique	Liant de compression	confidentialité	confidentialité	confidentialité
Stéarate de magnésium	lubrifiant	confidentialité	confidentialité	confidentialité
Talc	diluant	confidentialité	confidentialité	confidentialité
Eau déminéralisée	Liquide de mouillage	-	-	31.00L
Totale		100/	160mg	240.0kg

2. Tamisage des matières premières pesées

Pour homogénéiser la poudre utilisons le calibre oscillant FREWITT qui fait deux opérations : Tamisage et Broyage.

On fait cette étape pour tous ce qu'on a pesée sauf le talc par ce qu'il est en très fines particules [55].

3. Mélange à sec

Introduire dans le mélangeur graduateur type (collette) les précisées suivant l'ordre pour homogénéiser la poudre :

- La demi-quantité de GLICLAZIDE.
- La quantité complète du lactose monohydrate.
- La quantité complète de la gomme arabique.
- La quantité complète du talc.
- La quantité restante du GLICLAZIDE.
- Mélanger pendant 08 min et une vitesse $V=100$ tr/min

Le but de ce mélange est d'arriver à avoir un système homogène c'est-à-dire obtenir la meilleure distribution possible entre les composants du mélange [55].



Figure.II.6 : Mélangeur granulateur de type COLETTE.

Description de l'appareil :

Ces appareils intègrent dans la cuve de malaxage un autre arbre muni de couteaux rotatifs, dont le rôle sera de casser les mottes de granulé au fur et à mesure de leur formation, et d'éviter une prise en masse du mélange humide. Un bon paramétrage des temps de mélange et des vitesses de pales et couteaux permet d'obtenir un grain humide granulé en «semoule », évitant le passage du grain humide à travers une grille de calibration avant le séchage. Les moteurs de l'arbre de mélange et du granulateur peuvent être équipés de variateurs de vitesse.

En développement on peut visualiser la phase de prise du grain en faisant monter un ampèremètre sur le moteur principal de l'arbre. L'ampèremètre permet de mesurer la puissance mécanique qu'oppose le grain à la rotation de l'arbre. On peut alors subdiviser la granulation en ses différentes phase: pendulaire, granulaire, funiculaire et

goutte. Ceci permet de suivre l'atteinte du point de granulation. Lorsque l'on dépasse ce point la puissance mécanique chute à cause du mouillage excessif des grains.

Ce système permet donc d'éviter un sur-mouillage du grain et d'arrêter la granulation à un stade optimal.

4. Mouillage et granulation

1. Mettre le mélangeur collette en marche en incorporant la solution de mouillage préparée précédemment composé de l'eau purifiée mise dans un fut en inox.
2. Mélanger pendant temps $t=5$ minutes [55].
3. Le but de ce mouillage est de lier entre les particules de la poudre. Il permet également de diminuer les forces de compressions [56].

5. Le séchage

1. Étaler le granulé sur des plateaux recouverts de papier blanc sulfurisé.
2. Laisser sécher dans l'étuve à une température de 45°C pendant $t=8$ heures.



Figure.II.7 : Appareille de séchage (Etuve).

7. Le Calibrage

Transférer le granulé dans le calibre oscillant FREWITT doté d'une ouverture de maille de 1,5 mm. Le but de cette opération est de concasser et broyer les grains qui se sont collés les uns contre les autres (après mouillage) afin d'obtenir des dimensions bien déterminées. Le calibrage prend 45 min et doit être suivi par un test d'humidité.



Figure.II.8 : Calibreur FREWITT.

8. Lubrification

- Transférer le granulé calibré dans le collette, on ajoute 4,5 kg de stéarate de magnésium (pour faciliter l'opération de de la compression et pour que l'écoulement sera plus fluide). Mélange pendant 6 min.
- Prélever un premier échantillon pour analyser l'humidité résiduelle. Les résultats d'analyse doivent être entre 2 et 4 %.
- Prélever un deuxième échantillon pour une analyse physico-chimique avant l'opération de la compression [55].

9. La Compression

C'est l'étape qui nous donne la forme finale des comprimés de DIAPHAG®. Elle se fait généralement sur des machines de deux types : une machine alternative et une machine rotative. L'unité SAIDAL d'Annaba utilise la machine rotative modèle RTS 32



Figure.II.9 : Compresseurs rotatif modèle KILLIAN RTS 32.

L'appareil est constitué de :

- Une matrice percée d'un trou cylindrique verticale.
- Deux poinçons (inférieur et supérieur) dont l'amplitude des déplacements verticaux est parfaitement réglés par un système de disque et de vis.
- Une trémie et un sabot qui assurent l'alimentation en grain.

Les principales phases de compression sont :

1- L'alimentation

Les chambres de compression vides se remplissent de grains par gravité.

2- L'arasage

Le sabot se retire ensuite (il recule pour reprendre sa position initiale) en arasant le contenu des chambres de compression.

3- La compression

Le poinçon supérieur tombe violemment sur le contenu de la chambre de compression, comprimant les grains.

4- L'éjection

Le poinçon supérieur remonte ensuite dans sa position initiale, puis le poinçon inférieur remonte pour amener le comprimé ainsi formé à la surface de la matrice [55].

10. Conditionnements

Au niveau de l'unité SAIDAL- ANNABA, la machine utilisée pour conditionner les comprimés du médicament DIAPHAG est de type « ligne blister ».

A. Conditionnements primaire

Il consiste à mettre les comprimés dans les blisters qui constituent une protection en plastique servant d'emballage. Il s'agit d'un conditionnement unitaire qui assure la protection individuelle de chaque comprimé et permet son identification jusqu'au moment de l'administration.

Le conditionnement primaire est réalisé sous blister sur thermoforme use dans les films suivante :

- Film PVC polyvinyle chlorure.
- Film PVDC polyvinyle déchlorure.



Figure.II.10: Ligne blister.

B. Conditionnement secondaire

Ce type de conditionnement est destiné pour le type présentation de 60 comprimés. Il est réalisé en étuis cartons contenant : 01 Prospectus et 04 plaquettes de 15 comprimé chacune [55].



Figure.II.11 : Conditionnement secondaire.

CONCLUSION

La fabrication d'un médicament est donc un enchainement d'étapes qui permettent la transformation des matières premières en médicaments puis leur conditionnement à leur sortie de l'usine. Ces étapes sont étroitement surveillées afin d'éviter tout disfonctionnement et surtout tout médicament défectueux, car ils pourraient être un danger s'ils étaient commercialisés.

Enfin, après toute ces étapes, a lieu la libération des lots, dernier contrôle, d'ordre national, qui vérifie que le travail fait par l'usine a été réalisé dans les normes prescrites dans le cahier des charges du médicament.

Partie III :
ETUDE COMPARATIVE EN MATIERE DE
QUALITE ENTRE UN MEDICAMENT BREVETE
DIAMICRON[®] 80 mg ET SON GENERIQUE
DAIPHAG[®] 80 mg.

PARTIE III : ETUDE COMPARATIVE EN MATIERE DE QUALITE ENTRE UN MEDICAMENT BREVETE DIAMICRON® 80 mg ET SON GENERIQUE DAIPHAG® 80 mg.

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé. Dans des cas extrêmes, on pourra observer l'aggravation des pathologies traitées. Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler.

Afin de contribuer à lever les équivoques qui planent sur les médicaments génériques, nous nous sommes proposés de mener une étude comparative de la qualité pharmaceutique d'un médicament génériques et de son princeps.

