REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés et Environnement

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Génie des Procédés Pharmaceutiques

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Thème

Etude des problèmes de dissolution et de décalottage du LAMIDAZ®250 mg

Présenté par :

- AOUINET HOUSSAM SALLAH EDDINE
- RAMDANE NASSIM

Proposé et Dirigé par :

Dr. BOUKHELKHAL Asmaa

Pr. BENKORTBI Othmane

Promotion 2022-2023

Dédicaces

- ***A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : ATTALLAH Fatima***

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

- ***A MON TRÈS CHER PÈRE : Aouinet Mechri***

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter , que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, qui étude de l'esprit et te protège de tout mal.

- ***Mes deux chers frères : Fayçal et Ilyes***

Pour ses encouragements indéfectibles.

- ***Mes adorables sœurs : Riham et Marame***

Pour leur soutien moral et leurs sacrifices tout au long de mes études.

Toute ma famille en particulier mon oncle ... et ma tante ... Et

- ***Mon cher binôme « Nassim Remdane » et à toute sa famille***

Tous mes amis de l'Université et tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour

Houssam

Dédicaces

Merci Allah de m'avoir donné la capacité décrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire « Ya Rahman »

J'ai l'honneur de dédier ce mémoire :

A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée Pour mon bonheur, mon étoile, ma vie. Tu es ma force, mon courage celle qui fait de moi une bonne personne dans ce monde. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, ***à ma mère ASSIA****.*

A mon père BRAHEM*, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protégé.*

A mon frère RAMZI, *qui passera l'examen d'évaluation des acquis du cycle primaire cette année inchallah je lui souhaite le meilleur et que de la réussite dans sa vie.*

A ma directrice et mon co-directeur de mémoire, *je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail. Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.*

A toute ma famille

A tous mes amis

A tous ceux dont j'ai de l'estime

Nassim

Remerciements

Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donné la force et de nous avoir accordé la patience pour achever ce travail.

Nous remercions tous ceux qui nous ont aidé à accomplir ce travail. Surtout,

Dr. Boukhelkhal Asmaa, pour sa patience, ses conseils et sa disponibilité tout au long de cette période de recherche, son soutien et la pertinence de ces remarques.

Nous exprimons également notre gratitude à **Mr. Talbi** et à tous les membres du service de production à SAIDAL Cherchell, et tous ceux qui nous ont aidé durant notre stage.

Nos sincères remerciements vont au **Pr. Benkortbi Othmane**

Nous exprimons nos respectueux remerciements aux membres de jury, **Dr. Fergani Zineb** et **Dr. Terkmane Naila**, qui nous ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de notre travail.

A tous nos professeurs qui nous ont fait découvrir les valeurs authentiques comme preuve d'un profond respect et d'un amour profond

Un merci à tous ceux que nous n'avons pas cité, qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère gratitude.

Nous remercions toute personne qui nous a aidé de près comme de loin pour réaliser ce travail.

Merci à tous.

Résumé

Etude des problèmes de dissolution et de décalottage du LAMIDAZ®250 mg

LAMIDAZ® 250 mg est un médicament sous forme de comprimé fabriqué par Saidal sur son site de production à Cherchell. Ce comprimé est utilisé pour traiter efficacement certaines infections causées par des champignons ou des levures parasites. Cependant, au cours de sa fabrication, deux problèmes majeurs ont malheureusement altéré la qualité du produit en rendant les comprimés friables, ce qui pourrait affecter leur efficacité et leur durée de conservation.

L'objectif de cette étude est la résolution des problèmes de dissolution et de décalottage du LAMIDAZ® 250 mg pour garantir sa qualité et sa sécurité pour les patients.

Après avoir effectué des investigations et des essais pour résoudre ces problèmes, les résultats ont montré que le talc était la cause du temps de dissolution insuffisant en raison de son caractère lipophile. En ce qui concerne le décalottage, il a été confirmé que la compression était bonne, cependant, l'augmentation de la dureté des comprimés était une solution visuelle seulement, créant ainsi d'autres problèmes liés à la dissolution. Il a été constaté que le problème était dû à une faible densité, qui se traduisait par un taux de fines élevé, ce qui causait un manque de cohésion entre les particules et un séchage incomplet. L'ajout de l'eau et la division de l'étape de mouillage en deux étapes a permet de remédier à ce problème.

Mots clés : Comprimé, Décalottage, Dissolution, Terbinafine, LAMIDAZ® 250 mg

الملخص

دراسة مشاكل انحلال وانقسام لاميداز 250 مجم

لاميدز250 ملجم هو دواء عبارة عن قرص يتم تصنيعه من قبل صيدال في موقع الإنتاج الخاص بها في شرشال. يستخدم هذا القرص لعلاج بعض العدوى التي تسببها الفطريات أو الخمائر الطفيلية. ومع ذلك، خلال عملية التصنيع، واجهنا مشكلتين رئيسيتين أثرت على جودة المنتج. وأدت هذه المشكلات إلى جعل الأقراص هشة، مما يمكن أن يؤثر على فعاليتها ومدة صلاحيتها. نعمل حالياً على حل هذه المشكلات لضمان جودة وسلامة لمرضانا

وبعد إجراء التحقيقات لاميدز250 ملجم في هذه الدراسة، تناولنا مسائل انحلالية وتفكك أقراص والاختبارات لحل هذه المشكلات، أظهرت نتائجنا أن التالك كان السبب في عدم انحلالية الأقراص بشكل كاف بسبب طبيعته الشحمية.

بالنسبة لتفكك الأقراص، أكدنا أن الضغط كان جيداً. ولقد لاحظنا أيضاً أن زيادة صلابة الأقراص كانت حلاً بصرياً فقط، مما أدى إلى وجود مشكلات أخرى مثل الانحلالية. وفي النهاية، اكتشفنا أن المشكلة كانت بسبب الكثافة المنخفضة، مما أدى إلى ارتفاع نسبة الجزيئات الدقيقة، مما سبب عدم تماسك بين الجزيئات وعدم جفافها بشكل كامل.

الكلمات المفتاحية: قرص، انقسام ، تحلل، تيربينافين، لاميداز 250 مجم

Abstract

Study of the dissolution and capping problems of LAMIDAZ®250 mg

LAMIDAZ® 250 mg is a tablet medication manufactured by Saidal at its production site in Cherchell. This tablet is used to effectively treat certain infections caused by fungal or yeast parasites. However, during its production, we encountered two major problems that unfortunately compromised the quality of the product. These problems made the tablets friable, which could affect their effectiveness and shelf life. We are currently working on resolving these problems to ensure the quality and safety of LAMIDAZ® 250 mg for patients.

The aim of this study is to resolve the dissolution and capping problems of LAMIDAZ® 250 mg to guarantee its quality and safety for patients.

After conducting investigations and trials to solve these problems, our results showed that talc was the cause of insufficient dissolution time due to its lipophilic character. Regarding tablet capping, we confirmed that the compression was good. We also found that increasing the hardness of the tablets was a visual solution only, creating other problems such as dissolution. Ultimately, we discovered that the problem was due to low density, which resulted in a high rate of fines, causing a lack of cohesion between the particles and incomplete drying. Adding water and dividing the wetting step into two parts overcomes this problem.

Keywords: Tablet, Capping, Dissolution, Terbinafine, LAMIDAZ® 250 mg

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX i
LISTE DES FIGURES ii
LISTE DES ABREVIATIONS iv
INTRODUCTION GÉNÉRALE 1
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES COMPRIMÉS 3
I.1. Définition 3
I.2. Catégories de comprimés 3
I.3. Intérêts de la forme galénique « comprimé » 4
I.4. Composition d'un comprimé 5
I.4.1. Principe actif 5
I.4.2. Excipients 5
I.5. Processus de fabrication des comprimés 5
I.5.1. Compression directe 6
I.5.2. Procédé de fabrication par granulation humide 11
I.5.3. Procédé de fabrication par granulation sèche 13
I.6. Essais des comprimés 14
I.6.1. Matières premières 14
I.6.2. Au cours de la fabrication 14
I.6.3. Contrôle du produit fini 15
CHAPITRE II : Problèmes de dissolution et de décalottage 16
II.1 Les problèmes liés à la fabrication des comprimés pharmaceutiques 16
II.2. Problème de dissolution 17
II.2.1. Définition et principe de la dissolution 17
II.2.2. Rôle de la dissolution 18
II.2.3. Intérêts de la dissolution 18
II.2.4. Les facteurs intervenants dans la dissolution 19
II.2.5. Processus de dissolution d'une forme orale solide 21
II.2.6. Profil de dissolution 21
II.2.7. Choix des paramètres de dissolution 22
II.3. Problème de décalottage 23
II.3.1. Définition Décalottage 23
II.3.2. Description du phénomène 23
II.3.3. Problèmes associés au décalottage 25

II.3.4. Les différentes causes possibles de décalottage des comprimés 25
II.3.5. Solutions proposés 26
Chapitre III : Matériel et Méthodes 28
III.1. Objectif 28
III.2. Lieu de stage 29
III.2.1. Présentation du groupe SAIDAL 29
III.2.2 Historique 29
III.2.3 Les sites de production 29
III.2.4. Présentation de la filiale BIOTIC-Cherchell 30
III.3. Présentation du LAMIDAZ 32
III.3.1. Description du LAMIDAZ® 250mg 32
III.3.2 Reformulation du LAMIDAZ® 250mg 32
III.3.3 Composition du LAMIDAZ® 250mg 32
III.3.4. Présentation du principe actif 33
III.3.5 Propriétés physicochimiques de Terbinafine 34
III.4. Procédé de fabrication du LAMIDAZ 35
III.4.1. Matériels utilisés 35
III.4.2. Procédé de fabrication 35
III.5. Contrôle physico-chimique du LAMIDAZ® 250mg 44
III.5.1. Laboratoire CIP : au cours de la fabrication 44
III.5.2. Laboratoire PC 48
III.6. Investigations proposées pour la résolution du problème de dissolution et de décalottage de LAMIDAZ® 250mg 51
III.6.1. Solutions proposées pour prévenir le problème de dissolution 52
III.6.2. Solutions proposées pour prévenir le problème de Décalottage 53
Chapitre IV : Résultats et discussions 56
IV.1. Introduction 56
IV.2. Résultats d'analyses physico-chimiques de l'ancienne formule du comprimé 56
IV.3. Résultats des essais 57
IV.3.1. Résultats du premier essai (Dissolution) 57
IV.3.2. Résultats du deuxième essai (Décalottage) 59
IV.3.3. Résultats du troisième essai 62
IV.4. Résultats après résolution du problème 63
IV.4.1. Uniformité de masse 63
IV.4.2. Uniformité de masse Dureté, épaisseur, et diamètre 66
IV.4.3. Friabilité et délitement 67

IV.4.4. Test de dissolution..... 68
IV.5. Conclusion 69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients de la forme comprimé 4

Tableau I.2 : Différents excipients de compression directe 8

Tableau II.1 : Causes possibles de décalottage et solutions 27

Tableau III.1 : Composition du LAMIDAZ® et fonction de chaque composant 31

Tableau III.2 : Identification de la molécule (QD pharmaceuticals ULC, 2013) 32

Tableau III.3 : Récapitulatif des normes physico-chimiques (Saidal, Ph.Eu.) 49

Tableau IV.1 : Résultats existants avant l'étude 56

Tableau IV.2 : Les résultats obtenus avant les essais (Dureté, Friabilité, Délitement) 57

Tableau IV.3 : Résultats du 1ème essai 57

Tableau IV.4: Effet forces des pré-compression/ décalottage 59

Tableau IV.5: Variation de la vitesse / décalottage 60

Tableau IV.6 : les résultats obtenus dans la 2em essais (Dureté, Friabilité, Délitement) ... 61

Tableau IV.7 : résume les résultats obtenus suite à la modification du procédé de fabrication 62

Tableau IV.8 : Résultats du test de TH après modification du procédé 62

Tableau IV.9 : Fiche de contrôle uniformité de masse comprimé 63

Tableau IV.10 : Résultats du test d'uniformité de masse 64

Tableau IV.11 : Résultats du test d'uniformité de masse avant et après l'essai 65

Tableau IV.12: fiche de contrôle des paramètres pharmaco-technique des comprimés 66

Tableau IV.13 : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre 66

Tableau IV.14 : Résultats du test de friabilité et délitement 67

Tableau IV.15 : Résultats du test de dissolution 68

LISTE DES FIGURES

Figure I.1: Les différentes variétés de comprimés 4

Figure 1.2: Schématisation de la fabrication des comprimés non enrobés 6

Figure I.3 : Schéma général des étapes de la compression directe.....9

Figure I.4 : Différentes phases de la compression sur machine alternative 10

Figure I.5 : Machine à comprimer rotative.....11

Figure I.6 : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative.....11

Figure I.7 : Schéma des étapes de la granulation 13

Figure I.8 : Schéma des étapes de de la granulation sèche.....14

Figure II.1 : Problèmes rencontrés dans la fabrication des comprimés 16

Figure II.2 : dissolution de comprimé dans l'eau 17

Figure II. 3 : Processus de dissolution et d'absorption d'une forme orale solide 21

Figure II.4 : Phénomène de décalottage d'un comprimé 24

Figure II.5 : Évacuation de l'air pendant la compression 24

Figure III.1 : Les Sites de Production de groupe Saidal 30

Figure III.2 : LAMIDAZ® 250mg 30

Figure III.3 : Formule développée de chlorhydrate de terbinafine (QD pharmaceuticals ULC, 2013**)** 32

Figure III.4 : Schéma Procédé de fabrication 34

Figure III.5 : la salle de pesée (Haute à flux laminaire, 3 balances).....37

Figure III.6 : Tamiseur vibrant muni d'une grille de 13 m.....37

Figure III.7 : Cuve en inox DIOSNA CCS 800 38

Figure III.8 : Mélangeur granulateur DIOSNA CCS 800 avec Calibreur humide type FREWITT 40

Figure III.9 : Lit d'air fluidisé (LAF) CAP 600 DIOSNA 40

Figure III.10 : Calibreur see type FREWITT.....41

Figure III.11 : Comprimcuse rotative FETTE 2200 42

Figure III.12 : Analyses physico-chimiques de LAMIDAZ® 250mg.....43

Figure III.13 : Dessiccateur halogène METTLER 11X204.....44

Figure III.14 : Balance analytique 220 g RADWAG A.S220.R2.....44

Figure III.15 : Duromètre Pharmatest PTB420.....45

Figure III.16 : Friabilimètre pharmatest.....46

Figure III.17 : Désintégrateur pharmatest PTZ AUTO.....46

Figure III.18 : pH mètre.....47

Figure III.18 : Conductimètre (STDE distribution d'équipements et de services techniques) 48

Figure III.20 : Appareil de dissolution (esclab - algerie).....49

Figure III.21 : Diagramme des causes et effets.....51

Figure IV.1 : Résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule (avec talc, sans talc) 58

Figure IV.2 : Résultats de la force des pré-compression/ décalottage 59

Figure IV.3 : Résultats des Variation de la vitesse / décalottage 60

Figure IV.4 : Résultats du test de TH.....62

Figure IV.5 : Résultats du test d'uniformité de masse.....65

Figure IV.6 : Résultats du test d'uniformité de masse avant et après l'essai 65

Figure IV.7 : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre.....67

Figure IV.8 : Résultats du test de friabilité et délitement.....68

Figure IV.9 : Résultats du test de dissolution.....68

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

CIP : Contrôle In Process

Cp : Comprimé

Cps : certificats de protection supplémentaires

CQ : Contrôle de Qualité

CTA : Centrale de Traitement d'Air

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EPV : Eau Purifiée en Vrac

GMP: Good Manufacturing Practice

HPLC: Chromatographie Liquide à Haute Performance.

HPMC: HydroxyPropyl MethylCellulose

LAF : Lit d'Air Fluidisé

LC : la quantité de PA présenté dans un comprimé.

MP : Matière Première

PA : Principe Actif

PC : Physico-Chimique

PF : Produit Fini

pH : Potentiel Hydrogène.

Ph. Eu. : Pharmacopée Européenne

PM : Poids Moyen

PVC : PolyVinyl Chloride (Polychlorure de vinyle)

TH: Taux d'Humidité

UK: United Kingdom

INTRODUCTION GÉNÉRALE

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 [2].

Les formes médicamenteuses solides dominent le marché du médicament, environ 80 % des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide. En particulier, plus particulièrement les comprimés étaient et sont encore aujourd'hui la forme pharmaceutique la plus commune des médicaments. La pharmacopée européenne indique que les comprimés sont des préparations solides, destinés à la voie orale, 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 [3,4].

On dispose actuellement de machines à comprimés qui peuvent fabriquer plusieurs milliers de comprimés par heure [5]. Cependant, la compression reste une étape délicate et dépendante de nombreux facteurs. La qualité de la compression d'un mélange de poudres a une incidence directe sur la résistance à la rupture du comprimé, qui est à son tour liée à l'intégrité de la forme pharmaceutique et à sa biodisponibilité [6].

Bien que la compression soit omniprésente dans l'industrie pharmaceutique, un certain nombre de problèmes techniques peuvent survenir au cours du procédé entraînant la non-conformité des comprimés. Ces problèmes sont liés aux propriétés de la poudre destinée à être transformée en comprimés ainsi qu'aux paramètres du procédé, sans oublier le rôle crucial de la presse à comprimer et des étapes de préparation du mélange de poudres [6, 7].

Parmi les différents problèmes auxquels il est possible d'être confronté lors du procédé et qui dégradent les caractéristiques des comprimés, nuisant à leur qualité et empêchant l'obtention du résultat attendu, les problématiques de dissolution et celles liées au phénomène de décalottage seront abordées dans cette étude.

Ce travail expérimental a été réalisé au niveau du groupe SAIDAL, Unité de Cherchell. Le choix de ce site 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 groupe industriel SAIDAL a renforcé sa position de leader national dans la production de médicaments génériques qui s'est mise au diapason de l'évolution des exigences internationales.

La fabrication des produits antifongiques tel que les comprimés de LAMIDAZ® 250mg, occupe une place non négligeable dans les diverses activités pharmaco-industrielles du groupe industriel SAIDAL. Cependant, la fabrication de ce dernier, rencontre plusieurs problèmes qui restent à résoudre. Notre étude, qui entre dans ce contexte, a pour objectif de comprendre de près quelques 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. Il s'agit des deux problèmes majeurs de dissolution et de décalottage du comprimé LAMIDAZ® 250 mg.

Le présent mémoire se subdivise en quatre chapitres :

- Le premier chapitre comporte des notions générales sur les comprimés, leurs catégories et leurs composition, en détaillant les procédés de fabrication et de contrôle de cette forme pharmaceutique.
- Le deuxième chapitre est consacré aux problèmes liés à la fabrication des comprimés pharmaceutiques, en particulier ceux de dissolution et de décalottage. Chaque problème est décrit d'une façon détaillé en mettant l'accent sur ses causes et les solutions proposées pour pouvoir l'éviter.
- Dans le troisième chapitre de ce manuscrit, on présente le matériel, les produits et les méthodes d'analyse employées durant la fabrication et le contrôle du comprimé étudié, ainsi que les détails pratiques des solutions proposée.
- Le quatrième et dernier chapitre est consacré à la présentation et la discussion des résultats obtenus.

Le manuscrit est achevé par une conclusion général qui retrace les différentes étapes réalisées, résume les résultats obtenus et souligne les perspectives envisagées

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES COMPRIMÉS

I.1. Définition

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 de poudre.

Les comprimés sont destinés à la voie orale : certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les formes inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des banes de cassures, un sigle ou une autre marque, ils peuvent également être enrobés **[8]**.

I.2. Catégories de comprimés

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées (Figure I.1) :

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés enrobés : qui facilitent la déglutition.
- Comprimés effervescents : se désintègrent suite à un dégagement de $C0_2$ au contact de l'eau.
- Comprimés solubles : ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution)
- Comprimés dispersibles : ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension)
- Comprimés orodispersibles : placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés. Ils sont utilisés par voie orale, sublinguale ou perlinguale.
- Comprimés gastro-résistants : ce sont des comprimés pelliculés : ils résistent au pH acide de l'estomac et la désintégration du comprimé se fait au niveau de l'intestin.
  NB : lors de la délivrance de cette forme, le conseil associé est de rappeler au patient qu'il ne faut pas croquer le comprimé.
- Comprimés à libération modifiée.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : ces comprimés séjournent dans la bouche. Ce sont les comprimés à sucer, les tablettes, les comprimés à croquer.

