

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**وزارة التعليم العالي والبحث العلمي**

**BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY  
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA**



**جامعة باجي مختار- عنابة**

**Faculté des Sciences de l'Ingénierat**

**Département : Génie des Procédés**

**Mémoire de Fin de Cycle**

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

**MASTER**

**Spécialité : Génie des procédés pharmaceutiques**

**THEME**

**LES PROBLEMES RENCONTRE ET LES SOLUTIONS  
APPORTEES LORS DE FABRICATION D'UN MEDICAMENT  
GENERIQUE (NEUROVIT®250-250mg)**

**Présenté par :**

**Djedaidi Bochra**

**DIRECTEUR DE MEMOIRE : BECHIRI OUAHIBA MCA Université Badji Mokhtar- Annaba**

**Devant le jury de soutenance**

<b>Président :</b> GUICHI	EL KHAMSSA	MCA	Université Badji Mokhtar – Annaba
<b>Examineur :</b> KERMICHE	MESSAOUD	MCB	Université Badji Mokhtar – Annaba
<b>Examineur :</b> HAMOUCHE	Karima	MAA	Université Badji Mokhtar – Annaba

**Promotion : Juin 2019**

# Remerciement

*D'abord, je remercie « Dieu », le Tout puissant qui m'a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail et pour le mener à terme.*

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mon profond respect à mon encadreur Dr. Bechiri Ouahiba pour d'avoir dirigé ce travail, pour ces conseils prodigieux, ses critiques constructives, ses encouragements, sa responsabilité, sa disponibilité ainsi que sa patience.*

*Aussi, j'adresse évidemment mes sincères remerciements à l'ensemble de membres de jury.*

*Je tiens à remercier sincèrement, Mlle. Bounabi Ahlem qui, en tant que mon encadreur dans l'industrie, s'était toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de stage, ainsi pour l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans lui ce modeste travail n'aurait jamais vu le jour.*

*Ces remerciements vont tout d'abord au corps professionnel et administratif de la Faculté génies des procédés, qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.*

*Comme je remercie également tous les travailleurs de groupement SAIDAL d'ANNABA sans exception, de m'avoir chaleureusement accueillie au sein de leur usine.*

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé à mon encadrement et tous ceux qui, de près ou de loin m'ont soutenu pour réaliser ce projet dans les meilleures conditions.*

*Djedaidi Bochra*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher à mon cœur, à celui qui m'a toujours guidée par ses conseils et qui m'a encouragée à poursuivre mes études :*

*« Mes chers parents » vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection pour vous, j'espère être à la hauteur de vos attentes. Puisse DIEU le tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.*

*La lumière de ma vie, à ma tendre Maman exemple de force et de générosité, ma source de noblesse et d'affection, merci de m'avoir poussé et motivé dans mes études, vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude.*

*Spécialement à ma sœur Noura, merci pour tes encouragements et pour ta bonté.*

*A mes frères et ma sœur Khaoula, en témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès.*

*A la petite princesse, Açil Maria.*

*A ma chère tante Assia qui a su me redonner de la force quand il le fallait et croire en moi juste parce que c'était moi, qui m'a protégée, guidée et conseillée et qui m'a comblé par son amour et affection inestimable.*

*Mes cousines : Dawlet et Roumaïssa.*

*Mes amies les plus proches : Abir, Chaima, Hafsa, Lilia.*

*A mon espoir dans la vie, mon fiancé.*

*Et à tous ceux que j'aime dans le monde.*

*Djedaidi Bochra*

## RESUME

La fabrication industrielle des comprimés est une opération simple dans la forme mais assez complexe dans sa mise en œuvre, les excipients et les principes actifs sont mélangés, puis granulés afin d'améliorer l'écoulement, l'étape de la granulation est préconisée pour les composés ne pouvant être compressé directement, en vue de subir un traitement via compression. Durant ces opérations plusieurs problèmes peuvent survenir, il s'agit d'apporter en temps réel des solutions appropriées et adéquates pour ne pas entraver le cycle de production.

Le choix a été porté sur un médicament générique, à savoir « NEUROVIT®250-250mg ». Concernant les opérations du pesée, mélange, granulation humide se sont déroulées sans problèmes apparents, ce n'est qu'au cours de la compression, le problème de collage dû aux propriétés adhésives des composants qui est survenu, ce dernier était lié à la propriété intrinsèque de « B1, B6 ».

L'objectif de mon travail, est la mise au point d'une formule optimale en jouant sur la teneur de lubrifiant et de liant, pour résoudre les problèmes du collage et la dureté.

**Mot clé:** NEUROVIT, granulation humide, compression, collage, dureté, lubrification, le Stéarate de Magnésium, Polyvinyle Polyvidone K 90.

## Liste des tableaux

<b>Tableau II.1 :</b> Les classes des médicaments génériques.....	27
<b>Tableau II.2:</b> Avantages et inconvénients du séchage via étuve à plateaux.....	38
<b>Tableau II.3 :</b> Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse.....	43
<b>Tableau II.4:</b> Problèmes et solutions lors de l'opération de mélange.....	46
<b>Tableau II.5:</b> Problèmes et solutions lors de l'opération de mouillage.....	46
<b>Tableau II.6:</b> Problèmes et solutions lors de l'opération de séchage.....	47
<b>Tableau II.7:</b> Problèmes et solutions lors de l'opération de compression.....	47
<b>Tableau II.8:</b> Problèmes et solutions du décalottage et du clivage.....	47
<b>Tableau II.9:</b> Problèmes et solutions en cas d'éclatement des comprimés.....	48
<b>Tableau II.10 :</b> Problèmes et solutions en cas de variation du poids.....	48
<b>Tableau II.11:</b> Problèmes et solutions en cas de dureté trop faible.....	48
<b>Tableau II.12:</b> Problèmes et solutions en cas de temps de désintégration trop long.....	49
<b>Tableau II.13 :</b> Problèmes et solution en cas de marbrures.....	49
<b>Tableau III.1:</b> Propriétés pharmacologiques du NEUROVIT®.....	52
<b>Tableau III.2:</b> Formulation des comprimés de NEUROVIT®250mg-250mg.....	53
<b>Tableau III.3:</b> Propriétés Physicochimiques de B1.....	54
<b>Tableau III.4:</b> Propriété Physicochimique de B6.....	55
<b>Tableau III.5:</b> Aptitude au tassement de B1.....	57
<b>Tableau III.6:</b> Aptitude au tassement de B6.....	57
<b>Tableau III.7 :</b> Normes de contrôle du comprimé de NEUROVIT® (FS).....	60

<b>Tableau III.8 :</b> Formulation du lot N°01.....	66
<b>Tableau III.9:</b> Aptitude au tassement de lot N°01.....	66
<b>Tableau III.10:</b> Contrôle de la masse et de la dureté après 1h de compression.....	67
<b>Tableau III.11:</b> Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement du lot N°01.....	68
<b>Tableau III.12 :</b> Formulation du lot N°02.....	70
<b>Tableau III.13:</b> Aptitude au tassement de lot N°02.....	71
<b>Tableau III.14:</b> Contrôle de la masse et de la dureté.....	71
<b>Tableau III.15:</b> Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement du lot N°02.....	73
<b>Tableau III.16 :</b> Formulation du lot N°03.....	74
<b>Tableau III.17:</b> Contrôle de la masse et de la dureté du lot N°03.....	75

## Liste des figures

<b>Figure I.1 :</b> Historique de SAIDAL (1969-2014).....	08
<b>Figure I.2 :</b> Présentation des sites de production du groupe SAIDAL .....	12
<b>Figure I.3 :</b> Schéma présente une organisation du groupe SAIDAL.....	14
<b>Figure II.1 :</b> Mise en forme d'un médicament (Talbert et al, 2001).....	18
<b>Figure II.2:</b> Classification des différentes formes pharmaceutiques.....	22
<b>Figure II.3 :</b> Schéma représente la méthodologie de fabrication des comprimés.....	30
<b>Figure II.4 :</b> Entonnoir normalisé.....	34
<b>Figure II.5 :</b> Un voluménoètre.....	35
<b>Figure II.6 :</b> Machine à comprimer alternative.....	39
<b>Figure II.7 :</b> Machines à comprimer rotatives.....	40
<b>Figure II.8 :</b> Principe de fonctionnement de la compression sur une machine à comprimer rotative.....	40
<b>FigureII.9:</b> Essai de désagrégation: appareil de la Pharmacopée.....	44
<b>Figure II.10 :</b> Schéma montrant le principe de l'essai de friabilité des comprimés.....	45
<b>Figure III.1:</b> L'organigramme des étapes de fabrication des comprimés de NEUROVIT.....	58

# Abréviations

**SPA** : Société Par Action.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**DCI** : Dénomination commune internationale.

**DEQM** : Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé.

**IUPAC**: International Union of Pure and Applied Chemistry.

« \* », « **R** » : Registré = marque déposée.

**CSP** : Code de Santé Publique.

**ANSM** : Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de Santé.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**CTD** : Common Technical Document.

**CRD** : Centre de Recherche et de Développement

**URMTP** : Unité de Recherche en Médicament et Technologique Pharmaceutiques.

**Ph.Eu** : Pharmacopée européenne.

**IPEC**: International Pharmaceutical Excipients Council IPEC.

**BPF**: Bonnes Pratiques de Fabrication.

**GMP**: Good Manufacturing Practices.

**AAPS**: American Association of Pharmaceutical Scientists.

**I.V**: Intraveineuse.

**EPE** : Entreprise Publique Economique.

**Mdct** : médicament.

**PSO** : Produit Semi-Ouvert.

**B1:** Vitamine CHLORYDRATE DE THIAMINE.

**B6:** Vitamine CHLORYDRATE DE PYRIDOXINE.

**PA :** Principe Actif.

**FS :** Formes Sèches.

**Cps :** Comprimés.

**MP :** Matières Premières.

**PM :** Poids Moyens.

**PU :** Poids Unitaires.

**min :** minutes.

**trs/min :** tours /minutes.

**V :** Vitesse.

**h :** heures.

**T :** Température.

**g :** gramme.

**Kg :** kilogramme.

**mm :** millimètres.

**UM :** Uniformité de Masse.

**F:** Friabilité.

**THG:** Taux d'Humidité des Grains.

**Tps.DEL:** Temps de Délitement.

**PVP:** Polyvinyle Pyroledon K90.

**HPLC:** High Performance Liquid Chromatographic.

**P1 :** Poids numéro 01.

**P2** : Poids numéro 02.

**D** : Dosage théorique.

**t** : Titre standard utilisé.

**D<sub>ech</sub>** : Dilution de la solution échantillon.

**D<sub>et</sub>** : Dilution de la solution étalon.

**S<sub>ech</sub>** : Surface de pic de la vitamine dans la solution échantillon.

**S<sub>st</sub>** : Surface de pic de la vitamine dans la solution standard.

**P<sub>moy</sub>** : Poids moyen.

**A<sub>ech</sub>** : Aire de la solution échantillon.

**A<sub>et</sub>** : Aire de la solution étalon.

**PE<sub>ech</sub>** : Prise d'Essai de la solution échantillon.

**PE<sub>et</sub>** : Prise d'Essai de la solution étalon.

**X%**: le pourcentage dissout en principe actif.

**D<sub>min</sub>** : Dureté minimale.

**D<sub>max</sub>** : Dureté maximale.

**D<sub>moy</sub>** : Dureté moyenne.

---

# Table des matières

---

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé..... I**

**Liste des tableaux..... II**

**Liste des figures ..... IV**

**Liste des abréviations..... V**

**Introduction générale.....01**

**Partie I : Etude bibliographique.....04**

**Chapitre I : L'industrie pharmaceutique et Présentation de groupe SAIDAL-  
ANNABA.....05**

Introduction.....06

I.1. L'industrie pharmaceutique .....06

I.1.1. Généralités sur l'industrie pharmaceutique.....06

I.1.2. L'activité de l'industrie pharmaceutique.....06

I.1.2.1. Les ateliers de production.....07

I.1.2.2. Les laboratoires de contrôle.....07

I.2. Présentation du groupe « SAIDAL ».....07

I.2.1. SAIDAL : Un leader national des médicaments génériques.....07

I.2.2. Historique.....08

I.2.3. Organisation du groupe SAIDAL.....09

I.2.3.1.La direction générale du groupe.....	09
I.2.3.2. Les sites de production.....	10
I.2.3.3.Les centres de distribution.....	12
I.2.3.4.Les filiales.....	13
Conclusion.....	15
<b>Chapitre II : Généralités sur les médicaments.....</b>	<b>16</b>
Introduction.....	17
II.1.Les médicaments.....	17
II.1.1.Définition d'un médicament.....	17
II.1.2.Composition d'un médicament.....	18
II.1.2.1.Principe actif.....	18
II.1.2.2.Excipient.....	20
II.1.2.3.Additif.....	20
II.1.2.4.La forme galénique.....	20
II.1.2.5.Récipient.....	23
II.1.2.6.Le conditionnement.....	23
II.1.3.Nomenclature (Dénomination) des médicaments.....	24
II.1.3.1.Nom chimique.....	24
II.1.3.2.Dénomination commune internationale «DCI».....	25
II.1.3.3.Nom de spécialité ou nom de marque.....	25
II.1.4.Le type de préparation.....	25
II.1.4.1.Médicaments officinaux.....	25

II.1.4.2.Médicaments magistraux .....	25
II.1.4.3.Médicaments princeps.....	25
II.1.4.4.Médicaments génériques.....	25
II.1.4.4.1.Le médicament essentiel multi source.....	25
II.1.4.4.2.Définition du médicament générique.....	26
II.1.4.4.3.Différence entre médicament générique et princeps.....	26
II.1.4.4.4.Classes des médicaments génériques.....	26
II.1.4.4.5.Rôle du médicament générique .....	27
II.1.4.4.6.Intérêt des médicaments génériques.....	27
II.1.4.4.7.Les inconvénients des médicaments génériques.....	28
II.2.Généralités sur les comprimés.....	28
II.2.1.Définition du comprimé .....	28
II.2.2.Avantages et inconvénients des comprimés .....	28
II.2.3.Classification des comprimés .....	29
II.2.4. Fabrication des comprimés.....	29
II.2.4.1.Mélange.....	30
II.2.4.2.Compression directe.....	35
II.2.4.3.Granulation.....	36
II.2.4.4.Le Séchage.....	37
II.2.4.5.Le Calibrage.....	38
II.2.4.6.La compression.....	38
II.2.5. Contrôle pharmaceutique.....	40
II.2.5.1.Définition de la qualité.....	41

II.2.5.2. Définition de Contrôle.....	41
II.2.5.3. But du contrôle de la qualité.....	41
II.2.5.4. Contrôle de qualité d'un médicament.....	42
II.3. Problèmes et solutions rencontrés lors de la fabrication des comprimés.....	45
II.3.1. Le mélange des poudres.....	46
II.3. 2. La granulation humide.....	46
II.3. 3. La compression (Poinçons et matrices) .....	47
II.3. 4. Les comprimés.....	47
Conclusion .....	49
<b>Partie II : Etude expérimentale.....</b>	<b>50</b>
<b>Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication de NEUROVIT® 250-250mg.....</b>	<b>51</b>
Introduction.....	52
III.1. Présentation de NEUROVIT® 250-250mg.....	52
III.2. Fabrication des comprimés de NEUROVIT au sein du groupe pharmaceutique SAIDAL.....	53
III.2.1. Formulation de NEUROVIT.....	53
III.2.1.1. Principes actifs.....	53
III.2.1.2. Excipients intervenants dans la fabrication du NEUROVIT® .....	55
III.2.2. Propriétés physico-mécaniques de Chlorhydrate de thiamine et chlorhydrate de pyridoxine.....	56
III.2.2.1. Test d'écoulement.....	56
III.2.2.2. L'aptitude au tassement.....	56
III.2.3. Méthode de fabrication.....	56
III.2.4. Fabrication proprement dite.....	58

III.3.Le Contrôle du produit NEUROVIT® .....	60
III.3.1.Le contrôle des comprimés In-process.....	60
III.3.1.1. Sur les grains.....	60
i. Test de dessiccation -Taux d'humidité.....	60
ii. Contrôle de la fluidité du grain.....	60
iii. L'aptitude au tassement.....	61
III.3.1.2.Sur les comprimés au cours de fabrication.....	61
i. Essai d'uniformité de masse.....	61
ii. Test de friabilité.....	61
iii. Test de dureté.....	62
iv. Test de désagrégation (délitement) .....	62
III.3.2.Le contrôle de qualités des comprimés au laboratoire de qualité.....	62
i. Essai d'uniformité de masse, test de friabilité et test de désagrégation.....	62
ii. Dosage du PA par la chromatographie.....	62.
iii. Dissolution.....	64
III.4. Résultats et discussion.....	65
III.4.1. Le lot N°01.....	65
III.4.1.1. Contrôle des grains.....	66
III.4.1.2.Controle au cours de la compression.....	66
III.4.1.3.Interpritation des résultats.....	68
III.4.1.4.Conclusions concernant le lot N°01.....	70
III.4.2. Le lot N°02.....	70
III.4.2.1. Contrôle des grains.....	70
III.4.2.2.Controle au cours de la compression.....	71
III.4.2.3.Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et la désagrégation après retraitement du mélange final.....	72
III.4.2.5.Conclusions concernant le lot N°02.....	74
III.4.3. Le lot N°03.....	74
III.4.3.1.Contrôle au cours de fabrication.....	75
III.4.3.2.Conclusions concernant le lot N°03.....	77
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>78</b>

**Références bibliographiques**

**Annexes des définitions**

**Annexes des figures**

**Annexes des résultats**

**INTRODUCTION**  
**GENERALE**

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [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 sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament [2].

Mon stage, a été réalisée au niveau de groupe SAIDAL (Unité d'ANNABA). Le choix de le groupe SAIDAL a été délimité par plusieurs paramètres, notamment la place privilégiée qu'elle occupe mais aussi de par le terrain de stage qui s'avère intéressant.

Le positionnement de SAIDAL sur le marché, le diagnostic prouve que le groupe industrielle a renforcé sa position de leader national dans la production de médicaments génériques et que cette dernière s'est mise au diapason de l'évolution des exigences internationales [1].

La fabrication des produits Antiasthéniques tel que les comprimés de NEUROVIT<sup>®</sup>250-250mg, occupe une place non négligeable dans les diverses activités pharmaco-industrielles du groupe industrielle SAIDAL. Cependant, la fabrication de ce dernier, rencontre plusieurs problèmes.

L'objectif de mon travail est d'identifier les problèmes de fabrication de ce produit phare, en vue d'apporter des solutions adéquates et efficaces en temps réel et à long terme et afin de concevoir une formulation qui satisfera les exigences de production.

Le présent manuscrit est divisé en deux partie, j'ai présenté, en première partie, une étude bibliographique divisée en deux chapitres :

Je présente dans le premier chapitre, l'industrie pharmaceutique et la firme SAIDAL ; la présentation aura pour but de dresser un tableau de cette industrie comprenant; ces valeurs ; ces sites ; ces filiales ainsi que ces produits.

Le second chapitre, porte sur les médicaments, une généralité sur les comprimés, les différentes étapes de fabrication à savoir: le mélange, la granulation humide, ainsi que la compression. Ensuite, j'expose aussi les étapes de contrôle des comprimés et les divers problèmes et solutions survenus dans chaque étape de fabrication.

Dans la deuxième partie, celui de la partie pratique, nous analysons les problèmes rencontrés durant la fabrication d'un médicament générique à savoir NEUROVIT®250-250mg et exposons les solutions en vue d'obtenir une formulation optimale concernant ce médicament.

J'achève ce mémoire par une conclusion concernant les problèmes et les solutions lors de la fabrication des comprimés de NEUROVIT ® 250-250 mg.

**PARTIE I**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

**Chapitre I: L'industrie  
pharmaceutique et présentation de  
groupe SAIDAL- ANNABA.**

## **INTRODUCTION**

De nos jours, l'industrie pharmaceutique nationale se voit heurtée à de nombreux défis: promouvoir l'activité de la recherche et de développement, développer de nouveaux produits et améliorer la qualité de ces derniers, gérer son capital humain en fonction de sa stratégie, améliorer le service rendu au client. Pour relever ces défis l'entreprise doit adapter sa stratégie en fonction de son environnement économique et politique et prendre des décisions en fonction des données du marché visé [2].

### **I.1. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

#### **I.1.1. Généralités sur l'industrie pharmaceutique**

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers [3].

Le marché pharmaceutique consiste à lui seul, un enjeu majeur. En 2003, la consommation mondiale à pratiquement atteint 500 milliers de dollars U.S, en progression de 9% par rapport à l'année précédente. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance. Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaires, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques [4].

L'industrie pharmaceutique algérienne, est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs, la fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en compte les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance [5].

#### **I.1.2. L'activité de l'industrie pharmaceutique**

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 [6].

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

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

#### **I.1.2.1. Les ateliers de production**

Les ateliers sont séparés en autant de formes de médicaments à fabriquer :

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

Les ateliers de production doivent être totalement séparés des autres structures: La centrale de pesée, La laverie, Le conditionnement secondaire.

#### **I.1.2.2. Les laboratoires de contrôle**

Comportent aussi plusieurs unités :

- Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.
- Le contrôle galénique.
- Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.
- Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement [7].

### **I.2. PRESENTATION DU GROUPE « SAIDAL »**

#### **I.2.1. SAIDAL : Un leader national des médicaments génériques**

Le groupe industriel SAIDAL est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000 dinars algériens dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, avec une grande part de marché.

Le Groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics.

