REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

KABAR Khatima
BENLAKEHAL Ines

Thème :

Développement galénique et contrôles physico-chimiques et biopharmaceutique d'une forme pharmaceutique sèche comprimée

Soutenue publiquement le : /09/2020, Devant le jury composé de :

Dr. YAHOUM Madiha M	MCB	UYFM	Présidente
Dr. REBOUH Samia	MCA	UYFM	Examinatrice
Dr. LEFNAOUI Sonia	MCA	UYFM	Encadreur

Année universitaire 2019/2020

Remerciement

Nous remercions en premier lieu au bon DIEU, qui nous a donné la force, le courage, la patience, la volonté, la santé et les moyens pour continuer et accomplir nos études et qui a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonnes mains, sans oublier nos parents qui ont veillé sur nous durant toute notre vie, et nous ont aidés beaucoup dans l'éducation de notre carrière.

Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidés dans la réalisation de ce mémoire. Tout d'abord, nous remercions notre promotrice de mémoire **Dr. KERRACHE LEFNAOUI Sonia**. **Maitre de Conférences à l'université Dr. YAHIA FARES –MEDEA-**, de nous avoir accordé l'honneur de bien vouloir accepter avec bienveillance et intérêt et de nous encadrer à ce travail. Pour son implication, sa patience, son suivi, ses encouragements et ses précieux conseils durant notre préparation de ce mémoire. Nous avons eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et de votre grande expérience.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury qui nous font le grand honneur d'évaluer, d'examiner et de juger notre travail.

Un grand remerciement à toute l'équipe du laboratoire R&D et de la production à l'échelle pilote au sein de l'industrie pharmaceutique **« El-Kendi »**, en particulier **Madame HABIBA BOUKERT et Madame KARIMA HETTAK**, pour l'excellent accueil, leurs disponibilités, leurs précieux conseils, leur gentillesse, ainsi que leur aide durant notre stage. Et tous les membres du groupe **« El-Kendi »** un par un nous les remercions cordialement. Pour leurs soutient pendant cette période.

Nos plus sincères remerciements vont également à tous nos enseignants du long de notre vie scolaire et universitaire, pour nous avoir profité de leurs connaissances au divers domaines scientifiques.

Un grand merci toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail, le fruit des cinq ans d'étude à :

Mes plus chers au cœur : mon père et ma mère.

À mon cher **père** que j'aime. À mon adorable **mère** que j'adore. Sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Qui sont mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. La source de mes efforts, ma vie et mon bonheur, ceux qui sont toujours sacrifiés pour me voir réussir, que Dieu vous garde en bonne santé et vous procure longue vie.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

À mes deux chers frères **HANI** et **YOUNES** les mots ne suffisant guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

À la mémoire de **mes grands-parents paternels** qui resteront gravés dans mon cœur et que je n'oublierai jamais. Que Dieu vous l'accueille en son vaste paradis. J'ai souhaité que vous êtes présent ce jour-là.

À mes **grands-parents maternels** et à toute ma famille **BENLAKEHAL** et **BOUMDAL**. À tous ceux que j'aime et à toutes les personnes qui m'ont prodigué des encouragements et se sont donné la peine de me soutenir durant toutes mes études.

À mes chères copines intimes que j'aime beaucoup : **MARIA** et **LAMIS** vous êtes pour moi des sœurs plus qu'une amie, pour tous ces moments passés ensemble, les bons comme les plus difficiles. Je vous souhaite une réussite professionnelle et personnelle, vous le méritez.

À mes meilleurs (es) amis (es) et mes proches sans exception.

À ma binôme et copine **KHATIMA** pour tous nos moments partagés. La fin arrive à grands pas pour nous, mais je te souhaite de trouver un poste qui te plaira. Tu le mérites.

À tous mes enseignants sans exception et a toute ma promotion **Chimie Pharmaceutique** 2020.

INES

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes **très chers parents**. Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage.

Loin de vous, votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie. Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents. C'est à vous que je dois cette réussite et je suis fière de vous l'offrir.