- Lyophilisats oraux : pour fabriquer cette forme il n'y a pas de compression des particules de poudre, ils sont surtout utilisés pour la voie sublinguale **[8]**.



Figure I.1: Les différentes variétés de comprimés **[8].**

I.3. Intérêts de la forme galénique « comprimé »

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont nombreux par rapport aux inconvénients [6], comme le montre le tableau I.1 :

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients de la forme comprimé **[**6**].**

Avantages	Inconvénients
• Emploi facile. • Dosage en principes actifs précis. • Conservation généralement excellente. • Intérêts pour les principes actifs insolubles. • La gravure facilite l'identification. • Diversité des comprimés. • Incompatibilité pouvant être résolue. • Fabrication industrielle aisée. • Grande quantité de produits sous un volume restreint.	• Forme concentrée dont le délitement n'est pas assuré. • Les produits liquides ou déliquescents sont difficiles à incorporer. • La mise au point est délicate et difficile.

I.4. Composition d'un comprimé

I.4.1. Principe actif

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants qui sont appelés principes actifs. Le principe actif est une substance clouée de propriétés thérapeutiques [9].

I.4.2. Excipients

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, certaines facilitent la fabrication (diluants, absorbants, agglutinants) d'autres favorisent l'action dans l'organisme (mouillants, désintégrants, substances tampons), quelques-unes agrémentent la présentation (colorants, parfums).

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent [9].

a. Les diluants : Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue

b. Les liants : Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante

c. Les lubrifiants : Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti-adhérents

d. Délitants ou désintégrants : Les délitants sont généralement appelés désintégrants (parfois même superdésintégrants) ou désagrégeants. Ce sont, le plus souvent, des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement

e. Edulcorants, aromatisants ou/et colorants : Ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés **[**10**].**

I.5. Processus de fabrication des comprimés

Il existe trois méthodes de fabrication des comprimés (Figure I.2) :

- Compression directe.
- Compression après granulation humide.
- Compression après granulation sèche.

Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée des mêmes adjuvants de fabrication. La différence entre ces modes provient au moment de l'introduction de ces adjuvants **[**11**]**.

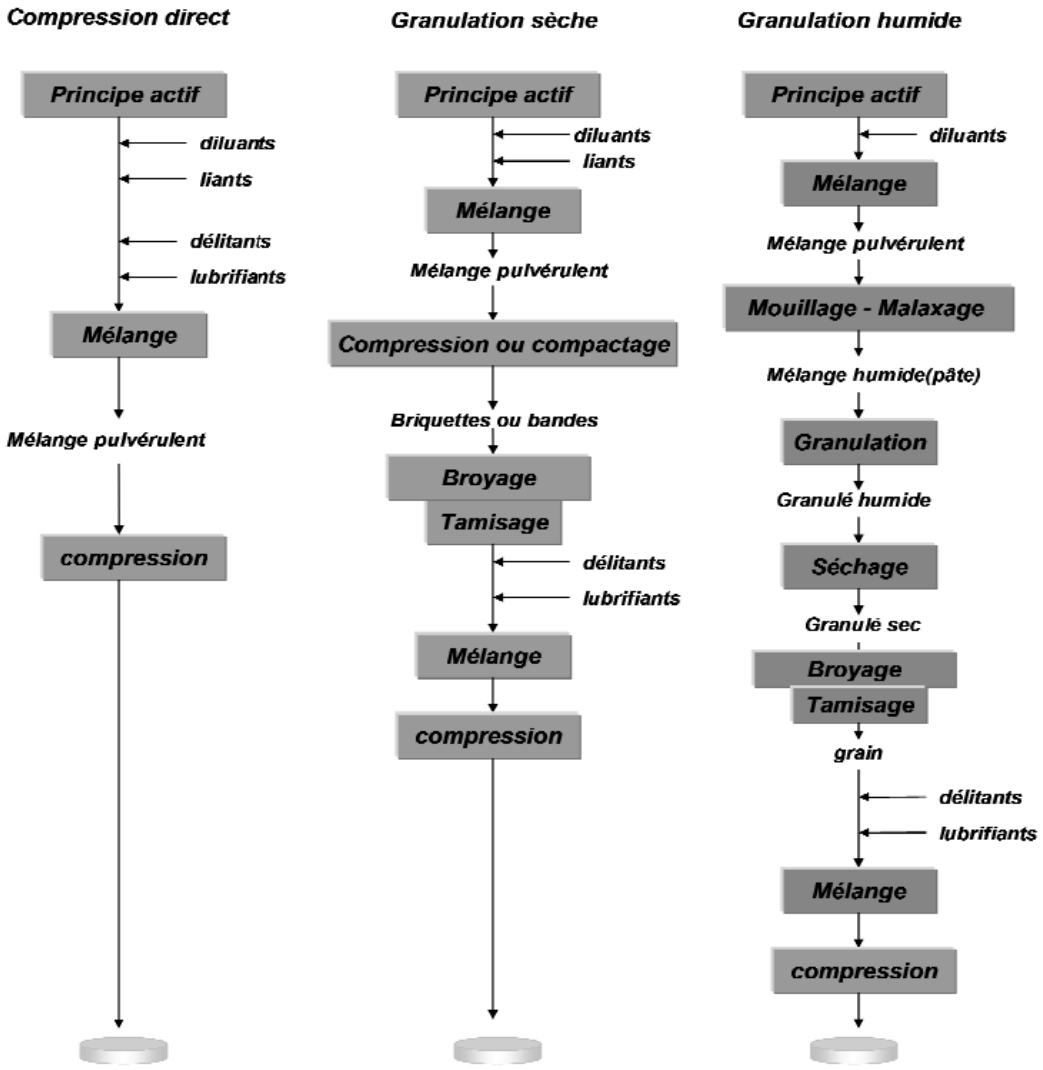


Figure 1.2: Schématisation de la fabrication des comprimés non enrobés [11].

I.5.1. Compression directe

Jusqu'en 1960, la fabrication des comprimés était surtout réalisée à l'aide des techniques nécessitant une granulation humide ou sèche des ingrédients avant la compression afin d'améliorer la fluidité et la comprimabilité du mélange. Ces deux techniques de granulation exigent plusieurs opérations ce qui suppose beaucoup de temps, d'espace et un équipement diversifié. Jusqu'au milieu du siècle dernier, la compression directe restait applicable uniquement à un nombre restreint de produits. Ce n'est qu'à partir de 1960 que cette technique a connu un grand essor avec l'introduction des excipients conçus spécifiquement pour la compression directe [12].

I.5.1.1. Avantages de la compression directe

Généralement, la compression directe ne demande que l'opération de mélange et de compression. Le gain en espace, en personnel, en appareillage et en temps sont les principaux avantages de cette technique. De plus, la stabilité physicochimique des comprimés est améliorée par rapport à la méthode de granulation humide du fait que la teneur en humidité est plus faible dans le cas de la compression directe [12].

I.5.1.2. Inconvénients de la compression directe

Malgré tous ces avantages économiques et technologiques qu'offre la technique de compression directe, une large majorité des comprimés est encore produite par les méthodes traditionnelles. En effet, il n'est pas simple de transformer une formulation traditionnelle en formulation directement compressible où les propriétés individuelles des particules de chaque adjuvant ou de principe(s) actif(s) influencent le comportement global du mélange. Ceci est à l'origine de certaines limitations dont souffre la technique de compression directe. La compression directe d'une matière première pharmaceutique est un phénomène très complexe et la prévision des propriétés physiques des comprimés semble quasi impossible suite à l'interférence de nombreux facteurs (la taille et la forme des particules des matières premières, le type de liaisons dominantes, le mécanisme de réduction du volume du produit, etc.).

Il est évident que seule la granulation par voie humide ou sèche répond correctement aux notions d'écoulement, de cohésion, de dissolution.

La compression directe compense leur inconvénient majeur : le coût élevé en énergie et en main-d'œuvre [12].

I.5.1.3. Excipients pour compression directe

En général lorsque le PA entre pour moins de 10% en poids de la formulation totale, la mise au point dépend essentiellement des qualités de l'excipient, au-delà de cette proportion il faut tenir compte aussi, dans la formulation, des propriétés du PA, surtout lorsque celui-ci n'est pas apte à la compression [9].

Les différents excipients de compression directe sont présentés dans le tableau suivant (Tableau I.2).

Tableau I.2 : Différents excipients de compression directe **[13]**

Excipients de compression directe	Produits commercialisés
Celluloses **Dérivés cellulosiques**	*AvicelPH®, Comprecel®, Elcema®, Solkafloc®, Emcocel®, MicrocelMC®, Pharmacel®, Vivapeur®, Prosolv®, ViscocelSC®*
Saccharoses	*Di-Pac®, Nu-Tab®*
Lactoses	*Fast-Flo®, Lactochem®, Microtose®, Tablettose®, Zeparox®, lactose anhydreDT®*
Amidons pour compression directe	*Starch1500®,STA-RX1500®, SepistabST200®*
Phosphates dicalcique anhydre	*A-TAB®;DI-CafosAN®*
Phosphates dicalcique dihydrate	*Cafos®; Calstar®; Calipharm®, Di-Cafos®; DI-TAB®Emcomress®*
Phosphates tricalcique	*Tri-Cafos® ; TRI-CALWG® ; TRI-TAB®*
δ - sorbitols	*Néosorb®*
Mannitols	*Pearlitol®*
Dextrose/Maltose spray-cristallisé	*Emdex®, Celutab®*
Carbonate de calcium précipité	*Sturcal® DC*
Sulfate de calcium dihydraté	*Compactrol®*
Excipients obtenus par co-procédé	*Ludipress®, Cellactose®, Microcelac®, Pharmatose DCL40®*

Le choix judicieux d'un excipient destiné à la compression directe repose sur les propriétés technologiques suivantes [12,13] :

a) Le produit doit avoir une bonne fluidité, une grande aptitude à la compression, Un grand pouvoir diluant, un bon profil pression'[1] dureté, une bonne sensation dans la bouche (surtout pour les comprimés à sucer), une bonne reproductibilité des propriétés physiques des comprimés d'un lot à l'autre et une distribution de la taille des particules qui s'adaptent à la plupart des substances actives pour éviter des problèmes de ségrégation.

b) Il doit être, physiologiquement inerte, compatible avec beaucoup de substances actives, et doit être aussi peu sensible à la présence du lubrifiant

c) Il ne doit pas, interférer avec la biodisponibilité des substances actives, subir des changements physiques au cours du temps et/ou sous certaines conditions de conservation (l'humidité et la chaleur).

d) Il doit former un mélange homogène avec des arômes et promouvoir la désintégration des comprimés et la libération de la substance active.

e) Un excipient, pour être utilisé en compression directe, doit posséder une bonne coulabilité, ne doit pas s'agglomérer de façon spontanée, doit former un comprimé de bonne tenue mécanique ou cohésif sous l'effet d'une force de compression raisonnable et doit permettre une désintégration en une temps adaptée [12, 13].

I.5.1.4. Étapes de compression directe :

La compression directe comporte deux étapes : le mélange et la compression (Figure I.3).

A. Le mélange :

Le mélange de poudre est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussihomogène que possible une association de plusieurs produits. Cette opération est réalisée dans des mélangeurs à chute libre (Tambours mélangeurs), Ils tournent sur eux-mêmes pour assurerle mélange. Ils peuvent être de formes très diverses : cylindriques, cubiques, en V ou en Y **[9]**.

B. La compression

Cette opération consiste en une agglomération des grains par le biais d'une force exercée sur la poudre par la machine dans le but de former le comprimé. Il existe plusieurs types de machines à comprimer (alternative et rotative) **[12]**.

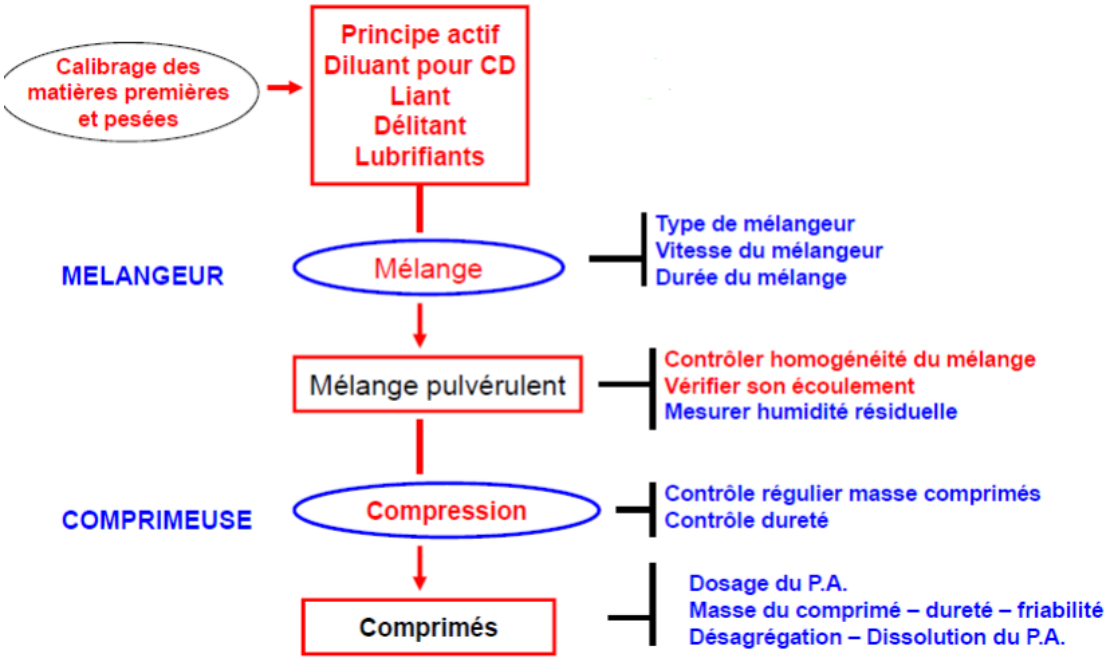


Figure I.3 : Schéma général des étapes de la compression directe [14]

➢ **Machine à comprimer alternative**

La machine à comprimer alternative (Figure I.4) est constituée :

- D'une matrice qui peut changer selon la nature et la forme du comprimé ;
- De deux poinçons, l'un inférieur, l'autre supérieur dont la base légèrement concave, peut-être l'emplacement d'une inscription en relief du nom, d'un motif ou du dosage.
- D'un distributeur muni d'un sabot qui remplit de poudre la cavité de la matrice **[**15**]**.

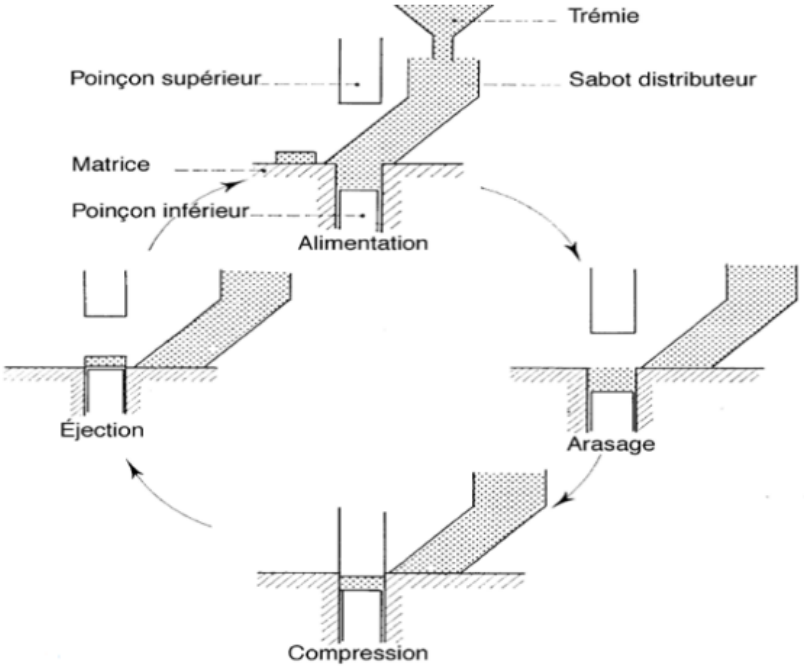


Figure I.4 : Différentes phases de la compression sur machine alternative **[16]**.

➢ **Machine à comprimer rotative** (Figure I.5)

Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplacent horizontalement.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre. À chaque matrice correspond un jeu de poinçon supérieur et inférieur qui tourne en même temps qu'elle (Figure I.6).

Au cours de chaque révolution chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection **[16]**.

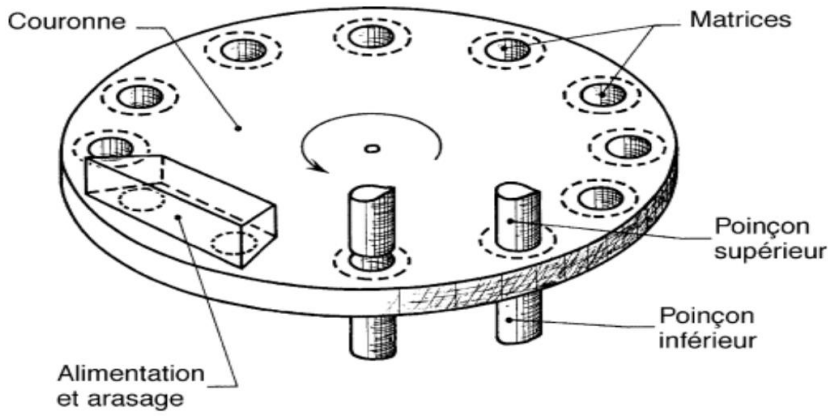


Figure I.5 : Machine à comprimer rotative [16].

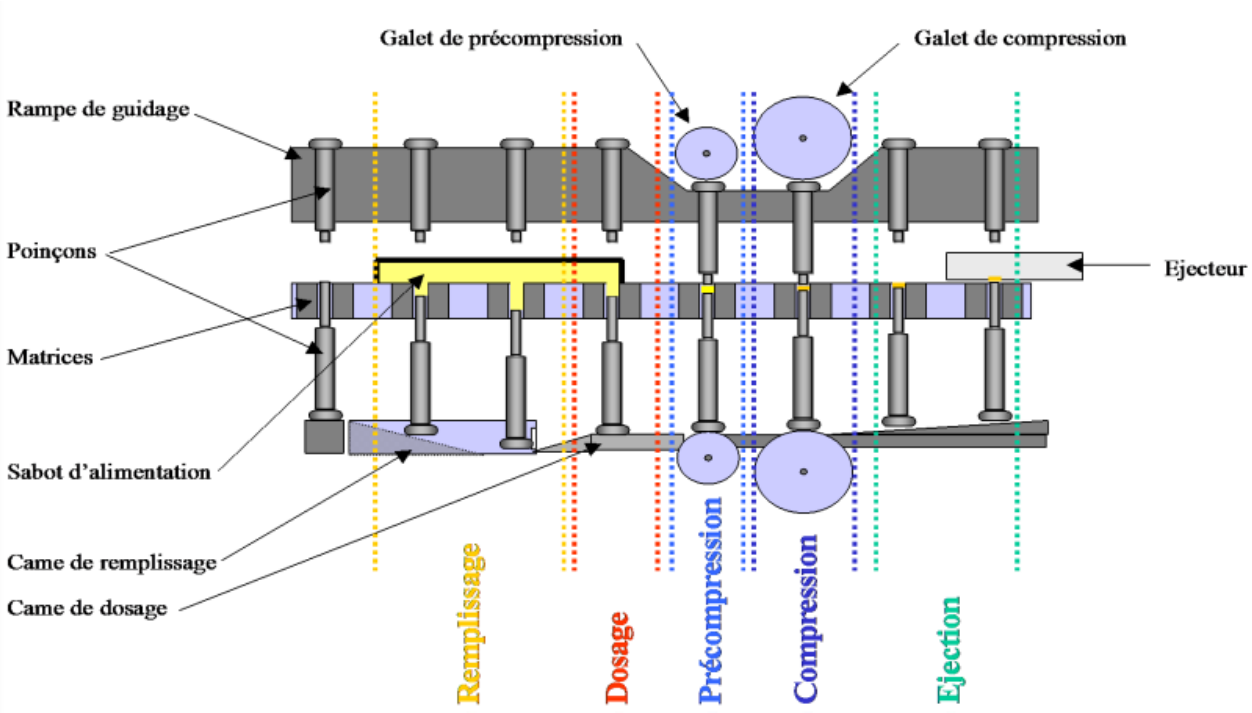


Figure I.6 : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative [16]

I.5.2. Procédé de fabrication par granulation humide

C'est une opération longue, et consiste quatre phases successives (Figure I.7) :

I.5.2.1. Humidification ou mouillage

Le mélange médicamenteux est transformé en masse apte à la granulation par apport d'un liquide de mouillage (eau, alcool éthylique dilué) ou d'un liquide liant qui permet l'agglutination des particules entre elles (solution de gommes, de dérivés cellulosiques, de polyvinylpyrolidone, etc.). Ce mouillage est réalisé dans un mélangeur type pétrin, planétaire, à bras ou à socs

I.5.2.2. Granulation proprement dite

La masse pâteuse homogène obtenue est introduite dans un granulateur qui exerce sur elle, une pression mécanique l'obligeant à passer à travers une surface perforée (granulateur rotatif) ou une grille calibrée (granulateur oscillant)

I.5.2.3. Séchage du granulé

Il est réalisé dans des étuves ou des séchoirs par fluidisation, à des températures variant généralement de 30 à 60°C

I.5.2.4. Calibrage

Il est nécessaire pour obtenir un granulé de taille homogène. Il est réalisé par tamisage (précédé d'un broyage si au cours du séchage à l'étuve en particulier, les grains sont trop agglomérés entre eux).