La qualité d'entreprise publique confère à SAIDAL une double vocation :

- Assurer son autonomie financière et sa pérennité en sauvegardant ses équilibres financiers, en veillant à améliorer en permanence la compétitivité de ses produits, à réaliser ses objectifs de croissance et à développer ses ressources.
- Réaliser les objectifs qui lui sont assignés par l'état, en sa qualité d'actionnaire principal.

Au titre de sa mission première, SAIDAL a défini les lignes d'actions devant lui permettre d'assurer sa croissance et de conforter sa proposition de leader dans la production de médicaments génériques.

Au premier rang de ces lignes d'action, figure un plan global et intégré de développement qui accompagne l'expansion du Groupe avec un programme d'actions centré sur la valorisation des ressources humaines, l'amélioration de l'organisation et du système d'information, la promotion de la culture d'entreprise et la mise en œuvre d'une politique efficace de communication :

- Promouvoir des règles éthiques tendant à la régulation et à l'assainissement du marché du médicament.
- Contribuer à la réduction des importations.
- S'ouvrir sur les marchés extérieurs.
- Accroître le degré de satisfaction des consommateurs [8].

### I.2.2. Historique [2]

L'historique de groupe pharmaceutique SAIDAL durant la période [1969-2014] est présenté dans la figure I.1.

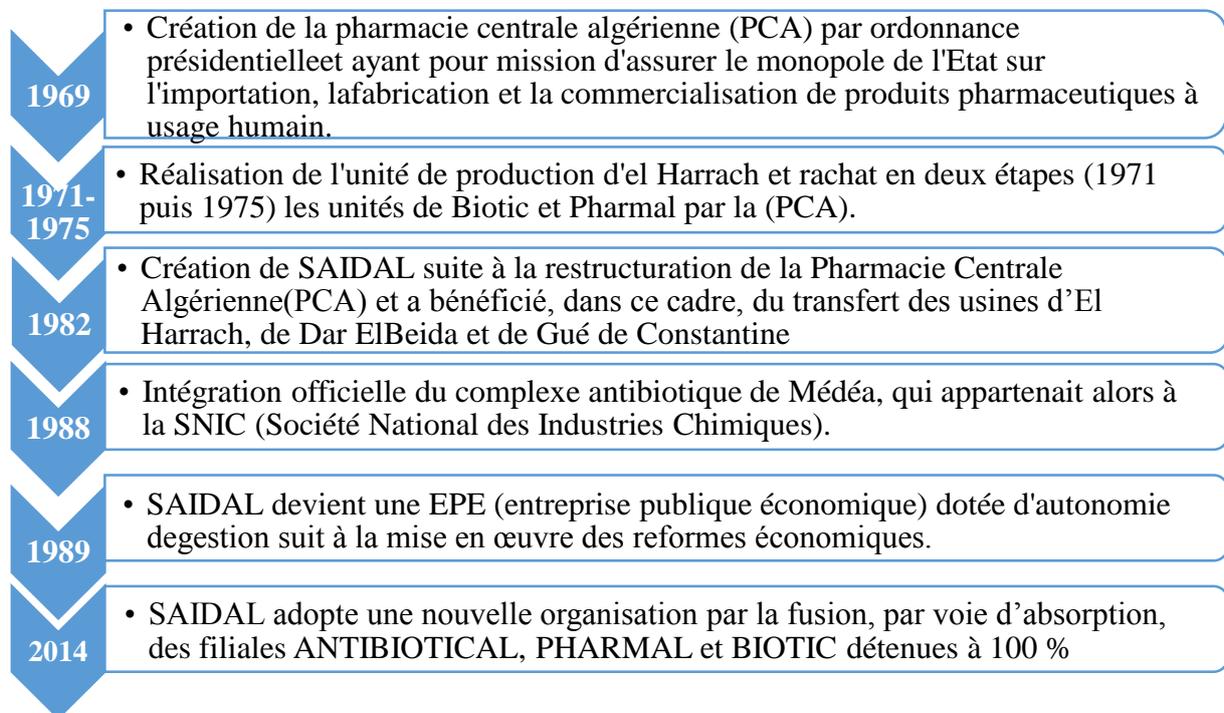


Figure I.1 : Historique de SAIDAL (1969-2014).

### **I.2.3.Organisation du groupe SAIDAL [8]**

Le Groupe SAIDAL a procédé, en janvier 2014, à la fusion par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation comportant.

#### **I.2.3.1.La direction générale du groupe**

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

### **I.2.3.2. Les sites de production**

SAIDAL compte 09 usines de production:

#### **I.2.3.2.1. 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 3600m<sup>2</sup> à 6600 m<sup>2</sup> ;
- 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 à 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.

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 de 6.600 m<sup>2</sup> (4.600 palettes).

#### **I.2.3.2.2. 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 (imprimerie).
- 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.

#### **I.2.3.2.3.Site de production de Constantine**

Cette usine située dans la zone industrielle de Constantine 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 avec une capacité de production de 20 000 UV/jour.

#### **I.2.3.2.4. Site de production du Gué de Constantine**

Il se compose de deux parties distinctes :

- La première partie pour la fabrication des formes galénique (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 physico-chimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire.

#### **I.2.3.2.5.Site de production d'El-Harrach**

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

#### **I.2.3.2.6. Site de production de Cherchell**

L'usine de Cherchell est composée d'un atelier de production avec une capacité de production de plus de 200.700 unités de ventes. 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.

#### **I.2.3.2.7. Site de production de Batna**

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

#### **I.2.3.2.8. Site de production d'Annaba**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules), elle a été transférée auparavant à la filiale Pharmal suite à la dissolution de L'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997.

#### **I.2.3.2.9. Site de production de Constantine- unité d'Insuline**

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



**Figure I.2 : Présentation des sites de production du groupe SAIDAL.**

#### **I.2.3.3. Les centres de distribution**

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

##### **I.2.3.3.1. 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.

### **I.2.3.3.2.Centre de Distribution Est (UCE)**

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

### **I.2.3.3.3.Centre de Distribution Ouest (UCO)**

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

### **I.2.3.4.Les filiales**

**I.2.3.4.1.SOMEDIAL** : Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59%), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45%) et FINALEP (4,55%).

L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements:

- ✚ Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
- ✚ Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
- ✚ Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

### **I.2.3.4.2.IBERAL**

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé:

- Groupe SAIDAL : 60%
- Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40% IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine.

Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

- ✚ Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),
- ✚ Conditionnement de médicaments (formes solides),
- ✚ Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

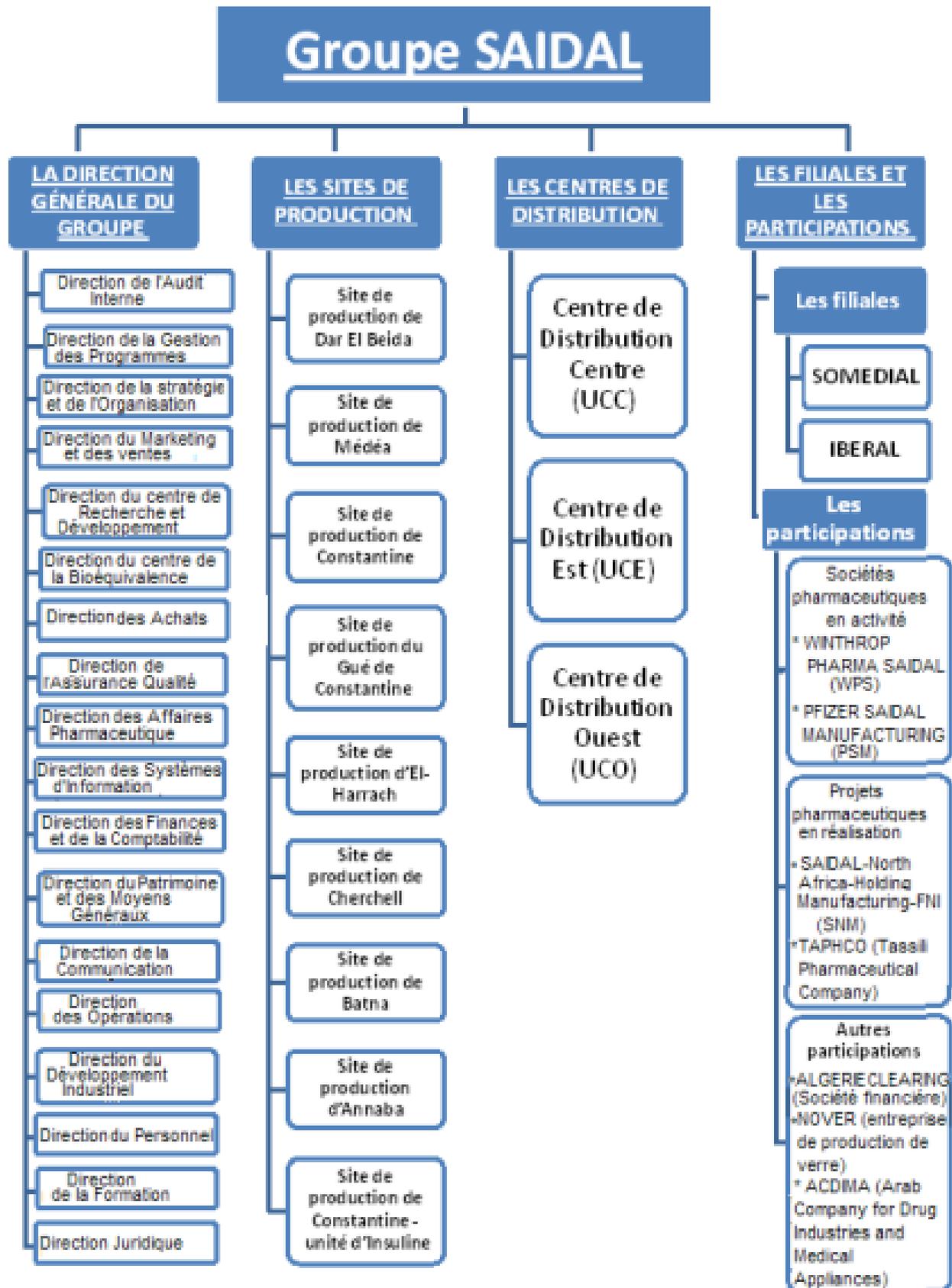


Figure I.3 : Schéma présente une organisation du groupe SAIDAL.

## **CONCLUSION**

Le groupe SAIDAL est formé de plusieurs unités implantées à travers le territoire national. La filiale Pharmal fait partie de ce groupe ; elle dispose de trois unités de production (Dar El Beida, Annaba, Constantine). Ainsi, le Groupe SAIDAL doit profiter de ce nouveau contexte pour renforcer sa position de Leader National des médicaments génériques et conquérir de nouveaux marchés. Ceci ne peut se faire qu'à travers une politique de marketing qui passe de l'ancienne conception « l'important est de produire » vers une nouvelle conception « l'important est de vendre » à travers :

- L'identification des besoins médicaux du marché,
- La connaissance des perspectives du marché,
- Rester compétitif face à la concurrence [2].

**Chapitre II : Généralités sur  
les médicaments.**

### INTRODUCTION

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.

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 [9].

### II.1.LES MEDICAMENTS

#### II.1.1.Définition d'un médicament

Il est évident que la multiplicité des définitions et des terminologies de terme médicament, contribue au manque de clarté et complexifie la compréhension globale. Parmi ces définitions, on cite :

- Le médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes [10].
- Selon l'OMS : « on entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer ,corriger ou modifier des fonctions organiques. Ils proviennent de végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse) » [11].
- « 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» [11].
- Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré en France par l'Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de Santé ou ANSM (agence créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé). Le circuit du médicament est hautement qualifié et surveillé [10].

### II.1.2.Composition d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient [12].

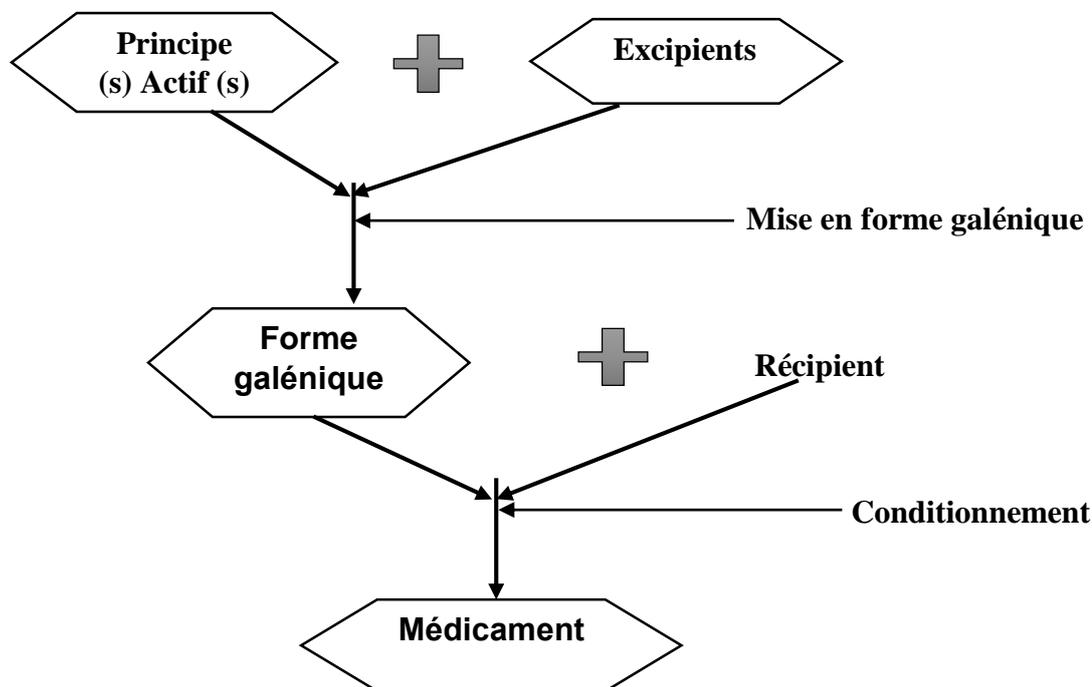


Figure II.1 : Mise en forme d'un médicament.

#### II.1.2.1.Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [11].

Est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [12].

Le principe actif est la molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriés et comparatifs. Sa structure chimique est le plus souvent connue [13].

##### ✓ Origine [9]

Les trois règnes de la nature (végétale, animale et minérale) et aussi la voie synthétique fournissent des principes actifs pouvant conduire à des médicaments.

##### 🌱 Origine végétal

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité (on recherche toujours des « principes actifs » dans les recettes de « médecine traditionnelle » ou de façon systématique dans les extraits végétaux). Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- **Les alcaloïdes** (Littéralement, «Comme les alcalins ») ex : Quinine, strychnine, émétine, morphine, papavérines, réserpines, etc...
- **Les gommes** ; ex : Mucilages laxatifs, gommes pour suspension (arabique, adragante);
- **Les glycosides** (Ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques);ex: digitoxine, digoxine.

### **Origine animale**

- Extrait du sang humain. Ex. : fibrinogène, prothrombine, proconvertine, facteurs

Stuart et anti-hémophilique B (PPSB).

- Hormones polypeptidiques extractives. Ex. : insulines, gonadotrophines.
- Enzymes. Ex. : trypsine, chymotrypsine, Kinases (urokinase, streptokinase).
- Substances diverses obtenues par techniques de « génie génétique ». Ex: interféron, interleukines, insulines, hormones de croissances, etc.
- Excipients pharmaceutiques. Ex. : lanoline, axonge.

### **Origine Synthétique**

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique. Ils sont obtenus par : Synthèse totale ou - héli-synthèse ; ex. : certaines pénicillines : dans ce cas, une chaîne latérale est greffée sur une structure de base fournie par un organisme vivant et cette adjonction confère à la molécule des propriétés nouvelles, comme une résistance aux pénicillinases.

### **Origines biogénétiques**

Les méthodes de génie génétique sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments : elles permettent de faire fabriquer par des cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes) des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain, puisque le code génétique a été établi, puis incorporé dans le génome des cellules sources ; celles-ci, mises en culture, se multiplient ensuite à l'infini en produisant la substance dont elles portent le code.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments : des hormones (hormones de croissance [GH], insulines dite « humanisée » ou modifiées [« lispro », pour lysine-proline]), des facteurs de croissance hématopoïétiques (érythropoïétine [EPO], G-CSF, GM-CSF, etc.) des cytokines (interleukine-2 [IL-2], les différents types d'interférons) des médicaments pro-coagulants (tel le facteur VIII ou facteur anti-hémophilique A). Citons aussi les anticorps monoclonaux.

### II.1.2.2. Excipient

- ✓ Selon la **pharmacopée européenne** : « L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif » [11] (**Voir annexe II.I**).
- ✓ C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicamenteux. Son principe de qualité est l'inertie vis-à-vis du principe actif, de l'emballage et de l'organisme [14].
- ✓ **L'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)** définit les excipients comme : « Des substances, autres que le (s) principe (s) actif (s), ayant été évaluées pour la sécurité et qui sont introduites dans un système médicamenteux pour soit aider le processus, soit aider la fabrication, protéger, servir de support, améliorer la stabilité, la biodisponibilité, aider à l'identification du produit, ou améliorer les autres caractéristiques dont dépendent la sécurité et l'efficacité du système médicamenteux durant la conservation ou l'utilisation ».

### II.1.2.3. Additif

Toute substance qui n'est pas considérée comme une caractéristique d'un médicament, dont son addition à un but technologique ou organoleptique à une quelconque étape de fabrication. Exemple : les conservateurs, les colorants, les aromatisants, etc... [15].

### II.1.2.4. La forme galénique

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc [12].

#### **Classification des formes pharmaceutiques selon le mode d'administration [12]**

➤ Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

#### **1. Les formes solides :**

Principales avantages : la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments.

#### **1.1. Poudres orales**

#### **1.2. Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes**

1.2.1. Les sachets

1.2.2. Les gélules ou capsules dures

#### **1.3. Formes obtenues par traitement des poudres**

1.3.1. Comprimés

### 1.3.2. Granulés

## 1.4. Capsules molles

### 2. Les formes liquides

Avantage : forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif (Environ 12 % des médicaments).

#### 2.1. Formes multidoses

##### 2.1.1. Sirops

##### 2.1.2. Liquides pour admission orale

#### 2.2. Formes unitaires

##### 2.2.1. Ampoules buvables

➤ Les formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale

### 1. Définition

Il existe 3 catégories principales de préparation destinées à être injectée, perfusée ou implanté.

#### 1. Préparations

#### 2. Préparations pour perfusions I.V

#### 3. Poudres pour injection ou perfusion I.V

### 2. Avantages et inconvénients des formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale

**2.1. Avantages :** rapidité d'action, cette voie évite la destruction du principe actif par les sucs digestifs, possibilité d'une action locale, garantit d'absorption de la dose totale du médicament.

**2.2. Inconvénients :** risque d'infection, effet douloureux, nécessité d'un personnel compétent, obligation d'un appareillage approprié.

➤ Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs.

#### 1. Pommades

#### 2. Crèmes

#### 3. Gels

➤ Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale

Elles permettent une action locale ou systémique du principe actif.

#### 1. Les suppositoires

#### 2. Suspensions et solutions à usage rectales

➤ Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale

1. Ovules

2. Capsules vaginales

➤ Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire

Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil.

1. Collyres

2. Les solutions pour lavage ophtalmologique

➤ Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire

Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

1. Liquides pour nébulisation ;

2. Inhalateurs pressurisés à valve doseuse ;

3. Inhalateurs à poudre sèche.

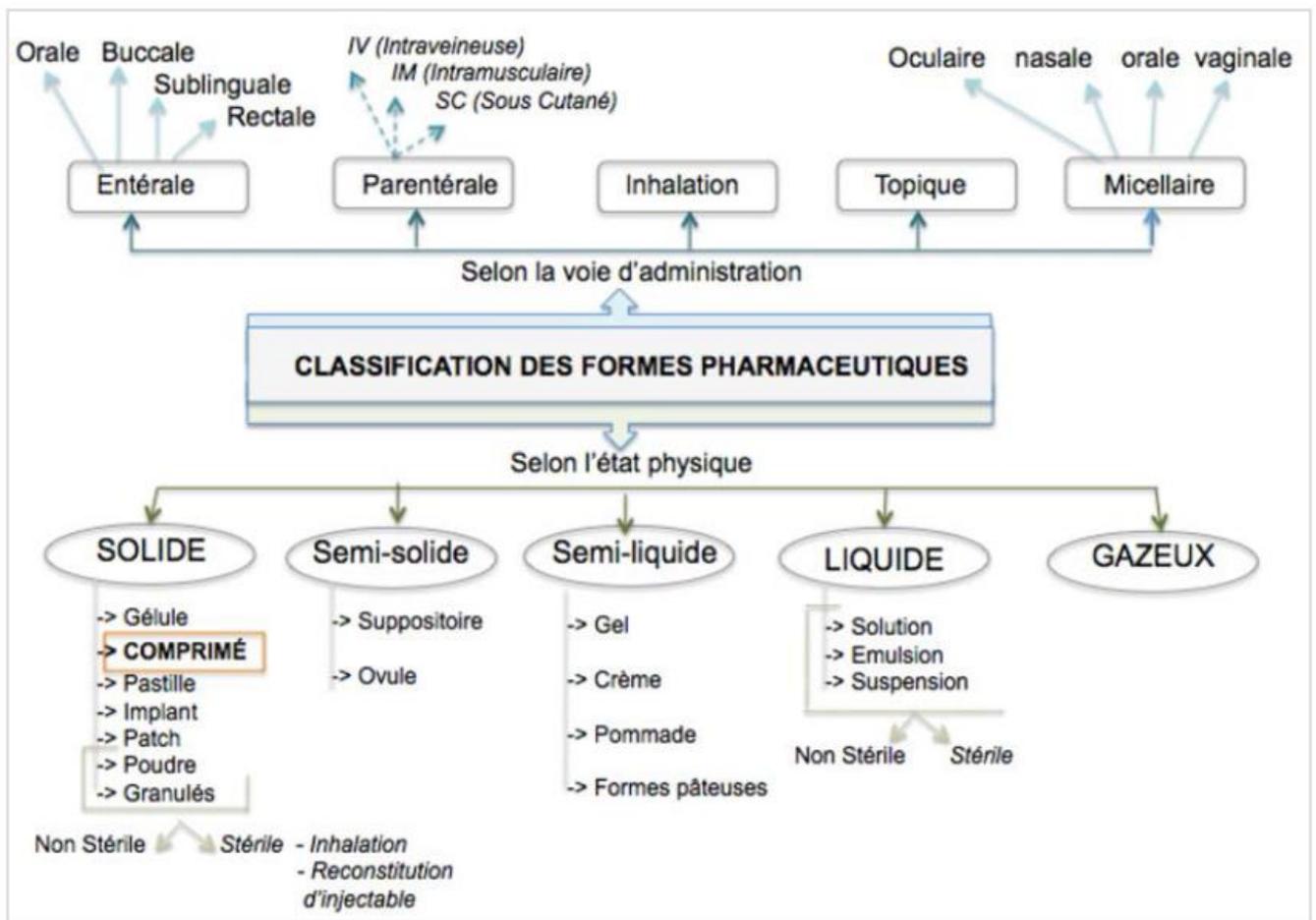


Figure II.2: Classification des différentes formes pharmaceutiques

### II.1.2.5.Récepteur

Le récepteur est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative [12].