La qualité pharmaceutique des deux médicaments a été vérifiée in vitro en utilisant différentes techniques analytiques et procédures décrites dans les Pharmacopées et autres référentiels officiels.

I. ETUDE COMPARATIVE ENTRE LE DIAMICRON® 80 mg ET LE DAIPHAG® 80 mg

I.1. Présentation du médicament DIAMICRON® 80 mg

Tableau III.1 : Informations essentielles sur les produits DIAPHAG® et DIAMICRON®

Nom du médicament	Laboratoire Fabricant	Forme pharmaceutique	Nbr cps/boit	DDF	DDP	N° de Lot
DIAPHAG®	SAIDAL (Algérie)	comprimé	60	11/2019	01/2022	451
DIAMICRON®	SERVIER (France)	comprimés	30	01/2018	10/2021	494141

Le DIAMICRON 80 mg est un antidiabétique oral, il est utilisé pour diminuer le taux de sucre dans le sang. Il est utilisé uniquement chez les patients diagnostiqués avec le diabète de type II. Il peut être utilisé en association avec l'insuline ou d'autres médicaments afin de mieux contrôler la glycémie [57].

**Figure.III.1** : DIAMICRON® 80 mg.

Le principe actif et les excipients intervenant dans la fabrication du DIAMICRON® 80 mg :

Principe actif : Gliclazide.

Excipients : Le béhénate de Glycérol, Lactose, Povidone, Silice, stéarate de magnésium.

I.2. Analyse qualitatives

I.2.1. Chromatographie sur couche mince CCM

I.2.1.1. Définition

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre de métal ou de plastique. Les solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement [58].

a- Principe

Le mélange à étudier, entraîné par une phase mobile ou éluant, migre par capillarité sur un support fixe solide appelé phase stationnaire (gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium) où il se fixe.

Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle. Chacun des constituants est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins adsorbé (fixé) sur la phase stationnaire.

Après migration, les taches correspondant à chaque constituant doivent être révélées (sauf si les constituants des taches de couleurs différentes) [58].

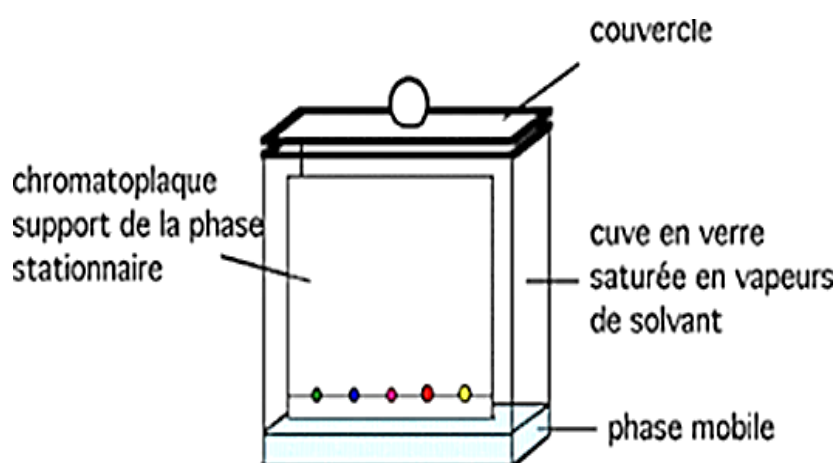


Figure. III.2. Schéma de la chromatographie sur couche mince.

b- Mode opératoire

Méthode adaptée d'après la pharmacopée française X^{ème} édition :

Solution témoin : Dissoudre 0,250 g de gliclazide dans du chlorure de méthylène et compléter à 10 ml avec le même solvant.

Solutions à examiner : Dissoudre une quantité de poudre de comprimés de chaque spécialité contenant l'équivalent de 0,250 g de gliclazide dans du chlorure de méthylène et compléter à 10 ml avec le même solvant.

Opérer par chromatographie sur couche mince, sans saturation préalable de la cuve, en utilisant une plaque recouverte de gel de silice GF 254.

- Déposer séparément sur la plaque 20 µl de chaque solution.
- Développer sur un parcours de 10 cm avec un mélange de :
 - 20 volumes d'acide formique anhydre.
 - 40 volumes de chloroforme.
 - 60 volumes d'acétate de butyle.
- Laisser sécher la plaque à l'air.
- Examiner en lumière ultra- violette à 254 nm.

La tache correspondant à la solution à examiner doit être semblable quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

c- Résultats et interprétation

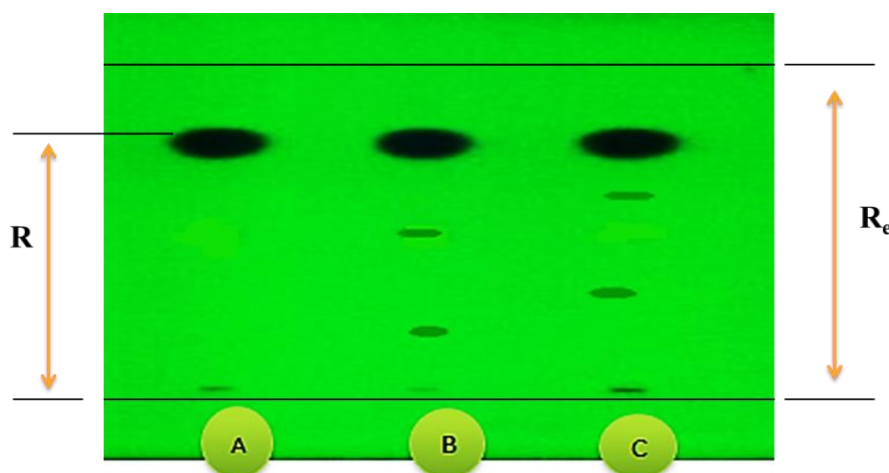


Figure III.3 : Plaque CCM sous la lumière UV.

D'où :

A : Gliclazide pur (solution témoin).

B : DIAMICRON® 80 mg (solution à examiner).

C : DIAPHAG® 80 mg (solution à examiner).

Sous la lumière UV, on observe 03 taches linéaires en haut de même dimension qui le montre que cette tâche est la molécule de Gliclazide, donc on calcule le rapport frontale pour le Gliclazide pur, le DIAPHAG® 80 mg et le DIAMICRON® 80 mg.

$$R_f = R / R_e$$

D'où :

R_f : Rapport frontale.

R : Distance parcourue de soluté.

R_e : Distance parcourue de solvant.

Tableau III.2 : Résultats de mesure du rapport frontal.

Distance (cm)	Gliclazide pur	DIAMICRON® 80 mg	DIAPHAG® 80 mg
R	8	8	8
R_e	10	10	10
R_f	0,8	0,8	0,8

- ✓ Les résultats obtenus montrent que le DIAMICRON® et le DIAPHAG® contiennent le principe actif Gliclazide.

I.3. Analyse quantitative

I.3.1. Dosage de PA Gliclazide

Matériel

Balance analytique

Agitateur magnétique

Potentiomètre

Réactifs

Acide acétique anhydre

Acide perchlorique 0,1N



Figure.III.4 : Le potentiomètre

a-Mode opératoire

Solution à examiner :

-Peser 20 comprimés, et déterminer le poids moyen noté P_M .