La granulation humide peut être aussi effectuée directement dans des appareils deséchage comme les séchoirs par fluidisation munis d'une buse de pulvérisation qui permet la distribution du liquide de mouillage sur les particules de poudre en suspension à l'intérieur.En réglant, la température de l'air, son débit, le débit de pulvérisation, on assure simultanément en une seule opération, le mélange, la granulation, le séchage du granulé. De même, il est possible d'obtenir un granulé dans un nébuliseur à partir d'une solution ou suspension de PA correctement formulée. Enfin, il existe des dispositifs permettant l'ensemble de ces opérations successives pour éviter les transferts **[17]**.

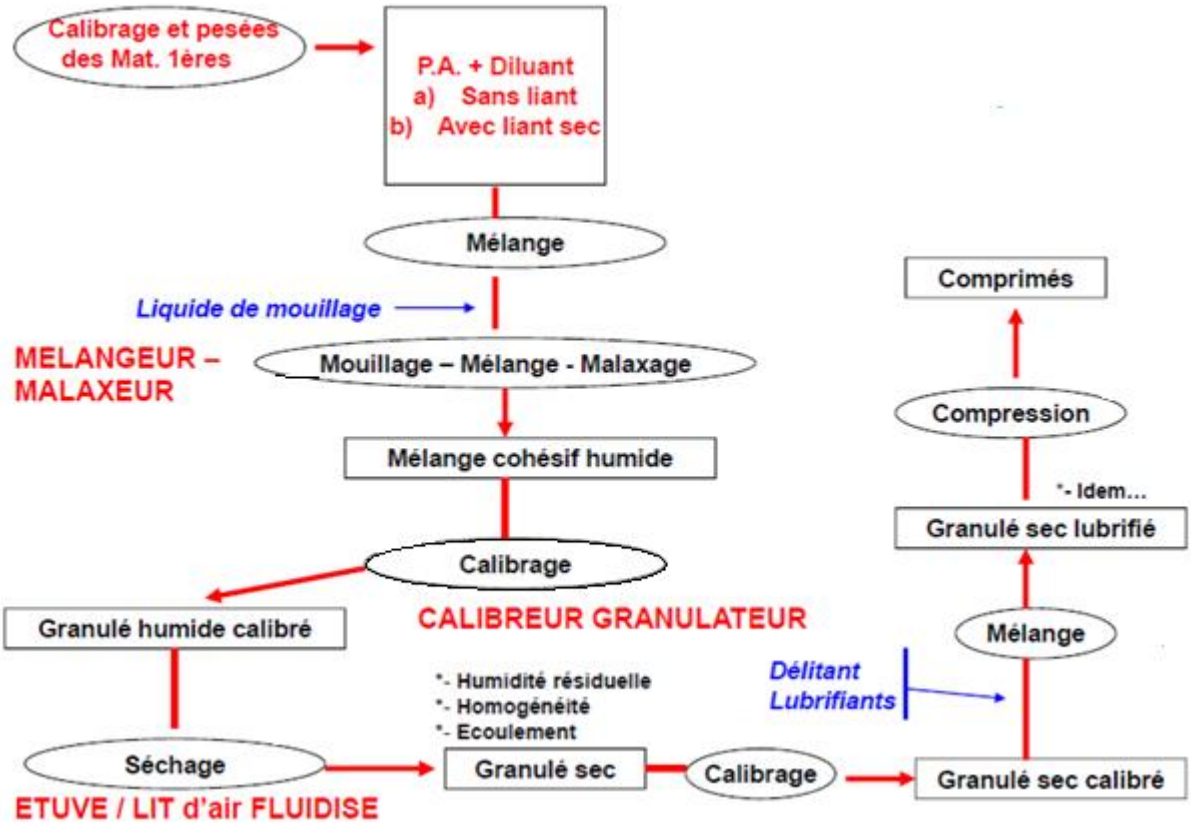


Figure I.7 : Schéma des étapes de la granulation humide [14]

I.5.3. Procédé de fabrication par granulation sèche (Figure I.8)

Elle est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA qui ne supportent ni la chaleur (thermolabiles) ni l'humidité (hydrolysables). Elle peut être obtenue par briquetage ou compaction : le mélange médicamenteux (PA+excipients) est comprimé de façon à obtenir des gros comprimés grossiers, appelés briquettes (de 2 à 5 cm de diamètre) qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage.

On peut aussi réaliser une granulation par voie sèche par compactage. La poudre est laminée entre deux cylindres. On obtient une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée **[6]**.

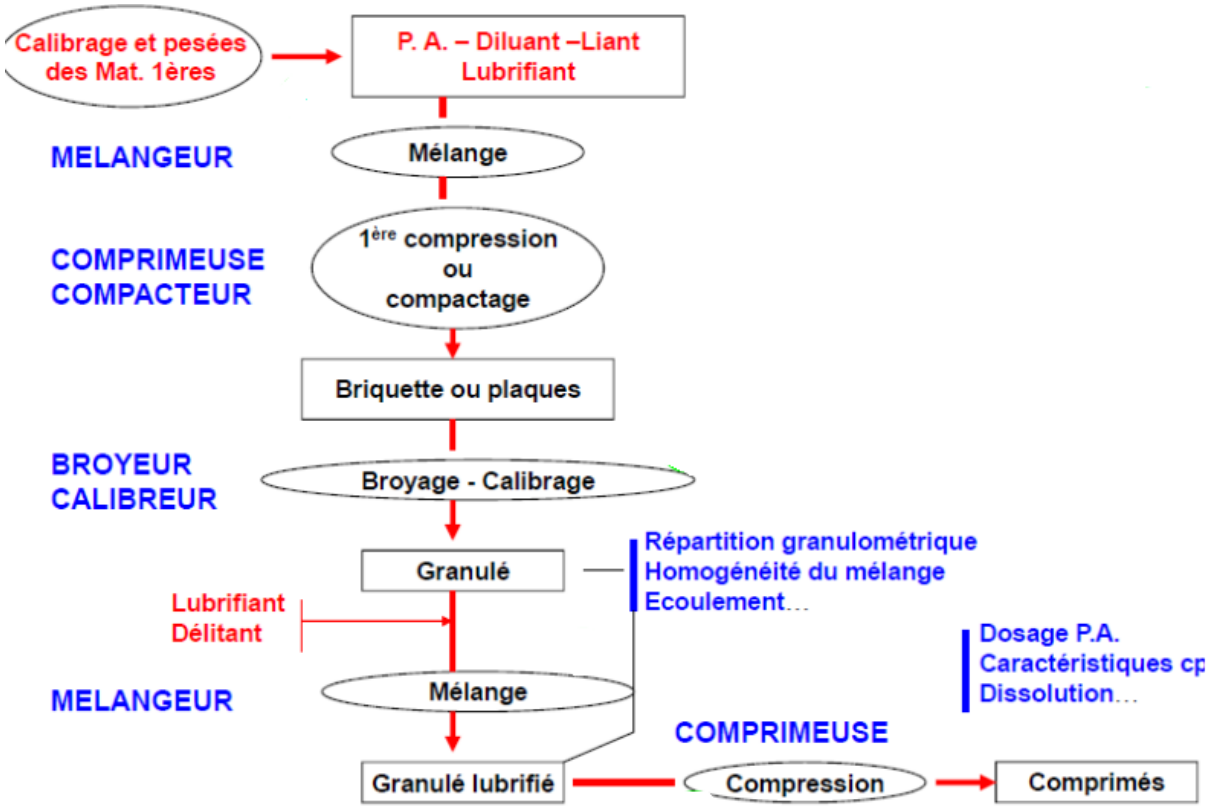


Figure I.8 : Schéma des étapes de de la granulation sèche [14]

I.6. Essais des comprimés

Les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires au cours de la fabrication et sur les produits finis.

I.6.1. Matières premières

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, ilest 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 fabrications choisies et du mode d'action désiré **[16]**.

I.6.2. Au cours de la fabrication

Les contrôles seront réalisés d'une part, sur le mélange pulvérulent pour évaluer l'homogénéité et les propriétés d'écoulement et d'autre part, sur les comprimés produits avec le suivi dans le temps de l'uniformité de masse des différentes unités, de la résistance à la rupture et de la friabilité (établissement de carte de contrôle) **[18]**.

I.6.3. Contrôle du produit fini [16]

Les contrôles effectués sur le produit fini sont les essais pharmacotechniques, biopharmaceutiques et analytiques. Ces essais sont des tests effectués sur les comprimés afin de s'assurer que le produit répond aux normes exigées par les pharmacopées. Ils comprennent généralement les tests suivants :

a) **Examen microscopique**

C'est un examen visuel dans le but de vérifier l'homogénéité de couleur en surface, puis dans la masse du comprimé cassé; ainsi d'apprécier l'absence de défauts (décalottage, grippage, collage, etc.)

b) Uniformité de teneur

Essai obligatoire si les comprimés ont une teneur en substance active inférieure à 2 mg ou à 2%.

c) Uniformité de masse :

Essai réalisé sur un échantillon de 20 unités. L'écart limite en pourcentage de la masse moyenne est de :

- 10% pour les comprimés de moins de 80 mg.
- 7.5% pour les comprimés de 80 mg à 250 mg.
- 5% pour les comprimés de 250 mg ou plus

d) La masse moyenne

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de masse des comprimés, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique du comprimé.

e) Friabilité

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

f) Désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales précisées par la Pharmacopée Européenne 8éme édition (PE, 2014).

g) Dissolution

Cet essai peut être réalisé pour démontrer que la libération de la substance active est satisfaisante. La pharmacopée propose trois procédés : l'appareil à palette, l'appareil à panier et la méthode à cellule à flux continu **[16]**.

CHAPITRE II : Problèmes de dissolution et de décalottage

II.1 Les problèmes liés à la fabrication des comprimés pharmaceutiques

Lors de procédé de préparation des comprimés, nous rencontrons parfois des problèmes visuels appariaient lors l'étape de la compression, et chimiques trouvés lors des analyses physico-chimiques, liés au procédé, à la machine à compression, ou aux excipients (Figure II.1).

Parmi ces problèmes nous citons :

- Le décalottage
- Le laminage, qui est le détachement du comprimé en différents couches horizontales
- Le collage, c'est quand les particules de poudre adhèrent à la paroi de la matrice et ne peuvent pas former une surface lisse
- L'écaillage : à cause des grains trop secs
- Fissuration : des petites fissures dans le comprimé, à cause de grains secs, et la forte vitesse de compression
- Les taches noires qui apparaissent à la surface des comprimés parfois

Quand il y a un défaut de fabrication il apparait dans les analyses physico-chimiques par les laboratoires de contrôle de qualité, nous pouvons rencontrer un problème du test de la dureté du comprimé, de délitement, et de dissolution.

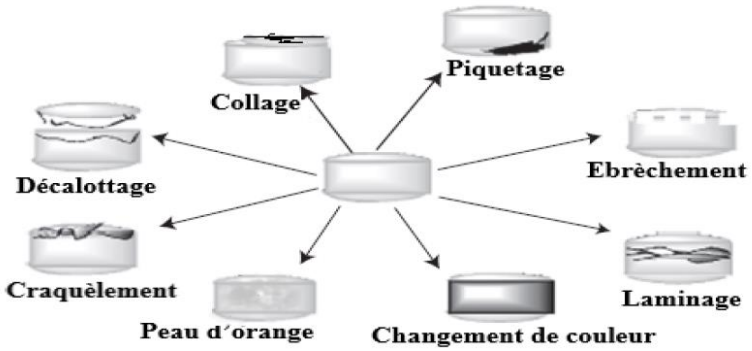


Figure II.1 : Problèmes rencontrés dans la fabrication des comprimés

D’autre part, sachons que l’efficacité d’un médicament est contrôlée par sa biodisponibilité, l’étude de la dissolution in vitro est une étape primordiale dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques sèches.

II.2. Problème de dissolution

II.2.1. Définition et principe de la dissolution

La dissolution est un processus qui consiste à dissoudre une substance dans un solvant. Plus précisément, il s'agit de la séparation des molécules d'une substance solide, liquide ou gazeuse dans un solvant, pour former une solution homogène. Les formes pharmaceutiques concernées par les essais de dissolution sont les formes orales solides (libération immédiate ou modifiée), les dispositifs transdermiques, les microparticules injectables, les capsules molles, suppositoires et ovules.

Le principe de la dissolution est de déterminer le temps que met un comprimé, une gélule ou toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l’état en solution.

Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents [17]. Sauf exception justifiée et autorisation, la pharmacopée exige l’utilisation de l’appareil à palette ou à panier.

La vitesse de rotation, le temps et le milieu de dissolution sont des paramétrés très importants dans la détermination de la vitesse de dissolution, ils doivent être précisés dans le dossier technique [19].



Figure II.2 : dissolution de comprimé dans l'eau

II.2.2. Rôle de la dissolution

Le test de dissolution est d'importance capitale pour s'assurer de la qualité des médicaments chaque fois qu'il y a changement dans le processus de fabrication, tels que l'usage de nouveaux excipients, la révision des machines, le changement de site de production..., etc.

Dans les pays en voie de développement où les ressources nécessaires pour mener à bien les études de biodisponibilité (in vivo) sont limitées, les tests de dissolution impliquant la comparaison des courbes de dissolution entre la référence et le générique peuvent suffire pour s'assurer de la qualité de cette dernière [18].

II.2.3. Intérêts de la dissolution

La dissolution d'un comprimé est un processus important pour la libération des ingrédients actifs du comprimé dans l'estomac et dans l'intestin grêle afin d'être absorbés par l'organisme.

Les intérêts de la dissolution d'un comprimé sont les suivants :

A. ***Efficacité du médicament*** : La dissolution complète et rapide d'un comprimé est essentielle pour garantir l'efficacité du médicament. Si le comprimé ne se dissout pas correctement, cela peut empêcher l'ingrédient actif d'être absorbé correctement par le corps et réduire ainsi l'efficacité du médicament.

B. ***Bioéquivalence*** : Les réglementations exigent que les médicaments génériques soient bio équivalents aux médicaments de référence. Cela signifie que les médicaments génériques doivent avoir une dissolution similaire à celle des médicaments de référence afin de garantir une efficacité et une sécurité similaires.

C. ***Dosage précis*** : La dissolution des comprimés permet de garantir que la quantité exacte d'ingrédient actif est libérée dans l'organisme, ce qui est essentiel pour un dosage précis et efficace.

D. ***Sécurité*** : La dissolution rapide des comprimés peut aider à réduire les risques de blocage de l'œsophage ou de l'estomac, ce qui peut entraîner des complications graves [20].

II.2.4. Les facteurs intervenants dans la dissolution

II.2.4.1. Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule

Les facteurs physico-chimiques de la molécule qui peuvent influencer la dissolution comprennent :

a) **La solubilité :** La solubilité est la mesure de la capacité d'une substance à se dissoudre dans un solvant donné. Les molécules qui ont une solubilité élevée dans un solvant donné auront tendance à se dissoudre plus rapidement que les molécules qui ont une solubilité plus faible.

b) **La polarité :** La polarité d'une molécule est déterminée par la distribution des charges électriques dans la molécule. Les molécules polaires ont une distribution de charge asymétrique et ont tendance à interagir plus fortement avec les solvants polaires, tandis que les molécules apolaires interagissent mieux avec les solvants apolaires. Les molécules polaires auront donc tendance à se dissoudre plus rapidement dans des solvants polaires.

c) **La taille de la molécule :** La taille de la molécule peut également affecter la vitesse de dissolution. Les molécules plus petites ont une plus grande surface de contact avec le solvant, ce qui augmente la probabilité de contacts entre les molécules solides et le solvant, et donc une dissolution plus rapide.

d) **La cristallinité :** La cristallinité est la mesure de la régularité des arrangements de la molécule dans le solide. Les substances cristallines ont une structure régulière, avec une disposition ordonnée des molécules, ce qui rend plus difficile la rupture de ces arrangements réguliers pour se dissoudre dans un solvant.

e) **La température :** La température affecte également la vitesse de dissolution. En général, une augmentation de la température entraîne une augmentation de l'agitation moléculaire, ce qui augmente le nombre de collisions entre les molécules solides et le solvant, et donc une dissolution plus rapide. Cependant, dans certains cas, l'augmentation de la température peut également entraîner une diminution de la solubilité de la substance solide dans le solvant, ce qui ralentit la dissolution.

[21]

II.2.4.2 Facteurs liés à la formulation

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif.

a) **Diluants :** sont des excipients utilisés dans la fabrication de comprimés pour améliorer leur qualité, leur stabilité et leur dissolution. Ils peuvent aider à augmenter la taille du comprimé, à

faciliter la compression, ainsi qu'à protéger les principes actifs contre les dommages environnementaux.

b) La présence d'agents désintégrants : Les agents désintégrants sont ajoutés pour accélérer la désintégration du comprimé. Cela permet une dissolution plus rapide.

c) Le choix du liant : Les liants sont utilisés pour agglomérer les particules de la formulation du comprimé et pour assurer la cohésion du comprimé. Certains liants peuvent affecter la vitesse de dissolution

d) La présence d'autres excipients : Les excipients, tels que les agents de charge, les lubrifiants et les colorants, peuvent également affecter la dissolution en fonction de leur nature et de leur quantité.

II.2.4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication

Les facteurs liés aux processus de fabrication des comprimés qui peuvent affecter la dissolution comprennent :

a) La granulométrie des particules : La granulométrie des particules peut affecter la vitesse de dissolution. Des particules plus petites peuvent dissoudre plus rapidement qu'une formulation à particules plus grosses

b) Forme et taille du comprimé : La forme et la taille du comprimé peuvent également affecter la dissolution. Des comprimés de forme et de taille différentes auront une surface de contact différente avec le liquide, ce qui peut affecter la vitesse de dissolution.

c) Méthode de compression : La méthode de compression utilisée pour fabriquer les comprimés peut affecter leur dissolution. Des méthodes de compression différentes, telles que la compression directe ou la granulation, peuvent affecter la densité, la porosité et la solidité des comprimés, ce qui peut influencer leur dissolution.

d) Lubrification : L'utilisation de lubrifiants pendant le processus de fabrication des comprimés peut également affecter leur dissolution. Une quantité excessive de lubrifiant peut entraîner une faible porosité et une faible solidité, ce qui peut réduire la vitesse de dissolution.

e) Procédure de séchage : Le processus de séchage utilisé pour sécher les comprimés peut également affecter leur dissolution. Un séchage excessif peut entraîner une faible porosité et une faible solidité, ce qui peut réduire la vitesse de dissolution.

f) Stockage : Les conditions de stockage peuvent affecter la dissolution des comprimés. Une exposition à l'humidité peut entraîner une hydratation du comprimé et une réduction de sa solubilité, ce qui peut affecter sa dissolution **[21]**.