A mon frère, le bijou de la famille : **YAZID,** je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami, que dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.

A mes chères sœurs : **KENZA, KHEIRA, SIHEM,** je ne pourrais jamais imaginer la vie sans vous, je n'oublierais jamais votre encouragement et votre soutien continu le long de mes études, je suis chanceuse de vous avoir à mes cotes, je vous aime beaucoup. À mes beaux-frères et ma belle-sœur et à tous mes chers **NEVEUX** et **NIECES.**

A ma meilleure amie **HANANE**, ma moitié même si nous sommes loin l'une de l'autre cela n'a aucune importance. Nous sommes toujours les meilleures amies du monde.

A mes amis **OCTENDOFAMILY,** merci pour tous ces moments simples qui sont devenus inoubliables grâce à vous, merci de me motiver lorsque j'en ai besoin

A mon binôme et amie **INES**, je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, toute mon affection pour ton admirable famille que je remercie beaucoup, je te souhaite tout le bonheur du monde.

À toute ma famille **KABAR** et **LAICHI**

À mes meilleurs (es) amis (es) et mes proches sans exception

À tous mes enseignants sans exception et a toute ma promotion **Chimie Pharmaceutique** 2020.

Khatima

الملخص

الهدف من هذا العمل هو التطوير الصيدلاني والتحليلي للدواء الجنيس تازوتاكس® 120 ملغ على شكل أقراص مغلفة ذات انحلال فوري، يحتوي على فيبوكزوستات كمادة فعالة. تم التحقق من صحة عملية التصنيع على التوالي على الخليط المسحوق، التحبيب الرطب، تجفيف الحبوب، الضغط وأخيراً تغليف الأقراص. تم تنفيذ مراقبة جودة وسطاء الإنتاج والمنتجات شبه المصنعة وفقًا لمعايير دستور الأدوية الأوروبي. لهذا الغرض، الاختبارات الصيدلانية، الفيزيائية والكيميائية والصيدلة الحيوية أظهرت نتائج مرضية ومتسقة، تتوافق مع مواصفات دستور الأدوية الأوروبي. أظهرت اختبارات الصيدلة الحيوية إطلاقًا منتظمًا ومستمرًا للمادة الفعالة بمعدلات 75٪ بعد 30 دقيقة، وهذا يلبي المعايير المطلوبة. هكذا اذن تم تطوير الدواء المتماثل تازوتاكس® 120 ملغ بنجاح وفقًا لعملية التطوير الصيدلاني وتقنيات تحليلية والصيدلة الحيوية موثوقة وقابلة للتكرار.

الكلمات المفتاحية: تطوير الأدوية، قرص مغلف، الدواء الجنيس، مراقبة النوعية، الصيدلة الحيوية، دستور الأدوية.

Résumé

L'objectif de ce présent travail est le développement galénique et analytique d'un médicament générique, TAZOTAX® sous forme de comprimés enrobés à libération immédiate, à base de FEBUXOSTAT (principe actif) dosés à 120mg. La validation du procédé de fabrication a été effectué successivement sur le mélange pulvérulent, la granulation humide, le séchage du grain, la compression et enfin l'enrobage des comprimés. Le contrôle qualité des intermédiaires de production et des produits semi-finis ont été effectués selon des normes de la pharmacopée Européenne. A cet effet, des tests pharmacotechniques, physico-chimiques et biopharmaceutiques ont montré des résultats satisfaisants et conforme aux spécifications exigées par la pharmacopée européenne. Les tests biopharmaceutiques ont montré une libération du principe actif régulière et en continu avec des taux de 75% au bout de 30min, ce qui répond aux normes exigées. Le médicament générique Tazotax® 120mg a été développé avec succès, selon un procédé galénique et des techniques analytiques et biopharmaceutiques fiables et reproductibles.

Mots clés : Développement galénique, Comprimés enrobés, Médicament générique, Contrôle qualité, Biopharmacie, Pharmacopée.