-Broyer finement les comprimés, prélever une prise d'essai PE exactement égale à 160 mg à laquelle on rajoute 50 ml d'acide acétique anhydre

-Titre par l'acide perchlorique 0,1 N à l'aide d'un potentiomètre, le volume obtenu est noté V.

-Effectuer un titrage à blanc, le volume obtenu est noté V_B . 1 ml d'acide perchlorique 0,1 N correspond à 32,34 mg de $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

La teneur de Gliclazide est obtenue par la formule suivante :

$$T = [(V - V_B) * P_M * 32.34 * F] / P_E$$

D'où

V : Volume D'HClO₄ de 0,1 N utilisé pour l'essai.

V_B : Volume D'HClO₄ de 0,1 N utilisé pour le blanc.

PM : Poids moyen des comprimés.

PE : Prise d'essai.

F : C'est le facteur de correction de l'acide perchlorique ; et comme le réactif n'est pas préparé au laboratoire : F=1.

c- Résultats et interprétation

Tableau III.3 : Résultats de dosage du PA de DIAMICRON® et de DIAPHAG®

Essai	PM (mg/cps)	PE (mg)	V _B (ml)	V (ml)	Dosage (mg/cps) Norme: 76-84 mg/cps
DIAMICRON®	158,4	160	2,575	0,1	79,24
DIAPHAG®	157,9	160,1	0	2,501	79,77

- ✓ Les résultats obtenus montrent que les deux médicaments ont presque la même dose en Gliclazide conformément aux normes

I.3.2. Contrôle des comprimés

I.3.2.1. La dureté et L'épaisseur

On peut tout simplement vérifier que les comprimés se cassent bien entre les doigts mais qu'il résiste à une chute d'un mètre environ sur le sol. Cependant il est préférable d'utiliser un duromètre.

a-Appareillage

Duromètre : c'est un appareil conçu spécialement pour donner la pression minimale nécessaire pour briser un comprimé.

- Le comprimé subi une pression croissante jusqu'à croisement c'est plus précisément un essai de résistance à la rupture et mesure d'épaisseur.

Le duromètre utilisé dans l'unité de SAIDAL -Annaba-est de type ERWEKA.

b-Mode opératoire

Mettre 10 comprimés dans le duromètre, le démarrer et noter la dureté et l'épaisseur [58].

Tableau III.4 : Résultats des mesures de la dureté et l'épaisseur.

Comprimé		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Résultats
Dureté (KP) Norme : [3-10]	DIAMICRON®	9,26	8,44	14,13	6,88	7,69	9,94	8,19	10,13	11,07	12,01	9,80
	DIAPHAG®	8,83	7,63	8,25	8,57	8,76	7,44	7,13	7,07	8,07	7,07	7,88
Epaisseur (mm) Norme : [2,8-3,2]	DIAMICRON®	3,31	3,38	3,27	3,32	3,28	3,29	3,27	3,29	3,27	3,32	3,30
	DIAPHAG®	2,60	2,55	2,57	2,60	2,57	2,60	2,59	2,56	2,60	2,59	2,58

- ✓ D'après les résultats présentés sur Tableau III.4, on trouve que :
- La dureté et l'épaisseur des 10 comprimés des deux spécialités testées sont proches.
 - Les valeurs de dureté des comprimés de DIAMICRON® sont inférieures des valeurs de dureté obtenus des comprimés de DIAPHAG®.
 - Les comprimés de DIAPHAG® ont des épaisseurs moins importantes que les comprimés de DIAMICRON®.
 - Les résultats de mesures de la dureté et de l'épaisseur collectées à partir de ce test sont conformes aux normes exigées pour les deux spécialités étudiées.

I.3.2.2. Uniformité de masse**a- mode opératoire**

- Prélever 20 comprimés au hasard.
- Peser ces comprimés un par un (Balance de type SARTORIUS CP323 S-OCE).
- Noter le poids pour chaque comprimé.
- Mesurer chaque heure.
- Vérifier par rapport aux normes :

02/20 Comprimés \pm 5% : 148-172 mg/cp.

00/20 Comprimés \pm 10% : 136-184mg/cp.

b-Résultats et interprétation

Tableau III.5 : Résultats d'uniformité de masse.

Comprimé	Poids (mg)	
	(DIAMICRON®) 80 mg	(DIAPHAG®) 80 mg
1	164	171
2	157	162
3	161	159
4	162	151
5	165	158
6	161	160
7	157	149
8	151	161
9	159	153
10	154	165
11	151	158
12	158	170
13	163	151
14	164	153
15	158	160
16	158	153
17	159	155
18	152	158
19	160	149
20	169	155

DIAMICRON®

- ✓ Poids maximum : 169 mg.
- ✓ Poids théorique : 160 mg.
- ✓ Poids minimum : 151 mg.

DIAPHAG®

- ✓ Poids maximum : 171 mg.
- ✓ Poids théorique : 160 mg.
- ✓ Poids minimum : 149 mg.

D'après les résultats de tableau III.5, on trouve à chaque essai que les masses des 20 comprimés restent dans les normes [148-172mg/cp].

En outre, il faut signaler qu'on peut à la limite accepter au plus deux valeurs n'appartenant pas à l'intervalle sus-mentionnées.

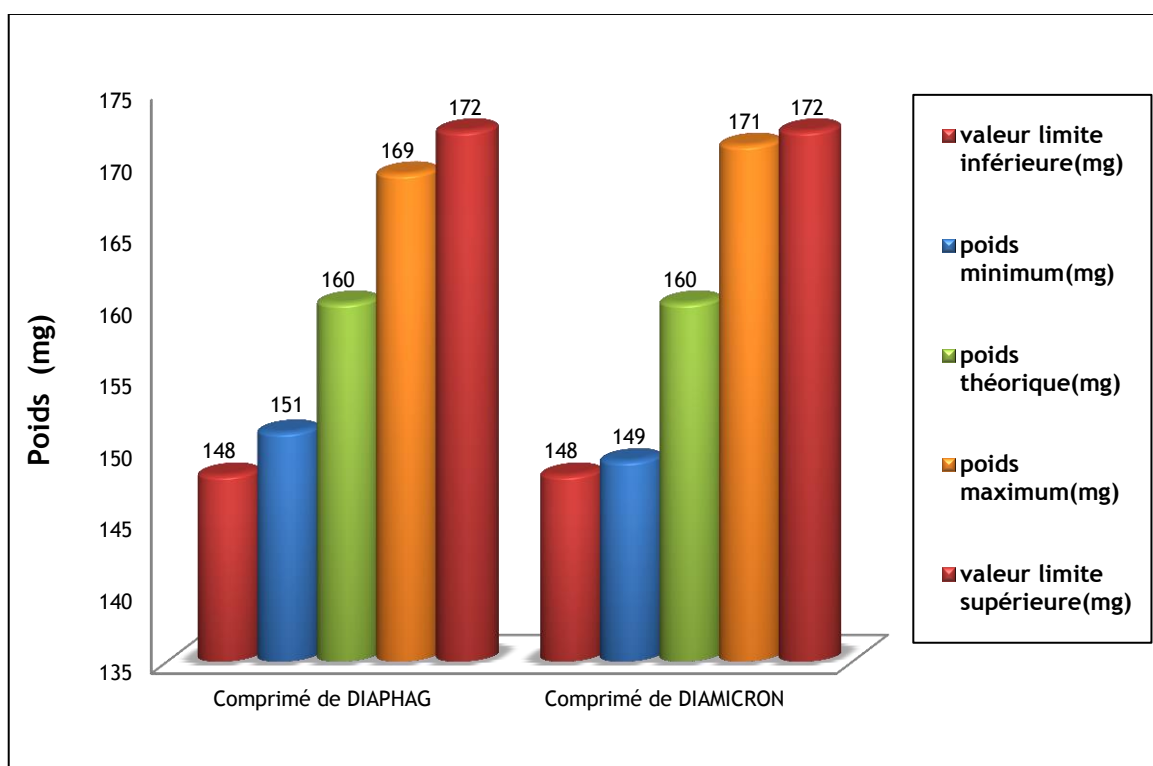


Figure. III.5 : Contrôle de l'uniformité de masse des deux médicaments.