### II.1.2.6.Le conditionnement

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

D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement. En effet, la spécialité pharmaceutique est décrite à l'article L6û1 du code de la santé publique (ordonnance n° 67827 du 23 septembre 1967) comme «un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale... » [16].

#### II.1.2.6.1.Les types de conditionnement [17]

Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers le PSO.

##### ➤ Le conditionnement primaire

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

##### ➤ Le conditionnement secondaire

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

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

##### ➤ Le conditionnement tertiaire

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

Il comprend :

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

\* un regroupement en caisse pour le transport. Les caisses sont ensuite regroupées en palettes.

#### II.1.2.6.2.Place du conditionnement dans la production du produit fini

Le conditionnement est la dernière étape de la production pharmaceutique. Elle constitue une étape importante puisqu'elle garantit la stabilité du médicament et sa présentation au patient.

Les réclamations émises par le patient concernent le plus fréquemment des problèmes liés au conditionnement comme par exemple, la présence d'une gélule écrasée, l'absence d'un comprimé et même parfois l'absence d'une notice. Ces réclamations donnent une mauvaise image de l'entreprise, et l'assurance d'une sécurité optimale pour le patient n'est pas garantie.

### II.1.2.6.3.Intérêts

Le conditionnement est un élément important de la qualité parce que ses rôles sont nombreux.

1. Protection du médicament : Ce rôle de protection permet l'assurance de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament et garantit la qualité du produit pour le patient.
2. Rôle fonctionnel : La prise de médicaments doit être facilitée par sa présentation. C'est-à-dire que le mode d'administration doit être aisé, pratique. De plus, il doit être précis quant à la dose à administrer (distributeurs de doses de broncho-dilatateurs, seringues à insuline réglables, pilules contraceptives avec l'inscription de dates sur le blister, blisters prédécoupés pour d'éventuelles séparations des unités ...). Une forme galénique adaptée permet une meilleure observance du traitement.
3. Élément de sécurité : Le conditionnement ne doit pas porter atteinte à la santé de l'utilisateur. C'est pourquoi, il est retrouvé, par exemple sur les boîtes de médicaments à base de substances suivant la réglementation des stupéfiants, des sceaux sécuritaires garantissant l'inviolabilité du produit fini. Pour les sirops pédiatriques, des bouchons « Child proof » empêchent l'enfant d'ouvrir seul son médicament.
4. Rôle d'identification et d'information : L'emballage est un moyen d'identifier le produit et de le différencier rapidement des autres. En effet, les comprimés sont souvent similaires d'une spécialité à une autre et un comprimé sorti de son emballage est difficilement identifiable. Par contre, sur la boîte et sur le blister, le nom du produit avec son dosage est retrouvé.
5. Rôle marketing : Le choix du design, des logos et des couleurs relève d'une décision marketing pour satisfaire le patient. Ce rôle est plus important pour les médicaments non remboursés qui peuvent être achetés par le patient sans ordonnance. Cet aspect du conditionnement n'est pas le plus important, notamment pour le patient mais c'est un choix stratégique important pour l'industriel [16].

### II.1.3.Nomenclature (Dénomination) des médicaments [18]

Chaque médicament possède au moins trois noms :

#### II.1.3.1.Nom chimique

Qui est élaborée à l'aide des règles de nomenclatures très strictes contrôlées par un organisme l'IUPAC.

### II.1.3.2. Dénomination commune internationale «DCI»

Cette DCI est attribuée par l'OMS (organisation mondiale de la santé) qui est un organisme international indépendant des firmes pharmaceutiques, selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique.

### II.1.3.3. Nom de spécialité ou nom de marque

Phénobarbital ou GARDENAL ; Méprobamate ou EQUANIL.

(Le signe \* ou le signe « R » veut dire « enregistré = marque déposée », car ce nom est une propriété commerciale). Dans ce domaine du nom de spécialité, l'imagination est reine et la création d'un nom de marque se réfère aux seuls impératifs commerciaux : il s'agit de faire prescrire le médicament, de préférence à son concurrent, à la fois en frappant de façon consciente ou inconsciente l'esprit du médecin par une représentation symbolique et flatteuse de son efficacité et de sa sécurité d'emploi, et en aidant la mémoire du prescripteur.

### II.1.4. Le type de préparation [8]

**II.1.4.1. Médicaments officinaux :** préparés par un pharmacien à partir d'un « livre de préparation », le codex. Ils sont adaptés à l'individu. Durée de vie courte ;

**II.1.4.2. Médicaments magistraux:** préparés à partir de l'ordonnance du médecin, adaptés à une personne ;

**II.1.4.3. Médicaments princeps :** Un médicament original ou princeps est un médicament découvert par un laboratoire qui en garde l'exclusivité ;

**II.1.4.4. Médicaments génériques:** Ce type de médicament fait l'objet de notre étude :

#### II.1.4.4.1. Le médicament essentiel multi source :

Le principe du médicament essentiel a été défini par l'OMS dans les années soixante-dix pour répondre aux incertitudes d'approvisionnements des pays en développement :

« Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée ».

Après plusieurs années, d'autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce princeps : Fabriqué avec la même molécule, ce médicament est appelé générique.

### II.1.4.4.2. Définition du médicament générique [19]

Un médicament générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet de propriété intellectuelle couvrant le principe actif original.

Le médicament générique est présenté comme " spécialité essentiellement similaire ", c'est-à-dire présentant :

- La même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- La même forme pharmaceutique,
- Le cas échéant, une bioéquivalence avec le premier produit, démontré par des études appropriées de biodisponibilité.

Le Code de la santé publique définit le médicament générique comme : « ...celle 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... ».

En France, la définition légale des médicaments génériques a été établie par l'ordonnance relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, entérinée le 24 avril 1996 :

« On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité; les 20 différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées ici comme une même forme pharmaceutique ».

### II.1.4.4.3. Différence entre médicament générique et princeps [20]

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique.

### II.1.4.4.4. Classes des médicaments génériques

On peut distinguer 03 grandes classes des génériques qui peuvent être classé comme suit :

**Tableau II.1 : Classes des médicaments génériques.**

<b>AUTO-GENERIQUE</b>	<b>ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE</b>	<b>ASSIMILABLE</b>
✓ <b>Même PA</b>	✓ <b>Même PA</b>	✓ <b>Même PA, sous une autre forme chimique</b>
✓ <b>Même dosage</b>	✓ <b>Même dosage</b>	✓ <b>Même dosage</b>
✓ <b>Même forme galénique</b>	✓ <b>Même forme galénique</b>	✓ <b>Forme galénique différente</b>
✓ <b>Même (s) excipient (s)</b>	✓ <b>Excipients différents</b>	

Néanmoins, Il faut différencier du générique la notion de « générique plus » (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments “ me-too ” (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d’enregistrement complet [19].

#### **II.1.4.4.5.Rôle du médicament générique**

Les contraintes financières associées aux impératifs sanitaires amènent les systèmes de santé à favoriser les génériques. Dans les pays du Nord, la régulation du médicament se focalise vers le générique tandis que dans les pays du Sud, les politiques de générique déjà en vigueur se renforcent car elles permettent l’accès aux soins à des populations qui en seraient privées sinon. Tout en tentant par tous les moyens de défendre leurs brevets, les « BIG PHARMA »<sup>1</sup> se résignent à développer de nouvelles stratégies de produit [1].

#### **II.1.4.4.6.Intérêt des médicaments génériques [1]**

Les médicaments génériques présentent plusieurs avantages aussi bien pour les patients que pour les professionnels de la santé, mais aussi pour l’État. La retombée des molécules dans le domaine public a permis la baisse du prix de vente des médicaments génériques et fait jouer la concurrence entre les laboratoires. Ces catégories de médicaments sont plus accessibles, car la plupart ne sont pas soumis à une prescription médicale. Ils peuvent être achetés librement en pharmacie.

Grâce à une bonne connaissance des médicaments de référence, la prescription des médicaments génériques ne posera plus de problèmes majeurs aux professionnels de la santé. L’existence de ce type de médicaments renforce le partenariat existant entre les médecins et les pharmaciens. Ces derniers peuvent par exemple proposer aux patients de changer les

médicaments de référence contenus dans leur ordonnance par des génériques, à condition que chacun d'eux ne comporte pas la mention « non substituable ».

Pour l'État, l'acceptation des médicaments génériques par les patients contribue à réduire les dépenses de santé attribuées aux médicaments.

### **II.1.4.4.7. Les inconvénients des médicaments génériques**

Le principal problème rencontré par les médicaments génériques est sans doute le refus des patients. C'est par exemple le cas des personnes âgées qui refusent de changer leurs habitudes de santé ou encore des habitants des zones rurales qui accordent foi aux idées reçues par manque d'informations. L'absence de continuité de médicaments génériques constitue également un handicap majeur pour les professionnels de santé.

## **II.2. GENERALITES SUR LES COMPRIMES**

### **II.2.1. Définition du comprimé**

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 8ème édition, 2014) : « Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ».

Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale. Néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (Comprimés dits effervescents, par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (Comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation)

Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation uni-dose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de PA et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants [1].

### **II.2.2. Avantages et inconvénients des comprimés [1]**

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont les suivants:

- ✓ Emploi facile: les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.
- ✓ Dosage précis par unité de prise.
- ✓ Milieu sec et condensé : favorable à une bonne conservation.
- ✓ Pour les principes actifs peu solubles : forme particulièrement intéressante.
- ✓ Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.
- ✓ La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage.
- ✓ Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilité.

Ses inconvénients sont:

- ✓ Le comprimé constitue une forme condensée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse digestive.
- ✓ La mise au point est délicate: si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.
- ✓ Les principes actifs liquides, s'ils ne sont pas en quantité très réduite, ne peuvent être mis en comprimés.

### II.2.3. Classification des comprimés

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en:

- ✓ Comprimés non enrobés ou comprimés nus.
- ✓ Comprimés enrobés.
- ✓ Comprimés spéciaux:
- ✓ Comprimés effervescents.
- ✓ Comprimés solubles.
- ✓ Comprimés dispersibles.
- ✓ Comprimés gastro - résistants.
- ✓ Comprimés à libération modifiée.
- ✓ Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (sublinguale).

### II.2.4. Fabrication des comprimés

« La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes telles, qu'elles sont définies par

les bonnes pratiques ». Tout médicament doit être fabriqué au sein d'un établissement pharmaceutique et le respect des BPF (Voir annexe I.I) [11].

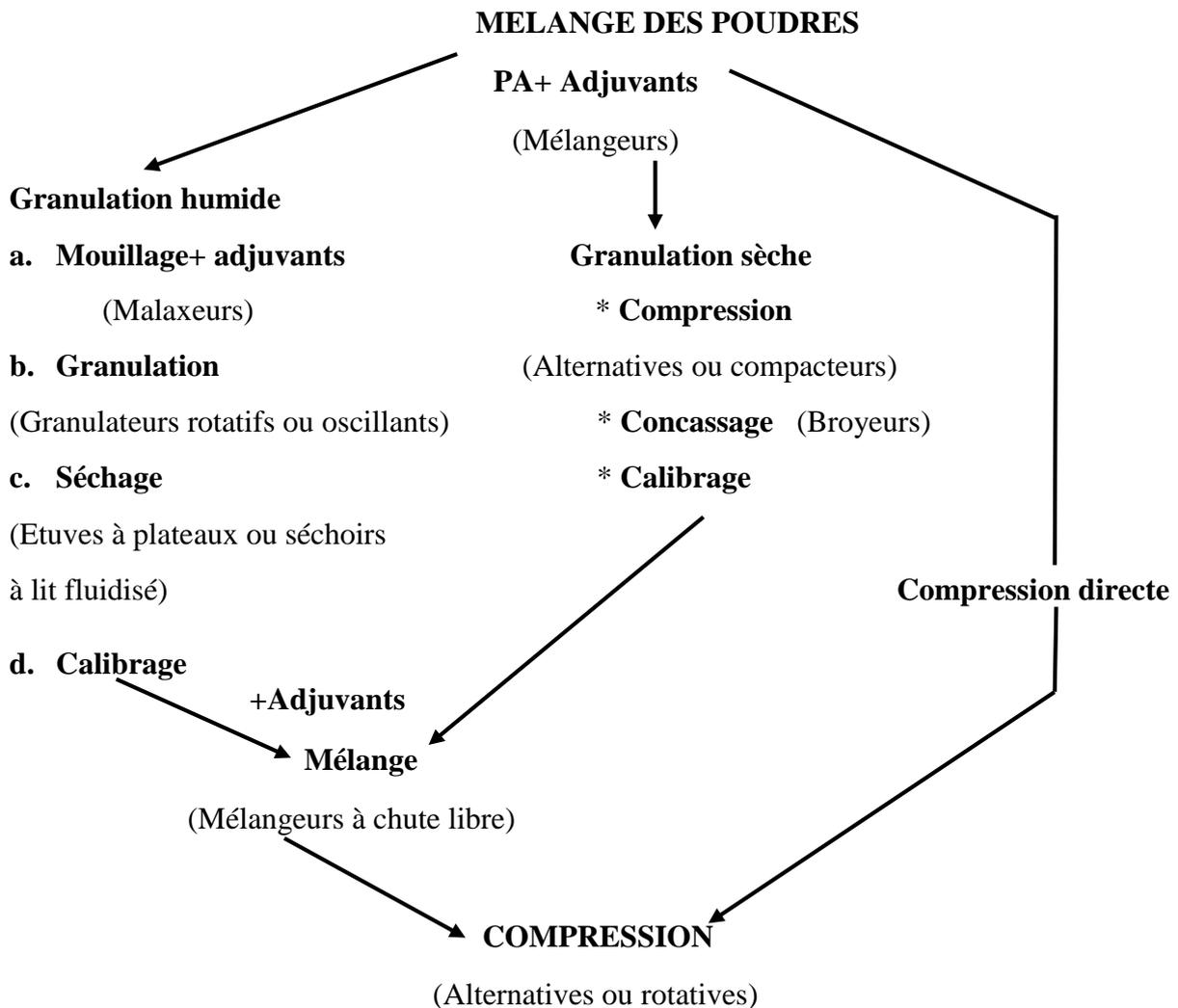


Figure II.3 : Schéma représente la méthodologie de fabrication des comprimés.

#### II.2.4.1.Mélange

« Le mélange est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits » [23].

Il s'agit de « répartir de façon aussi homogène que possible des ensembles de particules les uns dans les autres en leur imposant les déplacements nécessaires. Ces déplacements combinent le plus souvent un mouvement d'ensemble spécifique et relativement régulier avec des mouvements individuels stochastiques et irréguliers ».

Selon les mélangeurs, l'homogénéisation est induite par : convection (déplacement d'un lieu à un autre), cisaillement (glissement de couches de particules) et/ou diffusion (déplacement individuel de particules) [24].

### II.2.4.1.1. Le principe actif [1]

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 donner un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans le tube digestif

En fait, peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. Parmi ceux qui le sont, on peut citer: le chlorure et le bromure de sodium, l'iodure de potassium, le chlorure d'ammonium, l'acide borique.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessitent un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont:

- Une cohésion suffisante.
- Un délitement facile.

### II.2.4.1.2. Les excipients [1]

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

Les propriétés physiques et technologiques des excipients sont souvent insuffisantes pour pallier les problèmes technologiques posés par les principes actifs. Aussi, la formulation des comprimés fait souvent intervenir l'étape de granulation par voie sèche ou par voie humide dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudre.

Toutefois jusqu'à présent la granulation est une opération complexe, longue et coûteuse. La compression directe permet de simplifier le processus de fabrication des comprimés: en effet elle nécessite des opérations moins nombreuses que les méthodes classiques par granulation et met également en œuvre moins d'excipients.

#### 1. Les diluants

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies 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 : lactose, amidons, sels minéraux etc....

### 2 .Les alutinants ou les liants

Leur rôle est de **lier entre elles les particules** qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. 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 mieux répartis dans la masse et sont plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des **excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses**: gomme arabique et adragante, méthyl cellulose et carboxyméthyl cellulose, gélatine, amidons (très utilisés sous forme d'empois mais aussi à l'état sec), PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique et surtout en poudre pour la granulation sèche, le povidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

### 3. Les lubrifiants

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication:

- Amélioration de la fluidité du grain : donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent).
- Réduction des 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).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants: ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

En général, le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible: 0,5 à 2 % du grain habituellement. Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression.

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissants) on peut citer: le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique.

Comme lubrifiants de compression (anti adhérents et antifrictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, et des huiles (risque de tâches dans les comprimés).

### 4. Les délitants ou les désagrégant

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont:

- Soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa). Exemples: les produits cités comme diluants.
- Soit des produits gonflants dans l'eau: Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain, juste avant la compression (proportion de 2 à 5 %). Exemples: Carboxy méthyl-cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose.
- Soit des mélanges effervescents : Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact avec de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide.

### 5. Les adjuvants divers

**Ce sont:**

- + **Les mouillants:** pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des **surfactifs** comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.
- + **Les substances tampons:** elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les **variations du pH au cours de la conservation**, soit pour **réduire leur action irritante au niveau des muqueuses**. Exemple: sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle).
- + **Les colorants:** ils sont ajoutés pour **améliorer l'aspect** ou pour éviter des confusions entre comprimés différents.
- + **Les aromatisants:** leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.
- + **Les adsorbants et absorbants :** pour retenir certains principes volatils.

**Le choix des excipients est un problème assez complexe.** Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par **tâtonnement** en tenant compte des **incompatibilités possibles**, du **mode d'administration désiré**.

**Le choix de la proportion d'excipients** à utiliser demande de **nombreux essais** et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, ... **Un excès** de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients: un peu **trop de liant retarde le délitement**, **trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable**.

La **mise au point** d'une formule de comprimé est **particulièrement délicate** lorsque le poids du principe actif est tel que la **marge pour l'addition des excipients est faible**.

### II.2.4.1.3. Caractérisation du mélange à comprimer [1]

**1. Aptitude à l'écoulement** : C'est l'aptitude des poudres à s'écouler verticalement. C'est une caractéristique nécessaire pour la maniabilité et pour garantir un remplissage Rapide et Régulier des gélules ou des matrices de compression, sans démélange ni ségrégation.

✚ Etude expérimentale :

Il détermine dans des conditions définies, l'aptitude des poudres à s'écouler verticalement. Le test consiste à chronométrer le temps de passage (t) de 100 g de poudre non tassé à travers un entonnoir normalisé. Le temps d'écoulement (la moyenne des trois essais) doit être inférieur à 10 secondes.

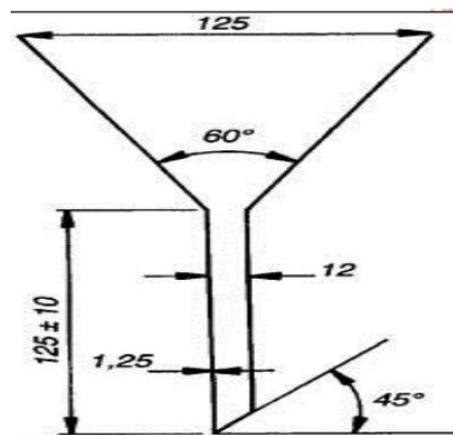


Figure II.4 : Entonnoir normalisé.

**2. Aptitude au tassement** : Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet de sollicitations mécaniques (faible contrainte). Ce qui permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression.

✚ Essai de Tassement :

Etude Expérimentale: Le test consiste à soumettre 100g de poudre à des vibrations puis à mesurer le volume de la poudre après tassement. La mesure du tassement est effectuée à l'aide d'un volumétre de tassement. L'essai est réalisé trois fois pour chaque produit.

✚ Mode opératoire:

100 g de poudre dans l'éprouvette ;

Mesurez  $V_0$ , 10,500, 1250 chutes et lisez  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  et  $V_{1250}$

✚ Expression des résultats:

Aptitude au tassement =  $V_{10} \text{ ml} - V_{500} \text{ ml}$

✚ Discussion:

$V_{10} - V_{500} < 20 \text{ ml} \Rightarrow$  Bonne Aptitude au tassement ;

$V_{10} - V_{500} > 20 \text{ ml} \Rightarrow$  Mauvaise Aptitude au tassement.