Abstract

The aim of this work is the Pharmaceutical and analytical development of a generic drug, TAZOTAX® in the form of coated immediate-release tablets, based on FEBUXOSTAT (active ingredient) dosed at 120mg. The validation of the manufacturing process was carried out successively on the powder mixture, the wet granulation, the drying of the grain, the compression, and finally the coating of the tablets. The quality control of the production intermediate and semi-manufactured products was carried out according to the European Pharmacopoeia standards. For this purpose, pharmacotechnical, physico-chemical and biopharmaceutical tests have shown satisfactory results and comply with the specifications required by the European Pharmacopoeia. Biopharmaceutical tests have shown a regular and continuous release of the active ingredient with rates of 75% after 30 min, meeting by this the required standards. The generic drug TAZOTAX®120mg has been successfully developed using a pharmaceutical process, reliable, reproducible, analytical and biopharmaceutical techniques.

Keywords: Pharmaceutical development, Coated tablets, Generic drug, Quality control, Biopharmacy, Pharmacopoeia

Table des matières

Liste des figures I

Liste des tableaux III

Liste des abréviations V

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE I

DEVELOPPEMENT GALENIQUES DES FORMES SECHES

I.1 Introduction 3

I.2 Etapes du développement galénique 3

I.2.1 Pré-formulation 3

I.2.2 Formulation 3

I.2.3 L'optimisation 4

I.3 Définition d'un médicament 4

I.3.1 Origine de la substance médicamenteuse 4

I.3.2 Composition d'un médicament 5

I.3.3 Dénomination et classification des médicaments 6

I.3.4 Différentes catégories de médicaments 7

I.4 Les formes galéniques 10

I.4.1 Les comprimés 11

I.5 Contrôle qualité des comprimés 26

I.5.1 Essais sur les matières premières 26

I.5.2 Essais en cours de fabrication 26

I.5.3 Essais sur le produit fini 27

Table des matières

I.6 Contrôle qualité des médicaments 31

I.6.1 Méthodes de contrôle de qualité 32

I.7 Conclusion 33

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

II.1 Objectif du travail 34

II.2 Matériels 34

II.3 Méthodes 35

II.3.1 Pré-formulation 35

II.3.2 Procédé de formulation 37

II.4 Contrôle qualité 45

II.4.1 Contrôle pharmaco-technique 45

II.4.1.1 Contrôles effectués sur le grain 45

II.4.1.2 Contrôles effectués sur le comprimé 48

II.4.2 Contrôles physico-chimique 52

II.4.2.1 Vérification des méthodes analytiques 52

II.4.2.2 Dosage par chromatographie liquide haut performance (HPLC) 54

II.4.2.3 Spectrophotométrie UV-VISIBLE 60

II.4.3 Contrôle biopharmaceutique 60

II.5 Conclusion 64

Table des matières

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1	Introduction	65
III.2	Contrôles pharmacotechniques	65
III.2.1	Contrôles pharmacotechniques effectués sur le grain	65
III.2.2	Contrôles pharmacotechniques effectués sur les comprimés nus	67
III.3	Contrôles physicochimiques	70
III.4	Contrôle biopharmaceutique	78
III.5	Conclusion	81
CONCLUSION GENERALE		82
Références Bibliographique		

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 Origine de la substance médicamenteuse 5
Figure I.2 Différentes formes des comprimés 12
Figure I.3 Profils de libération conventionnelle et prolongée de principe actif 14
Figure I.4 Profils de libération retardée de principe actif 15
Figure I.5 Profils de libération accélérée de principe actif 16
Figure I.6 Procédés de fabrication des comprimés 19
Figure I.7 Appareil de désagrégation des comprimés : Appareil de la Pharmacopée 28
Figure I.8 Tambour rotatif de l'appareil de friabilité 30