II.2.5. Processus de dissolution d'une forme orale solide

Après administration, la forme orale solide subit une destruction de sa structure, cette désintégration conduit à la formation de granulés qui se désagrègent à leur tour pour former une poudre fine qui se dissout dans le sang ou les autres liquides biologiques conduisant à leur absorption. Pour les formes à libération modifiée, la libération du principe actif peut être effectuée par diffusion à travers un système matriciel. La Figure II.3, illustre les différentes étapes du processus de dissolution et d'absorption d'une forme orale solide [22]

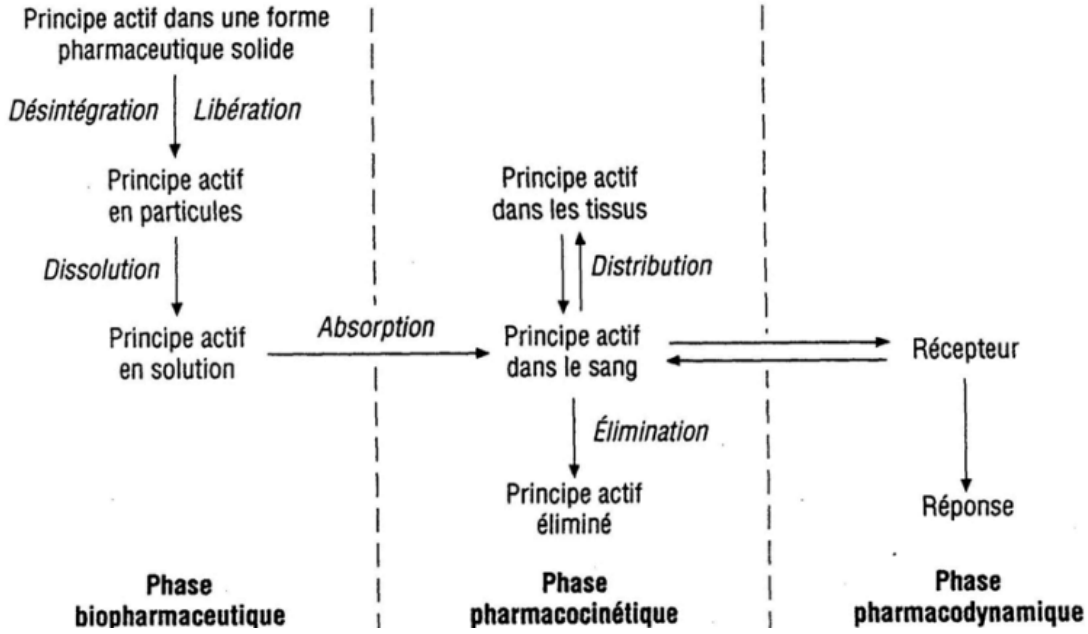


Figure II. 3 : Processus de dissolution et d'absorption d'une forme orale solide.

II.2.6. Profil de dissolution

Le profil de dissolution fait référence à la description de la cinétique de dissolution d'un composé dans un milieu donné. C'est une représentation graphique de la quantité de substance dissoute en fonction du temps, généralement exprimée en pourcentage de la quantité maximale de substance qui pourrait être dissoute dans ce milieu.

Le profil de dissolution peut être utilisé pour caractériser la vitesse à laquelle un médicament se dissout dans le tractus gastro-intestinal et est donc disponible pour être absorbé par

l'organisme. Cela peut être important pour les médicaments à action rapide ou pour les formulations de médicaments qui doivent être absorbées rapidement pour être efficaces [23].

II.2.7. Choix des paramètres de dissolution

II.2.7.1 Choix du milieu de dissolution

Lors du choix du milieu de dissolution, les données physiques et chimiques de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique doivent être prises en considération.

D'autre propriétés critiques du produit comprennent le mécanisme de libération, le taux de désintégration étant affecté par la dureté de la formulation, la friabilité, la présence de solubilisant.

Le milieu le plus approprié est celui qui fournit des données de dissolution les plus discriminantes et sensibles avec des résultats robustes et un minimum de 75% de libération au dernier point de prélèvement.

II.2.7.2 Choix du volume du milieu

Les volumes du milieu sont typiquement dans la gamme de 500 à 1000 ml, 900ml étant le volume le plus utilisé. La principale considération pour choisir le volume du milieu est en général de rencontrer les conditions SINK (condition d'immersion). Les conditions d'immersion sont définies comme le volume du milieu qui est au moins trois fois celui requis pour former une solution saturée de la substance médicamenteuse.

II.2.7.3 Choix de la vitesse de rotation

Chaque appareil doit être utilisé à sa vitesse de rotation appropriée : 100rpm (rotation par minute) avec l'appareil à panier, entre 50 et 75 rpm avec l'appareil à palette. D'autres vitesses peuvent être utilisées si la justification est fournie.

II.2.7.4 Choix de la méthode de dosage

Il y a deux façons courantes d'analyse des échantillons du test de dissolution : Le spectrophotomètre UV et l'HPLC.

La détermination avec le spectrophotomètre UV est la méthode la plus commune de l'analyse, pare ce qu'elle est plus rapide, plus simple et nécessite moins de solvant que l'HPLC.

Cependant, la méthode HPLC présente des avantages distincts, en particulier lorsqu'il existe une interférence significative parmi les excipients ou ingrédients actifs dans la formulation, lorsque la sensibilité accrue est requise, ou lorsque l'on souhaite automatiser la procédure de test de dissolution.

II.2.7.5 Choix des temps et du nombre de prélèvement

La dissolution est évaluée en mesurant le profil du taux de libération, ou la quantité dissoute au fil du temps. Pour les formes pharmaceutiques à libération immédiate, la durée du procédé est généralement de 30 à 60 min ; et dans la plupart des cas, un prélèvement spécifique est suffisant. Pour la comparaison des profils, un nombre suffisant de prélèvements doit être choisi pour caractériser adéquatement la montée et le plateau de la courbe de dissolution. Pour une forme galénique à libération prolongée, au moins trois prélèvements de test sont généralement choisis pour caractériser le profil de libération in vitro du médicament.

Pour les produits contenant plusieurs ingrédients actifs, la libération du médicament est à déterminé pour chacun de ces ingrédients [24].

II.3. Problème de décalottage

II.3.1. Définition Décalottage

C'est un défaut visuel sur les comprimés. Il s'agit la rupture ou la séparation de surface supérieure ou inférieure de comprimé, pendant l'étape de l'éjection de la presse à comprimé **[25]**

II.3.2. Description du phénomène

Le décalottage est l'un des problèmes les plus courants rencontrés lors de la fabrication des comprimés pharmaceutiques. Le décalottage se produit lorsque le haut du comprimé sefracture et / ou se détache du reste du comprimé (Figure II.4). Le décalottage est souvent signalé comme étant créé par l'air piégé pendant la compression. Cependant, il est vraimentdéfini comme un manque de compressibilité dû à la collecte des fines particules. Ce problème est plus rencontré dans les comprimés convexes que les comprimés à face plate.



Figure II.4 : Phénomène de décalottage d'un comprimé **[26]**

Pendant la compression, l'air présent entre les granulés est évacué, ce qui leur permet de s'accrocher les uns aux autres. Les outils de presse à comprimés (poinçons et matrices) sont conçus pour permettre à l'air de s'échapper pendant la compression le long de la pointe du poinçon supérieur (illustré par la Figure II.5) ; La pointe du poinçon supérieur étant plus petite en diamètre que celle du poinçon inférieur afin de permettre et de contrôler l'évacuation d'air.

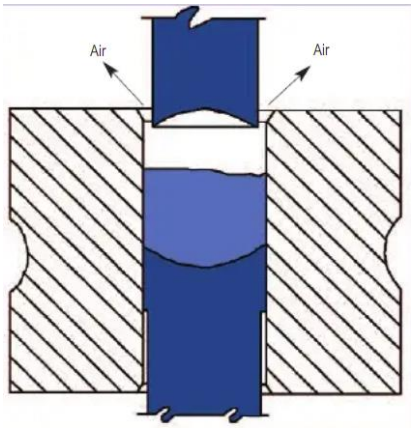


Figure II.5 : Évacuation de l'air pendant la compression **[27]**

Le décalottage n'est pas seulement un piégeage d'air. Lors de la compression, l'évacuation de l'air pousse les granulés très fins et secs avec l'air ; Il s'agit des fines (particules sèches, légères, poussiéreuses) qui ne veulent pas s'agglomérer. Elles sont poussées vers la ligne d'évacuation de l'air pendant la compression, qui est le point entre la coupelle et la bande de comprimé. Le résultat est un manque de compressibilité et le capuchon du comprimé se fracture.

Cest pourquoi le décalottage se produit uniquement sur le capuchon supérieur du comprimé. Si le capuchon inférieur se détache du reste de comprimé, cela sera appelé laminage, ce qui a déjà été mentionné ci-dessus. Cependant, il existe d'autres causes de décalottage **[27]**

II.3.3. Problèmes associés au décalottage

Il peut y avoir plusieurs problèmes associés au décalottage de comprimés, notamment :

A. Altération de l'efficacité

Le pelliculage du comprimé est souvent conçu pour protéger le médicament de l'humidité, de la lumière ou de l'acidité de l'estomac. Si la couche supérieure est retirée, cela peut altérer la stabilité du médicament et potentiellement réduire son efficacité.

B. Irritation gastro-intestinale

Certaines couches de pelliculage peuvent être ajoutées pour protéger l'estomac des effets irritants de certains médicaments. Si cette couche est retirée, cela peut entraîner une irritation gastro-intestinale accrue.

C. Dosage inexact

Certaines couches de pelliculage peuvent être conçues pour aider à la distribution d'une dose précise du médicament. Si la couche supérieure est retirée, cela peut entraîner une distribution inexacte de la dose, ce qui peut potentiellement causer des effets indésirables.

D. Risque d'infection

En retirant la couche supérieure du comprimé, les mains ou les instruments utilisés pour retirer la couche peuvent contaminer le comprimé, augmentant ainsi le risque d'infection.

Il est donc important de consulter un professionnel de la santé avant de décalotter un comprimé et de suivre les instructions d'utilisation du médicament. Si vous avez des problèmes à avaler le comprimé, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien pour savoir s'il existe des alternatives, telles que des comprimés à dissolution rapide ou des liquides **[28]**

II.3.4. Les différentes causes possibles de décalottage des comprimés

Parmi les causes fondamentales de décalottage des comprimés sont citées :

- Rupture de la liaison inter particulaire plutôt que la production de forces adhésivesqui n'ont pas une résistance suffisante lors de la compression ;
- Une récupération élastique excessive par une vitesse de compression trop élevée ;
- Emprisonnement de l'air à l’intérieur du comprimé ;
- Densité et répartition des contraintes non uniformes dans le comprimé ;
- Présence d’une composante élastique fragile des matériaux, qui entraîne une réduction de la liaison inter particulaire pendant la phase de l’éjection ;

- Matrices mal finies ;
- Poinçons concaves profonds ;
- Poinçon inférieur qui reste sous la face de la matrice pendant l'éjection.

II.3.5. Solutions proposés

Le problème de décalottage est généralement résolu en utilisant diverses approches aléatoires liées au processus et à la formulation.

A. Du point de vue de la formulation

- ✓ Augmentation de la concentration du liant,
- ✓ Utilisation de matériaux ont des propriétés de déformation plastique,
- ✓ Réduction du pourcentage de particules fines dans la formulation.

B. Du point de vue du procédé de fabrication

- ✓ Augmentation du temps de séjour,
- ✓ Modification de la forme ou géométrie de la tête du poinçon,
- ✓ Diminution de la pénétration du poinçon**.**

C. Du point de vu de la machine à comprimés

- ✓ Utilisation de poinçons plats,
- ✓ Réglage correcte du poinçon inférieur pendant l'éjection.

Toutefois, ces approches par tâtonnement ne peuvent pas garantir une fabrication de comprimés réussie, sans problème et sans défauts. Par conséquent, il est nécessaire d'établir des relations qualitatives et quantitatives entre les propriétés de mélange et de déformation de la poudre et la tendance au décalottage de la formulation respectivement. Cette approche globale peut certainement aider à identifier les relations entre les propriétés des matériaux et le phénomène de décalottage [29].

Ainsi, les différentes causes de décalottage et les solutions connues pour pallier cette problématique sont résumées dans le tableau I.3 ci-dessous [30].

Tableau II.1 : Causes possibles de décalottage et solutions [30].

Causes	Solution(s)
Trop de fines dans le grain	Vérification du profil granulométrique
Grain fragile et poreux	Vérification du profil granulométrique. Vérification du liant. Vérification du processus
Humidité du grain trop faible	Vérifiez le processus de séchage et l'humidité résiduelle. Ajouter des substances hygroscopiques
Faible proportion de liant ou mauvaise solubilité des matières premières dans le liant	Augmenter la quantité de liant Vérifier les solubilités
Lubrifiant insuffisant ou inadéquat	Augmentez la quantité de lubrifiant. Changement de lubrifiant
Mauvaise qualité des poinçons, poinçons usagés	Polissage des poinçons. Changement de matériaux. Changement de fournisseur
Courbure inadéquate du poinçon	Augmenter le rayon de courbure
Mauvais réglage du déplacement du poinçon inférieur pendant l'éjection	Ajuster les réglages de la machine.
Poinçons mal lubrifiés Matrices mal polies	Révision de l'état des poinçons et des matrices
Force éjection trop importante	Contrôler la lubrification et état des matrices et poinçons

Chapitre III : Matériel et Méthodes

III.1. Objectif

La fabrication des produits pharmaceutiques tels 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 problèmes.

Dans le cadre de notre projet de fin d'études de Master en génie des procédés pharmaceutiques, nous avons effectué un stage au sein de l'entreprise pharmaceutique SAIDAL-Unité de Cherchell, dans l'objectif général de développer nos compétences en matière de résolution des problèmes de terrain.

La présente étude a été réalisée sur une période de trois mois, s'étalant du mois février au mois de juin au niveau du site de production pharmaceutique de SAIDAL de Cherchell. Elle consiste à suivre les étapes de production et de contrôle qualité du comprimé «LAMIDAZ®250mg ». En effet, Le groupe SAIDAL a commencé la fabrication de ce médicament en 2020, mais lors de sa production par la première unité, ils ont rencontré des problèmes de décalottage, et leurs essais n'ont pas été convaincants.

Le groupe Saidal a donc délégué les recherches à l'unité de production CHERCHELL, qui les a commencés en février 2021, et a effectué des essais qui se sont avérés convaincants en décembre 2021.

Il demeure bien entendu que le problème de décalottage à traiter est relativement lié aussi à la dissolution du comprimé. Il fallait alors prendre le facteur dissolution en considération sinon à quoi sert de traiter un probléme et provoquer un autre. Nous allons donc procédé à une sorte d'Ichikawa par investigation sur les 5 M (Milieu, Main d'œuvre, Matière, Méthode et Matériel).

Notre travail expérimental entre dans ce contexte et a pour objectifs :

- ✓ Identifier certains problèmes rencontrés aux cours de la fabrication du comprimé (LAMIDAZ®250mg), notamment ceux liés à la dissolution et au décalottage.
- ✓ Gérer ces problèmes en vue d'apporter des solutions adéquates et efficaces en temps réel et à long terme pour l'élaboration d'une formulation optimale qui satisfera les exigences de production

III.2. Lieu de stage

III.2.1. Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes entreprises Algériennes par action avec un capital de 2.500.000 DA, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production des médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics.

III.2.2 Historique

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

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

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

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

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

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

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

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL, BIOTIC.

III.2.3 Les sites de production

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

• Le site de production de Cherchell : Composé de trois ateliers de production : Sirops, Formes sèches (Comprimés, Poudres en sachets, Gélules) et concentré d'hémodialyse.

• Le site de production d'Annaba : Spécialisé dans la fabrication des formes sèches.

• Le site de production de Médéa : Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

• Le site de production de Dar El Beida : Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (Sirops, Solutions, Comprimés, Pommades).

• Le site de production de Gué de Constantine : Composé de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (Suppositoires, Ampoules, Comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs.

• Le site de production d'El Harrach : Dispose de quatre ateliers de production : Sirops, Solutions, Comprimés, Pommades.

• Le site de production de Batna : Spécialisé dans la production des suppositoires.

• Site de production de Constantine : Situé à Constantine, il dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops.

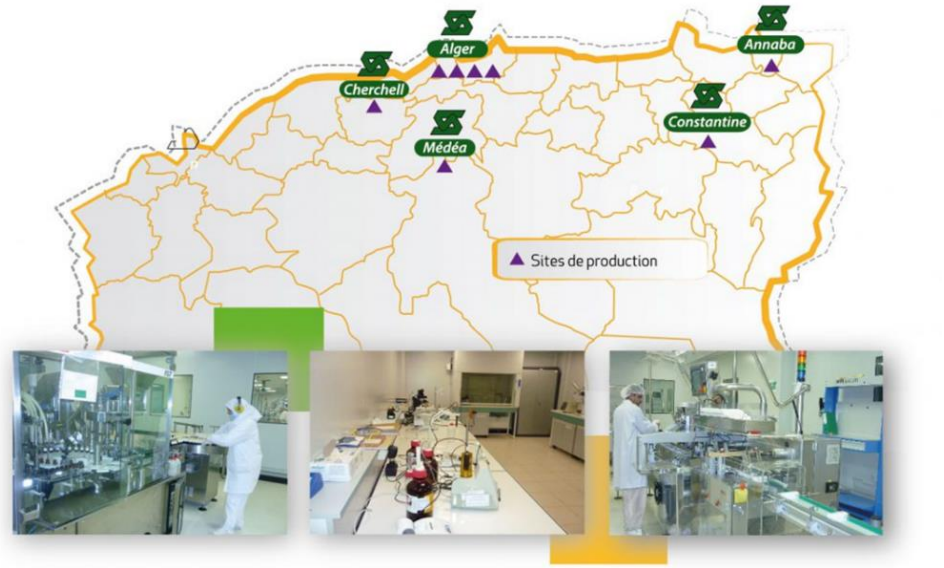


Figure III.1 : Les Sites de Production de groupe Saidal

III.2.4. Présentation de la filiale BIOTIC-Cherchell

BIOTIC est l'une des filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie : le Groupe SAIDAL. Elle a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments génériques. L'entreprise répond aux besoins du marché pharmaceutique algérien avec différents

produits de différentes formes pharmaceutiques (Sirop, comprimés, solution antiseptique) regroupant une large gamme de classes thérapeutiques.

Cette étude a été réalisée au niveau de son site de production de Cherchell.

L'unité BIOTIC de Cherchell est située dans la zone industrielle OUED EL BELLAH, CHERCHELL Wilaya de Tipaza avec une surface de stockage de 3800 m^2 et un potentiel humain de 73 employés. Cette unité est spécialisée dans les formes sèches (Comprimés et sachets).

L'organigramme de BIOTIC CHERCHEL est donné dans la figure suivante :

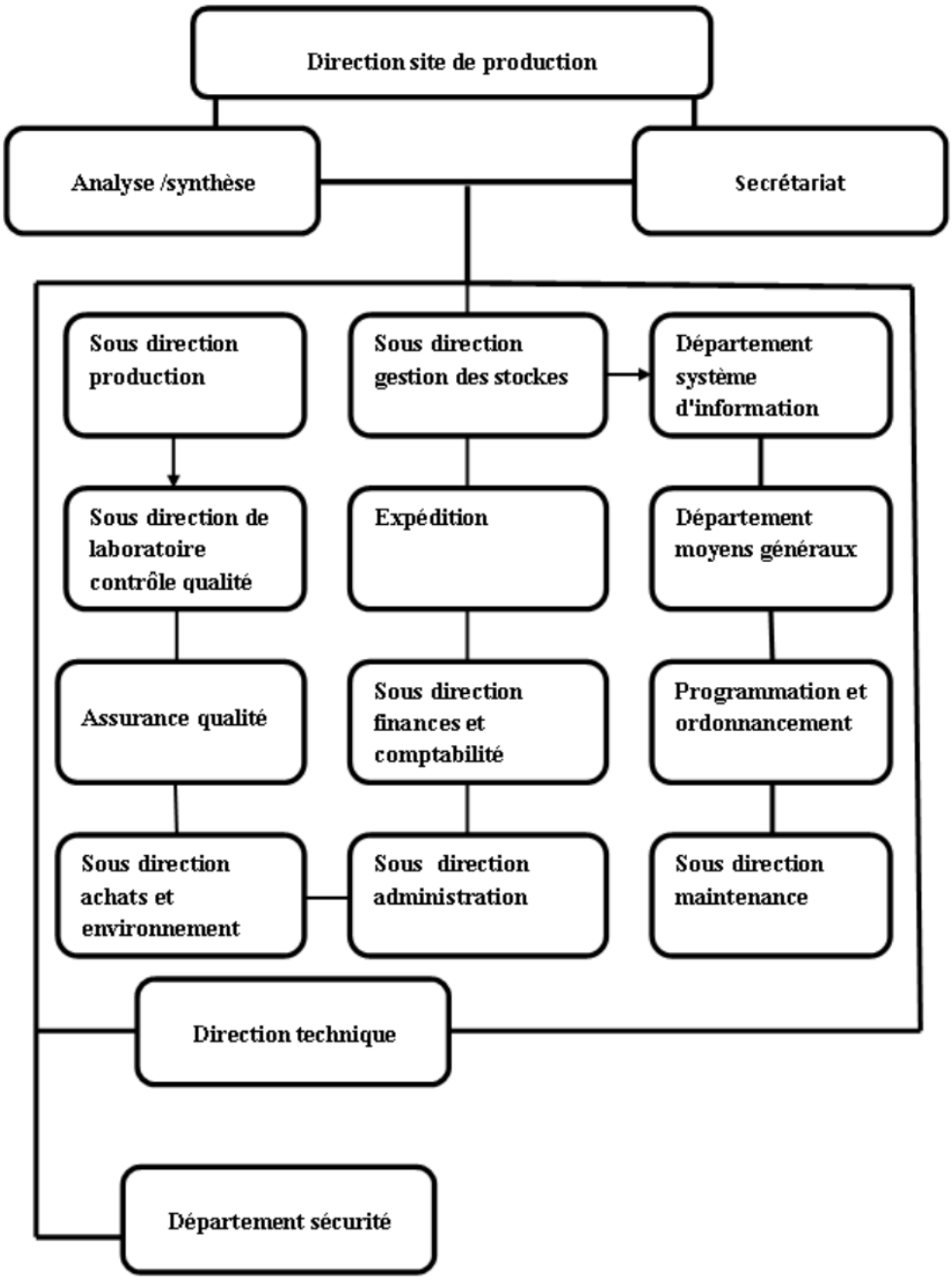


Figure III.2 : Organigramme de BIOTIC CHERCHELL

III.3. Présentation du LAMIDAZ

III.3.1. Description du LAMIDAZ® 250mg

LAMIDAZ® 250mg est un médicament disponible sous forme de comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient 250 mg de métronidazole, l'ingrédient actif du médicament.