Figure II.5 : Un volumétre.

### 3. Test de compressibilité:

Ce test nécessite un outillage un peu plus compliqué. Il est basé, en effet, sur la mesure de la force qu'il est possible d'enregistrer au niveau du poinçon supérieur.

Pour cela, il est nécessaire de coller des jauges de contrainte sur ce poinçon. Le signal obtenu permet de visualiser le cycle de compression pour chaque comprimé fabriqué sur un écran cathodique.

### 4. Test de comprimabilité

Ce test s'applique aussi bien à un principe actif seul ou mélangé à un excipient de compression directe qu'à un grain préparé par granulation humide ou par toute autre technique.

L'outillage nécessaire pour effectuer ce test est extrêmement simple puisqu'il suffit d'adapter sur la machine à comprimer un système permettant de mesurer l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice.

Le mélange étudié alimentant la machine, il faut rechercher l'enfoncement minimum permettant d'obtenir une colonne suffisamment dense pour présenter l'aspect extérieur d'un comprimé, mais de dureté nulle c'est-à-dire s'écrasant entre les doigts. Cette mesure doit être faite dans des conditions bien standardisées.

#### II.2.4.2. Compression directe

Le terme « compression directe » est utilisé pour définir le **processus** par lequel les comprimés sont **obtenus directement** par compression de mélange de poudres de principe (s) actif (s) et d'excipients appropriés. Une granulation sèche ou humide préalable n'est pas nécessaire. Cette technique est de ce fait plus simple car elle nécessite moins d'étapes.

La condition essentielle pour opérer via la compression directe, c'est le dosage; car cette technique s'adresse à des comprimés faiblement dosés en principe actif (< 20%) [1].

Les autres substances **manquent de fluidité, de cohésion ou de propriétés lubrifiantes** nécessaires à l'obtention de comprimés par compression directe. Pour de telles substances, l'utilisation d'adjuvants pour compression directe permet dans des cas particuliers l'obtention de comprimés satisfaisants.

### II.2.4.3. Granulation [25]

La granulation est une opération qui a pour but de transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins poreux. Les particules composant chaque agglomérat ou grain sont liées entre elles de façon à laisser à l'agglomérat une certaine porosité.

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice en laissant le moins d'air possible entre les particules. En effet la présence de l'air en proportion importante gênerait la compression.

La granulation est une opération de densification réalisée avant l'étape de compression afin :

- ✓ D'améliorer son écoulement (densité augmentée) et réduire les risques liés à la manutention (volatilité diminuée).
- ✓ De stabiliser l'homogénéité (distribution granulométrique restreinte),
- ✓ D'augmenter l'aptitude à la compression,
- ✓ De faciliter la dissolution en augmentant sa porosité.
- ✓ Au cours de la granulation, les phénomènes de capture, rupture et transfert contribuent à la croissance des particules. La cohésion entre particules est assurée par des liaisons directes et/ou des ponts matériels.

La granulation d'une poudre peut se faire par :

- Voie sèche (compaction de la poudre puis broyage des agglomérats solides) ;
- Voie humide (dispersion et collision en mélangeur suivi d'une étape de séchage, granulation en lit fluidisé, ou encore extrusion) ;
- D'autres procédés tels que le séchage par atomisation permettant d'obtenir des granulés à partir d'un mélange liquide [GOMEZ et SALEH, 2012 ; p. 1].

#### II.2.4.3.1. La granulation par voie sèche ou compactage

La granulation sèche est adaptée aux principes actifs sensibles à l'humidité et thermolabile. La granulation sèche utilise la technique de compression directe, associée à une technique de compactage/broyage [23].

#### II.2.4.3.2. La granulation par voie humide [1]

La granulation humide est le procédé le plus couramment utilisé pour obtenir la formation d'agglomérats solides plus ou moins poreux.

La granulation par voie humide se réalise classiquement en deux étapes :

- ✓ Mouillage du mélange de poudres sous agitation par pulvérisation ;
- ✓ Séchage des granulés formés (opération coûteuse en termes d'énergie) et solidification des ponts liquides.

On distingue quatre principaux types d'équipement pour la granulation humide : le plateau tournant, le tambour-granulateur, le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement, et le lit d'air fluidisé.

L'agent mouillant est choisi en fonction des différents composants à granuler et selon leur solubilité. La volatilité de l'agent mouillant utilisé conditionnera les conditions de séchage. A noter que la solution de granulation peut contenir le principe actif. La pulvérisation de la solution liante (débit d'introduction, quantité) doit être optimisée au vu des conditions opératoires (agitation, température et pression) afin d'assurer l'obtention de granulés de cohésion suffisante. L'agglomération est les mouvements imposés à la poudre renforcent la cohésion des granulés par la formation de ponts solides [SALEH K. et GUIGON P., 2009].

### II.2.4.3.3. Les Mélangeurs - Malaxeurs

Dans le même appareil, il sera procédé successivement:

- Au mélange des poudres à sec, pour homogénéiser la répartition du principe actif au sein des excipients,
- Puis au mouillage, par le liant liquide.

Les différents mélangeurs de cette catégorie sont:

Le mouvement de rotation planétaire du bras de mélange peut être associé avec un racleur, qui ramène la masse des bords de la cuve vers le centre.

### II.2.4.4. Le Séchage [1]

#### II.2.4.4.1. Introduction

Le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement le solvant, généralement l'eau, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son passage en compression.

Pour **chaque** type de **granulé**, un **taux optimal d'humidité** est défini comme suit:

- Si l'humidité est **trop faible** (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la **friabilité** sera importante;
- Si l'humidité est **trop forte**, il y aura **collage** du grain sur les poinçons.

#### II.2.4.4.2. Procédés de séchage via les étuves à plateaux

La dessiccation fait appel à l'évaporation par convection sous l'influence d'un fluide chaud.

Un fluide gazeux (généralement de l'air) sec et chaud capable de céder ses calories aux substances au contact desquelles il se trouve, vaporise l'eau qui les imprègne. L'air saturé d'humidité est ensuite extrait en continu de l'enceinte.

### II.2.4.4.3. Avantages et inconvénients

Néanmoins, le séchage comme toutes les opérations pharmaceutiques présente des avantages ainsi que des inconvénients que l'on peut les classer comme suit :

**Tableau II.2: Avantages et inconvénients du séchage via étuve à plateaux.**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• Equipement simple et relativement peu coûteux ;</li><li>• Utilisable dans de nombreux cas ;</li><li>• Maintenance aisée ;</li><li>• Peu de surveillance.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opérations de manutentions importantes (chargement et déchargement des plateaux) ;</li><li>• Ne peut être utilisé pour produits thermosensibles ;</li><li>• déchargement et nettoyage difficiles, avec risque d'émission de particules ;</li><li>• Opération longue et discontinue ;</li><li>• Risque de contamination par le circuit aéraulique.</li></ul>

### II.2.4.5. Le Calibrage [1]

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées et uniformes, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux et de sélectionner la taille désaérée. Il peut être précédé par un léger broyage pour réduire la taille des grains.

### II.2.4.6. La compression [27]

Les comprimés sont majoritairement fabriqués par compression. Le procédé est simple mais nécessite au minimum une étape de mélange des différentes matières premières. La réduction du volume occupé par les différents constituants associée constitue l'avantage majeur du procédé. Il est à préciser que le procédé de compression peut être adapté à la fabrication de comprimés multicouches et de comprimés enrobés à sec ou double noyaux [26].

#### Les machines à comprimer

Il existe deux catégories de machines à comprimer :

#### II.2.4.6.1. Machines à comprimer alternatives

La cadence des machines alternatives peut aller de 1500 à 6000 comprimés par heure. Ces machines sont ainsi utilisées à l'échelle du laboratoire et des petites séries.

Les éléments essentiels d'une machine à comprimer alternative sont les suivants:

♣ La matrice percée d'un trou cylindrique vertical. Cette pièce est fixe et délimite latéralement la chambre de compression ;

♣ Deux poinçons mobiles : ils ont un diamètre légèrement inférieur à celui de la matrice de manière à coulisser dans celle-ci sans frottement ;

Le poinçon inférieur permet de régler le volume de la chambre de compression donc la quantité de poudre à comprimer.

Le poinçon supérieur permet d'imposer la contrainte à la poudre.

♣ La trémie et le sabot ;

♣ La trémie assurent l'alimentation de la poudre dans la matrice ;

♣ Le sabot prolongement de la trémie se positionne au-dessus de la matrice et l'alimente en poudre à chaque cycle.

La compression s'effectue en quatre étapes:

- Remplissage,
- Élimination de l'excès de grain par arasage,
- Compression,
- éjection.

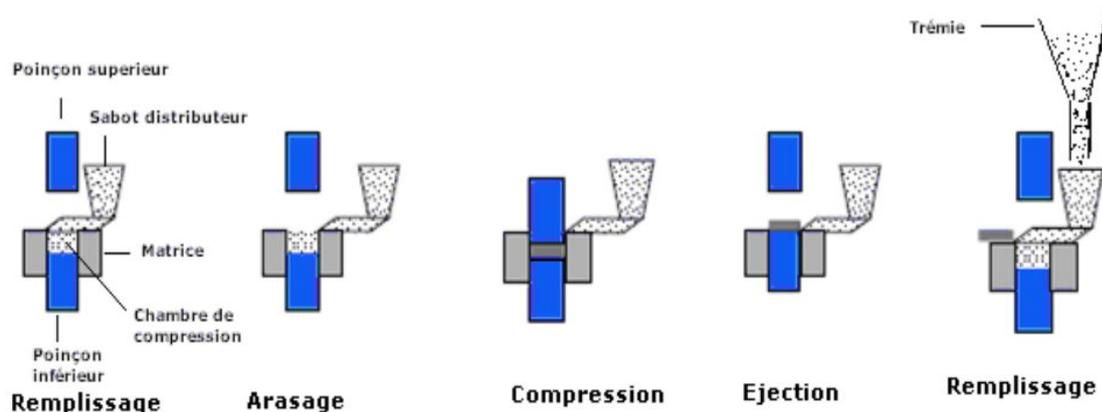


Figure II.6 : Machine à comprimer alternative.

### II.2.4.6.1. Machines à comprimer rotative

La cadence des machines rotatives peut aller de 20 000 comprimés par heure pour les machines les plus simples à 1 500 000 pour les plus performantes.

Sur ce type de machine:

- ❖ Sabot est fixe.
- ❖ Système mobile: composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons.

Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle.

- ♣ La compression est progressive ;
- ♣ La force de compression s'exerce sur les deux faces du comprimé.

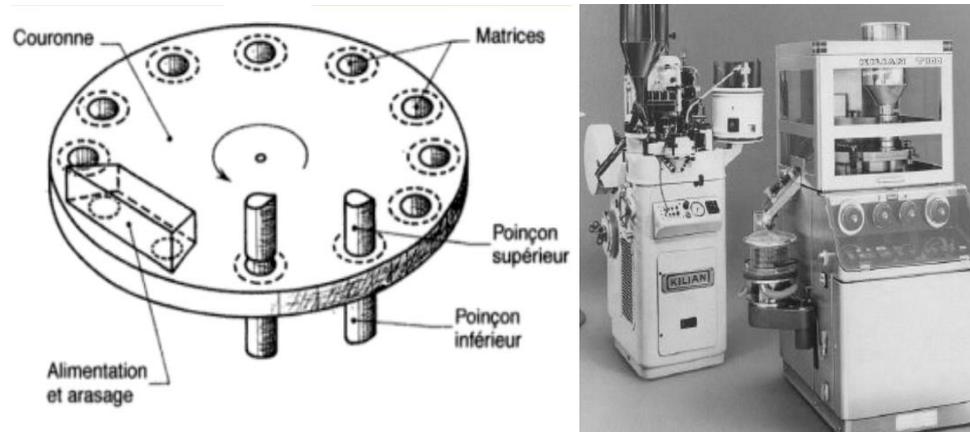


Figure II.7 : Machines à comprimer rotatives.

La compression se déroule en cinq étapes :

1. Remplissage,
2. Arasage,
3. Pré-compression,
4. Compression,
5. Éjection.

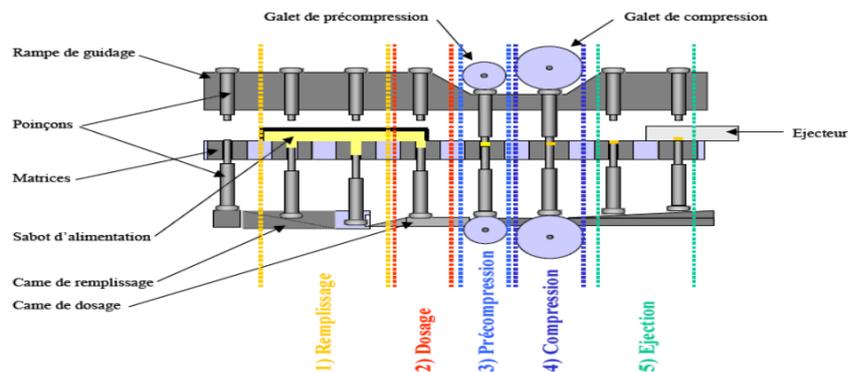


Figure II.8 : Principe de fonctionnement de la compression sur une machine à comprimer rotative.

### II.2.5. Contrôle pharmaceutique [9]

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

### II.2.5.1. Définition de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (Willya, 1996).

### II.2.5.2. Définition de contrôle

Selon le Hir (2001) ; le mot contrôle peut être utilisé dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. Le contrôle à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies.

Le contrôle de qualité constitue donc, qui permet de déceler les différents types d'erreurs qui existent lors des déterminations d'analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire.

-L'erreur peut être grossière, lorsqu'elle est due au non-respect du protocole expérimental, à une confusion de réactif, de matériel, à une faute de calcul ou de transcription du résultat, c'est le type d'erreur qui peut être évité.

Sa fréquence dépend essentiellement du manipulateur (niveau de formation, cadence de son travail, etc..).

-L'erreur est aléatoire, lorsqu'elle se produit de façon fortuite ou accidentelle, elle est due à l'impression d'une mesure consécutive à la défaillance momentanée du manipulateur ou d'un appareil.

-L'erreur systématique, lorsque elle est due à un appareil dérégulé un réactif de mauvaise

### II.2.5.3. But du contrôle de la qualité

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tout laboratoire de biologie, le contrôle de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique [1].

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunistement des frais coûteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs et le contrôle de la conformité ont pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et /ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent, et en particulier aux prescriptions de l'article 3 de la loi n° 89-09 de 07 février 1989 (Analyses de qualité, contrôle de conformité) : Décret exécutif n° 92 - 65 au 12 février 1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés.

### II.2.5.4. Contrôle de qualité d'un médicament

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs

#### ➤ Physico-chimique :

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (Albert et al, 1974).

#### ➤ Microbiologique :

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication.

#### ➤ Toxicologique :

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aiguë et chronique sur les animaux.

Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages.

Comme toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer d'abord sur les matières premières, puis sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et enfin sur les produits finis [1].

#### **i. Les contrôles de la Matière premières**

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

#### **ii. Les contrôles en cours de fabrication**

Les contrôles sont effectués sur le grain et sur le comprimé en cours de compression.

##### **ii.1. Dosage de l'humidité résiduelle après granulation par voie humide**

- ✓ Si elle est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal, et le comprimé collera à la matrice (grippage), et aux poinçons (collage).
- ✓ Si elle est trop faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement (décalottage).

### ii.2. Contrôle de la fluidité du grain

Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

Pour chaque fabrication, il faut se fixer des limites à ne pas dépasser.

Exemples :

Vitesse d'écoulement d'une quantité donnée de grain dans un entonnoir. La Pharmacopée décrit cet essai d'écoulement et donne les dimensions de l'entonnoir à utiliser. (Ecoulement de 100gr inférieur à 10 secondes).

De nombreux facteurs interviennent dans la fluidité d'un grain: forme, dimensions, densité, humidité, électricité statique, ... La vitesse d'écoulement peut être améliorée par addition d'un lubrifiant en poudre fine qui se répartit sur la surface externe du grain.

### iii. Les contrôles sur les comprimés

#### iii.1. Uniformité de masse

L'essai consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard, et à déterminer la masse moyenne.

La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage d' $e\%$ . Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

**Tableau II.3 : Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse.**

Masse moyenne	e = écart limite en pourcentage de la masse moyenne
$\leq 80\text{mg}$	<b>10%</b>
$80\text{mg} < M < 250\text{mg}$	<b>7.5%</b>
$\geq 250\text{mg}$	<b>5%</b>

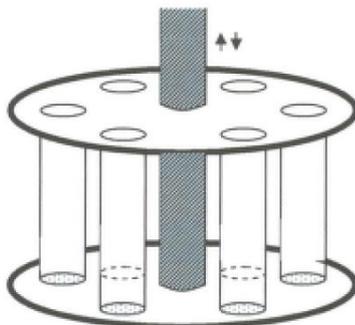
#### iii.2. Uniformité de teneur

Ce ci consiste à vérifier que dans un échantillon de 10 unités prélevées au hasard, les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la teneur moyenne 85 – 115 %.

#### iii.3. Temps de désagrégation ou de délitement

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit. L'essai est réalisé dans un appareil de désagrégation.

Le dispositif est constitué de 6 tubes cylindriques pourvus d'une grille métallique plongés dans un vase cylindrique de 1 litre. Un comprimé est placé dans chaque tube et l'ensemble est soumis à l'essai dans un liquide à 36-38°C, Le liquide utilisé pour les comprimés non enrobés est l'eau distillé.



**Figure II.9: Essai de désagrégation: appareil de la Pharmacopée.**

L'appareil assure un mouvement vertical, alternatif et régulier. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque : il n'y a plus de résidu sur la grille, ou il subsiste un résidu mais constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

### **iii.4. Vitesse de dissolution**

La pharmacopée décrit trois méthodes reposant toutes sur le principe de placer les comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Ces appareils comportent un système de rotation (palette ou panier) tournant à une vitesse bien déterminée. On calcule le pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps, et ainsi une courbe est tracée.

### **iii.5. Dureté ou résistance à la rupture**

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée à un newton près. Pour cet essai, il faut noter la position du comprimé par rapport à la direction de l'application de la force selon la forme, la barre de cassure et la gravure, le cas échéant.

- Les comprimés doivent être placés tangentiellement et au plus près du milieu de la mâchoire mobile.
- Dans le cas de comprimés gravés, les gravures de la face supérieure seront visibles par l'opérateur.
- Dans le cas de comprimés avec barrette de sécabilité, celle-ci sera parallèle aux mâchoires et visibles par l'opérateur.

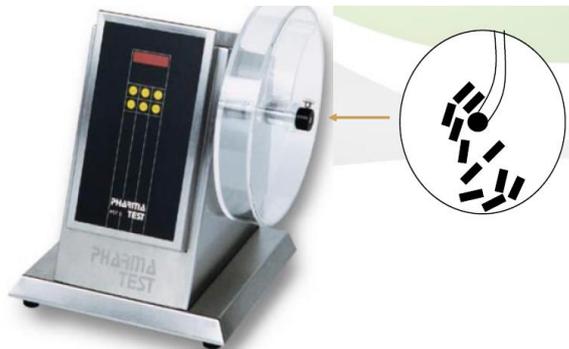
### iii.6. Sécabilité

Cet essai doit être réalisé sur des comprimés comportant une ou deux barres de cassure. Il faut vérifier sur un certain nombre de comprimés, que les fractions sont de masses à peu près égales.

### iii.7. Friabilité

Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé.

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être inférieure à 1%. Elle doit donc être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. La Pharmacopée décrit l'appareil à utilisé pour cet essai et les conditions opératoires à observer. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.



**Figure II.10 : Schéma montrant le principe de l'essai de friabilité des comprimés.**

### II.3. Problèmes et solutions rencontrés lors de la fabrication des comprimés [1]

La fabrication des produits pharmaceutiques tel que : les comprimés, occupe une place non négligeable dans les diverses activités pharmaco-industrielles. Par ailleurs l'exercice de cette activité pilote n'est pas sans problème.

Le but de notre travail est en effet d'identifier les problèmes de fabrication de ce produit phare, en vue d'apporter des solutions adéquates et efficaces, nous accomplirons un travail de prospection au niveau de la production mais aussi celui d'investigation au niveau du laboratoire de contrôle qualité afin de concevoir une formulation qui satisfera les exigences de production. Les problèmes rencontrés lors de la fabrication des comprimés, à chaque étape de fabrications sont regroupés dans les tableaux ci-dessous :

**II.3.1. Le mélange des poudres**

**Tableau II.4: Problèmes et solutions lors de l'opération de mélange.**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Poudres fines à propriétés cohésives	Ajouter les produits présentant ces propriétés après le mélange en les tamisant. Utiliser un mélangeur plus efficace.
-Mélangeur inadapté. -Mauvaise charge du mélangeur. -Mélange insuffisant ou sur mélange.	Etablir les conditions optimales de mélange
Faible dosage en principe actif ou faible dosage en excipient.	Mélanger le composant en faible quantité à 5 -10 pour cent d'excipient.
Mélange non homogène.	-Revoir la taille et la forme de la particule. -Mélange non homogène. -Revoir la conception du mélangeur. -Eviter le démixage pendant la manipulation.
Ecoulement irrégulier de la poudre.	Revoir la taille et la forme de la particule. Revoir la conception de l'équipement. Eviter la friction interne importante. Eviter la friction externe avec les parois de l'excipient.
Faible densité du mélange.	Revoir la densité vraie et apparente.
Faible comprimabilité.	Revoir la taille et la forme de la particule. Revoir la conception de l'instrumentation. Réorganiser la machine à comprimer.