Les résultats présentés sur le graphe III.1 montrent que le poids minimum et maximum des deux médicaments sont presque identique et dans les normes.

I.3.2.3. Friabilité

a- Principe

Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la friabilité des comprimés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécanique ou d'une attrition.

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de poids doit être minime, sinon les comprimés du lot risque de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation [59].

b- Appareillage

On utilise un tambour rotatif d'un diamètre inférieur à 283 mm et d'une hauteur de 36 mm à 10 mm constitué d'un polymère synthétique transparent à surface intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique.

- L'une des faces du tambour est amovible.
- A chaque rotation les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieur compris entre 75,5 mm et 85,5.
- Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 tr/mn.
- Par conséquent, à chaque rotation les comprimés roulent, glissent et tombent sur la paroi les uns sur les autres [58].

La friabilimètre utilisé dans l'unité de SAIDAL -Annaba-est de type ERWEKA TA 40.



Figure III.6 : Friabilimètre de type ERWEKA TA 40.

c- Mode opératoire

-Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g.

-Peser les comprimés prélevés.

-Noter le poids P1.

-Mettre dans le friabilimètre à 25 tr/min pendant 4 min.

-Récupérer les comprimés, peser une 2ème fois le poids P2.

d- Calcul et résultats

La perte de poids est calculée par la formule suivante :

$$F\% = [(P_1 - P_2)] / P_1 * 100$$

Norme : $F\% \leq 1$

Tableau III.6 : Résultat de friabilité.

	P ₁ (g)	P ₂ (g)	F%
DIAMICRON®	6,5198	6,5040	0,24
DIAPHAG®	6,5465	6,5382	0,12

Les résultats obtenus montrent que :

-La friabilité des comprimés de DIAPHAG® 80 mg est plus importante que la friabilité des comprimés de DIAMICRON® 80 mg.

-Les résultats de friabilités des deux médicaments testés sont conformes aux normes.

I.3.2.4. Temps de Délitement**a- Principe**

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit. En

utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessous, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

-Il n'y a plus de résidu sur la grille.

-S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

-L'appareil utilisé à l'unité SAIDAL - ANNABA est le déliteur de type ERWEKA ZT32 dont le milieu est l'eau déminéralisée à température du corps 37°C, c'est-à-dire la température nécessaire de diffusion du comprimé dans l'organisme. On peut dire que le déliteur est un milieu similaire à l'estomac [57].

b- Appareillage

Le déliteur est constitué par 6 tubes de 77,5 mm de long et de 21,5 mm de diamètre intérieur, les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées de 6 trous.

Sous la plaque inférieure se trouve une toile métallique inoxydable. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm 30 ± 2 déplacements (montée et descente) par minute.

L'ensemble est plongé dans l'eau à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique, de densité spécifique comprise entre 1,18 et 1,20 [58].

Tableau III.7 : Résultats du temps de délitement.

Essai / Spécialités	DIAMICRON®	DIAPHAG®
Temps de délitement Norme : ≤ 60 min.	57min 30 sec	51min 15 sec

Les résultats obtenus montrent que le temps de délitement du DIAPHAG® est inférieure que le temps de délitement de DIAMICRON® c'est-à-dire le DIAPHAG® se délite rapidement que le DIAMICRON® et ça est un avantage, cependant les deux médicaments respects les normes.

I.3.2.5. Test de Dissolution

a- Principe

Quand un médicament est administré sous forme sèche par voie orale, la vitesse d'absorption est souvent contrôlée par son aptitude à se mettre en solution dans le milieu de la dite administration.

L'influence de la solubilité sur la résorption a été mise en évidence pour la première fois par MARSHALL et COOL1938.

Le choix du milieu de dissolution est généralement en fonction de la visée thérapeutique du site d'absorption du principe actif (milieu gastrique ou intestinal) ainsi que de ses propriétés physico-chimiques (solubilité, pKa, constante diélectrique).

Les facteurs intervenant dans la dissolution sont [57]:

La solubilité.

La température.

La vitesse de dissolution.

pH.

b-Appareillage

Le Dissolutest est constitué de six (06) godets cylindriques à fond hémisphérique d'une capacité de 100 ml en verre borosilicaté. Ils munissent d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de l'agitateur et un autre orifice permettant l'introduction d'un thermomètre ou pipette pour prélèvement.

L'agitateur est formé d'une tige verticale fixée à la partie inférieure (une palette).

La partie supérieure est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse.

-La rotation de l'agitateur est uniforme.

-Un bain d'eau thermostaté est uniforme.

-La température du milieu de dissolution est $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, tamponné son pH de près (7,4).

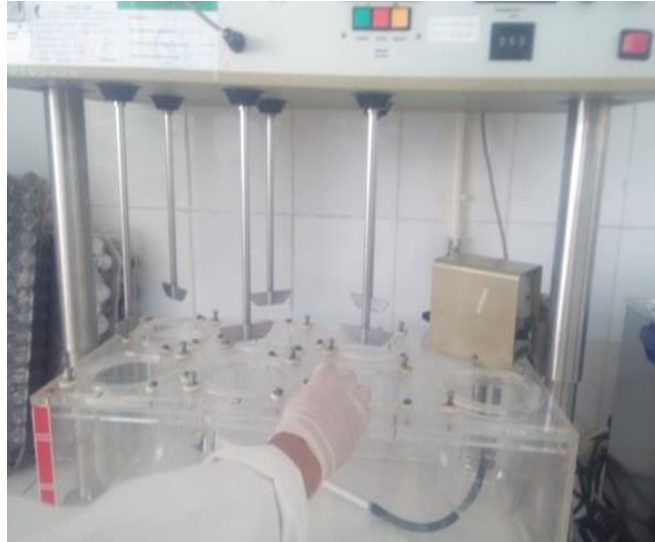


Figure.III.7 : Dissolutest.

c- Mode opératoire

Conditions opératoire :

Milieu : solution tampon pH= 7,4

Système : Palette

Volume du vase : 1000 ml

Température : 37° C ± 0,5

Temps d'agitation : 08 heures

Vitesse de rotation : 100 rpm (trs/min)

Longueur d'onde : 226 nm

Solution tampon :

-Dans une fiole de 1000 ml dissoudre 0,6 g de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4), 6,4 g de phosphate dissodique et 5,85 g de chlorure de sodium (NaCl).

-Ajuster le pH de la solution à $7,4 \pm 0,05$ avec le phosphate monopotassique ou le phosphate dissodique.