Chapitre II

Figure II.1 Procédé de formulation des comprimés TAZOTAX ® 38
Figure II.2 Mélangeur – Malaxeur (Yenchen) 41
Figure II.3 Agitation de la solution d'Opadray II Blanc + Eau purifié (IKA) 42
Figure II.4 Agitation de la solution d'oxyde de fer jaune + Eau purifiée 42
Figure II.5 Dispersion homogène de pelliculage (Finale) 43
Figure II.6 Ajout de la solution dispersée à l'aide d'une pompe 44
Figure II.7 Comprimés pelliculés 44
Figure II.8 Comprimés pelliculés dans un sac en polyéthylène 44
Figure II.9 Série de tamis sur un vibrotamis (Sieve Shaker) 45
Figure II.10 Appareil de tassement (Electrolab) 46
Figure II.11 Dessiccateur (DENVER Instrument) 47
Figure II.12 Vérification de la surface des comprimés **(a)** non enrobés**, (b)** pelliculés 48
Figure II.13 Pied à coulisse (ABSOLUTE) 48
Figure II.14 Balance de précision (RADWAG) 49
Figure II.15 Appareil du test de désagrégation (Electrolab) 51
Figure II.16 Duromètre (Pharma-Test) 52
Figure II.17 Principe de fonctionnement d'une chromatographie HPLC 54
Figure II.18 Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV-Vis 60
Figure II.19 Dissolutest (Electrolab) 62

Liste des figures

Figure II.20 Spectrophotomètre UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 25) 64

Chapitre III

Figure III.1 Histogrammes de la répartition granulométrique du grain 65

Figure III.2 Aspect d'un comprimé nu TAZOTAX ® dosés à 120mg 67

Figure III.3 Chromatogrammes : **(a)** Standard, **(b)** Echantillon (Haut), **(c)** Echantillon (Milieu), **(d)** Echantillon (Bas) 73

Figure III.4 Chromatogrammes : **(a)** Standard, **(b)** Echantillon (Début de la compression), **(c)** Echantillon (Milieu de la compression), **(d)** Echantillon (Fin de la compression) 76

Figure III.5 Tests de répétabilité de l'analyse par spectrophotométrie UV-Vis du standard **(a)** et de l'échantillon **(b)** lors du test de dissolution in vitro 78

Figure III.6 Résultats spectrophotométrique du test de dissolution in vitro des échantillons de comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés : **(a)** début de la compression, **(b)** au milieu de la compression et **(c)** à la fin de la compression 80

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.1 Classification des différentes formes galéniques 10
Tableau I.2 Avantages et inconvénients des comprimés 11
Tableau I.3 Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés 28
Tableau I.4 Temps de délitement des comprimés selon leur type 29

Chapitre II

Tableau II.1 Caractéristique du principe actif FEBUXOSTAT 36
Tableau II.2 Rôle de chaque excipient 37
Tableau II.3 Paramètres de réglage de l'appareil de pelliculage 43
Tableau II.4 Echelle d'aptitude à l'écoulement 47
Tableau II.5 Valeur de référence M 59
Tableau II.6 Conditions de Dissolutest 62

Chapitre III

Tableau III.1 Analyse granulométrique du grain 65
Tableau III.2 Test de tassement des mélanges du grain 66
Tableau III.3 Taux d'humidité résiduelles du grain après séchage 67
Tableau III.4 Aspect du comprimé nu TAZOTAX ® 120mg 67
Tableau III.5 Epaisseur des comprimés nus du TAZOTAX ® 120mg 68
Tableau III.6 Uniformité de masse des comprimés nus TAZOTAX ® 120mg 68
Tableau III.7 Résultats de la friabilité des comprimés nus TAZOTAX ®120mg 69
Tableau III.8 Temps de désagrégation des comprimés nus TAZOTAX ® 120mg 69
Tableau III.9 Valeurs de la dureté des comprimés nus TAZOTAX ®120mg 70
Tableau III.10 Données du standard et des échantillons des mélanges du grain prélevé 71
Tableau III.11 Répétabilité du système réalisé sur la solution standard FEBUXOSTAT 71
Tableau III.12 Résultats du dosage du principe actif des échantillons du grain 72
Tableau III.13 Résultats de l'analyse du grain 74
Tableau III.14 Données des échantillons de comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés 74