**II.3. 2. La granulation humide**

 Mouillage:

**Tableau II.5: Problèmes et solutions lors de l'opération de mouillage.**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Apport d'eau trop important.	Réduire la quantité d'eau.
Liant inadapté.	Changer le liant.
Principe actif sensible à l'humidité.	-Utiliser l'éthanol ou l'isopropanol comme agents de granulation. -Procéder à la granulation par voie sèche.

✚ Séchage:

- Séchage non uniforme:

**Tableau II.6: Problèmes et solutions lors de l'opération de séchage.**

Problèmes	Solutions
Mauvaise circulation de l'air.	Modifier la circulation de l'air (débit).
Evaporation trop rapide qui engendre une formation d'une croûte entraînant un séchage incomplet des granulés.	Diminution de la température de séchage.

### II.3. 3. La compression (Poinçons et matrices)

**Tableau II.7: Problèmes et solutions lors de l'opération de compression.**

Problèmes	Solutions
Poinçons mal polis ou usagés.	Polir, remplacer les poinçons.
Lubrification inadaptée.	Augmenter ou changer de lubrifiant.
Granulés insuffisamment séchés.	Adapter la teneur en eau.
Composants hygroscopiques.	Travailler en atmosphère à humidité contrôlée.
Composant ayant des propriétés adhésives.	Augmenter la teneur en lubrifiant.

### II.3. 4. Les comprimés

✚ Le décalottage et le clivage:

**Tableau II.8: Problèmes et solutions du décalottage et du clivage.**

Problèmes	Solutions
Liant trop faible.	Remplacer par un liant plus efficace.
Granulé trop sec.	Ajuster la teneur en eau et définir la teneur optimale ainsi que les meilleures conditions de séchage.
Présence d'air au sein des poudres de faible densité.	-Augmenter la densité de la poudre par granulation humide ou compactage. -Diminuer la vitesse de la machine.

Poinçons et matrice mal poli ou usagés.	Polir et remplacer les poinçons.
Réglage de la machine.	-Ajuster la force de compression. -Diminuer la vitesse de la machine.

✚ Eclatement des comprimés à couches multiples (peu de propriété liante) :

**Tableau II.9: Problèmes et solutions en cas d'éclatement des comprimés.**

Problèmes	Solutions
Pression de la machine trop élevée.	Comprimer à des pressions basses ou peu élevées.
Liant inefficace.	Changer de liant.

✚ Variation du poids en dehors des spécifications:

**Tableau II.10 : Problèmes et solutions en cas de variation du poids.**

Problèmes	Solutions
Ségrégation des particules.	Réduire la vitesse de rotation des machines.
Poinçons inadaptés.	Examiner les spécifications des poinçons.

✚ Dureté trop faible:

**Tableau II.11: Problèmes et solutions en cas de dureté trop faible.**

Problèmes	Solutions
Pression trop faible.	Augmenter la pression.
Excès de lubrification.	Diminuer la quantité de lubrifiant car une sur lubrification affecte les propriétés liantes, la dureté et la désintégration
Granulation peu consistante.	Revoir la granulation (mouillage).
Liant inapproprié.	Changer de liant.

✚ Temps de désintégration trop long:

**Tableau II.12: Problèmes et solutions en cas de temps de désintégration trop long.**

Problèmes	Solutions
Dureté du comprimé trop élevée.	Réduire la pression de la machine jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant.
Excès de lubrification pouvant développer des propriétés hydrophobes.	Réduire la quantité de lubrifiant.
Manque de désintégrant.	Ajouter le désintégrant approprié.

✚ Marbrures:

**Tableau II.13 : Problèmes et solution en cas de marbrures.**

Problèmes	Solutions
Un excès d'additifs: Lubrifiant, désintégrant ou granulé trop secs donnant un aspect piqueté de blanc.	Réduire la quantité d'additifs.

### CONCLUSION

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

**PARTIE II**  
**ÉTUDE EXPERIMENTALE**

**Chapitre III: Les problèmes rencontrés  
et les solutions apportés lors de la  
fabrication d'un médicament générique  
(NEUROVIT<sup>®</sup> 250-250mg).**

## **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

### **Introduction**

Au sein de l'industrie pharmaceutique, on rencontre plusieurs problèmes au cours de la fabrication des médicaments.

Les objectifs de notre travail sont :

- Etudier et de prospecter les problèmes rencontrés, aux cours de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT®250-250mg) au niveau de l'unité SAIDAL (Annaba).
- Gérer ces problèmes et trouver des solutions apportées en temps réel et à long terme pour l'élaboration d'une formulation optimale.

### **III.1. Présentation de NEUROVIT®250-250mg [28]:**

NEUROVIT est un médicament utilisé pour le traitement antiasthénique. Les propriétés pharmacologiques de ce dernier, sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III.1: Propriétés pharmacologiques du NEUROVIT®250-250mg.**

<b>Dénomination Commune Internationale</b>	Chlorhydrate de thiamine/chlorhydrate de pyridoxine (Vitamine B1/B6(DCI)).
<b>Dénomination commerciale</b>	NEUROVIT®250-250mg.
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Antiasthénique.
<b>Indications thérapeutiques</b>	Ce médicament est utilisé dans le cas suivant : traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
<b>Forme galénique</b>	Comprimé blanc non enrobé, plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre.
<b>Voie d'administration</b>	La voie orale. Les comprimés sont à avaler, sans les croquer, avec un verre d'eau.
<b>Posologie</b>	Réservé à l'adulte, 1 à 4 comprimés par jours La durée du traitement sera limitée à 4 semaines.

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

<b>Contre-Indications</b>	Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypersensibilité à l'un des constituants des comprimés,</li><li>• Lévodopa.</li></ul>
---------------------------	--

#### III.2. Fabrication de NEUROVIT®250mg-250mg au sein de la firme SAIDAL:

NEUROVIT®250mg-250mg est fabriqué, au niveau du groupe pharmaceutique SAIDAL sous formes des comprimés.

##### III.2.1. Formulation de NEUROVIT®250mg-250mg:

Les différents composants de NEUROVIT®250mg-250mg (principe actif et les excipients) ainsi que leurs rôles sont représentés dans le tableau III.2.

**Tableau III.2: Formulation des comprimés de NEUROVIT®250mg-250mg.**

Composants	Fonctions
<b>Chlorhydrate de Thiamine(B1)</b> <b>Chlorhydrate de Pyridoxine(B6)</b>	Principes actifs.
<b>Polyvinyle Polyvidone K 90 (PVP K 90)</b>	Liant.
<b>Stéarate de Magnésium</b>	Lubrifiant de compression.
<b>Talc</b>	Agent de densité (épaississant).
<b>Alcool Ethylique</b>	Solvant.

##### III.2.1.1. Principes actifs [28]:

###### 1. VITAMINE B1 (Chlorhydrate de Thiamine) :

Chlorhydrate de Thiamine : Chlorhydrate de chlorure de 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-1,3-thiasol-3-ium.

C'est la vitamine la plus sensible à la chaleur en milieu aqueux et alcalin. Elle est sensible à l'oxydation, à l'acidité et à l'ionisation. Son absorption est très perturbée par l'excès d'alcool et de café. Son absorption diminue chez les personnes âgées et diminue chez les personnes souffrant de diarrhées, cancers et des maladies hépatiques. Elle ne s'accumule pas dans notre corps, il est donc indispensable d'en consommer quotidiennement.

###### 1.1. Le rôle de la vitamine B1 est :

- Elle participe à l'intégrité de la fonction cardiaque ainsi que des tissus nerveux et digestifs et favorise la croissance.

## **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

- Joue un rôle de coenzyme dans le métabolisme des glucides lipides et protides de l'alimentation.
- Cette vitamine est fondamentale dans le fonctionnement du système nerveux central (cerveau et nerfs).
- Elle intervient aussi dans le fonctionnement musculaire plus particulièrement le muscle cardiaque.

### **1.2. Propriétés Physicochimiques de B1 :**

Les propriétés physicochimiques de B1 sont résumées dans le tableau III.3.

**Tableau III.3: Propriétés Physicochimiques de B1.**

<b>Aspect</b>	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolore, possédant une odeur caractéristique et une saveur amère.
<b>Solubilité</b>	- Sa solubilité varie selon la nature du solvant en effet, - Elle est facilement soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol. - Elle est peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther et l'acétone.
<b>pH</b>	Le PH de la solution de B1 est compris entre (2.7 et 3.3).
<b>Point de fusion</b>	Il fond en se décomposant à 260 °C.
<b>Conservation</b>	En récipient non métallique et bien fermé, à l'abri de la lumière.

## **2. VITAMINE B6 (Chlorhydrate de Pyridoxine)**

Chlorhydrate de Pyridoxine : Chlorhydrate de (5-hydroxy-6-méthylpyridine-3,4-diyl) di-méthanol.

La vitamine B6 résiste à la chaleur et aux acides. Elle est détruite par les alcalins et la lumière. Elle résiste à l'oxydation. Elle est soluble dans l'eau. Elle existe en majorité dans le foie puis dans le cerveau, le plasma, et les globules rouges.

### **2.1. Le rôle de la vitamine B6 est :**

Elle est nécessaire pour :

- Le bon fonctionnement du système nerveux, au métabolisme des protéines, des glucides et des lipides, notamment par la dégradation et la libération du glucose pendant l'effort

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

musculaire. Cette vitamine intervient dans plus de soixante systèmes enzymatiques permettant le métabolisme des protéines.

- La synthèse des neurotransmetteurs dont la sérotonine, médiateur de l'humeur.
- Dans le métabolisme de certaines hormones : œstrogènes, progestérone, testostérone.
- Elle est impliquée dans la formation des anticorps, fonction permet son utilisation chez les patients atteints de cancer et les séropositifs.
- La vitamine B6 joue un rôle positif dans la régulation de l'humeur. Elle est également efficace contre les convulsions et dans certains cas d'épilepsie. Et participe aussi à la synthèse des acides aminés, ainsi qu'à la production d'insuline et intervient dans la synthèse d'hémoglobine.

#### **1.2. Propriété Physicochimique de B6 :**

Les propriétés physicochimiques de B6 sont résumées dans le tableau III.4.

**Tableau III.4: Propriété Physicochimique de B6.**

<b>Aspect</b>	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, de saveur acide, salée et légèrement amère.
<b>Solubilité</b>	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.
<b>pH</b>	Le PH de la solution de chlorhydrate de pyridoxine est entre (2.4 et 3).
<b>Point de fusion</b>	Il fond en se décomposant vers 205°C.
<b>Conservation</b>	A l'abri de la lumière.

#### **III.2.1.2. Excipients intervenants dans la fabrication du NEUROVIT®250mg-250mg [28]:**

##### **1. Le polyvinyle pyrrolidone:**

La Polyvinyle Pyrrolidone (PVP) se présente sous forme de poudre jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa masse moléculaire est généralement supérieure à 2500g/mol. Le PVP existe sous divers indices de viscosité (K25, K30, K50, K70, K90). Il est utilisé par voie humide. Joue le rôle d'un liant qui favorisent l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de compression.

## **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

---

### **2. Le stéarate de magnésium:**

C'est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras. Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher et pratiquement insoluble dans l'eau. C'est un agent lubrifiant, ajouté dans la formule juste avant la compression. Il permet de réduire la friction entre les particules lors de la compression, pour une meilleure transmission de la force de compression. Il permet aussi d'éviter que la poudre ne reste collée à la chambre ou au poinçon (agent anti-adhérent).

### **3. Talc :**

Le talc joue le rôle d'un agent de densité (épaississant).

### **4. Alcool Ethylique :**

Il joue le rôle de solvant dans la préparation de la solution liante.

### **III.2.2. Propriétés physico-mécaniques de Chlorhydrate de thiamine et chlorhydrate de pyridoxine :**

Afin de vérifier l'écoulement des (PA)<sub>s</sub> et la nature de compression, des tests d'écoulement ainsi que aptitude au tassement ont été effectuées.

#### **III.2.2.1. Test d'écoulement:**

Le test d'écoulement est réalisé selon le mode opératoire suivant :

- ✓ On pèse 100 gr de poudre non tassé de Chlorhydrate de thiamine (B1) et on note le temps de passage à travers un entonnoir normalisé.

**Résultat:** Le Chlorhydrate de thiamine ne s'est pas écoulé.

- ✓ On pèse 100 gr de poudre non tassé de Chlorhydrate de pyridoxine (B6) et on note le temps d'écoulement.

**Résultat:** Le Chlorhydrate de pyridoxine ne s'est pas écoulé.

#### **III.2.2.2.L'aptitude au tassement:**

Le test consiste à soumettre 100g de poudre à des vibrations puis à mesurer le volume de la poudre après tassement. La mesure du tassement est effectuée à l'aide d'un volumétre de tassement. L'essai est réalisé trois fois pour chaque produit.

- ✓ **Aptitude au tassement de B1 :**

Le test d'aptitude au tassement de B1, donne les résultats qui sont regroupées dans le tableau III.5.

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

Tableau III.5: Aptitude au tassement pour B1.

Paramètres	Résultats
V0	194ml
V10	186ml
V500	153ml
V1250	149ml
V10 – V500	33ml

On constate d'après le tableau ci-dessus que le B1 n'est pas directement compressible. [V10-V500 = 30ml], le test de tassement de B1 ne satisfait pas non plus à l'exigence de la pharmacopée européenne (Norme [V10-V500 = 20ml]).

✓ **Aptitude au tassement de B6 :**

Le test d'aptitude au tassement de B6, donne les résultats qui sont regroupées dans le tableau III.6.

Tableau III.6: Aptitude au tassement pour B6.

Paramètres	Résultats
V0	190ml
V10	182ml
V500	155ml
V1250	152ml
V10 – V500	27ml

On constate d'après le tableau ci-dessus que le B6 n'est pas directement compressible. [V10-V500 = 27ml], le test de tassement de B6 ne satisfait pas non plus à l'exigence de la pharmacopée européenne (Norme =20ml).

✓ D'après les résultats obtenus : les tests d'écoulement et aptitude au tassement des (PA)<sub>s</sub> montrent un mauvais écoulement de ces derniers, ce qui confirme que la nature de compression réalisée est une compression après granulation.

#### III.2.3. Méthode de fabrication de NEUROVIT®250mg-250mg:

Lors de notre stage, au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL, nous nous sommes intéressés à la fabrication de NEUROVIT, la prospection des problèmes et à l'élaboration d'une

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

formule optimale .La compresseuse utilisée est doté de 32 stations, avec des poinçons de 12mm de diamètres.

Pour fabriquer des lots de comprimés de NEUROVIT, nous sommes passés par l'étape de la granulation humide : Un mauvais écoulement des deux principes actifs (B1 et B6) comme l'ont montré les tests d'écoulement et d'aptitude au tassement, ainsi qu'une forte teneur en principe actifs, nous laisse penser qu'il serait difficile de procéder à la compression directe.

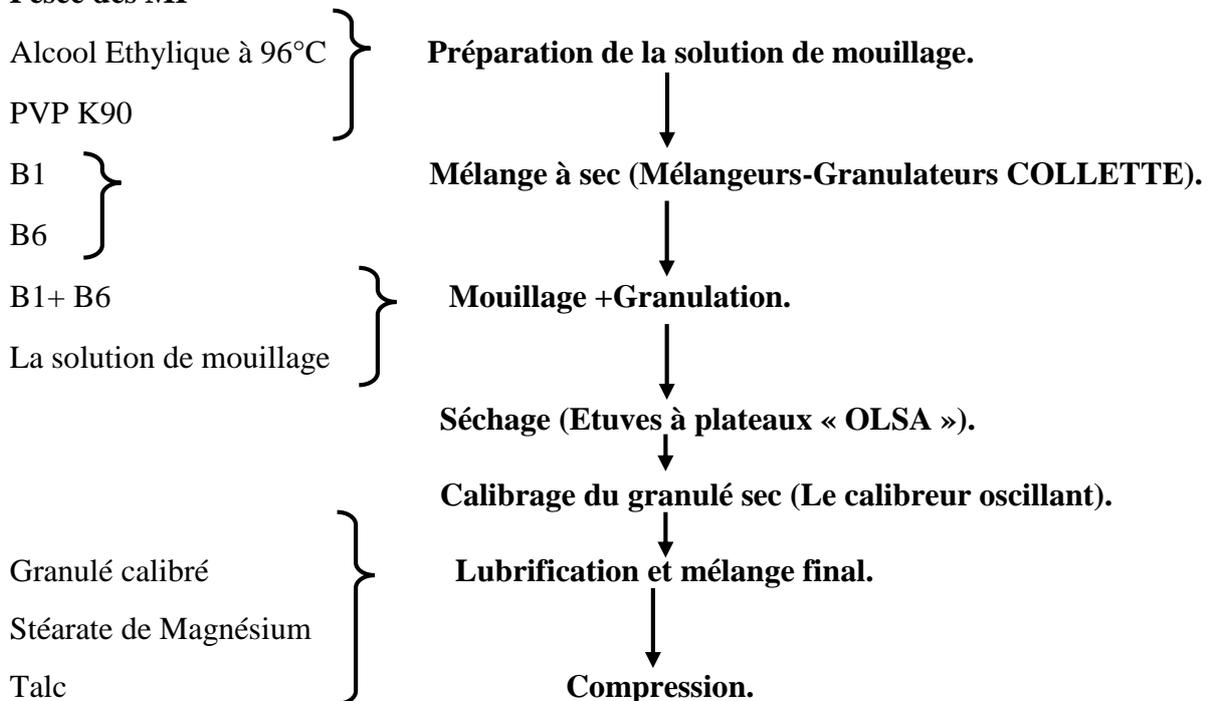
Nous avons prospecté la fabrication des premiers lots en production, et nous proposerons une formulation optimale en collaboration avec l'équipe de production et de contrôle.

Pour avoir une approche concrète des problèmes lors de la fabrication, l'accent a été mis sur les étapes de contrôles, et c'est dans ce sens que nous avons d'abord testés l'humidité résiduelle après granulation, nous avons ensuite effectués, pour prévoir le comportement de la poudre lors de la compression, des essais d'écoulements et de tassements. Puis enfin, nous avons procédé à des contrôles sur l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité ainsi que sur la désintégration des comprimés.

#### **III.2.4. Fabrication proprement dite:**

En fonction des caractères des deux PA, les comprimés de NEUROVIT®250mg-250mg sont fabriqués par compression après granulation humide selon le l'organigramme suivant:

##### **Pesée des MP**



**Figure III.1: L'organigramme des étapes de fabrication des comprimés de NEUROVIT®250mg-250mg.**

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

---

Une fois les matières pesées, ces dernières sont acheminées vers la salle de mélange, les composants sont alors mis dans le mélangeur granulateur COLLETTE (**Voir annexe III.1**) et on procède à un mélange à sec pendant 5 min et à une vitesse située entre 99 à 105 trs/min.

On effectue, après, un transfert de la solution de mouillage vers la salle de mélange. La solution de mouillage est préparée préalablement dans la salle de préparation de la solution de mouillage, cette préparation se fait d'abord, en introduisant en premier lieu, l'Alcool éthylique à 96°C puis de dissoudre le PVP en maintenant l'agitation afin d'éviter la formation de grumeaux. On maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une solution blanche pâteuse, puis on divise la solution pâteuse en deux fractions égales dans deux contenants en inox. On met la première fraction de la solution de mouillage dans le mélangeur granulateur pendant 10 min. Ensuite on ajoute la deuxième fraction de la solution de mouillage.

Après la granulation humide, on récupère le granulé humide dans des plateaux de l'étuve OLSA (**Voir annexe III.2**) recouverts de papier sulfurisé qui résiste la chaleur. Au cours de séchage, la température doit être de l'ordre de 40°C. Le temps de séchage est de l'ordre de 4 à 8 heures.

Après le séchage, on transfère le granulé séché sur le calibre oscillant FREEWITT (**Voir annexe III.3**) avec une ouverture de maille de 1,5 mm (Pendant 45 min).

Après le calibrage, on effectue un prélèvement du granulé calibré et on vérifie l'humidité résiduelle (à 100°C pendant 15 min limités: 2,0-3,0 %). Si les résultats obtenus sont dans les normes, on effectue le mélange final destiné à la compression. Pour cela, on transfère les grains vers le mélangeur COLLETTE, on démarre le mélange pendant une minute, ensuite on incorpore le Stéarate de magnésium ainsi que le talc. Puis on mélange le mélange final pendant 03 minutes sous une vitesse de 102 trs/min. Le mélange final est ensuite transporté vers la salle de compression, on réalise la compression sur la presse à comprimer (32 postes) avec poinçons ronds (12 mm) de diamètres (**Voir annexe III.4**).

On règle la machine « Presse à Comprimer » afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques bien déterminées. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau qui suit:

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

Tableau III.7 : Normes de contrôle du comprimé de NEUROVIT® (FS).

Paramètres	Plage d'acceptation
PM de 10 Cps (mg)	494-546
PU de 20 Cps (mg)	494-546
Friabilité (%)	≤ 01%
Dureté (Kp)	6-12
Epaisseur (mm)	3.8-4.4
Diamètre (mm)	12
TPS.DEL (min)	≤15
T.H.G (%)	2-3

#### III.3.Le contrôle du produit NEUROVIT®250mg-250mg :

Le contrôle de la NEUROVIT®250mg-250mg est effectué au niveau de deux laboratoires de contrôle sont les suivants :

- ❖ Le contrôle des comprimés In-process.
- ❖ Le contrôle de qualités des comprimés au laboratoire physico-chimie.

#### III.3.1.Le contrôle des comprimés In-process :

##### III.3.1.1. Sur les grains :

##### **i. Test de dessiccation -Taux d'humidité :**

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif .Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables, mais pour une détermination plus rapide on utilise des balances à humidité (dessiccateur (**Voir annexe III.5**)) conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau (par infrarouge ou lampe a halogéné par exemple).