-Remplir les six (06) godets d'un volume égale à 1000 ml de la solution tampon et laisser chauffer jusqu'à affichage de 37° C sur l'écran du dissolutest.

-Pesé et noté le poids pour chaque comprimé

-Introduire dans chaque godet un (01) comprimé du produit DIAPHAG® ou de DIAMICRON®

Solution témoin :

-Dans une fiole de 1000 ml dissoudre une prise d'essai voisine de 89 mg de Gliclazide dans la solution tampon et agiter pendant 02 heures.

-Effectuer une dilution de 1/5 de la solution tampon.

Solution essai :

-Dans une fiole de 10 ml prélever 02 ml de chacun de six (06) godets et ajuster le volume au trait de jauge avec de la solution tampon.

-Faire une lecture au spectrophotomètre UV-Visible à une longueur d'onde de 226 nm.

Analyses par spectrophotométrie UV-Visible :

Après le test de dissolution, nous avons déterminé le pourcentage de PA dissout après 8 heures à partir de chaque Cp on par la détermination de la densité optique de la solution témoin (DOT) et de la solution d'essai (DOE).

Dosage par l'UV :

Le dosage spectrophotométrie comporte en général une comparaison entre la densité optique d'une solution contenant la substance à examiner et celle d'une solution contenant la substance de référence. Il existe une relation entre la quantité de la lumière absorbée et la concentration de la substance en solution appelée la loi de Beer-Lambert :

$$A = \text{Log}(I/I_0) = \epsilon l C$$

A : Absorbance ou densité optique

I₀ : Intensité du rayonnement incident

I : Intensité du rayonnement après la traversée de l'échantillon

ε : Coefficient d'absorption à une longueur d'onde

l : longueur du trajet optique dans la (l'épaisseur de la cuve)

C : Concentration de la solution à analyser.

d- Calcule et résultats

$$\text{Teneur Gliclazide} = \frac{\text{DOE}}{\text{DOT}} \times \frac{\text{PT}}{\text{PE}} \times \frac{\text{PM}}{\text{D}} \times \text{Titre}$$

D’où :

PM : poids moyen des comprimés.

D : dose théorique.

DOE : densité optique essai.

DOT : densité optique témoin.

PT : prise d’essai témoin.

PE : prise d’essai essai (poids comprimé).

Titre : titre de la matière première.

E- Résultat et interprétation

Tableau III.8 : Résultat du test de dissolution.

	Comprimés	1	2	3	4	5	6
DIAPHAG® Norme : Taux de dissolution ≥ 45% en 8h	DOE	0.4909	0.3103	0.4293	0.5333	0.4484	0.5004
	DOT	0.7023	0.7023	0.7023	0.7023	0.7023	0.7023
	PT	89	89	89	89	89	89
	PE	157.7	156.9	157.1	149.8	149.9	161.9
	PM	155.62	155.62	155.62	155.62	155.62	155.62
	Résultats(%)	76,73	48,75	67,36	87,76	73,74	76,19
	Moyenne	71,76%					
DIAMICRON® Norme : Taux de dissolution ≥ 45% en 8h	DOE	0,4404	0,3435	0,6511	0,5440	0,4445	0,3152
	DOT	0,9152	0,9152	0,9152	0,9152	0,9152	0,9152
	PT	89	89	89	89	89	89
	PE	148.1	160.2	155.6	158.1	150.3	145
	PM	152,88	152,88	152,88	152,88	152,88	152,88
	Résultats(%)	55,26	39,84	77,76	63,94	54,96	40,39
	Moyenne	55,36%					

- ✓ Le taux de libération de principe actif (GLICLAZIDE) pour les deux échantillons, est dans l'intervalle de temps prescrit (08 heures).
- ✓ Les résultats du tableau montrent que le DIAPHAG® 80 mg dissous très rapidement que le DIAMICRON® 80 mg, mais la dissolution des deux médicaments étudiés est conforme à la norme.

Tableau IV.9 : Résumés des résultats de tous les tests obtenus.

Teste	Normes	DIAMICRON® 80mg		DIAPHAG® 80mg	
		Résultats	Conformité	Résultats	Conformité
Aspect		Comprimés ovale, blanc, sécable	✓	Comprimés rond, blanc, sécable	✓
Le dosage	76-84 mg/cps	79,24	✓	79,77	✓
Dureté (KP)	3-10 KP	9,80	✓	7,88	✓
L'épaisseur (mm)	2,8-3,2 mm	3,30	✓	2,58	✓
La friabilité %	≤1%	0,12	✓	0,24	✓
Temps délitement (min)	≤ 60 min	57min 30sec	✓	51min 15sec	✓
La dissolution	≥ 45% en 08 heures	55,36	✓	71,76	✓

Conclusion

L'analyse physico-chimiques ainsi que le contrôle de qualité des deux médicaments DIAMICRON® 80 mg et son générique DIAPHAG® 80 mg, ont montré une conformité des résultats aux normes des pharmacopées européenne.

D'après les résultats de ces tests :

- La friabilité : le DIAPHAG® 0,12% est moins friable que le DIAMICRON® 0.24%.
- Le temps de délitement : Le DIAPHAG® (51min 15sec) se délite rapidement que le DIAMICRON® (57min 30sec).
- La dissolution : les valeurs obtenu après 8 h montrent que la dissolution du DIAPHAG® produit par SAIDAL est mieux que la dissolution du DIAMICRON® produit par SEVIER.

On trouve que le DIAPHAG® 80mg est de bonne qualité que le DIAMICRON® 80mg.

Enfin, la consommation du DIAMICRON® 80mg a été arrêté en France mais il est encore commercialisé dans notre pays.

PARTIE IV :
LA PHARMACOVIGILANCE : L'ETUDE DE
STABILITE DU DIAPHAG[®] 80 mg

PARTIE IV

LA PHARMACOVIGILANCE : L'ETUDE DE LA STABILITE DU DIAPHAG® 80 mg

INTRODUCTION

Dans chaque industrie de fabrication de tel ou tel produit, la stabilité des produits est un facteur clé et très important, après la fabrication jusqu'à la date de péremption.

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

Les résultats de la stabilité du produit DIAPHAG® 80 mg, que nous avons présenté dans cette partie, ont été rapportés du laboratoire de l'unité de production pharmaceutique SAIDAL- Annaba au cours de notre stage.

La stabilité de ce médicament a été étudiée au cours des trois dernières années à différentes températures : 25 ° C, 30 ° C et 40 ° C.

I. LA PHARMACOVIGILANCE

I.1. Définition

La pharmacovigilance est une spécialité médicale ayant pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation des produits de santé (vaccins, produits diététiques, cosmétiques, réactifs et matériel médical, plantes médicinales...). Sa méthodologie se base sur les données épidémiologiques, cliniques et expérimentales.

I.2. Objectifs

I.2.1. Objectif principal

Amélioration de la sécurité du patient par la surveillance continue de l'impact sanitaire de l'utilisation des produits de santé et par l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits.

I.2.2. Objectifs spécifiques

- Détection précoce des Effets Indésirables Médicamenteux nouveaux.
- Détection des augmentations de fréquence des Effets Indésirables Médicamenteux connus.
- Identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer ces effets.
- Evaluation du rapport bénéfice/risque.
- Diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament [60].

Dans le cadre de la pharmacovigilance, l'unité SAIDAL-Annaba a réalisé des études de stabilité des produits finis au cours de commercialisation.