Liste des tableaux

Tableau III.15 Résultats du dosage du principe actif des échantillons des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés 75
Tableau III.16 Résultats de l'analyse des comprimés pelliculés TAZOTAX ®120 mg 76
Tableau III.17 Données des échantillons des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés 77
Tableau III.18 Résultats de l'uniformité de dosage des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés 77
Tableau III.19 Données du standard et des échantillons des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés 78
Tableau III.20 Résultats des tests de dissolution in vitro des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés (Au début, au milieu et à la fin de la compression) 79
Tableau III.21 Résumé des résultats de dissolution 81

Liste des abréviations

AMM : Demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonne pratique de fabrication

°C : degré Celsius.

Cp : comprimé

CRD : Centre de Recherche et de développement

DCI : Dénomination commune internationale

DMIM : Direction de Marketing et d'Informations Médicale

g : gramme

g/mol : gramme par mole

H : heure

H/CPS : heure par comprimés

HPLC : Chromatographie liquide haut performance

HR : humidité résiduelle

LOQ : limite de quantification

M : mole par litre.

Max : maximum

mg : milligramme

Min : minimum

ml/min : millilitre par minute

Mm : millimètre

N : newton

nm : nano mètre

OMS : Organisation mondiale de la santé

P. A : Principe actif

pH : Potentiel Hydrogène

RPM : rotation par minute

RSD : Ecart type relatif

Liste des abréviations

T° : Température

tr/min : Tour par minute

UV-VIS : Spectrophotométrie Ultraviolet-Visible

VA : Valeur d'acceptation

µl : Micro litre

µm : Micro mètre

Introduction Générale

Introduction générale

Le médicament est l'un des produits de consommation humaine le plus délicat, sa conception, sa fabrication et sa commercialisation doivent répondre à des normes strictes et des exigences de qualité de sorte que son utilisation ne comporte aucun risque pour la santé des patients.

La mise au point d'un médicament est un long parcours. Ce dernier est un processus qui nécessite de suivre une démarche ordonnée et logique. La finalité du développement est de pouvoir passer sans trop de difficulté de lots d'essais, réalisés à l'échelle du laboratoire, à des lots industriels, afin de produire industriellement et en routine le médicament en vue de sa commercialisation [1].

Dans le cas du développement d'un générique, la démarche du développement est réduite car elle repose presque exclusivement sur le développement galénique et analytique. En effet, il s'agit de mettre en forme une substance active déjà commercialisée. Le développement est alors constamment guidé par des études comparatives avec la spécialité déjà présente sur le marché, appelée spécialité de référence [43]. Le développement galénique vise, par les différentes études réalisées, à permettre la transition entre les étapes de mise au point, d'optimisation et la réalisation de la forme pharmaceutique définitive.

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées et génériques aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides. Parmi ces formes solides, les plus utilisées sont les comprimés, qui représentent aujourd'hui environ la moitié des médicaments administrés à l'homme. Ce qui leur donne la grande part de développement par l'industrie pharmaceutique.

Le but de ce travail est de réaliser les étapes du développement galénique, biopharmaceutique et analytique d'un comprimé générique, le TAZOTAX ®, comprimés enrobés à libération immédiate, à base du FEBUXOSTAT (principe actif) dosés à 120mg.

Dans cette optique, ce mémoire est structuré en trois chapitres :

- Le premier chapitre regroupe des généralités et des notions de base sur le médicament, la conception et le développement d'un médicament générique, les principaux éléments

de la technologie des comprimés ainsi que les différentes étapes de contrôles qualité auxquels sont soumis les comprimés.

- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation du matériel et l'ensemble des méthodes utilisés pour la formulation galénique et la caractérisation pharmaco-technique et biopharmaceutique des différents essais réalisés.
- Le troisième chapitre renferme la présentation et les discussions des tous les résultats obtenus au cours de ce présent travail.