L'humidité résiduelle (HR) est effectuée : sur 10g du grain à 100°C pendant 15 min.

Critères d'acceptation : 2.0-3.0 %.

##### **ii. Contrôle de la fluidité du grain :**

L'essai d'écoulement se déroule comme suit:

100 g de poudre ou de grains sont placés dans un entonnoir bouché à son extrémité. Sous l'entonnoir est placée une éprouvette graduée. Au déclenchement du chronomètre, on laisse

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

l'entonnoir se vider normalement et en totalité. Le temps d'écoulement total du mélange est alors mesuré. Pour avoir une bonne coulabilité, le test doit s'effectuer en moins de 10 secondes. Cet essai permet de savoir comment va se comporter le mélange lors de l'étape de compression (bon remplissage de la chambre, adhésion aux matériaux).

Critères d'acceptation : Temps d'écoulement < 10s.

#### **iii. L'aptitude au tassement:**

Le test d'aptitude au tassement consiste à placer 100 g de poudre ou de grains dans une éprouvette graduée. Celle-ci est placée sur un appareil reproduisant des tassements.

Le volume initial occupé par la poudre est mesuré ainsi que les différents volumes après 10, 50, 100, puis tous les 50 tassements jusqu'à 500 tassements.

Un mélange satisfait à l'essai de tassement si le volume relevé après 10 tassements moins le volume à 500 tassements est inférieur à 20 ml (bon remplissage de la matrice).

Critères d'acceptation :  $V_{10} - V_{500} < 20\text{ml}$ .

#### **III.3.1.2. Sur les comprimés au cours de fabrication :**

##### **i. Essai d'uniformité de masse:**

Des contrôles sont effectués à intervalles régulières. L'uniformité de masse est effectuée sur 20 comprimés en utilisant une balance analytique (**Voir annexe III.6**). on pèse 20 comprimés, la masse pour chaque comprimé doit être entre: 494-546 mg.

La valeur cible est de: 520mg.

##### **ii. Test de friabilité :**

La friabilité des comprimés se caractérise par l'altération, l'abrasion de la surface des comprimés, voir par la rupture de ces derniers par chocs mécaniques ou par attrition.

L'appareillage utilisé (**Voir annexe III.7**) est un tambour rotatif ou « cage à écureuil ».

A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure. Ils roulent, glissent ou tombent donc sur la paroi ou les uns sur les autres.

Cet essai a pour but de s'assurer que les comprimés pourront supporter l'opération de pelliculage, le conditionnement et le transport sans être endommagés

L'essai de friabilité pour le NEUROVIT s'effectue sur 12 comprimés, ils sont entraînés dans ce tambour pendant 04 minutes à une vitesse d'environ 45 tours/min. Les comprimés sont pesés avant et après l'expérience (après dépoussiérage).

La perte de masse maximale acceptable est de : 1 %.

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

---

#### **iii. Test de dureté :**

La dureté a été mesurée sur un Duromètre (**Voir annexe III.8**).

Le comprimé est placé à plat. Deux mâchoires se faisant face et se déplaçant l'une vers l'autre vont exercer une pression constante sur le comprimé jusqu'à sa cassure. C'est cette force qui va être mesurée (KPa) et qui va exprimer la dureté.

L'essai de dureté pour le NEUROVIT 250mg-250mg est réalisé sur 10 comprimés.

Les valeurs tolérées varient entre : 6 et 12 KPa.

#### **iv. Test de désagrégation (délitement) :**

Pour déterminer le temps de désagrégation des comprimés, on procède à une analyse en milieu aqueux, on utilise un appareil de délitement (**Voir annexe III.9**). Cet essai se réalise sur 6 comprimés placés chacun dans un panier. Ces paniers observent un mouvement vertical, alternatif et sont immergés dans une cuve contenant d'eau distillée portée à 37 °C.

Pour satisfaire à cet essai, les comprimés doivent se déliter en moins de : 15 minutes.

#### **III.3.2. Le contrôle de qualités des comprimés au laboratoire de qualité :**

- i. Les contrôles de : Essai d'uniformité de masse, test de friabilité et test de désagrégation (délitement)** sont effectués dans les mêmes conditions et les mêmes principes que dans le laboratoire physique (In-process), on respecte les mêmes critères d'acceptation pour chaque tests effectuer.
- ii. Dosage du PA par la chromatographie (Voir annexe III.I) :**

Le contrôle de la pureté et le dosage du NEUROVIT se font par HPLC (**Voir annexe III.II**), les conditions de travail dont les suivantes :

- ✓ **Appareil d'identification** : HPLC (**Voir annexe III.10**).
- ✓ **La Colonne** : Colonne octadécylsilylé C18.
- ✓ **Débit** : 1ml /minutes.
- ✓ **Température** : 30 °C.
- ✓ **Longueur d'onde** : 280nm
- ✓ **Volume d'injection** : 20µl.

#### **Préparation de Solution standards [28]:**

- Dans une fiole de 100 ml ; on introduit 250 mg CHL/Thiamine(B1) et 250 mg CHL/Pyridoxine (B6) puis on complète avec l'eau distillée au trait de jauge.

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

---

- La solution obtenue est agitée pendant 10 mn dans le Bain ultrason.
- On réalise une dilution de 1,5 ml de la solution mère dans une fiole de 50 ml et compléter avec l'eau distillée au trait de jauge.
- Mettre la solution diluée dans Vial HPLC à l'aide d'une seringue et un filtre de 0,45 µm.

#### **Préparation des Essais :**

- Dans une fiole de 100 ml ; on introduit 520 mg du grain des comprimés broyer, puis on complète avec l'eau distillée au trait de jauge, on la met sous une agitation pendant 10 mn dans le Bain ultrason.
- Ensuite on effectue une dilution de 1,5 ml dans une fiole de 50 ml et compléter avec l'eau distillée au trait de jauge.
- On met la solution diluée dans Vial HPLC à l'aide d'une seringue et un filtre de 0,45 µm.

#### **Préparation de la phase mobile :**

La phase mobile est préparée comme suit :

- Dissoudre 15ml de TRIETHYLAMINE dans un 1L d'eau distillé.
- Le pH est ajusté à 2,7 avec l'acide sulfurique.

**Calcul :** Le calcul du titre T en PA est donné par la formule suivante:

$$T (\text{mg/ Cps}) = \frac{S_{ech}}{S_{st}} \times \frac{PEt}{PEst} \times \frac{Dech}{Det} \times PM \times t$$

**Avec :**

**S<sub>ech</sub>** : Surface de pic de la vitamine dans la solution échantillon.

**S<sub>st</sub>** : Surface de pic de la vitamine dans la solution standard.

**PE<sub>ech</sub>** : Prise d'Essai de la solution échantillon.

**PE<sub>et</sub>** : Prise d'Essai de la solution étalon.

**D<sub>ech</sub>** : Dilution de la solution échantillon.

**D<sub>et</sub>** : Dilution de la solution étalon.

**PM** : Poids Moyens.

**t** : Titre standard utilisé.

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

Pour contrôler le dosage et la pureté du NEUROVIT présent dans les comprimés, nous avons procédé à comparer son temps de rétention à celui présent dans la solution témoin.

**Caractère organoleptique :** Couleur blanc à blanc crème.

**Titre :** 235 à 265 mg/Cp.

**Identification par HPLC :** Le temps de rétention du chromatogramme de l'échantillon correspond à celui de l'étalon (Standard).

#### **iii. Dissolution :**

Le test de dissolution se fait par un dissolutest (**Voir annexe III.11**) à palettes en travaillant dans les conditions suivantes :

- ✓ **Appareil de dissolution :** appareil à palette.
- ✓ **Matière du milieu de dissolution :** eau distillé
- ✓ **Volume du milieu :** 900 ml.
- ✓ **Vitesse de rotation :** 50 tours/minutes.
- ✓ **Temps de prélèvement :** 45minutes.

La mesurer de la dissolution avec un appareil à palette tournante est effectué en 3 étapes :

- ✚ La première étape, les comprimés testés doivent subir dans un premier temps un test de désagrégation en milieu aqueux. Ce dernier ce fait par : une introduction du volume indiqué du milieu de dissolution dans le récipient de l'appareil spécifié et l'équilibrer à une température de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Ensuite, placer les 6 unités à examiner dans l'appareil tout en on plaçant une unité du produit dans chaque vase. Puis, mettre la méthode en marche, en abaissant les paniers un à un de façon à les immerger dans le milieu de dissolution. Au bout de 45 mn d'agitation, la dissolution pour chaque comprimés et supérieur ou égale à 75%.
- ✚ La deuxième étape, c'est le prélèvement et la filtration : on prélevé 10ml et filtrer à travers des filtres de  $0,45 \mu\text{m}$ .
- ✚ La troisième étape et la dernière c'est l'analyse en utilisant l' HPLC.
  - ✓ **Préparation de la phase mobile :**
    - On a préparé 15ml de TRIETHYLAMINE dans un 1L d'eau distillé. Ajuster le pH à 2,7 avec l'acide sulfurique1N.
    - Après la préparation des solutions et l'introduit dans l'appareille on obtient les pics et les résultats.

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

---

**Calcul :** Le calcul du pourcentage X% dissout en PA est donné par la formule suivante :

$$X\% = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{PE_{et}}{PE_{ech}} \times \frac{P_{moy}}{D} \times 100$$

**Avec :**

**A<sub>ech</sub>** : Aire de la solution échantillon.

**A<sub>et</sub>** : Aire de la solution étalon.

**PE<sub>ech</sub>** : Prise d'Essai de la solution échantillon.

**PE<sub>et</sub>** : Prise d'Essai de la solution étalon.

**PE<sub>ech</sub>** : Prise d'Essai de la solution échantillon.

**PE<sub>et</sub>** : Prise d'Essai de la solution étalon.

**D** : Dosage théorique.

**P<sub>moy</sub>** : Poids moyen.

**Aspect :** Comprimés plat blancs à blanc crème, sécable.

**Dissolution au bout de 45 min :**  $\geq 75\%$ .

#### **III.4. Résultats et discussion:**

Afin d'obtenir une formulation optimale satisfaisante, il faut, tout d'abord, étudier et prospecter les problèmes rencontrés aux cours de la fabrication de NEUROVIT et proposer des solutions, pour gérer ces problèmes qui entravent la production de ce produit.

Des tests de contrôle de qualité ont été réalisés au cours de la production (mélange, granulation et compression).

On va jouer sur deux paramètres à savoir la masse de stéarate de magnésium et de la masse PVP K90, en raison de leurs rôles majeurs, dans la fabrication des comprimés de NEUROVIT.

##### **III.4.1. Le lot N°01 :**

Le lot numéro **01** a été fabriqué selon les instructions de fabrication et de conditionnements du dossier de lot, après l'étape de vérification de la propreté des locaux et l'état du matériel et la pesée des MP aux centrales des pesées. La formulation du lot N° :01 est présentée dans le tableau suivant :

**Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors  
de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

**Tableau III.8 : Formulation du lot N° :01.**

<b>L'opération effectuée</b>	<b>Composants</b>	<b>Proportion</b>
Mélange à sec	<b>B1</b>	100 Kg
	<b>B6</b>	100 Kg
Préparation de la solution de mouillage	<b>PVP K90</b>	<b>3,50 Kg</b>
	<b>Alcool Ethylique</b>	60 L
Lubrification	<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>1,50 Kg</b>
	<b>Talc</b>	2,00 Kg

**III.4.1.1. Contrôle des grains :**

**a. L'humidité résiduelle après granulation:**

Résultat obtenu sur le grain après 15min : **HR=2,34% (Voir annexe III. A).**

Le résultat obtenu est dans les normes (2,0-3,0%) donc le test est conforme.

**b. Contrôle de la fluidité du grain :**

Pour le lot 1, le test d'écoulement a donné le résultat suivant:

100 gr de grain se sont écoulés en l'espace de 7 secondes le temps d'écoulement (6,25 secondes)

Valeur est inférieur à 10 secondes, ce qui est conforme à l'exigence de la pharmacopée.

**c. Le test de tassement sur le mélange final:**

On remarque que V10 - V500 est égale à 13 ml (inférieur à 20 ml) et le mélange final satisfait donc à cet essai, ce qui est censé assurer une bonne compression.

**Tableau III.9: Aptitude au tassement de lot N°01.**

<b>Paramètres</b>	<b>Résultats</b>
V0	182ml
V10	176ml
V500	163ml
V1250	152ml
V10 – V500	13ml

**III.4.1.2. Contrôle au cours de la compression :**

**a. Contrôle de l'aspect:**

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

Après 1h de la compression, les comprimés obtenus par la comprimeuse ont les spécificités suivantes: Comprimés plat blancs à blanc crème, sécable, mais avec un défaut visuel de collage.

#### b. Contrôle de la masse et de la dureté (Voir annexe III. B):

Les résultats des deux tests : uniformité de masse et résistance à la rupture, sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau III.10) :

**Tableau III.10: Contrôle de la masse et de la dureté après 1h de compression.**

	Min	Max	Moyenne
PU (mg)	496,61	533,10	<b>518,22</b>
Dureté (KPa)	07,70	11,70	<b>09,40</b>

- ✓ La masse moyenne est égale à 518,22, elle est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne (496-546).
- ✓ La dureté est aussi acceptable, de l'ordre de 9,40 KPa elle rentre elle aussi dans les limites (6-12).

#### c. Test de friabilité :

L'essai de friabilité pour les comprimés de NEUROVIT s'effectue sur 12 comprimés, ils sont entraînés dans ce tambour pendant 4 minutes à une vitesse d'environ 45 tours/min, la friabilité est exprimée en termes de perte de masse.

$$F\% = \frac{P1 - P2}{P1} \times 100$$

**P1=6,3140g et P2=6,2992g.**

**Avec :**

**P1 : Masse avant test, P2 : Masse après test.**

**Résultat : F% = 0,23% < 1% (Conforme).**

#### d. Test de désagrégation :

Pour satisfaire à cet essai, les comprimés doivent se déliter en moins de 15 minutes.

$$\text{Tps.DEL} = \text{Tps01} - \text{Tps02}$$

**Avec :**

**Tps01=15min, Tps02=9min46s.**

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

Tps.DEL =5min54s <15min (Conforme).

#### III.4.1.3. Interprétation des résultats :

D'après les résultats obtenus, les comprimés de NEUROVIT sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne.

Sauf, au cours de l'étape de compression, l'aspect des comprimés est rendu non conforme par la présence d'un problème de collage des comprimés de NEUROVIT.

Donc la solution proposée, concernant la fabrication du lot N°01, sont les suivants :

- ✓ Lubrification des poinçons de la comprimeuse.
- ✓ Retraitement du mélange final, en ajoutant 0,15% de stéarate de magnésium.

Les résultats de Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et le délitement après retraitement du mélange final sont les suivants :

##### a. Aspect:

Après retraitement et ajout du stéarate de magnésium, 2h du début de la compression, les comprimés obtenus par la comprimeuse se présentent ainsi : Comprimés plat blancs à blanc crème, sécable et sans défaut visuel de collage.

##### b. Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement:

Les résultats des deux tests : uniformité de masse et résistance à la rupture, après retraitement, sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau III.11) :

**Tableau III.11: Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement.**

	Après ajout de 0,15% de stéarate de magnésium, après 2h.			Fin de la compression		
	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne
<b>PU (mg)</b>	494,12	518,33	<b>524,18</b>	499,31	522,97	<b>518,96</b>
<b>Dureté (KPa)</b>	07,21	09,70	<b>08,43</b>	06,86	10,09	<b>8,50</b>

- ✓ Les masses et les duretés entrent dans les limites acceptables, cependant une diminution de la dureté a été constaté, cela est dû au traitement par le stéarate.

##### c. Test de friabilité:

 Lot 1 de magnésium après 2 heures min de compression:

**P1= 6,3372 gr, P2= 6,3140gr.**

**F= 0,36%** (inférieur à 1%: comprimés conformes).

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

✚ Lot 1 fin de la compression:

**P1= 6,3514gr, P2=6,3140 gr.**

**F= 0,58 %** (inférieur à 1 % : comprimés conformes).

- ✓ On constate une augmentation de la friabilité ceci s'explique par le fait d'avoir rajouté du stéarate de magnésium.

**d. Test de désagrégation :**

✚ Lot 1 : Après ajout de stéarates de magnésium:

**Tps01=15min, Tps02=9min41s.**

**Tps.DEL =5min59s** (inférieur à 15 min: conforme).

✚ Lot 1 après ajout de stéarates de magnésium à la fin de compression:

**Tps01=15min, Tps02=9min43s.**

**Tps.DEL =5min57s** (inférieur à 15 min donc conforme).

- ✓ L'élévation du taux de désagrégation est due à la propriété hydrophobe du lubrifiant.

**e. Dosage de PA :**

Pour contrôler le dosage et de la pureté du NEUROVIT présent dans les comprimés, nous avons procédé à comparer son temps de rétention à celui présent dans la solution témoin (Voir annexe III. C).

**Calcule :** Le calcul du titre T en PA est donné par la formule suivante :

$$T (\text{mg/ Cps}) = \frac{\text{Sech}}{\text{Sst}} \times \frac{\text{PEt}}{\text{PEst}} \times \frac{\text{Dech}}{\text{Det}} \times \text{PM} \times t$$

**Critères d'acceptation :** T=235 à 265 mg/Cp.

✓ **Pour B1 :** 249,22mg/Cp,

✓ **Pour B6 :** 260,97mg/Cp.

- ✓ Le test de dosage est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

**f. Test de dissolution (Voir annexe III. D) :**

**Calcule :** Il s'agit de calculer le pourcentage X% dissout en PA qui est donné par la formule suivante :

$$X\% = \frac{\text{Aech}}{\text{Aet}} \times \frac{\text{PEt}}{\text{PEech}} \times \frac{\text{Pmoy}}{\text{D}} \times 100$$

**Critères d'acceptation :** Dissolution au bout de 45 min

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

Pour le Chlorhydrate de Thiamine :  $\geq 75\%$

Pour le Chlorhydrate de Pyridoxine :  $\geq 75\%$

**Pour B1 : 101,18%,**

**Pour B6 : 98,29%.**

✓ Le test de dissolution est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

#### III.4.1.4. Conclusion concernant le lot N°01 :

Suite au résultat obtenu, nous retenons que le problème émanant du processus de production de NEUROVIT était lié à l'étape de compression. Pour pallier au problème du collage, il a été procédé à un retraitement du mélange, en ajoutant une quantité de lubrifiant. Après retraitement, les contrôles effectués sur la dureté, montrent un fléchissement de cette dernière. Par contre on a relevé une augmentation de la friabilité ainsi qu'une augmentation du temps de désagrégation; cela peut être dû à la propriété hydrophobe du stéarate de magnésium.

#### III.4.2. Le lot N°02 :

Il a été question d'une nouvelle formulation, en actualisant la quantité de stéarates et d'augmenter la quantité de PVP K90 qui joue le rôle d'un liant, et celui a un double avantage : corriger la dureté et d'augmenter la cohésion des grains prévenant ainsi le phénomène de collage.

La formulation du lot N° :02 est présentée dans le tableau suivant :

**Tableau III.12 : Formulation du lot N°02.**

L'opération effectuée	Composants	Proportion
Mélange à sec	<b>B1</b>	100 Kg
	<b>B6</b>	100 Kg
Préparation de la solution de mouillage	<b>PVP K90</b>	<b>3,75 Kg</b>
	<b>Alcool Ethylique</b>	60 L
Lubrification	<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>1,75 Kg</b>
	<b>Talc</b>	2,00 Kg

#### III.4.2.1. Contrôle des grains :

##### a. L'humidité résiduelle après granulation:

Résultat obtenu sur le grain après 15min : **HR=2,38% (Voir annexe III. A).**

➤ Le résultat obtenu est dans les normes (2,0-3,0%) donc le test est conforme.

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

**b. Contrôle de la fluidité du grain :** Pour le lot 2 le test d'écoulement a donné le résultat suivant: 100 gr de grain se sont écoulés en l'espace de 7 secondes le temps d'écoulement (7 secondes) La valeur est inférieure à 10 secondes ce qui est conforme à l'exigence de la pharmacopée.

**c. Le test de tassement sur le mélange final:**

On remarque que V10 - V500 est égale à 10 ml (inférieur à 20 ml) et le mélange final satisfait donc à cet essai, ce qui est censé assurer une bonne compression. Cependant l'aptitude au tassement est moins bonne que pour le lot 1 ceci peut être expliqué par une augmentation de la quantité de PVP K90.

**Tableau III.13: Aptitude au tassement de lot N°02.**

<b>Paramètres</b>	<b>Résultats</b>
V0	189ml
V10	183ml
V500	173ml
V1250	152ml
V10 – V500	10ml

**III.4.2.2. Contrôle au cours de compression :**

**a. Contrôle de l'aspect:**

Les comprimés de la formulation du lot N°02 obtenus par la comprimeuse ont les spécificités suivantes: Comprimés plat blancs à blanc crème, sécable, mais avec un défaut visuel de collage. Bien que dans cette formule la quantité de PVP K90 a été augmentée, le problème de collage est réapparu.

**b. Contrôle de la masse et de la dureté (Voir annexe III. B):**

Les résultats des deux tests : uniformité de masse et résistance à la rupture, sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau III.14) :

**Tableau III.14: Contrôle de la masse et de la dureté pour le lot N° :02.**

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Moyenne</b>
<b>PU (mg)</b>	496,42	544,10	<b>522,22</b>
<b>Dureté (KPa)</b>	07,86	11,69	<b>09,32</b>

### **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

- ✓ La masse moyenne est égale à 522,22, elle est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne (496-546).
- ✓ La dureté est bonne aussi, de l'ordre de 9,32 KPa elle rentre elle aussi dans les limites (6-12).