Les comprimés de LAMIDAZ® 250mg sont généralement de forme ronde et de couleur blanche à beige. Ils sont marqués d'un côté avec "LAMIDAZ" et "250" de l'autre côté.

Le médicament est généralement conditionné en boîtes de 20 comprimés (Figure III.3).



Figure III.3 : LAMIDAZ® 250mg

LAMIDAZ® 250mg est disponible sur prescription médicale et doit être utilisé uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé. Il est important de suivre les instructions de votre médecin et de ne pas dépasser la posologie prescrite.

Il est également recommandé de prendre LAMIDAZ® 250mg avec de la nourriture pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux possibles.

III.3.2 Reformulation du LAMIDAZ® 250mg

La formule initiale de LAMIDAZ® 250mg, été composé de PA + les excipients, avec la présence de talc, une poudre blanche comme excipient, avec une fonction de lubrification grâce à sa structure lamellaire. Mais récemment cette formule a été changée, par l'absence de talc dans la nouvelle formulation.

III.3.3 Composition du LAMIDAZ® 250mg

Les différentes matières premières entrant dans la composition du comprimé **LAMIDAZ®** et leur rôle sont représentés dans le Tableau III.1.

Tableau III.1 : Composition du **LAMIDAZ®** et fonction de chaque composant **[27]**

Matières premières	Fonctions
Principe actif	
Terbinafine chlorhydrate	Effet thérapeutiques
Excipients de l'étape du mélange à sec	
Cellulose microcristalline (Avicel pH 101)	Diluant
Carboxyméthylamidon sodique (type A)	Désintégrant
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) 5Cps	Liant
Talc	Lubrifiant
Silice colloidale anhydre	Agent d'écoulement
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

III.3.4. Présentation du principe actif

La terbinafine est un antifongique de la classe des allylamines qui agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol, qui est un composant essentiel de la membrane cellulaire des champignons.

Plus précisément, la terbinafine inhibe spécifiquement l'enzyme squalène époxydase, qui est impliquée dans la conversion du squalène en lanostérol, un précurseur de l'ergostérol. L'accumulation de squalène dans la cellule fongique et la diminution de la production d'ergostérol conduisent à une perturbation de la structure de la membrane cellulaire fongique et finalement à la mort de la cellule.

La terbinafine est active contre un large éventail de champignons dermatophytes, y compris Trichophyton, Microsporum et Epidermophyton, ainsi que contre certains champignons non dermatophytes. Elle est principalement utilisée pour traiter les infections fongiques de la peau, des ongles et des cheveux

Tableau III.2 : Identification de la molécule (QD pharmaceuticals ULC, 2013) [19]

Dénomination commune DCI	Terbinafine
Dénomination chimique	Chlorhydrate de (E)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-inyl)-Nméthyl1-naphtalène-méthanamine
Formule moléculaire et masse moléculaire	Terbinafine base : 291,40 g/mol Chlorhydrate de terbinafine : C21H26NCl/ 327,90 g/mol

La formule développée de chlorhydrate de terbinafine est présentée dans la figure III.4 **[19]** :

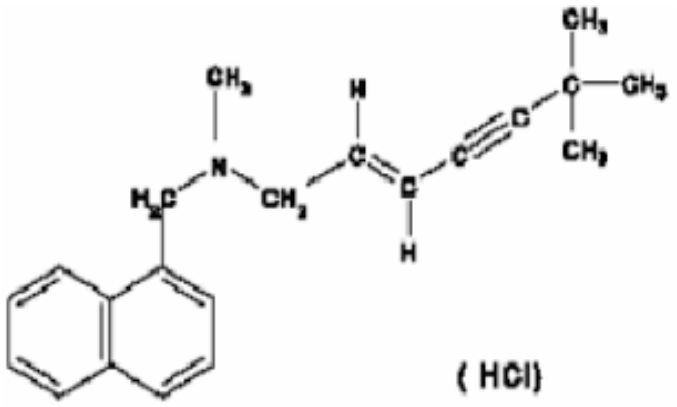


Figure III.4 : Formule développée de chlorhydrate de terbinafine (QD pharmaceuticals ULC, 2013)

III.3.5 Propriétés physicochimiques de Terbinafine

La terbinafine est un composé cristallin blanc à jaune pâle avec une faible solubilité dans l'eau. Voici quelques propriétés physicochimiques de la terbinafine :

- Formule chimique : $C_{21}H_{25}N$
- Poids moléculaire : 291,4 g/mol
- Point de fusion : 199-201°C
- Solubilité dans l'eau : environ 4 µg/mL à pH 7
- Solubilité dans les solvants organiques : soluble dans le méthanol, l'éthanol, le chloroforme et le tétrahydrofurane (THF)
- Coefficient de partage octanol-eau (logP) : 4,4 à pH 7
- pH de la solution aqueuse à 1% : 7,5-8,5

La faible solubilité de la terbinafine dans l'eau peut limiter sa biodisponibilité lorsqu'elle est administrée par voie orale. Cependant, la terbinafine est bien absorbée par le tractus gastro-

intestinal et est souvent utilisée pour traiter les infections fongiques de la peau, des ongles et du cuir chevelu. **[19]**

III.4. Procédé de fabrication du LAMIDAZ

III.4.1. Matériels utilisés

A. Matériels utilisés lors de la fabrication

- Haute à flux laminaire
- Tamiseur vibrant muni d'une grille de 13 m
- Cuve en inox DIOSNA CCS 800
- Mélangeur granulateur DIOSNA CCS 800 avec Calibreur humide type FREWITT
- Lit d'air fluidisé (LAF) CAP 600 DIOSNA
- Calibreur see type FREWITT
- Comprimcuse rotative FETTE 2200
- Appareil de dissolution

B. Matériels utilisés lors du contrôle in process

- Dessiccateur halogène METTLER 11X204
- Balance analytique 220 g RADWAG A.S220.R2
- Duromètre Pharmatest PTB420 .
- Friabilimètre pharmatest
- Désintégrateur pharmatest PTZ AUTO
- pH mètre
- Conductimètre

III.4.2. Procédé de fabrication

Dans cette partie sont décrites les étapes du procédé de fabrication du comprimé LAMIDAZ® 250mg 5Figure III.4).

Avant toute production, il est nécessaire d'effectuer quelques vérifications conformément aux BPF et aux instructions internes de SAIDAL et qui sont :

- Dans la zone de fabrication, il faut s'assurer du vide en ligne (propreté des lieux) et des paramètres environnements (pression différentielle, température, humidité) de la production envisagée ;
- En ce qui concerne l'équipement, il faut vérifier sa propreté et la validité de son étalonnage en se référant à sa procédure (SOP ou procédure d'opération standard).

- S'assurer que toutes les étiquettes d'autorisation et d'état de propreté et des vérifications sont être collectées et conservées dans le dossier du lot du médicament à fabriquer.

Après vérification de la conformité des matières premières entrant dans la fabrication du lot de comprimé de LAMIDAZ (certificats d'analyses émanant du laboratoire de contrôle qualité), celles-ci sont pesées et acheminées vers la salle de mélange.

Les étapes du procédé sont schématisées ci-dessous (Figure III.5).

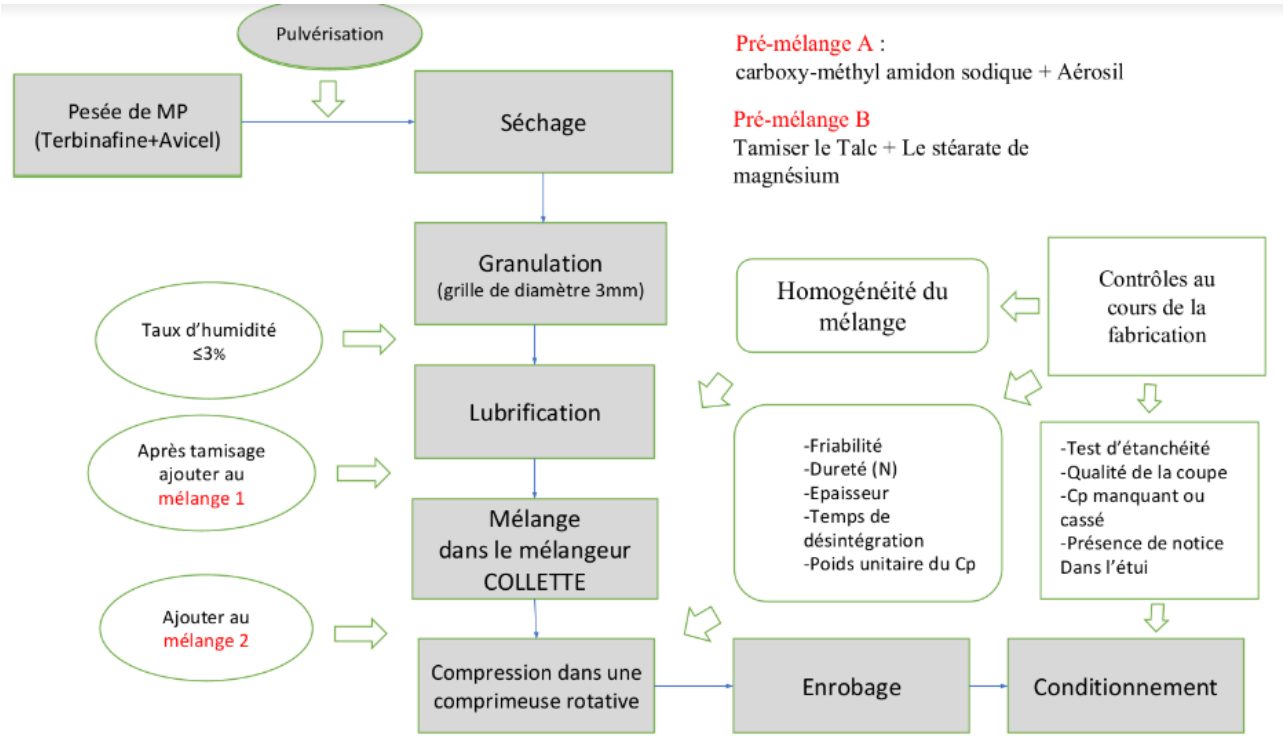


Figure III.5 : Schéma Procédé de fabrication

☐ Etape 0 : contrôle visuel de MP

Cette étape permet de s'assurer que la matière première utilisée est de qualité et qu'elle répond aux normes de sécurité et de qualité exigées.

Voici les étapes que vous pouvez suivre pour effectuer un contrôle visuel de la matière première avant la fabrication de comprimés :

1. Vérifiez l'étiquetage de la matière première pour vous assurer que vous avez la bonne matière première.
2. Vérifiez l'apparence de la matière première. La matière première doit être homogène, sans grumeaux ni agglomérats.

3. Vérifiez la couleur de la matière première. Elle doit être uniforme et correspondre à la couleur standard.
4. Vérifiez la texture de la matière première. Elle doit être fine et poudreuse.
5. Vérifiez l'odeur de la matière première. Elle doit être neutre ou correspondre à l'odeur standard.
6. Vérifiez la pureté de la matière première. Elle doit être exempte de toute impureté visible.
7. Effectuez une analyse de la matière première pour vérifier qu'elle est conforme aux spécifications.

Il est important de suivre ces étapes avec précision pour s'assurer que la matière première utilisée dans la fabrication de comprimés est de qualité et qu'elle répond aux normes de sécurité et de qualité exigées.

☐ **Etape 1 : pesée de la MP**

Nous pesons les quantités exactes de la MP, en respectant l'entrée de l'individu par le SAS personnel, et l'entrée de la MP par le SAS des matériaux.

La salle de pesée contient trois balances différentes échelles de 6,2 kg (erreur = 0.2 g), 30 kg (erreur = 0.01 kg) et 300kg (erreur = 0.1 kg), le choix de la balance se fait selon la formule de préparation des produits. Une haute à flux laminaire verticale, permet l'entrée de l'air traité, grâce au système centrale de traitement d'air (CTA), en but de protéger la personne et la MP.

- Phase interne :
  - Terbinafine chlorhydrate… 95, 915 kg
  - Cellulose microcristalline (avicel pH 101) …… .24, 08 kg
  - HPMC 5ps…… 2,55kg
- Mouillage :
  - HPMC 5Cps……. 2,77kg
- Phase externe :
  - Silice colloidale anhydre (Aérosil) ……. 1,835kg
  - Carboxyméthylamidon sodique type A ……. 5, 32 kg
  - Stéarate de Magnésium…… 1,835 kg

Après la pesée, nous identifions et stockons la MP



Figure III.6 : la salle de pesée (Haute à flux laminaire, 3 balances) (Photo originale)

☐ **Etape 2 : Tamisage et mélange de MP**

Le tamisage est une étape de préparation qui consiste à passer les matières premières à travers une salle de tamisage afin d'éliminer les impuretés et les particules indésirables. Cette étape est importante pour assurer la qualité des ingrédients avant leur utilisation dans le mélange.

Le mélange des matières premières est réalisé à l'aide d'un mélangeur spécialement conçu pour les produits pharmaceutiques. Les matières premières sont introduites dans le mélangeur en quantités précises et sont mélangées jusqu'à ce qu'une distribution uniforme soit obtenue. Ensuite, nous stockons la matière



Figure III.7 : Tamiseur vibrant muni d'une grille de 13 m (Photo originale)

☐ **Etape 3 : prélèvement d'EPV**

Un prélèvement d'EPV se fait au niveau de la suite de granulation est un excipient qui est utilisé dans la formulation des comprimés pour augmenter le volume final du comprimé et améliorer la compressibilité de la poudre. Lors de la fabrication de LAMIDAZ

Il est essentiel de suivre des procédures rigoureuses pour garantir la qualité et la conformité du produit final

☐ **Etape 4 : préparation de solution de mouillage (solution liante)**

Dans une cuve de préparation à double paroi en inox (INOXPA), muni d'un agitateur à hélice, dissoudre 2,77 kg d'hypromellose dans 49 litres d'eau purifiée à froid avec une vitesse de 250 trs/min jusqu'à une parfaite dissolution

- Laisser reposer jusqu'à disparition de la mousse.



Figure III.8 : Cuve en inox DIOSNA CCS 800 (Photo originale)

☐ **Etape 5 : Mélange des poudres**

- **Changement des matières premières :**

Introduire par aspiration dans le mélangeur granulateur P800, en respectant l'ordre d'incorporation suivant : la moitié de Terbinafine Hcl, cellulose microcristalline, Hypromellose (2,55 kg), et l'autre moitié de Terbinafine Hcl, sous une agitation de 5trs/min et avec décolmatage chaque 30secondes.

- **Mélange des poudres à sec :**

Mélanger les matières premières préalablement chargées dans le mélangeur granulateur, pendant 10 minutes sous une vitesse d'agitation de 50 trs/min.

☐ **Etape 6 : Mouillage et granulation**

- Introduire par pulvérisa88tion la totalité de la solution liante préalablement préparée dans le mélangeur granulateur en mélangeant les poudres à une vitesse de 50 trs/min pendant 7 minutes avec un débit de pulvérisation de 7 kg/minute (vitesse de la pompe 300 trs/min).
- Diamètre de la buse de pulvérisation : 5,5 mm.
- Après épuisement de la solution liante, continuer la granulation pendant 30 secondes à la vitesse 50 trs/min et en déclenchant l'émotteur.
- Prélever un échantillon du grain obtenu et mesurer le taux d'humidité résiduelle initial.

☐ **Etape 7 : Démassage des grains**

- **Préchauffage du lit d'aire fluidisé :**

Procéder au préchauffage du LAF à 60°C puis au refroidissement à 30°C.

- **Transfert du grain humide vers LAF :**

Transférer le grain humide du mélange vers le lit d'air fluidisé en passant par le calibreur humide pour Démassage et en respectant les paramètres suivants :

1) Calibreur humide : Ouverture de maille du tamis : 8mm.
   Vitesse de rotation : 300 trs/min.
2) Lit d'air fluidisé : Ouverture du clapet d'air entrant : 40 %

Ouverture du clapet d'air sortant : 60 %

Température d'air entrant : 30°C.

Augmenter la vitesse d'agitation du mélangeur progressivement pour faciliter le transfert et pour éviter le colmatage du calibreur humide (commencer par une vitesse de 1 tr/min et augmenter là au fur et à mesure du transfert).



Figure III.9 : Mélangeur granulateur DIOSNA CCS 800 avec Calibreur humide type FREWITT (Photo originale)

☐ **Etape 8 : Séchage du grain**

Elle permet d'éliminer l'humidité résiduelle des granulés pour obtenir un produit final de qualité. Cette étape est généralement réalisée après la granulation des matières premières, Sécher le grain humide au lit d'air fluidisé jusqu'à obtention d'un taux d'humidité de 1,5% à 2%, les paramètres de séchage sont les suivants :

- Débit d'air : 3200m^3/h à 4000m^3/h
- Température d'air entrant : 60°C



Figure III.10 : Lit d'air fluidisé (LAF) CAP 600 DIOSNA (Photo originale)

☐ **Etape 9 : calibrage des grains**

Transférer le grain sec du lit d'air fluidisé vers le mélangeur BIN à travers le calibreur sec FREWITT muni d'une grille d'ouverture de maille de 1,2 mm avec une vitesse de rotation de 400 tours/min.



Figure III.11 : Calibreur see type FREWITT (Photo originale)

☐ **Etape 10 : lubrification**

Cette étape se devise en deux étapes, l'une complétant l'autre :

- ***1ère étape*** : On met le mélange séché dans la cuve principale et on ajoute les lubrifiants d'écoulements qui améliorent la fluidité du grain qui sont le carboxyle méthyle amidon et aérosol. On laisse le tout mélanger pendant 4 min.
- 2ème étape : On ajoute le talc et le stéarate de magnésium qui sont des lubrifiants antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. On laisse ces excipients disperser sur les surfaces des grains pendant 3 min. à la vitesse 20tours/min.

En général, ces excipients sont intégrés dans le mélange avant compression.

☐ **Etape 11 : compression**

. Cette étape consiste à comprimer les grains lubrifiés pour former des comprimés réguliers et de taille uniforme.

La compression s'effectue sur une Comprimeuse rotative FETTE muni de poinçons ronds, biconvexes sécables de 11 mm de diamètre.

Régler la force de compression pour obtenir des comprimés de :

- Poids théorique : 390mg ± 2,5%, soit : [380,25-399,75] mg
- Dureté [4-8] kp
- Friabilité ≤ 15 min
- Epaisseur : 4,9 mm ± 0,2 mm
- Dissolution : Q≥80 % au bout de 15 minutes
- Uniformité de masse.