Nous achèverons ce mémoire par une conclusion générale et des recommandations concernant les résultats lors de la fabrication des comprimés.

Chapitre I

Développement galénique des formes sèches

I.1. Introduction

Le développement galénique, est la mise au point d'un nouveau procédé de fabrication, d'un nouveau médicament ou d'un médicament générique. Ce dernier est un processus qui nécessite de suivre une démarche ordonnée et logique. La finalité du développement est de pouvoir passer sans trop de difficulté de lots d'essais, réalisés à l'échelle du laboratoire, à des lots industriels, afin de produire industriellement et en routine le médicament en vue de sa commercialisation. [1]

Le développement galénique peut se situer au sein d'un centre de Recherche & Développement. Cela consiste donc à choisir la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, le procédé de fabrication, les articles de conditionnement et les conditions de conservation d'un médicament permettant de répondre aux besoins thérapeutiques en terme de site et de durée d'action, de tolérance mais aussi d'observance. [2]

I.2. Etapes du développement galénique

L'objectif du développement pharmaceutique est la réalisation, dans les plus brefs délais, d'une forme pharmaceutique présentant les meilleures garanties possibles d'activité, de stabilité, d'acceptabilité et d'innocuité. [3]

Les principales étapes du développement galénique sont citées ci-après :

I.2.1. Pré-formulation

Elle consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination de ses propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre, dans le but de préparer l'étape de formulation. Elle commencerait par des études analytiques, et ensuite les études pharmaceutiques. [3]

I.2.2. Formulation

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), dans l'objectif d'avoir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients. Il s'agit de la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication. [4]

I.2.3. L'optimisation

L'optimisation de la formulation a pour objectif d'aboutir à un degré de qualité acceptable quant aux objectifs de sécurité, d'efficacité et de qualité. Pour y arriver il faudra respecter certaines contraintes imposées aux niveaux de la fabrication par les bonnes pratiques de fabrication (BPF), du contrôle par le comportement in vitro et in vivo de la forme réalisée, du prix de revient, etc… La méthodologie d'optimisation dépend de l'approche utilisée pour la formulation. Optimiser une forme galénique concerne aussi bien la formulation que le procédé d'obtention. [5]

I.3. Définition d'un médicament

Le médicament est une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Les préparations qui sont notamment considérés comme des médicaments : les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (contenant des substances vénéneuses) et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. [6]

I.3.1. Origine de la substance médicamenteuse

Les médicaments sont préparés à partir de matières premières appelées principe actif (PA) d'origines diverses : [7, 8] (**Fig. I.1**).

- **Origine biologique :** Ce sont des substances extraites des êtres vivants (animaux, végétaux, micro-organismes).
- **Origine minérale :** Les substances sont obtenues à partir des produits naturels (minéraux, produits fossilisés).
- **Origine synthétique :** Les substances sont artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises.
- **Origine biotechnologique :** C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique. Le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique.