#### **c. Test de friabilité :**

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse

##### **Avec :**

**P1=6,3514g, P2=6,3372g.**

**F% = 0,22% < 01% (Conforme).**

#### **d. Test de désintégration :**

Pour satisfaire à cet essai, les comprimés doivent se déliter en moins de 15 minutes.

##### **Avec :**

**Tps01=15min, Tps02=8min45s.**

**Tps.DEL =6min55s <15min.**

- Conforme mais plus élevé que celui du premier lot N° :01 et ceci est dû aux propriétés des agents liants et lubrifiants.

#### **III.4.2.3. Interpretation des résultats concernant la fabrication du lot N°02 :**

L'aspect des comprimés est rendu non conforme par la présence d'un problème de collage des comprimés de NEUROVIT. Comme mesure corrective, les poinçons de la comprimeuse seront lubrifiés et le mélange final retraité par ajout de 0,30% de stéarate de magnésium.

- ✓ Les résultats de Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et la désagrégation après retraitement du mélange final sont les suivants :

##### **a. Aspect:**

Les comprimés obtenus par la comprimeuse se présentent ainsi : Comprimés plat blancs à blanc crème, sécable, sans défaut visuel de collage.

##### **b. Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement:**

Les résultats des deux tests : uniformité de masse et résistance à la rupture, après retraitement, sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau III.15) :

**Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

**Tableau III.15: Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement du lot N° :02.**

	Après ajout de 0.30% de stéarate de magnésium, après 4h.			Fin de la compression		
	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne
<b>PU (mg)</b>	497,60	522,97	<b>520,96</b>	494,12	526,87	<b>522,97</b>
<b>Dureté (KPa)</b>	06,99	10,70	<b>09,43</b>	07,32	11,22	<b>8,96</b>

✓ Les masses et les duretés entrent dans les limites acceptables.

**c. Test de friabilité:**

✚ Lot N° 02 : Après l'ajout de stéarate magnésium (4 heures de compression):

**F= 0,42%** (<1%: comprimés conformes).

✚ Lot N° 02 : Fin de la compression:

**F= 0,52 %** (< 1 % : comprimés conformes).

✓ On constate une augmentation de la friabilité ceci s'explique par le fait d'avoir rajouté du stéarate de magnésium.

**d. Test de désagrégation :**

✚ Lot N°:2 après l'ajout de stéarates de magnésium (Après 4 h de compression):

**Tps.DEL =7mn48s** (< à 15 min: comprimés conformes).

✚ Lot N° :2 après ajout de stéarates de magnésium à la fin de compression:

**Tps.DEL =7mn19s** (< à 15 min donc comprimés conformes).

✓ L'augmentation du taux de désagrégation est due à la propriété hydrophobe du lubrifiant.

**e. Dosage de PA :**

Pour contrôler le dosage et la pureté du NEUROVIT présent dans les comprimés, nous avons procédé à comparer son temps de rétention à celui présent dans la solution témoin (Voir annexe III. C).

**Calcule :** Le calcul du titre T en PA est donné par la formule suivante :

$$T \text{ (mg/ Cps )} = \frac{\text{Sech}}{\text{Sst}} \times \frac{\text{PEt}}{\text{PEst}} \times \frac{\text{Dech}}{\text{Det}} \times \text{PM} \times t$$

**Critères d'acceptation :** T=235 à 265 mg/Cp.

✓ **Pour B1 :** 245,51mg/Cp,

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

✓ **Pour B6** : 252,79mg/Cp.

✓ Le test de dosage est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

**f. Test de dissolution (Voir annexe III. D) :**

**Calcule** : Le calcul du pourcentage X% dissout en PA est donné par la formule suivante :

$$X\% = \frac{Aech}{Aet} \times \frac{PEt}{PEech} \times \frac{Pmoy}{D} \times 100$$

**Critères d'acceptation : Dissolution au bout de 45 min**

Pour le Chlorhydrate de Thiamine :  $\geq 75\%$

Pour le Chlorhydrate de Pyridoxine :  $\geq 75\%$

✓ **Pour B1** : 92,68%,

✓ **Pour B6** : 108,02%.

✓ Le test de dissolution est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

#### III.4.2.4. Conclusions concernant le lot N°02 :

Au cours de la fabrication du lot N° : 2, la nouvelle formulation n'as pas été vraiment satisfaisante d'où le phénomène de collage est réapparu.

#### III.4.3. Le lot N°03 :

Il a été décidé en vue d'optimiser notre formule d'augmenter la quantité de stéarate de magnésium et la proportion de liant.

La formulation du lot N°03 est présentée dans le tableau III.16 :

**Tableau III.16 : Formulation du lot N°03.**

L'opération effectuée	Composants	Proportion
Mélange à sec	<b>B1</b>	<b>100 Kg</b>
	<b>B6</b>	<b>100 Kg</b>
Préparation de la solution de mouillage	<b>PVP K90</b>	<b>4,00 Kg</b>
	<b>Alcool Ethylique</b>	<b>60 L</b>
Lubrification	<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>2,00 Kg</b>
	<b>Talc</b>	<b>2,00g</b>

## **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

### **1. L'humidité résiduelle après granulation:**

Résultat obtenu sur le grain après 15min : **HR=2,25% (Voir annexe III. A).**

- Le résultat obtenu est dans les normes (2,0-3,0%) donc le test est conforme.
- On constate d'après le résultat obtenu que l'opération de séchage (à T=40°C et pendant un temps égale à 6h) lors de la granulation se soit déroulée dans de bonnes conditions.

### **III.4.3.1. Contrôle au cours de fabrication :**

#### **1. Contrôle de l'aspect:**

Les comprimés de la formulation du lot N°03 obtenus par la comprimeuse ont les spécificités suivantes: Comprimés plat blancs à blanc crème, sécable, sans un défaut visuel de collage.

#### **2. Contrôle de la masse et de la dureté (Voir annexe III. B):**

Les résultats des deux tests : uniformité de masse et résistance à la rupture, sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau III.17) :

**Tableau III.17: Contrôle de la masse et de la dureté du lot N°03.**

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Moyenne</b>
<b>PU (mg)</b>	496,33	544,33	<b>518,96</b>
<b>Dureté (KPa)</b>	07,96	11,45	<b>09,52</b>

- ✓ La masse moyenne est égale à 518,69, elle est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne (496-546).
- ✓ La dureté est bonne aussi, de l'ordre de 9,52 KPa elle rentre elle aussi dans les limites (6-12).

#### **3. Test de friabilité :**

Au début:

**F% = 0, 13% < 1% (Conforme).**

Au milieu de la compression:

**F% = 0, 17% < 1% (Conforme).**

A la fin de la compression:

**F% = 0, 13% < 1% (Conforme).**

- La friabilité a diminuée par rapport à celles des deux lots précédents, cela est à cause de l'augmentation de la proportion du liant.

#### **4. Test de désintégration :**

### Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)

Au début:

**Tps.DEL =7mn19s <15min.**

Au milieu de la compression:

**Tps.DEL =8mn11s <15min.**

A la fin de la compression:

**Tps.DEL =7mn19s <15min.**

- Le temps de désagrégation est supérieur aux deux lots précédents, c'est peut-être dû aux propriétés des agents liants et lubrifiants.

#### 5. Dosage de PA :

Pour contrôler le dosage et la pureté du NEUROVIT présent dans les comprimés, nous avons procédé à comparer son temps de rétention à celui présent dans la solution témoin (**Voir annexe III. C**).

**Calcule :** Le calcul du titre T en PA est donné par la formule suivante :

$$T \text{ (mg/ Cps )} = \frac{\text{Sech}}{\text{Sst}} \times \frac{\text{PEt}}{\text{PEst}} \times \frac{\text{Dech}}{\text{Det}} \times \text{PM} \times t$$

**Critères d'acceptation :** T=235 à 265 mg/Cp.

- ✓ **Pour B1 :** 245,49mg/Cp,
- ✓ **Pour B6 :** 253,06mg/Cp.
- ✓ Le test de dosage est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

#### 6. Test de dissolution (Voir annexe III. D) :

**Calcule :** Le calcul du pourcentage X% dissout en PA est donné par la formule suivante :

$$X\% = \frac{\text{Aech}}{\text{Aet}} \times \frac{\text{PEt}}{\text{PEech}} \times \frac{\text{Pmoy}}{\text{D}} \times 100$$

**Critères d'acceptation :** Dissolution au bout de 45 min

Pour le Chlorhydrate de Thiamine :  $\geq 75\%$

Pour le Chlorhydrate de Pyridoxine :  $\geq 75\%$

- ✓ **Pour B1 :** 95,07%,
- ✓ **Pour B6 :** 92,17%.
- Le test de dissolution est conforme aux exigences de la Ph. Eu.

## **Chapitre III : Les problèmes rencontrés et les solutions apportés lors de la fabrication d'un médicament générique (NEUROVIT® 250-250mg)**

---

### **III.4.3.2. Conclusion concernant le lot N°03 :**

La formulation N°03, c'est la formulation optimale semble satisfaire les opérations de mélange, de granulation, et de compression. Le rapport optimale entre les stéarates de magnésium et le PVP K90 est de égale à 2,00 .Par ailleurs, une variation de la dureté ainsi qu'un prolongement du temps de désagrégation, peut avoir des effets néfastes sur la biodisponibilité des deux vitamines B1 et B6.

Pour les lots 1, 2 et 3, nous aurions voulu compléter nos investigation par des tests de stabilité, mais ayant été affilié au département de production nous n'avons pas pu le faire, car les tests de stabilité relève du département de contrôle qualité.

**CONCLUSION**  
**GENERALE**

Au cours de mon stage de fin d'étude de Master en génie des procédés pharmaceutiques à la société SAIDAL (ANNABA), j'ai été intégré dans une équipe de travail dont la tâche est la production et le contrôle de qualité des médicaments pour vérifier les critères de conformité du produit commercialisé.

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produit finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits [1].

Concernant NEUROVIT<sup>®</sup>250-250mg, toutes les opérations se sont déroulées sans aucun problème et seul un problème relatif à l'humidité résiduelle (Trop élevée) en cours de granulation, peut engendrer ce genre de phénomène.

En processus de fabrication, un problème en cours de la compression, nous a permis de détecter le collage des comprimés au niveau des poinçons c'est-à-dire : lubrification inadaptée.

Le retraitement par le stéarate de magnésium (Augmenter la teneur de lubrifiant) a permis, dans une certaine mesure, de pallier ce problème. Mais le problème de la dureté, qui a surgi, nous a amené à reconsidérer la nature et la proportion du liant (le PVP K90).

L'augmentation de la proportion du PVP K90, a fait retarder l'apparition du problème jusqu'à son éradication. Cependant il est nécessaire de surveiller aussi bien la dureté (Trop faible) que le temps de désagrégation (ce dernier à tendance à s'élever) et ce constat n'est certainement pas en faveur d'une bonne biodisponibilité.

Au niveau de la production, il serait bon pour l'usine qu'elle se dote d'une nouvelle comprimeuse. Exemple : une comprimeuse avec 72 stations qui permettra une augmentation du débit de production mais offrira aussi l'avantage d'un système de lubrification par injection.

Aussi, je pense qu'il serait approprié que l'entreprise SAIDAL se procure de nouveaux poinçons, grâce à cette particularité, le phénomène de collage peut être contourné.

Sur le plan de formulation, l'unité de SAIDAL travaille actuellement avec une équipe de production et de recherche, et va se procurer très bientôt une formule très élaborée concernant NEUROVIT®250-250mg.

En fin, je peux dire que des problèmes de fabrication de NEUROVIT®250-250mg a surgis et nous avons essayé de les solutionner. Cependant, lors de mon stage, il m'a paru clairement que malgré les problèmes, l'industrie SAIDAL ne cesse de déployer des efforts appréciables pour assurer d'une pérennité qu'il est autorisé à être mis sur le marché. Son passé a été simple, Sa concrète ascension contribue grandement à l'essor de l'industrie pharmaceutique algérienne.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

# *Références bibliographiques*

[1]. MOHAMMED Ilyes KAHOUADJI, soutenu le 01/07/2013, Problèmes rencontrés et solutions apportées lors de la fabrication des comprimés pelliculés D'IBUPROFENE400 mg, mémoire de master, Production Pharmaceutique, Université de Abou Beker Belkaid de Tlemcen.

[2]. Ali OUNISSI, soutenu à Tlemcen, le : 07 octobre 2014 « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL », mémoire de master en Pharmacie Industrielle, Université abou bekr belkaid de Tlemcen.

[3]. Gennaro.A, 1990: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>ème</sup> Edition ,Easton, Pennsylvania, Mack Publishing Company.

[4]. Baronas.Ph, 2006, Guide de l'Ultra propreté, 400 activités analysées, référence détaillées, 1000 entreprises contacts clés (France- Belgique –Suisse), 5<sup>ème</sup> Edition, France, pp : 16.

[5]. Le Hir, 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7<sup>ème</sup> Edition, Masson, Paris, pp : 120-269.

[6]. 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).

[7]. R.Denine, 2008, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger.

[8]. HEDDOUCHE Asma, NEBCHI Imene, soutenu le : 2016, « Mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'un comprimé : MEBEVERINE-SAIDAL® comprimé enrobé à 100 mg », mémoire du Master en : Génie des procédés organiques et macromoléculaires, Université M'HAMED BOUGARA –BOUMERDES.

[9]. BENMAADI. Amira, soutenu le : 12 Juin 2016, « Contrôle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimés », mémoire de MASTER, Option : Biotechnologie Microbienne, université A. MIRA – Bejaia.

- [10]. Gaignault (G.-A.). 1982, Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris, pp : 75.
- [11]. Grassier J et HAZIZ C-M, 2000. Biologie, nutrition, alimentation. Science médico-sociale. Edition Masson, Paris p.370.
- [12]. Talbert et al, 2001 : Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France,pp : 25-44.
- [13]. Moulin M, 1998, Abrégé en pharmacologie. Edition Masson, Paris, p.390.
- [14]. Le Hir A, 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments 8ème Edition Masson, Paris. P.253-260
- [15]. Alais C, Linden G, 1997, Abrégé de biochimie alimentaire, Edition Masson, Paris. P.248.
- [16]. Tiphaine SEGEON, soutenue publiquement : Le 7 novembre 2005, « Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple des comprimés et des gélules », thèse de Doctorat, université HENRI POINCARÉ - NANCY 1.
- [17]. MUGUET, Charlotte. 2001, L'environnement du conditionnement des spécialités pharmaceutiques, Th. : Pharmacie: Paris, 122p.
- [18]. ANGOUD Hayet, MERSELLAB Sabrina, soutenue : 2015, « Contrôle Physico-chimique, Microbiologique et Toxicologique d'une solution injectable Clofenal 75mg/3ml, mémoire de master, Analyses biologiques et biochimiques, université de Djilali BOUNAMA.
- [19]. O. Andriollo \*, L. Machuron<sup>1</sup>, J.Y. Videau<sup>1</sup>, C. AbeIli<sup>2</sup>, S. Piot<sup>2</sup> et D. Muller, 1997, « Approvisionnements pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multi source ». S.T.P. PHARMA PRATIQUES.
- [20]. L'Équipe d'Économie Solidaire le 1 juin 2011.
- [21]. Abecassis,P. et Coutinet, N,2007,«Le développement des médicaments d'automédication : enjeux pour les firmes, les institutions de régulation et les consommateurs ».
- [22]. La Rédaction Médisitele Mardi 17 Février 2015.

[23]. LE HIR A., CHAUMEIL J-C., BROSSARD D, 2009, 387 p. Abrégés de la Pharmacie, Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, ISBN 978-2-2946-1204-6.

[24]. LE LAN A. Mélange de solides, 1983, [en ligne]. In : Techniques de l'ingénieur. A5940. Paris : Editions T.I, 22 p. Disponible sur : <http://www.techniquesingenieur.fr/basesdoc.univlorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-lareaction-chimique-tiajb/archive-1/melange-de-solides-a5940/> (Consulté le 28 mars 2019).

[25]. BERTHIAUX H., Mélange et homogénéisation des solides divisés, 2002. In : Techniques de l'ingénieur [en ligne]. J3397. Paris : Editions T.I. 22 p. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/biomedicalpharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/melange-et-homogeneisation-dessolides-divises-j3397/> (Consulté le 28 mars 2019)

[26]. DUCHENE D. Pastillage, 1988. In : *Techniques de l'ingénieur* [en ligne]. A5760. Paris : Editions T.I, 10 p. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univlorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-lareaction-chimique-tiajb/archive-2/pastillage-a5760/> (Consulté le 04 Avril 2019).

[27]. Dr : KEBIECHE, cours « LES COMPRIMES », master Génie Pharmaceutique, Université BADJI MOKHTAR –ANNABA.

[28]. Pharmacopée Européenne, 2017, 9<sup>ème</sup> Edition.

# **ANNEXES**

# Annexes des définitions

**Annexe II.I : Bonnes Pratiques de Fabrication** (BPF ; en anglais GMP, Good Manufacturing Practices) est une exigence réglementaire en France (CSP, Articles L5121-5, L51124-1, L5138-1 et L5538-3).

**Annexe II.II : La Pharmacopée européenne** est élaborée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé (DEQM) qui est une institution du Conseil de l'Europe.

La pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité.

**Annexe III.I: Chromatographie** est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinités des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leur désorption successive sur la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chaque phase.

**Annexe III.II : HPLC (High Performance Liquide Chromatographie)** est une technique chromatographique dont la phase mobile est liquide, utilisée en chimie analytique pour séparer, identifier et doser les constituants d'un mélange ou pour des contrôles de routine tels que la vérification de formulation médicamenteuse par comparaison avec un chromatogramme témoin.

# Annexes des figures



**Annexe III.1: Mélangeurs-Granulateurs COLLETTE.**



**Annexe III.2 : Etuves à plateaux « OLSA ».**



**Annexe III.3 : Calibreur-Oscillant FREEWITT.**



**Annexe III.4 : Comprimeuse.**



**Annexe III.5 : Dessicateur.**



**Annexe III.6 : Balance.**



**Annexe III.7 : Friabilimètre.**



**Annexe III.8 : Duromètre.**



**Annexe III.9 : Appareil de Délitement.**



**Annexe III.10 : Appareil HPLC.**



**Annexe III.11 : Dissolutest.**

## Annexes des résultats

### Annexe III. A : L'humidité résiduelle

Lot N°01: Poids initial: 10,003g

Poids final: 9,769g

Temps (min)	L'humidité résiduelle
<b>001 :1.0+</b>	0,35%
<b>002 :2.0+</b>	1,30%
<b>003 :3.0+</b>	1,98%
<b>004 :4.0+</b>	2,23%
<b>005 :5.0+</b>	2,32%
<b>006 :6.0+</b>	2,35%
<b>007 :7.0+</b>	2,34%
<b>008 :8.0+</b>	2,35%
<b>009 :9.0+</b>	2,34%
<b>010 :10.0+</b>	2,34%
<b>011 :11.0+</b>	2,34%
<b>012 :12.0+</b>	2,34%
<b>013 :13.0+</b>	2,34%
<b>014 :14.0+</b>	2,34%
<b>015 :15.0+</b>	2,34%
<b>Taux d'humidité</b>	<b>2,34%</b>

Lot N°02: Poids initial: 10,005g

Poids final: 9,892g

Temps (min)	L'humidité résiduelle
<b>001 :1.0+</b>	0,42%
<b>002 :2.0+</b>	0,98%
<b>003 :3.0+</b>	1,12%
<b>004 :4.0+</b>	1,99%
<b>005 :5.0+</b>	2,25%

<b>006 :6.0+</b>	2,32%
<b>007 :7.0+</b>	2,34%
<b>008 :8.0+</b>	2,34%
<b>009 :9.0+</b>	2,38%
<b>010 :10.0+</b>	2,38%
<b>011 :11.0+</b>	2,38%
<b>012 :12.0+</b>	2,38%
<b>013 :13.0+</b>	2,38%
<b>014 :14.0+</b>	2,38%
<b>015 :15.0+</b>	2,38%
<b>Taux d'humidité</b>	<b>2,38%</b>

Lot N°03: Poids initial: 10,001g

Poids final: 9,922g

<b>Temps (min)</b>	<b>L'humidité résiduelle</b>
<b>001 :1.0+</b>	0,32%
<b>002 :2.0+</b>	1,27%
<b>003 :3.0+</b>	1,35%
<b>004 :4.0+</b>	1,99%
<b>005 :5.0+</b>	2,23%
<b>006 :6.0+</b>	2,23%
<b>007 :7.0+</b>	2,25%
<b>008 :8.0+</b>	2,25%
<b>009 :9.0+</b>	2,26%
<b>010 :10.0+</b>	2,25%
<b>011 :11.0+</b>	2,25%
<b>012 :12.0+</b>	2,25%
<b>013 :13.0+</b>	2,25%
<b>014 :14.0+</b>	2,25%
<b>015 :15.0+</b>	2,25%
<b>Taux d'humidité</b>	<b>2,25%</b>

### Annexe III. B : Contrôle de la masse et de la dureté

PU (mg)			
Cp N°	N° lot : 01	N° lot : 02	N° lot : 03
01	528,82	519,32	521,80
02	525,19	520,85	518,20
03	496,61	533,15	528,21
04	519,82	494,12	517,85
05	532,00	528,85	526,87
06	518,22	499,75	532,22
07	519,57	518,33	544,33
08	497,60	539,08	502,45
09	520,20	525,61	512,61
10	532,61	528,57	498,56
11	501,97	534,50	527,45
12	499,32	544,10	496,33
13	524,70	535,35	538,52
14	518,00	526,19	499,32
15	525,50	528,02	510,32
16	533,10	519,52	520,82
17	519,12	520,00	520,00
18	512,50	525,97	522,97
19	519,52	522,22	519,25
20	520,00	520,22	521,12
PM du 20Cps	518,22	524,18	518,96