Figure III.12 : Comprimcuse rotative FETTE 2200 (Photo originale)

Nous passons à l'analyse des comprimés dans le laboratoire physico-chimique. Après les résultats, nous passons au conditionnement.

☐ **Etape 12 : conditionnement**

Le conditionnement est une étape clé pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Le conditionnement se déroule en deux étapes : le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

- Le conditionnement primaire consiste à emballer chaque comprimé de LAMIDAZ dans des plaquettes contenant 10 comprimés chacune. Les plaquettes sont souvent en PVC-Al, un matériau qui protège les comprimés de l'humidité, de la lumière et de l'air. Cette étape est cruciale pour garantir que chaque comprimé reste intact et ne subit pas de dommages qui pourraient altérer son efficacité.
- Le conditionnement secondaire intervient après le conditionnement primaire. Il s'agit d'emballer les plaquettes de comprimés dans des boîtes ou étuis, souvent en carton ou en papier, qui protègent les comprimés contre les dommages physiques et les contaminations

environnementales. Les boîtes ou étuis contiennent généralement plusieurs plaquettes de comprimés et peuvent également inclure des instructions d'utilisation et d'autres informations pertinentes pour les patients.

III.5. Contrôle physico-chimique du LAMIDAZ® 250mg

Les analyses physico-chimiques effectuées sur le LAMIDAZ® 250mg sont des tests pour garantir la conformité du produit avec les normes requises par la pharmacopée. Les tests sont réalisés dans le laboratoire de contrôle in-process (CIP) et dans le laboratoire physico-chimique (PC)

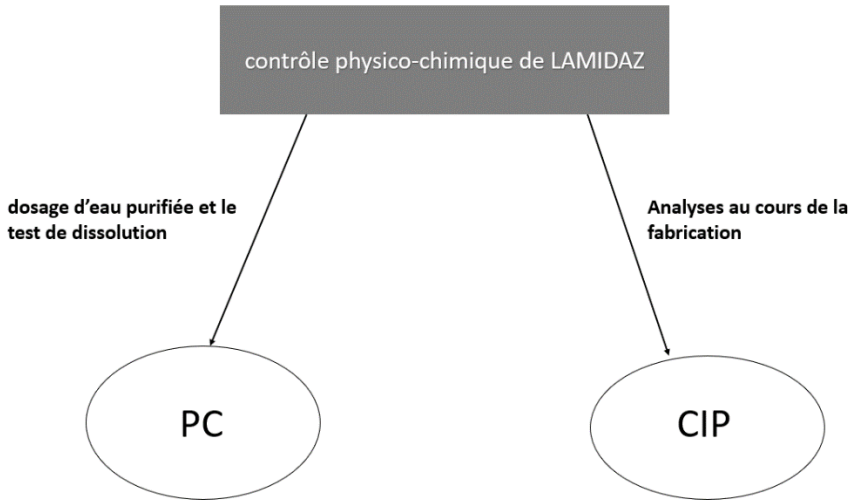


Figure III.13 : Analyses physico-chimiques de LAMIDAZ® 250mg

III.5.1. Laboratoire CIP : au cours de la fabrication

Ce laboratoire se trouve dans le département de production, il vise à vérifier et suivre toutes les étapes de la fabrication des médicaments, pendant leur fabrication dès le début.

A. Dosage d'humidité résiduelle

Lors l'étape de séchage des grains par LAF, nous avons pris un échantillon, pour suivre le taux d'humidité résiduelle.

Le TH est un paramètre important contrôlant la bonne fabrication des comprimés, il devrait être moins de 2%.

Nous plaçons 5 g de l'échantillon dans un dessiccateur halogène, qui fait le chauffer pendant 5 min, puis le TH va apparaitre sur l'écran de l'appareil, ainsi qu'une courbe de TH.



Figure III.14 : Dessiccateur halogène METTLER 11X204 (Photo originale)

B. Aspect visuelle des comprimés

Après la compression nous faisons un contrôle visuel des comprimés, en but d'assurer leur conformité.

Les comprimés doivent être de couleur blanche, de forme ronde et bombée, et sécable.

C. Uniformité de masse (Poids moyens) et sécabilité

Le test d'uniformité de masse et sécabilité se fait à l'aide d'une balance analytique

D. Uniformité de masse : peser individuellement 20 comprimés

E. Sécabilité : peser 30 comprimés

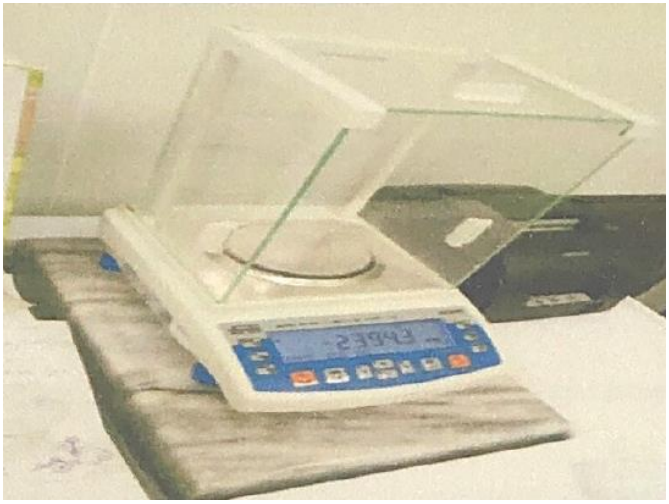


Figure III.15 : Balance analytique 220 g RADWAG A.S220.R2 (Photo originale)

F. Dureté, épaisseur, et diamètre

Ces tests ont pour but d'assurer la résistance mécanique des comprimés dans diverses conditions, comme le conditionnement et le stockage.

Nous faisons introduire 10 comprimés, un par un, dans un appareil de duromètre, qui applique une force mécanique sur les comprimés à l'aide d'une presse mécanique afin

- D'avoir la mesure de dureté, ainsi nous pouvons obtenir le diamètre et l'épaisseur du comprimé à l'aide d'un capteur laser.
- Quand nous déposons les comprimés dans les deux mâchoires de la machine, la mâchoire mobile avance et exerce une pression sure le comprimé contre l'autre mâchoire immobile pour calculer la dureté. Lors de l'avance de la mâchoire, la machine calcule le diamètre et l'épaisseur par un laser.
- La machine calcule la dureté moyenne des 10 comprimés.



Figure III.16 : Duromètre Pharmatest PTB420 (Photo originale).

G. Friabilité

Ce test est un renforcement du test précédent (dureté), il confirme la résistance des comprimés lors des différents processus, et se fait par un friabilimètre.

- D'abords, nous pesons un poids initial des comprimés d'équivalence de 6.5g
- Nous appliquons le test avec 100 tours pendant 4 min.
- Nous effectuons une autre pesée afin d'avoir une marge d'erreur, le résultat obtenu nous donne le pourcentage de friabilité

$$Fri(\%) = \frac{PI - PF}{PI} \times 100$$

Fri : taux de friabilité %

PI : poids initial avant le test (6.5g)

PF : poids finals après le test

NB : le taux de friabilité ne doit pas dépasser 1% (Fri < 1%)



Figure III.17 : Friabilimètre pharmatest (Photo originale)

H. Délitement

Le test de délitement a pour but de déterminer le temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide d'eau purifiée chauffé jusqu'à une température ambiante du corps humain.

L'appareil de désintégrateur est doté de deux verres dans lesquels nous insérons 10 comprimés.

Ces deux verres bougent de façon verticale, pour le délitement complet des comprimés, la machine calcul le temps de désintégration du dernier comprimé qui a désintégré

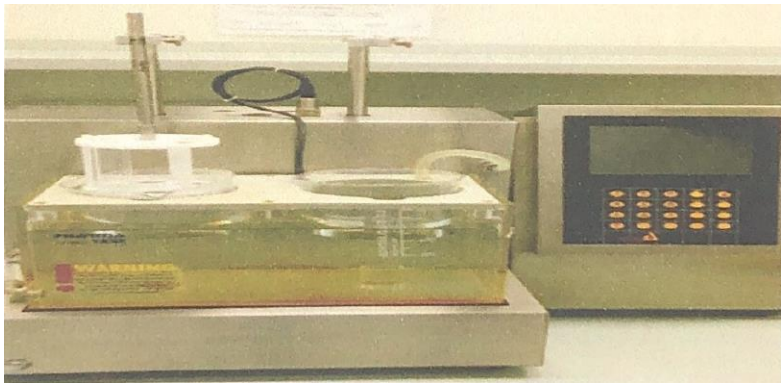


Figure III.18 : Désintégrateur pharmatest PTZ AUTO (Photo originale)

III.5.2. Laboratoire PC

C'est le laboratoire qui intéresse à effectuer les analyses physico-chimiques des médicaments fabriqué, avant et au milieu, et à la (in de la fabrication, pour suivre la conformité des produits.

Les analyses effectuées ont pour but de vérifier si l'eau purifiée réponde aux exigences de la Ph.Eu., ainsi que l'analyse de dissolution effectuée sur les comprimés de LAMIDAZ@250mg.

A. Dosage de l'eau purifiée

Les analyses physico-chimiques de dosage d'eau basent sur les paramètres suivants :

- Aspect (limpidité, couleur, odeur, gout)
- PH
- Conductivité électrique

Pour le prélèvement des eaux :

- Dans des flacons propres, nous ouvrons le robinet de point de prélèvement (la boucle)
- Nous rinçons les flacons par l'eau coulée, puis nous remplirons les flacons.
- Il faut toujours étiqueter les flacons, on écrivant la date.

a) Mesure du pH (Potentiel hydrogène)

Le pH exprime l'acidité ou l'alcalinité de l'eau, c'est un paramètre d'assurance de pureté de l'eau. Il est mesuré par un équipement appelé le pH mètre.

L'électrode de pH mètre est introduite dans un bécher contenant l'eau prélevé, et la valeur de pH serra afficher dans l'écran du l'appareil.



Figure III.19 : pH mètre (Moineau instruments)

b) Mesure de la conductivité électrique

La conductivité électrique consiste à mesure la facilité de circulation de l'électricité dans l'eau. Elle est proportionnelle à la concentration des sels minéraux dans l'eau, plus la concentration est élevé plus la conductivité est élevée (**Datastream).** Donc ce test est l'indice de contamination par les minéraux.

Par l'appareil du conductimètre, nous avons mis la cellule du conductimètre dans l'échantillon d'EPV après avoir rincé cette cellule par l'EPV. La conductivité est mesurée quand le conductimètre est stable.



Figure III.20 : Conductimètre (STDE distribution d'équipements et de services techniques)

B. Test de dissolution

a) Principe du test

Ce test consiste à mesurer la cinétique de dissolution d'un PA dans un milieu donné à partir d'une forme galénique.

Nous avons réalisé le test de dissolution en utilisant un appareil de Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS, dans les conditions suivantes :

- Milieu de dissolution : tampon citrate (0,1) pH=6,8
- Vitesse d'agitation : 75±4 trs/min
- Volume de milieu : 900ml
- Temps de dissolution : 30min
- Température : 37±0,5°C
- Détection : λ=220nm
- Système : palette.



Figure III.21 : Appareil de dissolution (esclab - algerie)

b) Préparation du milieu de dissolution (Tampon citrate pH =6,8)

- Solution A : Nous faisons dissoudre 21 g d'acide acétique monohydrate dans 200ml d'hydroxyde de sodium 1N et nous complétons à 1000 ml avec de l'eau distillée
- Nous prélevons 403 ml de la solution A, et nous complétons à 1000 ml avec de l'acide chlorhydrique 0,1N.
- Nous mesurons et ajustons le pH si c'est nécessaire.

c) Mode opératoire du test de dissolution

- Nous pesons et plaçons un comprimé dans chaque panier dans l'appareil pendant 30min.
- Nous prélevons 10ml de chaque panier dans des tubes à essai.
- Nous injectons 20 µl de chaque solution

d) Préparation de la solution témoin

- Nous pesons environ 28,131 mg de terbinafine chlorhydrate SCR de titre connu et la transférer dans une fiole de 100ml
- Nous ajoutons environ 50ml de tampon citrate pH=6,8
- Nous passons la solution à l'ultrason pendant 15 minutes et nous complétons au volume avec le même solvant.
- Nous injectons 20µl de la solution témoin

Le taux de dissolution doit être ≥ 80% dans 15 min

Le tableau III.3 indique les normes d'analyses physico-chimiques de LAMIDAZ® 250mg exigés par la Ph.Eu.

Tableau III.3 : Récapitulatif des normes physico-chimiques (Saidal, Ph.Eu.)

LAMIDAZ® 250mg	
Diamètre (mm)	11
Epaisseur / longueur (mm)	4.9 ± 0.2
Sécabilité	Appliqué
Poids moyen (mg)	390
Friabilité	< 1%
Résistance à la rupture (Dureté) (Kp)	4 - 8
Temps de désagrégation (Délitement) (min)	≤ 15
Taux de dissolution en 15 min	≥ 80%
Taux d'humidité résiduelle	1.5% - 2.0%
Aspect comprimés	Blanc, rond, bombé, sécable

Remarque : Ces tests sont effectués sur des comprimés bien compressés. Puisque nous avons rencontré un problème de décalottage, nous ne pouvons pas les réalisés, jusqu'à résoudre le problème, sauf le test de taux d'humidité, parce qu'il concerne les grains lors du séchage.

III.6. Investigations proposées pour la résolution du problème de dissolution et de décalottage de LAMIDAZ® 250mg

Afin de trouver les causes et les effets probables, nous nous somme référés au diagramme d'Ishikawa, ou le diagramme des 5M (Figure III.22)

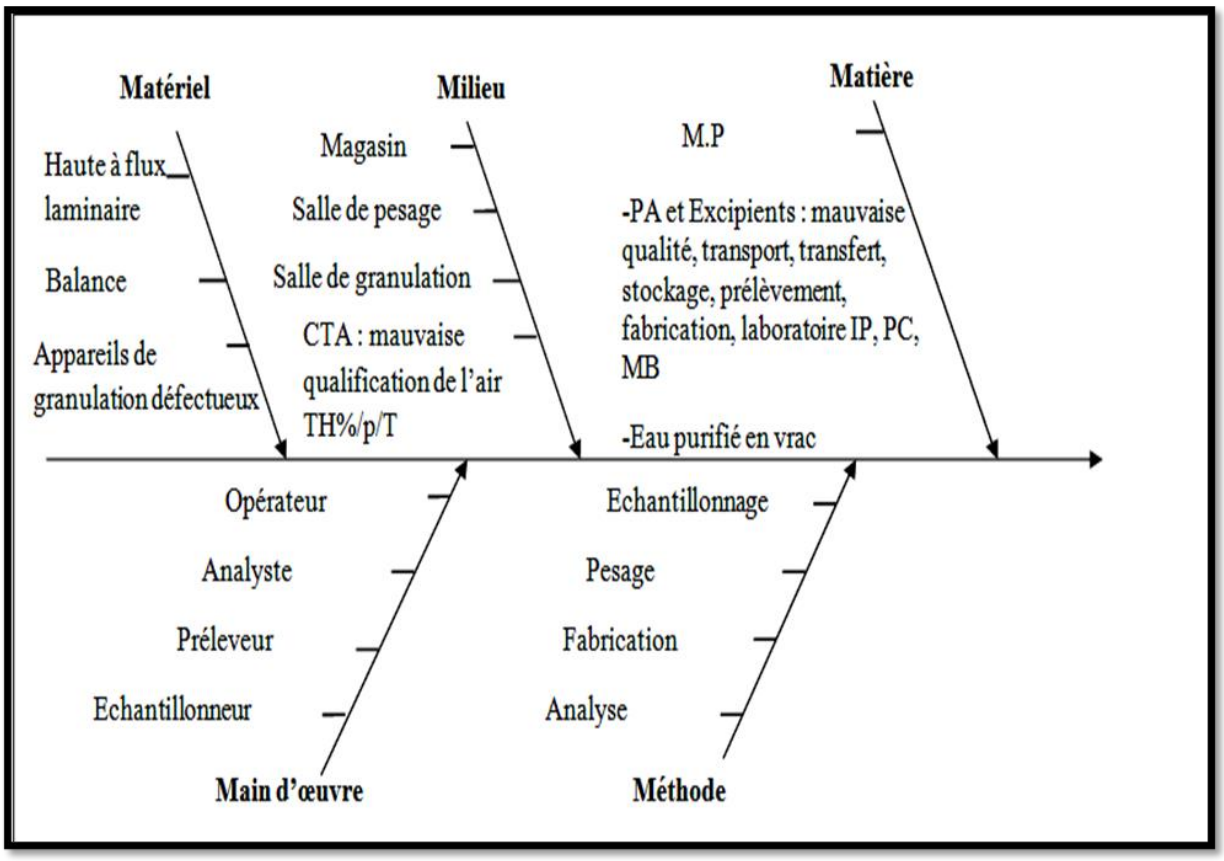


Figure III.22 : Diagramme des causes et effets

En suivant nos hypothèses représentées en diagramme des causes dans l'introduction de notre projet, nous avons éliminé le milieu et main d'œuvre en raison de la qualité et la conformité de ces deux composantes.

Concernant la matière, les méthodes et le matériel, l'analyse des causes probables pouvant induire le problème de dissolution et de décalottage de LAMIDAZ® 250mg nous a permis de recenser les plus pertinentes.

III.6.1. Solutions proposées pour prévenir le problème de dissolution

- **Premier essai**

Pour la résolution de ce problème, nous avons essayé de suivre les mêmes étapes de la fabrication, sauf que nous avons retiré le talc dans la phase externe et nous avons remplacé le talc par du stéarate de magnésium, ce qui résulte dans la nouvelle formule de LAMIDAZ® 250mg

Le talc est une poudre blanche naturelle, utilisé comme excipient dans l'industrie pharmaceutique. Il est caractérisé par sa nature lipophile. Il est insoluble dans l'eau, et inattaquable par les acides.

Cet essai est basé sur l'hypothèse suivante :

« La diminution de la vitesse de dissolution est à cause des caractères physiques du talc, qui est hydrophobe/lipophile ».

III.6.2. Solutions proposées pour prévenir le problème de Décalottage

- ☐ **Deuxième essai**

Nous nous sommes basés sur l'hypothèse suivante :

« Une forte vitesse de la presse à comprimé appliquée sur les comprimés provoque la rupture de la face des comprimés ».

Pour cela nous avons diminué la vitesse de la presse à la moitié.

- ☐ **Troisième essai**

Dans cet essai nous nous sommes basés sur les hypothèses suivantes :

- Taux de fines élevé en raison de faible densité de granulé, ce qui cause un manque de cohésion (quantité insuffisante de liant)
- Séchage incomplet (en raison de manque de cohésion qui cause des grains sec)

En visant dans notre essai à réduire le taux de fines par l'ajout d'une quantité d'eau dans le mouillage.

Nous avons suivi les mêmes étapes de la fabrication d'un comprimé, sauf que le mouillage a été réalisé en deux étapes :

- **Etape 1 :** mouillage par pulvérisation dans le mélangeur
- **Etape 2 :** mouillage dans le LAF

Cette méthode cible pour réduire le taux de fines, et pour éviter la formation de grandes masses de produit ce qui résulte le séchage incomplet, et pour faciliter le passage des granules du mélangeur au LAF.

☐ **Étapes de fabrication après 3ème essai**

Il consiste à modifier le procédé de fabrication, car il est le même que les étapes du premier, essai à l'exception de la modification du procédé d'hydratation et de granulation.

- **Etape 1 : Mélange des poudres à sec**

Introduire, respectivement, dans le mélangeur granulateur DIOSNA, les matières premières.

- Terbinafine HCL……91, 254kg
- Cellulose microcristalline (Avicel PH 101) ……... 24, 126 kg

Mélangeur les poudres pendant 10 minutes à la vitesse 50trs/mn (à valider).

- **Etape 2 : Préparation de la solution de mouillage**

Dans la cuve de préparation de la solution de mouillage DIOSNA, introduire à froid. 46 Litres d'eau purifiée puis ajouter sous agitation. 5,060 kg d'hypromellose. Enclencher l'agitateur électrique jusqu'à l'obtention d'une solution homogène (soit 03 heures), laisser reposer 6 heures. (Selon dossier pharmaceutique).