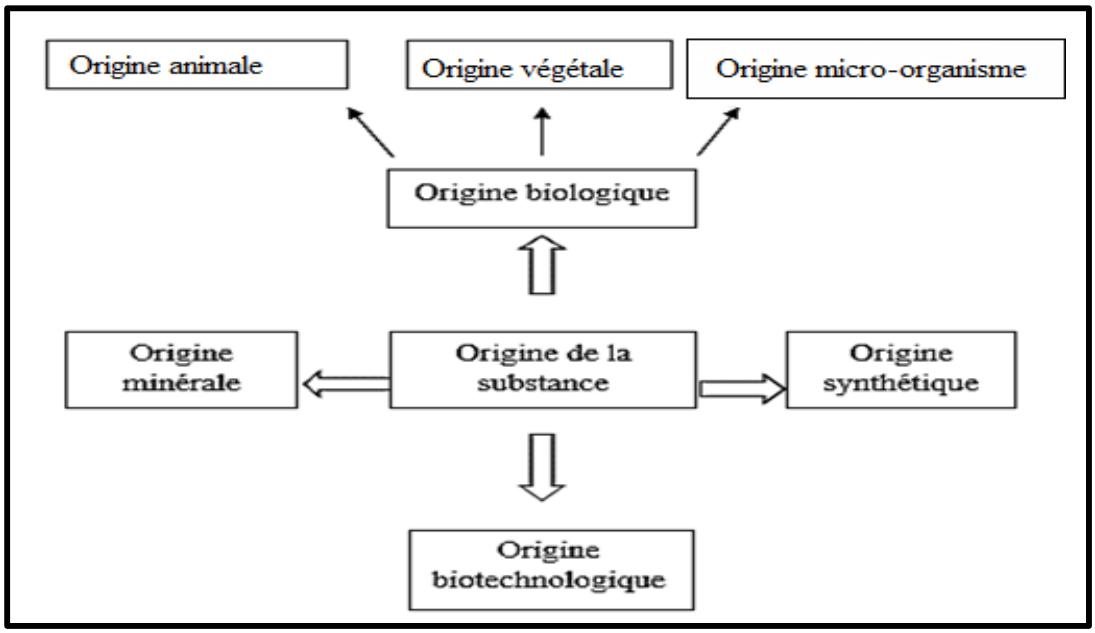


Figure I.1. Origine de la substance médicamenteuse

I.3.2. Composition d'un médicament

Un médicament est constitué par un ou plusieurs principes actifs, des substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnement. [9]

a. ***Principe actif*** *:* C'est la partie responsable de l'effet thérapeutique. Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues. Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances. La plupart des principes actifs actuels sont préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. [10]

b. ***Excipient :*** L'excipient est constitué d'une matière ou d'un mélange de matières inactives sur la pathologie. Ils sont de provenance naturelle, semi-synthétique ou synthétique. La qualité primordiale d'un excipient est son inertie à l'égard des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme. La présence de l'excipient dans un médicament est indispensable pour améliorer l'efficacité du principe actif, assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisable par le malade et favoriser la réalisation et l'administration du médicament. Les excipients peuvent être classés selon leur constitution chimique, leur forme physique (solide, liquide ou pâteuse) ou leur fonction (solubilisant, liant, diluant,

conservateurs, colorant, etc…). Les excipients les plus courants sont l'amidon, le sucre, la gélatine les graisses, les huiles, l'eau, l'alcool, etc.

Plusieurs paramètres entrent en considération lors du choix qualitatif des excipients : [9]

- Voie d'administration et forme galénique,
- Cinétique de libération du principe actif,
- Caractéristiques du principe actif,
- Compatibilité principe actif/excipients.

c. ***Article de conditionnement :*** L'article de conditionnement est tout élément (flacon, ampoule, tube aluminium…) utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament [11]. Les principaux rôles dans le conditionnement d'un médicament sont les suivants [9] :

- Rôle de protection **:** Le conditionnement doit assurer la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation.
- Rôle fonctionnel **:** Il doit être conçu pour faciliter l'emploi du médicament. Il peut intervenir aussi dans son efficacité et augmenter la sécurité de son utilisation.
- Rôle d'identification et d'information **:** Il comporte pour cela, un étiquetage et des notices avec un mode d'emploi et les précautions à prendre.

I.3.3. Dénomination et classification des médicaments :

On distingue plusieurs noms pour un médicament [9] :

a. ***Nom chimique :*** Le nom chimique (ou scientifique) correspond à celui de la substance qui compose le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs. [12]

b. ***Dénomination commune internationale (DCI) :*** La Dénomination Commune Internationale (DCI) est attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et non choisie par le fabricant. Elle est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. La DCI n'appartient à personne. Elle doit être prononçable par toutes les langues, et c'est elle qui permet d'identifier une substance dans tous les pays.[13]

c. ***Nom commercial :*** Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique en revanche, est choisi par le producteur du médicament lors de la mise en

marché du produit. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Elle pourra différer d'un pays à un autre. [14]