II. STABILITE D'UN MEDICAMENT

II.1. Définition

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est définie comme suit : «C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement » [61].

Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou changent dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Pour cela la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème (par

exemple tout changement du taux des impuretés du profil de dissolution) relative à la formulation du produit dans son conditionnement final [62].

II.2. Intérêt de la stabilité

- Le suivi de la conformité des spécialités commerciales fabriquées ou conditionnées dans leur conditionnement et dans les conditions de stockage spécifiées.
- Ces essais de stabilité doivent permettre de justifier que les conditions de fabrication, de stockage et les spécifications de conditionnement garantissent le maintien de la qualité des produits jusqu'à péremption comme établi dans les dossiers d'enregistrement des produits.
- La qualité d'un médicament est définie par sa teneur en principe actif, sa pureté, son pourcentage de dissolution, ses caractères organoleptiques, physico-chimiques et microbiologiques [63].

II.3. PROGRAMME DE SUIVI DE LA STABILITE

L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité selon un programme approprié et continu et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme.

Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes.

De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.

Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit. Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

- Le nombre de lot(s) par dosage et, le cas échéant, les différentes tailles de lots ;
- Les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
- Les critères d'acceptation ;
- Les références aux méthodes de contrôle ;
- La description des conditionnements primaire et extérieur ;
- Les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;
- La description des conditions de stockage (les conditions ICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées). [63]

II.4.ETUDE DE STABILITE D'ENREGISTREMENT

Les stabilités d'enregistrement sont effectuées sur des lots de validation afin d'établir la durée de validité de la spécialité ainsi que les conditions de stockage.

Les conditions de stockage suivent les recommandations ICH.

Ces études sont menées dans des conditions accélérées, intermédiaires et à long terme.

En fonction de la destination des produits, plusieurs conditions longues à terme peuvent être nécessaires.

Les études de stabilité d'enregistrement ont pour but la détermination de la durée de validité et les conditions de stockage qui doivent figurer sur l'étui du médicament. [63]

II.5.CONDITIONS POUR LES QUELLES DES ETUDES DE STABILITE SONT EXIGEEES

II.5.1.Cas du principe actif [64]

- Principes actifs nouveaux ;
- Principe actif connu, obtenu par un procédé de synthèse nouveau ;
- Modifications des spécifications du conditionnement primaire ;

- Commercialisation sur une nouvelle zone climatique.

II.5.2.Cas du produit fini [64]

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

III. ETUDE DE STABILITE DU DIAPHAG® 80 mg

La stabilité du DIAPHAG® 80 mg a été étudié dans des conditions réels (25°C et 30°C et /60% ± 5% et 65% ± 5%, HR) sur une période de 36 mois, et dans des conditions accélérés (40°C et 75% ± 5%, HR) pendant 6 mois.

Tableau IV.1 : Les numéros et les dates de fabrication et de péremption des lots étudiés.

DIPHAG® 80 mg	Lot N° 376	Lot N° 377	Lot N° 378
DDF	04/2016	05/2016	05/2016
DDP	04/2019	05/2019	05/2019

III.1.Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles à 25 °C (voir Annexe 1, 2 et 3)

Produit : DIAPHAG® comprimé 80 mg

Nature du conditionnement : plaquette thermoformée en PVC - ALU

La substance active : GLICLAZIDE

Température : 25°C ± 2°C, Humidité relative 60% ± 5%

III.2. Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles à 30 °C (voir Annexe 4,5 et 6)

Produit : DIAPHAG® comprimé 80 mg

Nature du conditionnement : plaquette thermoformée en PVC - ALU

La substance active : GLICLAZIDE

Température : 30°C ± 2°C, Humidité relative 65% ± 5%

III.3. Résultats de l'étude de stabilité dans les conditions réelles à 40 °C (voir Annexe 7, 8 et 9)

Produit : DIAPHAG® comprimé 80 mg

La substance active : GLICLAZIDE

Température : 40°C ± 2°C, Humidité relative 75% ± 5%

Nature du conditionnement : plaquette thermoformée en PVC - ALU

Discussion :

- ✓ Les résultats des tableaux qui nous avons présenté dans les annexes montrent que tous les tests effectués (Caractère organoleptique, identification du PRINCIPE ACTIF Gliclazide par CCM, masse moyenne, Taux de friabilité, Uniformité des préparations unidoses, dosage de Gliclazide par Titrimétrie) sont toujours conformes aux normes.
- ✓ Les valeurs de dissolution obtenue restent conformes pour l'ensemble.
- ✓ Le médicament testé peut maintenir sa stabilité pendant toute la période de commercialisation.

CONCLUSION

En conclusion, l'étude de stabilité effectuée sur le médicament DIAPHAG® 80 mg Lot 376, 377 et 378 a montré une stabilité de ce produit dans les conditions 25°C et 30°C/60% HR.

Cette étude peut aussi être portée dans des conditions accélérés 40°C/75 HR qui dure 6 mois et qui nous donne des indications sur la conformité du médicament dans un temps plus court.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le séjour que nous avons passé au sein de l'unité SAIDAL -Annaba- nous a donné l'opportunité de découvrir le milieu industriel d'une part, et d'autre part de consolider nos connaissances théoriques sur Le procédé industriel de fabrication du DIAPHAG[®] 80mg notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, réacteurs chimiques, et appareillage de laboratoire.

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, ce dernier doit répondre à des normes bien précises. Dans notre étude, les résultats obtenus à partir des différentes analyses de plusieurs paramètres physico-chimiques, effectuées sur le produit pharmaceutique « DIAPHAG[®] 80mg » au niveau du laboratoire de contrôle qualité SAIDAL -Annaba-, démontrent qu'il est conforme aux exigences établies par le dossier technique.

L'analyse physico-chimiques ainsi que le contrôle qualité des deux médicaments DIAMICRON[®] 80 mg et son générique DIAPHAG[®] 80 mg, ont montré une conformité des résultats aux normes des pharmacopées européenne.

D'après les résultats de ces tests :

- La friabilité : le DIAPHAG[®] (0,12%) est moins friable que le DIAMICRON[®] (0.24%).
- Le temps de délitement : Le DIAPHAG[®] (51min 15sec) se délite rapidement que le DIAMICRON[®] (57min 30sec).
- La dissolution : les valeurs obtenu après 8h montre que la dissolution du DIAPHAG[®] produit par SAIDAL est mieux que la dissolution du DIAMICRON[®] produit par SEVIER.

On trouve que le DIAPHAG[®] 80 mg est de bonne qualité que le DIAMICRON[®] 80mg.