- **Etape 3 : Mouillage et granulation**

Pulvériser une moitié de la solution liante dans le mélangeur- granulateur DIOSNA contenant le mélange des poudres de la phase interne. Selon le dossier pharmaceutique, mélanger pendant 03 minutes à la vitesse 50 trs/min (à valider). Continuer le mouillage avec de l'eau purifiée jusqu'à l'obtention d'une masse granulable, mélanger pendant 2 minutes à la vitesse 50trs/min.

a) Transfert de mélange semi granulé vers le LAF

Avec un débit d'air de 800 m^3/h et une faible vitesse d'agitation du mélangeur procéder au transfert du grain à travers une grille en aval du mélangeur (damasseur) de diamètre de 8 mm vers le LAF préalablement chauffé.

NB : la vitesse d'agitation (mouvement des hélices) varie en fonction de la quantité transférée. On augmente progressivement la vitesse : 1tr/min puis 2 trs/min puis 10 trs/min on termine avec 20 trs/min.

b) Mouillage avec la 2ème moitié de la solution

Avec un débit d'air entrant de 1200m^3/h, procéder à la pulvérisation (débit de pulvérisation : 2,5 bars). Le débit d'air augmente progressivement en fonction de la quantité de la solution introduite dans le sécheur jusqu' un débit de 3200m^3/h à la fin de pulvérisation.

c) Granulation et séchage au même temps

Procéder à la granulation et un séchage à la fois en Fixant le débit d'air à 3200m^3/h Et la température à 35 °C jusqu'à l'obtention d'un taux d'humidité des grains aux environs de 8%.

Puis le débit devra être varie en fonction du taux d'humidité et du temps : le débit décroit parallèlement avec l'humidité du grain jusqu'à l'obtention d'une humidité résiduelle entre 1.5 et 2 %.

d) Calibrage

Le granulé sera transféré automatiquement dans le bin à travers un calibreur contenant un tamis d'un diamètre de 1.25 mm et qui tourne avec une vitesse de 600 trs/min.

e) Lubrification :

- **Pré-lubrification :**

Ajouter au grain calibré le carboxyméthyl amidon sodique et la silice colloïdale anhydre. Mélange pendant 4 minutes à la vitesse 20 trs/min.

- **Lubrification :**

Ajouter au grain obtenu le stéarate de magnésium et mélanger pendant 3 minutes à la vitesse 20 tours/min.

Prélever 03 échantillons du mélange final (haut, milieu et bas) pour dosage du principe actif.

f) Compression :

La compression s'effectue sur une Comprimeuse rotative FETTE muni de poinçons ronds, biconvexes sécables de 11 mm de diamètre.

Régler la force de compression pour obtenir des comprimés de :

- Poids théorique : 390 mg ± 2,5%, soit : [380,25-399,75] mg
- Dureté [4-8] Kp
- Friabilité ≤ 1 %
- Délitement ≤ 15 min
- Epaisseur : 4,9 mm ± 0,2 mm
- Dissolution : Q≥ 80% au bout de 15 minutes
- Uniformité de masse

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1. Introduction

Ce chapitre présente les résultats obtenus à partir des essais expérimentaux réalisés et leurs discussions. Les résultats incluent des données sur la dissolution et la stabilité des comprimés, ainsi que leurs propriétés physico-chimiques. Les discussions portent sur les implications de ces résultats pour la sécurité et l'efficacité du médicament.

IV.2. Résultats d'analyses physico-chimiques de l'ancienne formule du comprimé

Avant de présenter les résultats des essais, il sera mieux de donner ici les résultats existants (tableau IV.1) qui sont la cause du déclenchement de notre présente étude afin de puisse parler sur la nécessité d'une éventuelle amélioration lors des essais ou non.

Tableau IV.1 : Résultats existants avant l'étude

Tests	Résultats	Normes
Aspect	Phénomène de décalottage présent	Comprimés rond bombé, sécables de couleur blanche
Taux de dissolution	67%	≫ 80 au bout de 15min
Dosage par HPLC	101,87%	90%-110% soit (225-275) mg
PH	5.9	5 à 7
Conductivité (µs/cm)	3.6 à 20°C 4.8 à 25°C	≤ 4.3 à 20°C ≤ 5.1 à 25°C

Tableau IV.2 : Les résultats obtenus avant les essais (Dureté, Friabilité, Délitement)

Dureté (Kp)	Friabilité (%)	Délitement (Min)
4-11	0,81	$\leq 15m$
2,79	1,19	23
4,03	1,24	22
3,53	1,24	17
2,95	0,85	19
3,59	1,22	21
3,64	1,76	19
1,39	0,91	15
3,45	0,97	21
2,50	1,29	13

Les résultats de l'analyse préalable à l'étude n'étaient pas conformes aux exigences de la Ph. Eu.

IV.3. Résultats des essais

IV.3.1. Résultats du premier essai (Dissolution)

Le tableau suivant présente les résultats du test de dissolution après la nouvelle formule (Après avoir éliminé le talc, remplacez-le par stéarate de magnésium.) :

Tableau IV.3 : Résultats du premier essai.

Paramètres	Résultats	Normes
Aspect	Présence des comprimés décalottés	Comprimés rond bombé, sécables de couleur blanche
Taux de dissolution	93%	$\gg$ 80 au bout de 15min
Dosage par HPLC	100,34%	90%-110% soit

		225 mg-275 mg

La figure IV.1 permet de comparer le taux de dissolution sans et avec utilisation du talc durant la formulation du comprimé.

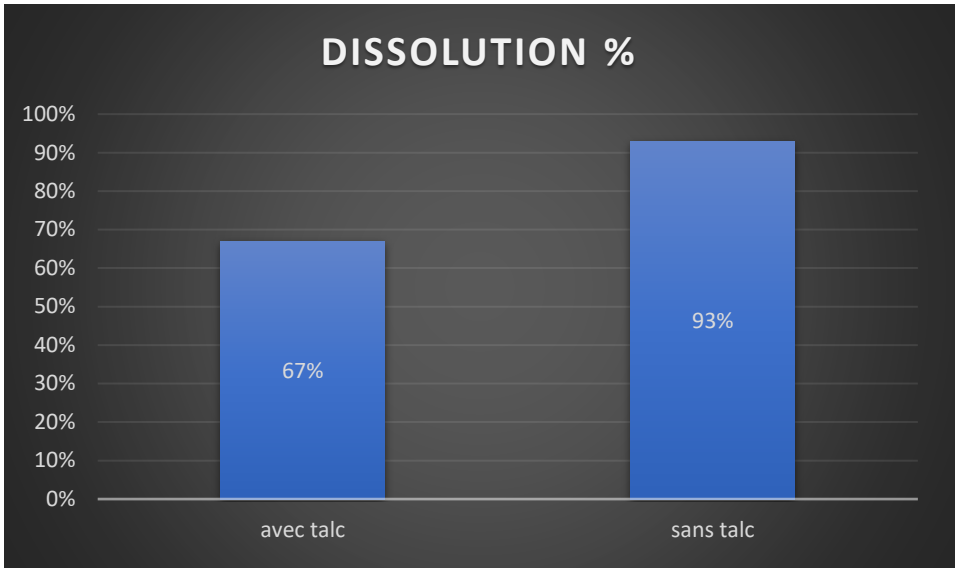


Figure IV.1 : Résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule

Interprétation des résultats

Le phénomène de décalottage persiste mais le problème de dissolution est traité, ainsi le taux de dissolution est nettement amélioré de 67% à 93 %. Donc le talc était sans aucun doute la cause du problème de faible dissolution du comprimé. Par contre, le décalottage n'était pas la conséquence de l'existence de cette matière dans la composition du comprimé.

Conclusion

Nous avons donc éliminé l'hypothèse de la première M qui suppose que la matière talc est la cause de décalottage.

IV.3.2. Résultats du deuxième essai (Décalottage)

A. Influence de la force de précompression

Nous avons essayé de surveiller dans la première partie le décalottage en fonction de la variation de la force de compression sans ignorer la variation de la dureté et du délitement qui sont liés de leur part à la dissolution de comprimé, les résultats sont présentés dans le tableau III.3.

Tableau IV.4 : Effet de la force de précompression sur le décalottage

Force de précompression	3	2,5	1,70	1,2
Dureté (Kp)	4	8	12	15
Nombre de comprimés décalottés parmi 20 comprimés	$\frac{10}{20}$	$\frac{7}{20}$	$\frac{3}{20}$	$\frac{0}{20}$
Délitement <15min	7	10	14	18

La figure IV.2 représente la variation du nombre de comprimés décalottés parmi 20 comprimés en fonction de la force de précompression.

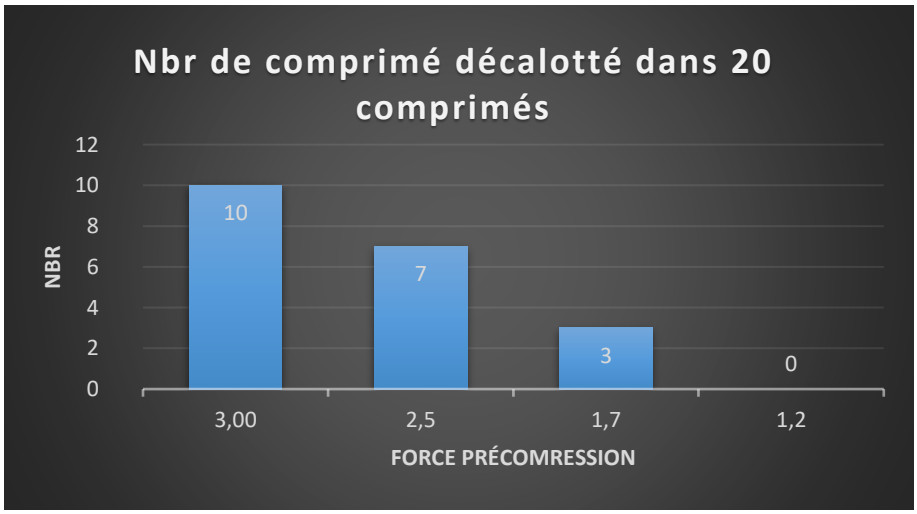


Figure IV.2 : Résultats de l'effet de la force de pré-compression sur le décalottage

Interprétation des résultats

Nous constatons que le nombre des comprimés non conforme est proportionnellement lié à la force de pré-compression. Pour une force de précompression de 1,2 le décalottage a disparu, par conséquent le délitement et la dureté sont inversement liés à la force de précompression.

Sachant que la dureté et le délitement sont liés au taux de dissolution. Au moment où le décalottage a disparu la dureté et le délitement étaient hors les norme .

Notons ici que les normes sont les suivantes :

- Dureté : entre 4 et 8 kp
- Délitement < 15 min

B. Influence de la vitesse de précompression

Nous avons fixé la force de précompression et nous avons surveillé le décalottage en fonction de la variation de la vitesse de précompression.

Les résultats sont présentés ci-dessous (tableau IV.5 et figure IV.3)

Tableau IV.5 : Effet de la vitesse de précompression sur le décalottage

Vitesse de compression (Cp/h)	80	70	60		
Nombre de comprimés décalottés	$\frac{6}{20}$	$\frac{4}{20}$	$\frac{2}{20}$		
Délitement <15min			11	14	17

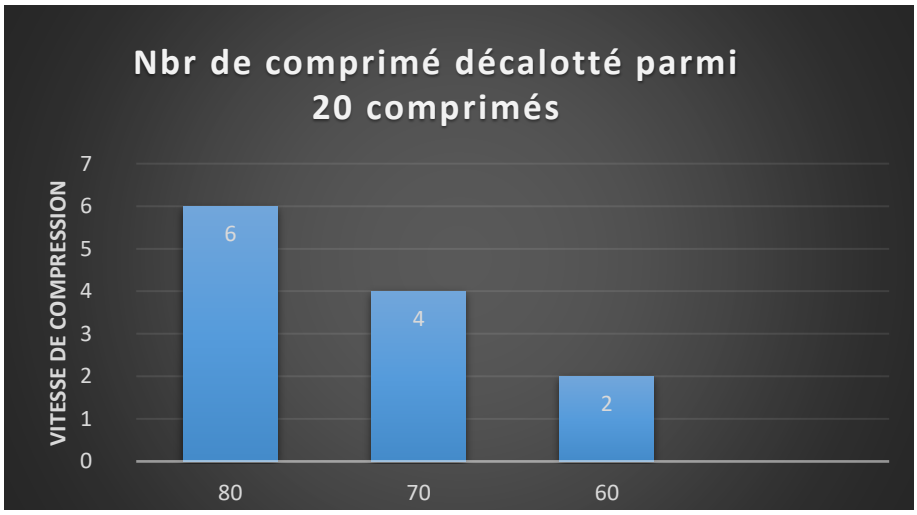


Figure IV.3 : Résultats des Variation de la vitesse / décalottage

Interprétation des résultats

En diminuant la vitesse de précompression, nous avons réduit le nombre des comprimés décalottés mais le délitement est devenu hors normes car avec une faible vitesse le temps de contact lors de la compression est élevé donc la dureté est élevée aussi.

Tableau IV.6 : Les résultats du deuxième essai (Dureté, Friabilité, Délitement)

Dureté (Kp)	Friabilité (%)	Délitement (Mm)
4-11	0,21	$\leq 15m$
5,79	0,19	9
3,68	0,24	9
5,53	0,24	7
4,95	0,25	8
3,59	0,22	9
3,64	0,36	5
4,39	0,41	4
3,45	0,36	2
4,50	0,29	2
3,32	0,39	5
4,47	0,33	3
3,38	0,23	2
3,49	0,56	7
5,08	0,38	9
3,83	0,23	9
3,62	0,67	4
4,10	0,25	6
3,87	0,34	5
4.03	0,27	7

D'autre part, nous ne pouvons pas dire que le problème est traité tant que des comprimés présentent des défauts même si le nombre de ces derniers est très petit dans la quantité totale produite.

IV.3.3. Résultats du troisième essai

Le tableau IV.6 résume les résultats obtenus suite à la modification du procédé de fabrication

Tableau IV.7 : Résultats de la modification du procédé de fabrication

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Comprimés rond bombé, sécables de couleur blanche	Bon aspect des comprimés
Taux de dissolution	≫ 80 au bout de 15min	94,09 %
		97,62 %
		101,74 %
Dosage par HPLC	90%-110% soit (225-275) mg	99 %

Tableau IV.8 : Résultats du test de TH après modification du procédé

Heure	TH%
9 :30	11.79%
10 :30	07.54%
11 :30	01.62%

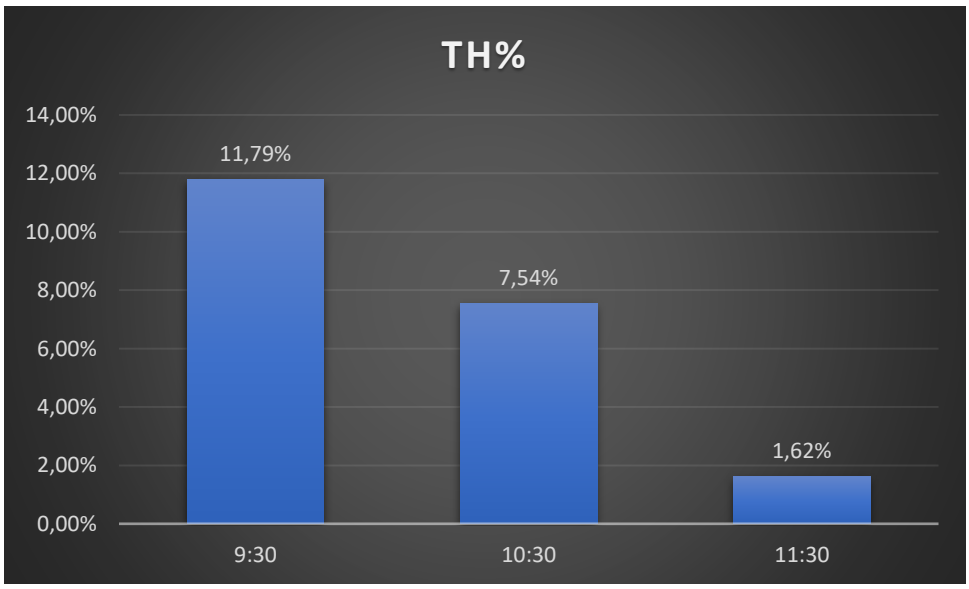


Figure IV.4 : Résultats du test de TH

Nous sommes arrivés à 11h30 avec un taux d'humidité de TH (%) = 1,62 %. Cette valeur est conforme aux normes requises, qui sont de 1,5 % à 2,0 %

Interprétation des résultats

Le 3ème essai a donné de bons résultats comme il est indiqué dans les tableaux ci-dessus,

Le phénomène de décalottage a totalement disparu, le taux de dissolution était supérieur à 80% et les autres paramètres à savoir ; la dureté, le délitement et la friabilité étaient tous conformes aux normes.

Donc la cause du décalottage était la méthode de fabrication. En effet, avec une double granulation nous avons réduit la quantité de la partie fine existant dans le mélange granulé et qui était la cause du collage au niveau des poinçons lors de la compression qui provoque ainsi un décalottage.

IV.4. Résultats après résolution du problème

IV.4.1. Uniformité de masse

La fiche de contrôle de l'uniformité de masse des comprimés est donnée ci-dessous (Tableau IV.7)

Tableau IV.9 : Fiche de contrôle uniformité de masse comprimé

Date :	**N° de lot :**	**Type de machine :**	**Nom de machine :**
04/04/2023	037	Comprimcuse FETTE 995	DEHILI
Tolérance :	**Poids min :**	**Poids théorique :**	**Poids max :**
±5%	370.5 mg	390mg	409.5 mg

Les résultats des tests d'uniformité de masse sont présentés ci-dessous (Tableau IV.8 et Figure IV.4)

Tableau IV.10 : Résultats du test d'uniformité de masse

Date et Heure / Nombre	04/04/23 14h 15	05/04/23 12h 30	05/04/ 23 13h 30	05/04/ 23 14h 30	06/04/ 23 08h 30	06/04/23 09h 30
1	382.3	395.3	390.1	385.9	387.3	394.2
2	389.6	387.8	388.1	386.5	388.4	399.4
3	386.8	393.5	384.3	377.5	385.8	398.0
4	389.8	387.3	391.5	386.9	386.0	385.6
5	382.1	394.1	386.6	382.6	389.8	384.7
6	381.7	391.6	382.8	383.9	385.7	384.8
7	378.5	382.0	384.4	386.8	390.6	384.8
8	383.9	388.0	387.8	383.0	387.5	389.6
9	386.5	394.2	387.5	384.3	389.9	389.4
10	380.4	397.8	385.3	385.2	383.3	381.3
11	382.1	386.7	385.1	389.0	389.2	386.3
12	380.1	397.3	382.2	386.0	386.8	381.9
13	387.9	391.6	382.2	385.6	385.4	387.6
14	385.6	386.1	383.6	384.5	390.1	385.7
15	377.9	384.0	388.2	388.1	387.2	386.7
16	390.9	388.8	387.6	385.1	383.0	385.2
17	381.1	387.2	388.2	388.3	387.0	387.6
18	391.5	395.9	385.9	381,1	386.2	385.1
19	392.1	382.1	386.5	391.1	383.7	382.2
20	391.0	395.1	381.0	385.0	387.7	384.8
Moyenne (mg)	385.09	390.32	387.73	385.98	389.75	392.30

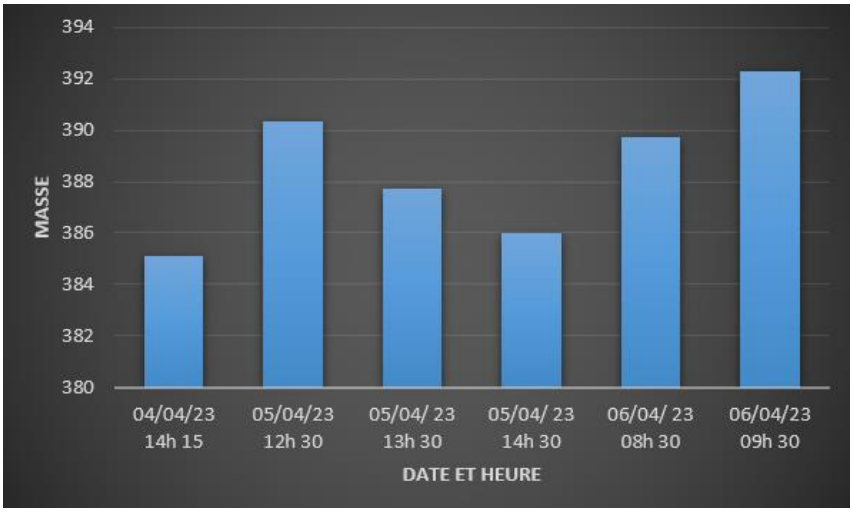


Figure IV.5 : Résultats du test d'uniformité de masse

La comparaison des résultats de l'étude de l'uniformité de masse avant et après cet essai est donnée ci-dessous (Tableau IV.9 et Figure IV.5).