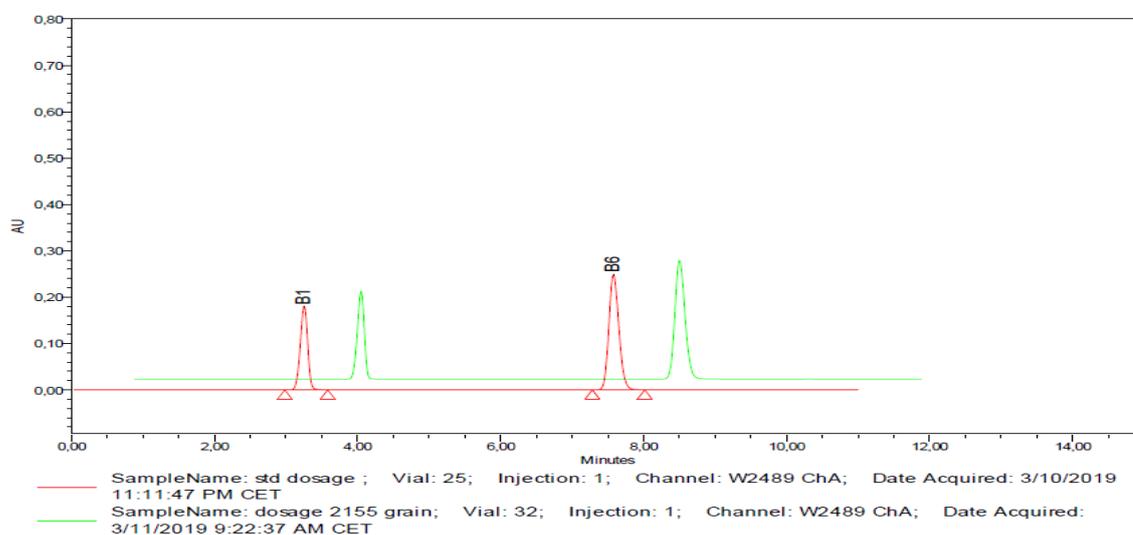
Cp N°	RESULTATS					
	N° lot : 01		N° lot : 02		N° lot : 03	
	Dureté(Kp)	Epaisseur(m)	Dureté(Kp)	Epaisseur(m)	Dureté(Kp)	Epaisseur(m)
01	07,93	03,81	09,25	03,85	09,93	03,86
02	09,38	03,86	10,32	03,92	08,85	03,87
03	07,70	03,86	08,77	03,97	09,15	03,91
04	11,69	03,87	07,44	03,99	07,98	04,15
05	10,19	03,85	07,76	04,10	07,96	04,35
06	07,86	04,02	11,32	04,01	10,22	03,82
07	08,32	03,99	11,84	03,86	10,15	03,89
08	09,32	04,12	07,17	04,39	11,45	04,06
09	09,94	04,25	09,62	04,33	09,45	04,30
10	11,70	03,88	09,70	04,25	10,10	04,00

N°LOT	D <sub>min</sub> (Kp)	D <sub>max</sub> (Kp)	D <sub>moy</sub> (Kp)
01	07,70	11,70	09,40
02	07,17	11,84	09,32
03	07,96	11,45	09,52

### Annexe III. C : Dosage de PA

DOSAGE grain lot 01									
Neurovit	PA	S ech	Sst	Pe st	Pe ech	PM	T	Résultat	Moyenne
Essais 01	B 1	1287968	1295526,000	250,3	520,6	521,29	99,78	249,16958	249,22
	B 6	2531778	2431996,000	250,3	520,6	521,29	99,28	260,914878	
Essais 02	B 1	1287968	1295526,000	250,4	520,6	521,29	99,78	249,269128	260,97
	B 6	2531778	2431996,000	250,4	520,6	521,29	99,28	261,019119	

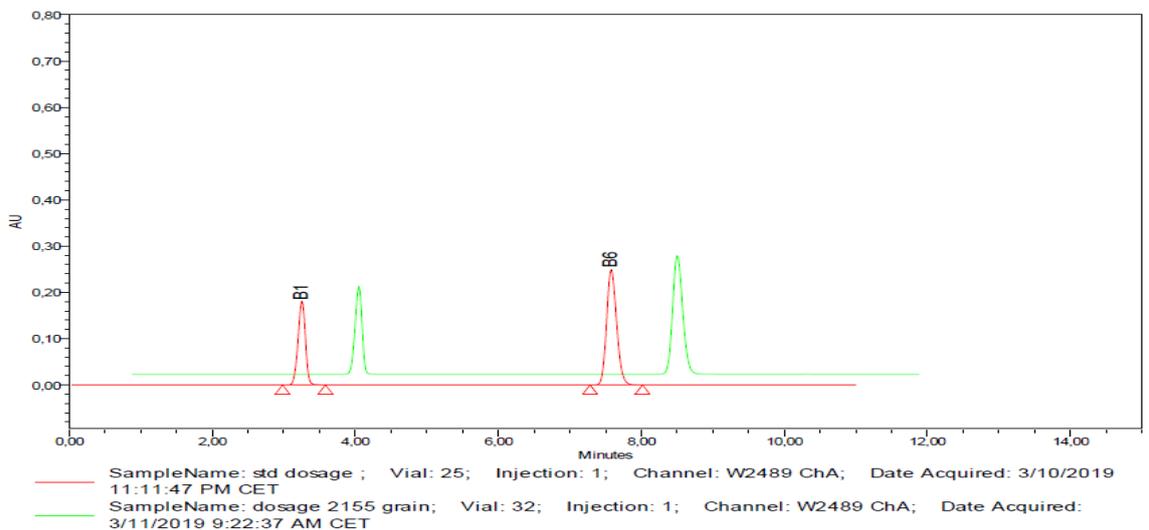
Standard	Air	B 1	B 6
	STD 1	1295526	2431996
	STD 2	1295526	2431996
	moyenne	1295526,000	2431996,000



**Graph 01 : Chromatogramme du témoin et de la solution du lot 01 lors du dosage de NEUROVIT par HPLC.**

DOSAGE GRAIN lot 02									
Neurovit	PA	S ech	Sst	Pe st	Pe ech	PM	T	Résultat	Moyenne
Essais 01	B 1	1272532	1295526	250	520,1	520	99,78	245,515592	245,515592
	B 6	2459678	2431996	250	520,1	520	99,28	252,79699	
Essais 02	B 1	1272532	1295526	250	520,1	520	99,78	245,515592	252,79699
	B 6	2459678	2431996	250	520,1	520	99,28	252,79699	

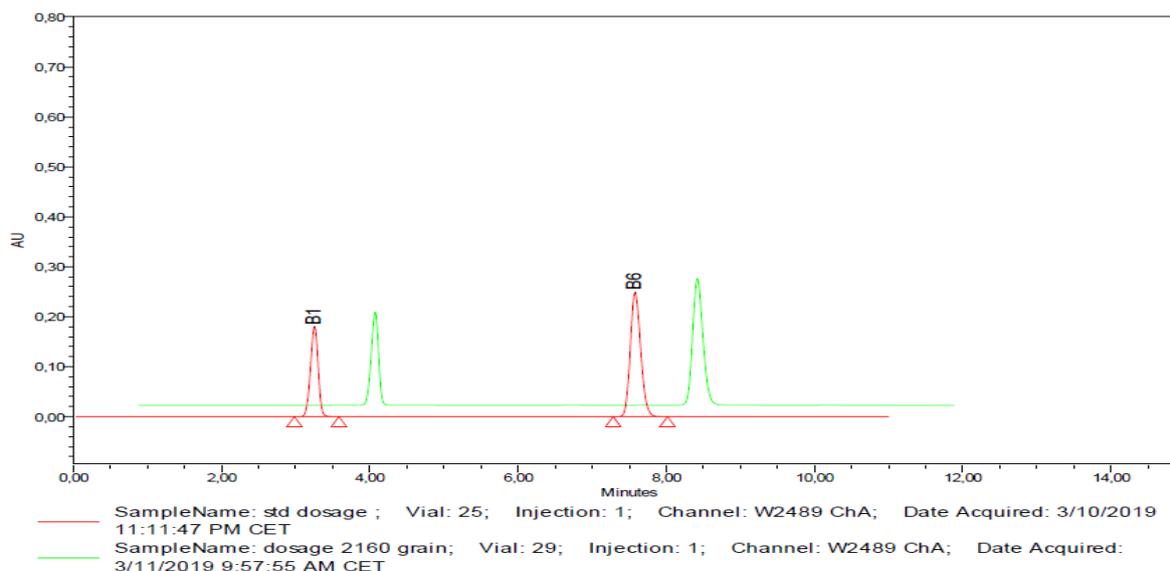
Standard	Air	B 1	B 6
	STD 1	1295526	2431996
	STD 2	1295526	2431996
	STD 3	1295526	2431996
moyenne	1295526	2431996	



**Graphe 02 : Chromatogramme du témoin et de la solution du lot 02 lors du dosage de NEUROVIT par HPLC.**

DOSAGE CPS lot 03									
Neurovit	PA	S ech	Sst	Pe st	Pe ech	PM	T	Résultat	Moyenne
Essais 01	B 1	1272431	1295526	250	520,1	520	99,78	245,496105	245,496105
	B 6	2462314	2431996	250	520,1	520	99,28	253,067909	
Essais 02	B 1	1272431	1295526	250	520,1	520	99,78	245,496105	253,067909
	B 6	2462314	2431996	250	520,1	520	99,28	253,067909	

Standard	Air	B 1	B 6
	STD 1	1295526	2431996
	STD 2	1295526	2431996
	STD 3	1295526	2431996
	moyenne	1295526	2431996

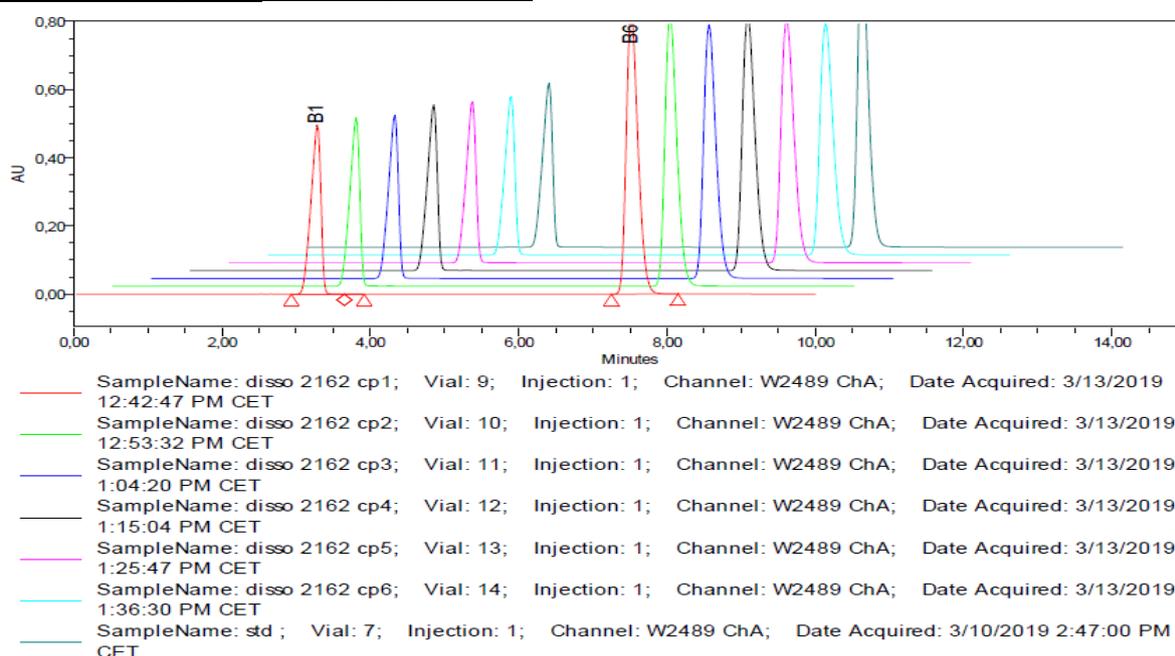


**Graphe 03 : Chromatogramme du témoin et de la solution du lot 03 lors du dosage de NEUROVIT par HPLC.**

### Annexe III. D : Test de dissolution

Dissolution NEUROVIT lot : 01									
Comprimés	PA	A ech	A et	Pet	Pech	Pmoyen	D	Résultats	
CP1	B 1	4621873	4476860	250	525,3	523,28	250	102,842169	
	B 6	9090121	8989727	250	525,3	523,28	250	100,727927	
CP2	B 1	4617550	4476860	250	521,7	523,28	250	103,454978	
	B 6	8950747	8989727	250	521,7	523,28	250	99,8679368	
CP3	B 1	4448130	4476860	250	512,1	523,28	250	101,527413	
	B 6	8591342	8989727	250	512,1	523,28	250	97,6548606	
CP4	B 1	4551617	4476860	250	515,1	523,28	250	103,284413	
	B 6	8969721	8989727	250	515,1	523,28	250	101,361964	
CP5	B 1	4418521	4476860	250	527,3	523,28	250	97,9444371	
	B 6	8700657	8989727	250	527,3	523,28	250	96,046581	
CP6	B 1	4392989	4476860	250	523,8	523,28	250	98,0291517	
	B 6	8468446	8989727	250	523,8	523,28	250	94,1078521	
								<b>Moyenne</b>	<b>101,180427</b>
									<b>98,2945203</b>

Standard	DO témoin	B 1	B 6
	STD 1	4476860	8989727
	STD 2	4476860	8989727
	moyenne	4476860	8989727



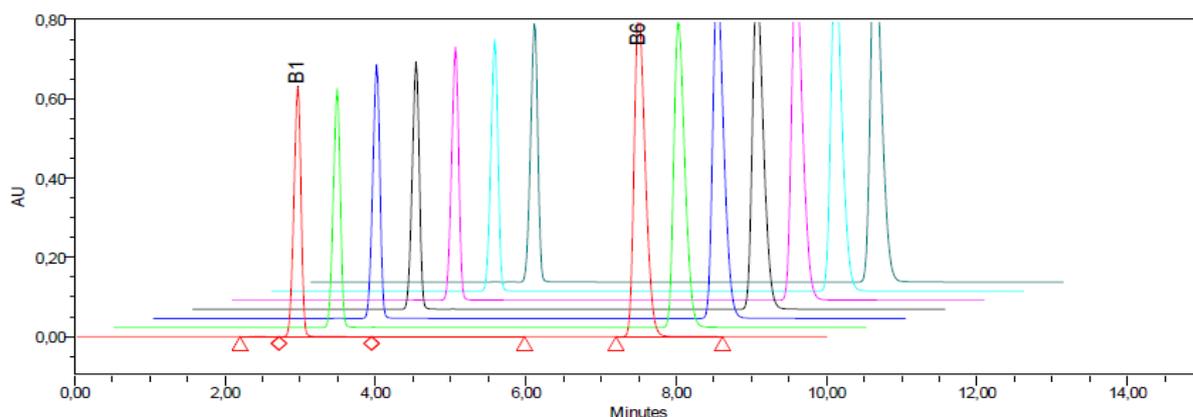
**Graph 04: Chromatogramme du témoin et de la solution du lot 01 de dissolution des 6 Comprimés de NEUROVIT.**

### Dissolution NEUROVIT lot : 02

Comprimés	PA	A ech	A et	Pet	Pech	Pmoyen	D	Résultats
CP1	B 1	3594814	4021082	250	522,4	522,53	250	89,4214188
	B 6	7821627	7506393	250	522,4	522,53	250	104,225471
CP2	B 1	3578214	4021082	250	518,1	522,53	250	89,7472228
	B 6	7705734	7506393	250	518,1	522,53	250	103,53337
CP3	B 1	3783455	4021082	250	516,3	522,53	250	95,2258259
	B 6	8156869	7506393	250	516,3	522,53	250	109,976854
CP4	B 1	3934138	4021082	250	526,4	522,53	250	97,1185097
	B 6	8729195	7506393	250	526,4	522,53	250	115,435196
CP5	B 1	3641688	4021082	250	524,9	522,53	250	90,1559642
	B 6	7984883	7506393	250	524,9	522,53	250	105,894137
CP6	B 1	3830046	4021082	250	527,1	522,53	250	94,4233216
	B 6	8259932	7506393	250	527,1	522,53	250	109,084586

<b>Moyenne</b>	<b>92,6820438</b>
	<b>108,024936</b>

Standard	DO témoin	B 1	B 6
	STD 1	4021082	7487888
	STD 2	4021082	7524898
	moyenne	4021082	7506393

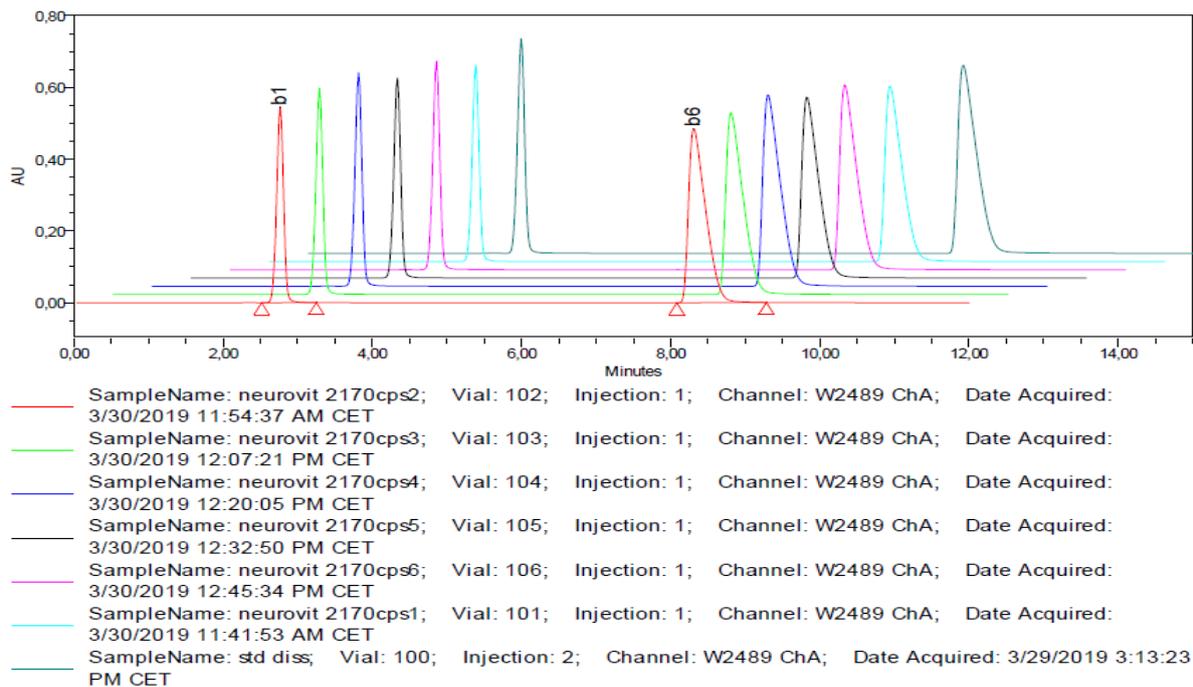


- SampleName: lot2165cp01; Vial: 5; Injection: 1; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 1:16:01 PM CET
- SampleName: lot2165cp02; Vial: 6; Injection: 1; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 1:26:43 PM CET
- SampleName: lot2165cp03; Vial: 7; Injection: 1; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 1:37:27 PM CET
- SampleName: lot2165cp04; Vial: 8; Injection: 1; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 1:48:11 PM CET
- SampleName: lot2165cp05; Vial: 9; Injection: 1; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 1:59:08 PM CET
- SampleName: lot2165cp06; Vial: 10; Injection: 1; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 2:09:50 PM CET
- SampleName: STD diss; Vial: 4; Injection: 3; Channel: W2489 ChA; Date Acquired: 3/21/2019 1:05:18 PM CET

**Grappe 05: Chromatogramme du témoin et de la solution du lot 02 de dissolution des 6 Comprimés de NEUROVIT.**

Dissolution NEUROVIT lot : 03								
Comprimés	PA	A ech	A et	Pet	Pech	Pmoyen	D	Résultats
CP1	B 1	4193741	4393068	250	519,9	524,23	250	96,257756
	B 6	8425767	9132716	250	519,9	524,23	250	93,027542
CP2	B 1	3973437	4393068	250	517,5	524,23	250	91,6241423
	B 6	7894877	9132716	250	517,5	524,23	250	87,5703191
CP3	B 1	4270895	4393068	250	526,3	524,23	250	96,8365859
	B 6	8654516	9132716	250	526,3	524,23	250	94,3911621
CP4	B 1	4144736	4393068	250	525,5	524,23	250	94,119172
	B 6	8366270	9132716	250	525,5	524,23	250	91,3862957
CP5	B 1	4254972	4393068	250	533,6	524,23	250	95,1557048
	B 6	8631927	9132716	250	533,6	524,23	250	92,8568305
CP6	B 1	4222937	4393068	250	522,6	524,23	250	96,427108
	B 6	8541242	9132716	250	522,6	524,23	250	93,8152715
								<b>95,0700782</b>
								<b>92,1745701</b>

Standard	DO témoin	B 1	B 6
	STD 1	4393068	9132716
	STD 2	4393068	9132716
	moyenne	4393068	9132716



**Grappe 06: Chromatogramme du témoin et de la solution du lot 03 de dissolution des 6 Comprimés de NEUROVIT.**