La stabilité des médicaments est la principale caractéristique que doit respecter un médicament avant d'être commercialisé et qui va conditionner ainsi la qualité et l'efficacité du traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] T.DAIKH, F.DAFRI. «Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la FLUVASTATINE LDM 80 mg ». Bio-industrie, Analyse et Contrôle. Mémoire de Master. Université Frère Mentouri Constantine 1, 2017, 114p.
- [2] A.Nouar . « Validation analytique d'un procédé de fabrication d'une forme sèche (VITA-C®500mg) ».Génie Pharmaceutique. Mémoire de Master. Université Badji Mokhtar -ANNABA-, 2018,76p.
- [3] A.Belkhir. « Validation d'une méthode de dosage potentiométrique de Gliclazide dans le produit fini DIAPHAG® à 80 mg ». Génie Pharmaceutique. Mémoire de Master. Université Badji Mokhtar -ANNABA, 2018, 57p.
- [4] Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels, « L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie », (2011).
- [5] R.Denine, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger, (2008).
- [6] J.Dangoumau , « pharmacologie générale », Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux2, 2006.
- [7] LEEM, « bilan économique du secteur de médicament ».La direction des affaires économiques avec l'appui de la direction de la communication. France.2017.pp12-34.
- [8] A.Ounissi, « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL » .Mémoire du Master.Université Abou-Bekr Belkaid -Tlemcen, 2014, 91p.
- [9] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz> consulté le 29/04/2019.
- [10] H.Gherrarba, Z.Imoudane. « Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nausedium : Etude qualitative et statistique ».Génie pharmaceutique. Mémoire de Master. Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana, 2015,91p.
- [11] M.Aissani. « L'industrie pharmaceutique SAIDAL ».Génie des procédés organique. Rapporte de stage. École supérieur des sciences appliquées-Alger, 2018, 19p.

- [12] TRUCHET.D, PENNEAU.J, FORGES.J.M. Code de la santé publique. 20^{ème} édition. Paris : Dalloz, 2006, 2666 p. (Collection Codes Dalloz).
- [13] J. Dangoumau Pharmacologie générale. Composition des médicaments. Thèse de Doctorat. Université de bordeaux (2006).
- [14] Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D., Guide pharmaco, Edition Lamare, France, 2001.pp : 25-44.
- [15] Bogaert M .,Chevalier P .,. Equivalence clinique des génériques. minerval .(2009); vol : 85.
- [16] Ba A., Bauer M ., Hamdani H ., Dela ., Torre N, Videau JY ., Yameogo OEtude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps. STP Pharma Prat.; 15 (3) ., (2005).P : 213-230.
- [17] F.CHEMACHE, K.KHARMENE. « Etude comparative de profil de dissolution du Métronidazole générique/ princeps ». Université Abderrahmane Mira de Bejaia. Mémoire de master .2016.pp-03.
- [18] A. MAMERI, H.SEKHANE « Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique ». Université des frère MENTOURI Constantine 1.Mémoire de master .2017.45p.
- [19] Abelli C., Andriollo O., Machuron L., Videau J.Y., Vennat B. et Ouget M.PEquivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. STP pharma pratiques, (2001). 11(2), 89-101.
- [20] Markus J.P., Cristol D., Peigné J. et Sprungard S.. Code de la santé public. 19^{ème} édition, édition Dalloz, paris. (2005).
- [21] Denis S. Pharmacologie B.P. 4^{ème} édition. Wolters Kluwers, (2005). PP : 8-25.
- [22] Ostan I. Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en Haute-Garonne. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Toulouse (3)- Paul Sabatier, faculté des sciences pharmaceutiques, (2009). PP : 15-18.
- [23] T.DAIKH, F.DAFRI. «Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la FLUVASTATINE LDM 80 mg ». Bio-industrie, Analyse et Contrôle. Mémoire de master. Université Frère Mentouri Constantine 1, (2017) ,1p.

[24] Z.Orphee, « contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry », Université de Ghinia, thèse de doctorat, (2008).

[25] M.DICKO « Étude comparative de la qualité des médicaments en spécialités et des génériques soumis pour l'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché malien de 2002 à 2005 ». UNIVERSITÉ DE BAMAKO, le grade de docteur en pharmacie, diplôme d'état .2007, PP : 29-30.

[26] N.BENMOUSSA, A.BENSADIA «Etude galénique et microbiologique de comprimés antifongiques et bioéquivalence entre Fongénal® 250 mg et la référence Grisefuline® 250 mg ». Université A.MIRA-BEJAIA ; mémoire de master, 2017.

[27] D. Stora Pharmacologie B.P. 4^{ème} édition Porphyre, France, (2010).

[28] A. Dessaigne Maitrisez la fiche posologique d'un médicament .é dition Heures de France(2004).

[29] J. Dangoumau Pharmacologie générale. Thèse de doctorat. Université de Victor Segalen, Bordeaux(2006).

[30] La pharmacopée européenne, 6^{ème} édition 2008.

[31] C.Chebli, « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitent et agents de libération contrôlée) », thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.

[32] M. Borret Céline, « Troubles de la déglutition en gériatrie : optimisation de l'administration des formes orales solides. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état ». Université de pharmacie de Grenoble, 2013.

[33] Pharmacopée européenne 6^{ème} édition supplément, 2009.

[34] A.Le Hir, J.C.Chaumeil, D.Brossard pharmacie galénique : « bonne pratique de fabrication de médicament » .9^{ème} édition, Masson, Paris, 2009.

[35] K.Yekpe, « Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité », thèse de doctorat, Université de Montpellier1, 2014.

[36] Olivier.A, P.Blanc, Marie-Ange Dalmasso, « pharmacie galénique B.P », 2^{ème} édition, 2005.

- [37] A. Le Hir, « Comprimés ». In : Abrégés de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Masson. 2001. pp 251-77.
- [38] A. Le Hir. Comprimés Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, (2001).p : 251-77.
- [39] K-J. Franck. Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse de doctorat. Université Mohammed Rabat(2008).
- [40] A-M. Khaber Développement pharmaceutique des formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar. Mémoire de magister. Université Ferhat Abbas-Sétif(2011). .
- [41] A. Huard, L.Ridou, A. Harley, « guide de la préparation en pharmacie », 12^{ème} édition, Paris, 2008.
- [42] T. Menard, « granulation et compression de la théorie à la pratique, institut de la Garonne », 2002.
- [43] G.CHARLOT, « Dosage absorption métriques des éléments minéraux », 3^{ème} édition Masson, 1978.
- [44] D. Altit, "Diabetes (1^a Parte)," Correo Farmacéutico, 2003.
- [45] World Health Organization WHO, "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification," Geneva, 1999.
- [46] Association Latino- Américaine de Diabète ALAD, Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, 2007.
- [47] La notice de Diaphag®
- [48] R.SAAIDIA, A.BERKANI, Y.AZAIZIA. « Etude comparative entre Diaphag® & Diamicron® », Mémoire d'ingénieur d'état en génie des procédés, Université 08 Mai 45-GUELMA-. PP : 17.
- [49] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222665.htm> Consulté le 30/04/2019
- [50] L.BENAICHA. « Caractérisation du Diaphag® sur le plans pharmaco technique ».Génie des procédés pharmaceutique. Mémoire d'ingénieur d'état, Université 08 Mai 45-GUELMA, 2007, 54p.