Tableau IV.11 : Résultats du test d'uniformité de masse avant et après l'essai

Date et Heure	Masse totale des 20 Cp avant l'essai	Masse totale des 20 Cp après l'essai	Perte de masse des 20Cp	Norme de perte de masse des 20 cps en %	Perte de masse des 20 cps en % de masse totale
04/04/23 13H45	6564.1 mg	6546.5 mg	17.6 mg	≤ 1%	0.26%
05/04/23 11H00	6597.2 mg	6583.7 mg	13.5 mg	≤ 1%	0.20%
05/03/23 14H30	6548.8 mg	6535.6 mg	13.2 mg	≤ 1%	0.20%

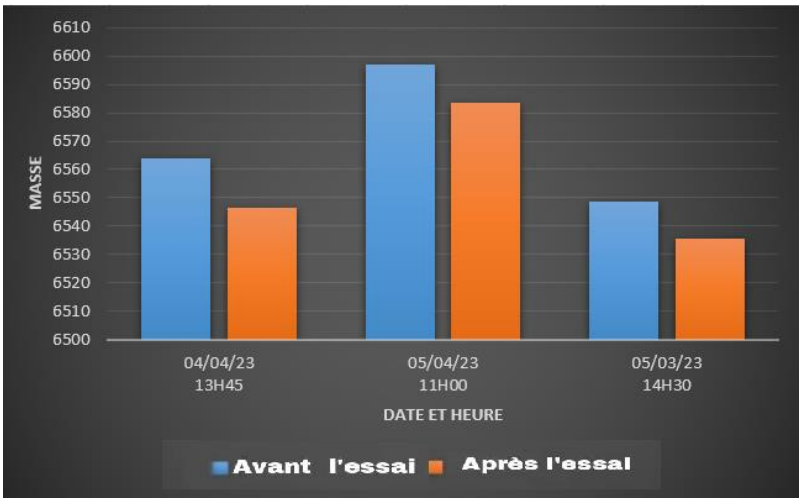


Figure IV.6 : Résultats du test d'uniformité de masse avant et après l'essai

Conclusion

Les analyses d'uniformité de masse du PF sont conformes.

IV.4.2. Uniformité de masse Dureté, épaisseur, et diamètre

On donne ci-dessous la fiche de contrôle des paramètres pharmaco-technique des comprimés

Tableau IV.12 : fiche de contrôle des paramètres pharmaco-technique des comprimés

Dureté : (kp) Tolérance : >4kp	**Dureté min :** 4kp	**La valeur nominale :** 8kp	**Dureté max :** 12kp
Epaisseur (mm) Tolérance : 5	**Epaisseur min :** 4.7 mm	**La valeur nominale :** 4.9mm	**Epaisseur max :** 5.1mm

Les résultats de nos tests sont présentés ci-dessous :

Tableau IV.13 : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre

Date et heurs	**04/04.23 14 h30**	**05/04/23 12h30**	**05/04/23 13h30**	**05/04/23 14h30**	**06/04/23 08h30**	**06/04/23 09h30**
Aspect	**Conforme**					
Dureté (kp) Pour 10 Comprimés	**7.89**	**9.41**	**9.44**	**9.91**	**10.04**	**9.97**
Epaisseur (mm) Pour 10 Comprimés	**4.76**	**4.79**	**4 .79**	**4.78**	**4.83**	**4.81**
Diamètre (mm) pour 10 Comprimés	**11.05**	**11.04**	**11.05**	**11.06**	**11.04**	**11.05**

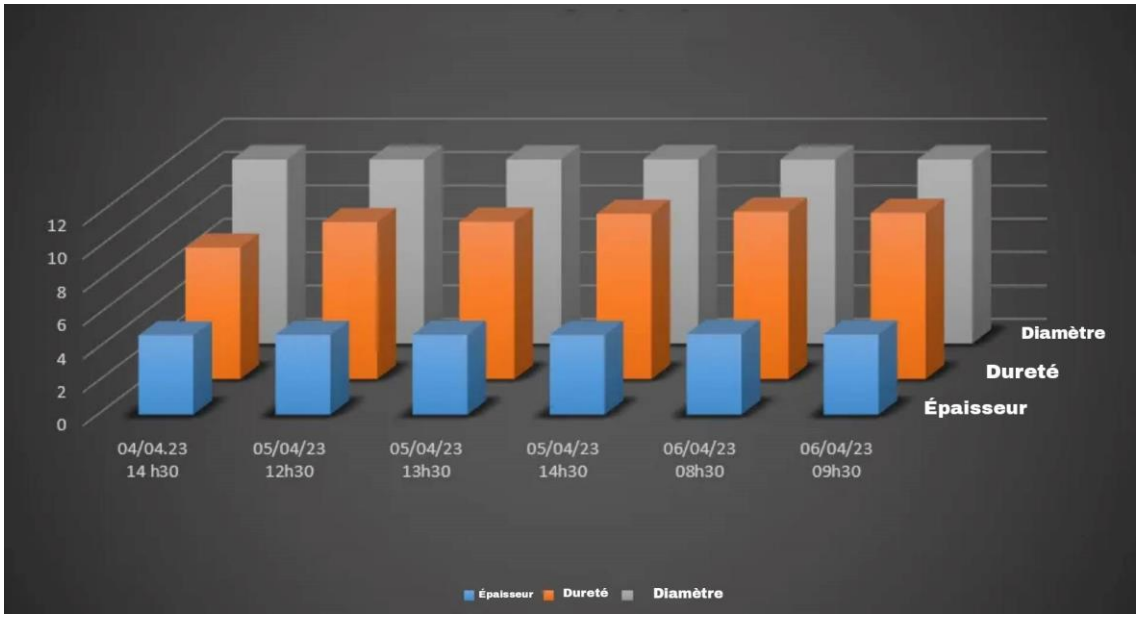


Figure IV.7 : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre

Conclusion

Les analyses de dureté, épaisseur, et diamètre sont conformes.

IV.4.3. Friabilité et délitement

Les résultats de ces tests sont donnés ci-dessous.

Tableau IV.14 : Résultats du test de friabilité et délitement

Paramètre / Date /heurs	Friabilité	Temps de désagrégation (délitement) (min)	Observation
04/04/2023 à 14h15 Début	0.22%	6 mn 8 s	Conforme
06/04/2023 à 8h30 Milieu	0.21%	10 mn 20 s	
07/04/2023 à 09h30 Fin	0.21%	06 mn 30 s	

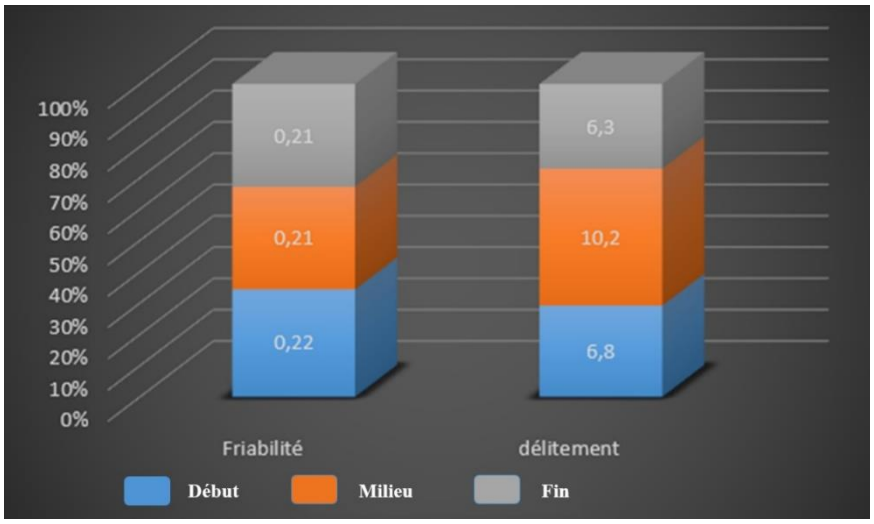


Figure IV.8 : Résultats du test de friabilité et délitement

Conclusion

Les résultats de friabilité et du temps de délitement du PF sont les deux conformes.

IV.4.4. Test de dissolution

Le test de dissolution a donné les résultats suivants (Tableau IV.13 et Figure IV.8)

Tableau IV.15 : Résultats du test de dissolution

Paramètres	Résultats	Normes
Aspect	Conforme	Comprimé rond bombé, sécables de couleur blanche
Taux de dissolution	98.81%	≥80 au bout de 15 mn

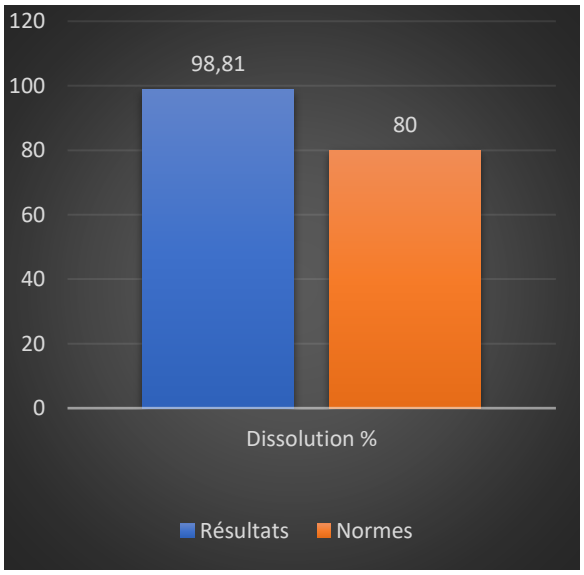


Figure IV.9 : Résultats du test de dissolution

Conclusion

Le test de dissolution est conforme.

IV.5. Conclusion

Tous ces résultats confirment que le comprimé fabriqué après la résolution du problème de décalottage est conforme et de bonne qualité. L'ajout d'eau et la séparation de l'étape de mouillage en deux étapes ont permis de résoudre le problème de décalottage et d'obtenir un bon comprimé. Cela est dû à la réduction du taux de fines dans les grains, qui résulte en une densité suffisante d'une part, et une bonne cohésion entre les particules d'autre part. Nous avons donc assuré un bon séchage.

Ces résultats corroborent les résultats de Pourchayre (2016) qui ont montré que la faible densité des comprimés est un risque accru de taux de fines, ce qui peut causer des problèmes lors de la compression, comme celui que nous avons rencontré dans ce projet. Ainsi, il a été déclaré qu'un taux de fines élevé est une cause de manque de cohésion entre les particules, et par conséquent, des comprimés friables peuvent en résulter.

En outre, Moulay (2004) a montré dans son étude que l'hétérogénéité de la répartition de la densité des particules peut entraîner des dommages au cours de la manipulation, ce qui est probablement une cause des problèmes rencontrés lors de l'étape d'éjection des comprimés.

Nos résultats ont montré que le problème de décalottage du LAMIDAZ® 250 mg était lié à un taux élevé de fines dans le mélange granulé, entraînant une répartition de densité inhomogène et une faible cohésion des particules. Pour remédier à ce problème, nous avons procédé à l'ajout d'eau et divisé l'étape de mouillage en deux parties, ce qui a permis d'obtenir les améliorations suivantes :

- ✓ Un transfert efficace des grains du mélangeur granulateur vers le LAF
- ✓ Une diminution significative du taux de fines
- ✓ Une bonne cohésion entre les particules
- ✓ Un séchage optimal

Ces modifications ont conduit à une fabrication réussie de comprimés de LAMIDAZ® 250 mg. Des analyses de contrôle qualité (CQ) ont été effectuées pour confirmer la qualité des comprimés et ils sont désormais prêts à être commercialisés. Cette étude a également mis en

évidence l'importance de maintenir un taux de fines approprié pour assurer une bonne dissolution des comprimés et éviter le problème de décalottage.

Conclusion générale

Dans le cadre de notre projet de fin d'études en génie des procédés pharmaceutique, un stage pratique a été effectué au niveau du site de production de SAIDAL à Cherchell.

Ce stage qui était une occasion privilégiée pour découvrir cette entreprise pharmaceutique modèle, à savoir son organisation, son fonctionnement, ses enjeux et sa dynamique interne, et nous a permis de développer nos compétences en matière de résolution des problèmes de terrain.

Sachons que dans notre pays la politique vise à diminuer les importations des médicaments et élargir le marché du médicament national, nous avons focalisé cette étude sur le comprimé antifongique LAMIDAZ® 250 mg fabriqué par SAIDAL sur son site de production à Cherchell. En effet, au cours de sa fabrication, nous avons rencontré deux problèmes majeurs qui ont malheureusement altéré la qualité du produit. Il s'agit des problèmes de dissolution et de décalottage qui ont rendu les comprimés friables, ce qui pourrait affecter leur efficacité et leur durée de conservation.

Cette étude était une contribution à la résolution de ces problèmes pour garantir la qualité et la sécurité de LAMIDAZ® 250 mg.

Après avoir effectué des investigations et des essais pour résoudre ces problèmes, nos résultats ont montré que le talc était la cause du temps de dissolution insuffisant en raison de son caractère lipophile.

Pour être méthodiques dans notre intervention, nous avons suivi la méthode d'Ichikawa ou méthode des 5M (Matiéres, Méthode, Materiel, Main d'œuvre, Milieu), une stratégie pour la résolution des problèmes généralement utilisés par les laboratoires pharmaceutiques respectables .

Pour ce faire, nous avons commencé par la matière puis des paramètres techniques liés au matériel de compression sans arriver à un résultat. Puis nous nous sommes concentrés sur la méthode et nous avons pu identifier le problème et avoir la solution ensuite.

Une mauvaise granulation qui a influencé sur la compression montre que le processus est vraiment une chaine d'activités bien liées où l'entrée d'une activité est une sortie d'une activité précédente.

Pour avoir un bon comprimé et éviter le décalottage il faut maitriser la granulation et le séchage pour avoir un mélange homogène avec un taux d'humidité résiduelle adéquat.

Nous recommandons de procéder à la granulation en mono bloque, dans le LAF pour certains produits où le volume de mouillage est grand ou au moins faire une granulation partielle dans le mélanger granulateur puis la terminer dans le LAF. De cette façon, nous évitons les défauts liés au transfert du mélangeur vers le LAF et nous aurons ainsi un grain homogène facile à calibrer et à compresser.

Bien que des solutions au problème ont été proposées, on suggère la recherche d'autres solutions qui ne modifient pas largement les étapes de fabrication car cela augmentera les temps de travail et les coûts. Pour cela, on propose la recherche d'un excipient qui offre des conditions de cohérence avec la dissolution sans ajouter ou modifier les étapes de fabrication ou un dispositif qui porte les caractéristiques d'éviter ces défauts et de nous faire gagner du temps et de l'argent.

[1] S. Boughrara, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'Hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister, (2009).

[2] K. Sekher, « Partenariat d'innovation technologique : une opportunité concurrentielle pour les entreprises : cas SAIDAL », université de Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, mémoire de Magister, (2012).

[3] Pharmapproach, Solid Dosage Forms : Tablets, [en ligne]. Disponible sur : https://www.pharmapproach.com/solid-dosage-forms-tablets 2021]. [Consulté le 20 Février 2023].

[4] P. Wehrlé et al. Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique [Livre]. - Paris : Maloine, 2012.

[5] A. Le Hir, J-C Chaumeil, D Brossard. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris : Elsevier Masson ; 2009.

[6] G. Maxence, Gestion d'une problématique qualité au sein d'une unité de production de formes sèches, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de santé, Université d'Angers, France, 2021.

[7] B. Croquelois, Comportement à rupture des matériaux hétérogènes fragiles : application au comprimé pharmaceutique, Thèse de Doctorat de l'école Doctorale Sciences Physiques et de L'ingénieur Mécanique, Université de Bordeaux, France. 2020.

[8] C THIBAUT., J EMMANUEL. ; « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». Pharmacologie et thérapeutiques, 1, pp. 22-28. (2015),

[9] R. DENINE. ; « Pharmacie galénique ». 1ère édition, Masson, (2002).

[10] F. RIEG F. ; « Nouvelles formes médicamenteuse ». 2ème édition, Lavoisier, (**2004)**.

[11] B. CHARPENTIER. ; « Guide de préparation en pharmacie ». 2ème édition, Masson, **(1998)**.

[12] F. NDINDAYINO. ; « ISOMALT comme excipient dans la fabrication des comprimés »., Thèse de doctorat. Université de Gand, France. **(2002).**

[13] Dictionnaire Vidal, 78ème édition. France. (**2002)**

[14] M. DJEBBAR, Les comprimés, Polycopié du cours, Faculté de médecine de l'université de Annaba, Département de Pharmacie, 2018/2019.

[15] A. OUNISSI. ; « Etude de l'évolution des ventes previsionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». Mémoire de master. Université Abou bakr belkaid. Tlemcen, Algérie. **(2014).**

[16] A. LE HIR. ; « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments », 8ème édition, Masson, **(2001).**

[17] J.M AIACHE, S. AIACHE. ; RENOUX R. ; « Initiation à la connaissance du médicament ». 4éme édition, Masson, **(2001)**.

[18] D. EVEN-Adin., J.A. Muylder, J., Sternon, Les génériques : essentiellement similaire bio équivalents mais non identiques. Journal de Pharmacie de Belgique 57, **(2002).**

[19] E BEYSSAC, A BILLON-CHABAUD, H GAUTIER. ((Gélules, Capsules molles et Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides.)) In : Wehrlé P, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine. **(2007).**

[20] LNCPP/CECOMED. Les contrôles pharmaco-techniques. **(2010).**

[21] K Ridouan. Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution : cas du diclofénac sodique. [Thèse présentée pour l'obtention de doctorat en pharmacie]. Rabat. Université Mohammed V. **(2010).**

[22] C Salma, B Neila, Etude comparative de la cinétique de dissolution d'un produit générique et d'un produit de référence : cas du PINAVERIUM® 100 mg et DICETEL® 100 mg, mémoire de fin d'études presente en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. **(2017).**

[23] S.A. Qureshi. Élaboration de tests et de profils discriminatoires de dissolution des médicaments : quelques réflexions sur le concept et son interprétation. Technologie de dissolution ;13 :18–23. Test Solutions, Unites States Pharmacopeia, USP 23, U.S. Pharmacopeial convention, Inc. Rockville, MD, pp 2053. **(2006).**

[24] G Hanen. Les essais de bioéquivalence : concepts et paramètres d'évaluation. Université de Sfax, faculté de médecine Sfax, laboratoire de pharmacologie. Tunisie. **(2010).**

[25] Sensum, Examen des motifs d'apparition de défauts visuels les plus courant sur les comprimés : [en ligne]. Disponible sur : <https://www.sensum.eu/fr/posts/examen-des-motifs-dapparition-de-defauts-visuels-les-plus-courants-sur-les-comprimes/> [Consulté le 15/ 03/ 2023].

[26] E. N. Hiestand, J. E. Wells, C. B. Peot et J. F. Ochs, "Physical Process of Tableting", Journal of Sciences pharmaceutiques, vol. 66, p. 510–519, avril **(1977).**

[27] [en ligne]. Disponible sur :

((https://www.academia.edu/40990091/Air_war_in_the_press_room_Using_the_pre_compression_station_and_punch_entry_control_to_prevent_air_entrapment_2002_and_republished_2011)). [Consulté le 05/ 03/ 2023].

[28] [en ligne]. Disponible sur : ((https://pharmaeducation.net/tablet-defects/) [Consulté le 07/ 03/ 2023].

[29] M A Selma, (Approche du phénomène de décalottage des comprimés pharmaceutiques : Investigation dans le cas du Rapidus®), UNIVERSITÉ de BLIDA 1, mémoire master**, (2020).**

[30] R SALAZAR. Apuntes sobre tecnología farmacéutica : Problemas tecnológicos en la fabricacion de medicamentos. Barcelona : R. M. Macian. Chap. 3.3, Problemas de calidad del comprimido, p. 116-123. ISBN : 978-620-2-10460-9. (2015).

[31] J.Pourchayre., Le pat (process analyticaltechnology) et ses perspectives d'application en compression à l'échelle industrielle. Thèse de doctorat en pharmacie. UFR de pharmacie, Université de picardie jules verne, France. **(2016)**

[32] K.S Moulay., Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage analyse expérimentale et modélisation numérique. Thèse de doctorat en Génie des procédés. L'institut national polytechnique de Toulouse, France. **(2004)**.