- [51] Jose J.B Machado, João A, Coutinho & Eugénia A. Macedo, « solid-liquid equilibrium of α - lactose in ethanol/ water», dans fluid phase equilibria, vol.173, 2000, p.121-134[[pdf] texte integral [archive].
- [52] Gum Arabic [archive] sur ull.chemistry.uakron.edu.
- [53] Masse molaire calculée d'après Atomic weights of the elements 2007[archive] sur www.chem.qmul.ac.uk
- [54] livre: pharmacie galénique 'bonne pratique de fabrication' 9^{iem} édition auteur A.LEHIR,J-C CHAUMEIL.D-BROSSARD.
- [55] M.TALEB, «Processus de fabrication produit fini DIAPHAG[®] 80mg », Rapport de stage, université El-Hadj Lakhdar -BATNA-, 2018, PP : 4-8.
- [56] A.ABERKANE, M.BOUGHLOUM, « Contrôle de la qualité d'un hypoglycémiant oral : Gliclazide », mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de pharmacie, Université Badji Mokhtar -Annaba-,2009. PP : 68.
- [57] F.AMARI, « Analyses et contrôle de qualité du DIAPHAG[®] (Antidiabétique) », mémoire d'ingénieur d'état en génie des procédés pharmaceutique, Université 08 Mai 45-GUELMA-,2006. PP : 41.
- [58] <https://www.indiamart.com/proddetail/moisture-balance-6656376573.html> consulté le 14/05/2019.
- [59] la pharmacopée européenne 2000.
- [57] <http://www.doctissimo.fr/medicament-DIAMICRON/3129361.htm> Consulté le 09/05/2019
- [71] Dr. KEBIECHE « les comprimés ». Cours forme galénique.1^{ère} année Master .2017 ,95p.
- [60] K.BOUZOUITA, « Phytovigilance : Enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda » mémoire de Doctorat en Pharmacie, UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT, 2016 ,121p.
- [61]Chavass, D., Kolwicz, C., Smith, B. Liens d'accès. Médicaments Essentiels : le Point(2001), 27(30) : 1-27.

[62] Organisation mondiale de la santé.. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents, Genève, (1998) volume N° 1. 278 p.

[63] Ch. CHRAIBI, « Etude de la stabilité des produits pharmaceutiques finis ». Technique d'analyse et contrôle de qualité [TAS-Q]. Licence Es-Sciences et Techniques (LST). UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH-MAROC, 2016, 37p.

[64] Scodellar, A. Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : De la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Thèse de doctorat. Université de Rouen. (2013). 165p.

ANNEXES

Annexe 1 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 376 dans les conditions réelles à 25 °C.

Paramètres	Normes	Lot 376 Température : 25 °C ± 2 °C, Humidité relative 60% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	158.1	160.1	160.14	159.11	154.10	155.93	153.58	154.1
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.23	0.35	0.16	0.23	0.31	0.56	0.24	0.12
Uniformité des préparations unidoses : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	5.26	5.13	6.28	5.41	4.87	5.16	8.24	8.12
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	72.15	70.37	57.78	57.49	63.27	60.57	93.31	75.2
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	76.00 à 84.00	80.13	80.31	80.11	80.14	78.16	79.48	76.90

Annexe 2 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 377 dans les conditions réelles à 25 °C.

Paramètres	Normes	Lot 377							
		Température : 25 °C ± 2 °C, Humidité relative 60% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	155.12	154.13	159.28	157.14	78.48	154.2	155.95	154.2
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.12	0.41	0.05	0.11	0.36	0.25	0.38	0.31
Uniformité des préparations unidoses : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	5.63	4.25%	5.78	6.04	4.90	7.42	7.70	5.12
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	74.16	71.65	58.41	63.89	76.12	62.41	90.33	76.3
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.15	79.13	81.24	79.28	78.48	77.79	76.51	79.6

Annexe 3 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 378 dans les conditions réelles à 25 °C.

Paramètres	Normes	Lot 378							
		Température : 25 °C ± 2 °C, Humidité relative 60% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	155.48	156.24	161.41	160.02	155.70	154.2	154.77	153.6
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.14	0.14	0.10	0.17	0.43	0.55	0.28	0.12
Uniformité des préparations unidoses : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	6.11	6.22 %	4.61	7.18	5.72	4.30	7.24	7.4
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	70.15	67.46	59.88	63.25	62.10	79.46	79.96	75.3
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.08	79.24	80.21	80.28	79.24	80.16	80.72	80.2

Annexe 5 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 377 dans les conditions réelles à 30 °C.

Paramètres	Normes	Lot : 377 Température : 30 °C ± 2 °C, Humidité relative 65% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	155.12	155.44	155.02	158.14	151.4	155.48	151.4	152.12
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.12	0.25	0.19	0.21	0.34	0.20	0.34	0.41
Uniformité des préparations unidose : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	5.63	5.48 %	6.23	7.11	7.44	4.54	7.44	7.52
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	74.16	63.93	62.45	71.97	72.12	79.44	72.12	76.3
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.15	77.97	78.40	77.11	81.79	79.94	81.79	80.56

Annexe 6 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 378 dans les conditions réelles à 30 °C.

Paramètres	Normes	Lot : 378 Température : 30 °C ± 2 °C, Humidité relative 65% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	155.48	152.08	154.12	159.29	150.22	154.03	150.22	152.36
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.14	0.27	0.20	0.30	0.02	0.22	0.02	0.11
Uniformité des préparations unidoses : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	6.11	7.04 %	6.02	8.02	5.09	3.94	5.09	5.23
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	70.15	64.61	63.35	65.81	74.85	73.95	74.85	73.56
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.08	77.45	80.09	80.38	77.77	79.70	77.77	79.23

Annexe 7 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 376 dans les conditions réelles à 40 °C.

Paramètres	Normes	Lot : 376							
		Température : 40 °C ± 2 °C, Humidité relative 75% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	/	/	/	/	/
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	/	/	/	/	/
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	158.1	156.14	160.21	/	/	/	/	/
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.23	0.36	0.12	/	/	/	/	/
Uniformité des préparations unidoses : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	5.26	7.13%	7.21	/	/	/	/	/
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	72.15	84.16	55.60	/	/	/	/	/
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.13	80.43	77.42	/	/	/	/	/

Annexe 8 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 377 dans les conditions réelles à 40 °C.

Paramètres	Normes	Lot : 377							
		Température : 40 °C ± 2 °C, Humidité relative 75% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	/	/	/	/	/
Identification du Gliclazide par CCM.	La tâche principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tâche du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	/	/	/	/	/
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	155.12	155.23	155.70	/	/	/	/	/
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.12	0.30	0.12	/	/	/	/	/
Uniformité des préparations unidose : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	5.63	8.62%	8.04 %	/	/	/	/	/
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	74.16	73.92	50.02	/	/	/	/	/
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.15	80.16	83.76	/	/	/	/	/

Annexe 9 : Résultats de l'étude de stabilité de lot 378 dans les conditions réelles à 40 °C.

Paramètres	Normes	Lot 378							
		Température : 40 °C ± 2 °C, Humidité relative 75% ± 5%							
		Périodicité d'analyses (mois)							
		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₆
Caractère organoleptique	Comprimé sécable rond blanc, muni de deux barres de cassure croisées.	Conforme	Conforme	Conforme	/	/	/	/	/
Identification du Gliclazide par CCM.	La tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est identique quant à sa position, son aspect et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.	Conforme	Conforme	Conforme	/	/	/	/	/
Masse moyenne (mg/comprimé)	148 à 172	155.48	157.11	153.47	//	/	/	/	/
Taux de friabilité	≤ 1 %	0.14	0.11	0.24	/	/	/	/	/
Uniformité des préparations unidose : (%) Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : + 20 unités	VA ≤ 15 % 0.75 M ≤ chaque unité ≤ 1.25 M	6.11	5.18 %	5.55	/	/	/	/	/
Test de dissolution par UV	≥ 45 (Q)	70.15	66.85	50.42	/	/	/	/	/
Dosage de Gliclazide par Titrimétrie	76.00à 84.00	80.08	79.15	83.87	/	/	/	/	/