Nous pouvons définir la classification des médicaments de différentes manières : classement selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques. Les classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme et les classes thérapeutiques selon les pathologies traitées. [5] Parmi les différentes classes thérapeutiques contenues dans le Vidal [15], on peut citer : la Cardiologie, la Cancérologie, la Dermatologie, la Gastro-entérologie-hépatologie, Gynécologie, l'Immunologie, l'Infectiologie, la Neurologie, la Pneumologie, la Rhumatologie, la Psychiatrie et l'Ophtalmologie. À l'intérieur de chaque classe thérapeutique, nous trouverons plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, nous distinguons les antibiotiques, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux et les antiseptiques.

I.3.4. Différentes catégories de médicaments

I.3.4.1. Médicament princeps

Un princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit en quelques sortes du médicament *original* ou *spécialité de référence*, qui sert de modèle aux médicaments génériques. Il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation. Suivant l'origine de leurs formules de préparation. Les médicaments sont classés en différentes catégories comme suit : [16]

a. Médicament magistral : Il s'agit d'un médicament préparé extemporanément par le pharmacien dans son officine, sur prescription médicale qui en précise la formule détaillée, et destinés à un malade particulier. Le médicament magistral ne peut être préparé que par un pharmacien ou par un préparateur en pharmacie sous le contrôle effectif d'un pharmacien. Ce type de médicament est en régression depuis l'apparition des spécialités pharmaceutiques préparées par l'industrie pharmaceutique. [6]

b. Médicament officinal : Tout médicament préparés en pharmacie selon les indications de la Pharmacopée est destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie. [6, 16]

c. Préparation hospitalière : Tout médicament préparé sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, dans le cas où il n'existe pas de spécialité

pharmaceutique disponible où adaptée. Ce médicament est préparé dans une pharmacie d'un établissement de santé est uniquement destiné à être délivrer dans cet établissement. [6, 16]

d. **Spécialité pharmaceutique :** Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnellement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. [6, 16]

I.3.4.2. Médicament générique

Le médicament générique est un médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament de référence. Si nécessaire, une étude de bio équivalence sera élaborée pour s'assurer de l'équivalence thérapeutique du médicament. [17] Les autorités de santé internationales incitent les grandes firmes internationales à produire des médicaments génériques car ces derniers présentent plusieurs avantages :

- Les temps et coûts de la Recherche & Développement sont allégés,
- Les prix de vente sont de 20 à 50 % moins cher que le médicament de référence.

I.3.4.2.1. Intérêts du générique

Le générique est intéressant à plus d'un titre et possède trois dimensions : [18]

- Une dimension juridique qui le défini et précise les conditions de son utilisation.
- Une dimension thérapeutique à travers l'équivalence de qualité, d'efficacité et d'innocuité avec le princeps.
- Une dimension économique car il est moins cher.

I.3.4.2.2. Développement d'un médicament générique

Le développement galénique d'un médicament a pour but l'élaboration d'un médicament à partir de substances actives, avec les meilleures garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité. Il consiste à rechercher l'adéquation optimale entre les caractéristiques des substances actives et celles de la forme à élaborer, grâce à des substances auxiliaires sélectionnées pour satisfaire, du mieux possible, à des contraintes de tout ordre. Avant d'entreprendre la mise au point d'une formulation d'un médicament, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du développement et guident les choix ultérieurs ; ce sont les études d'orientation et de Pré-formulation. [19]

Pour chaque médicament générique, une étude de marché est réalisée par la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM) avant de procéder à son développement

pharmaceutique. Les étapes du projet de développement d'un médicament générique au Centre de Recherche et de Développement (CRD) se résument comme suit :

- ***1er étape : Planification de la conception***
  - Sélection de la gamme des produits à développer.
  - Mise en place d'une équipe projet de développement d'un médicament générique.
- ***2ème étape : Conception***

C'est l'ensemble des opérations aboutissant à la définition d'une formule et de procédés des opérations. Cette étape est composée de :

- Étude de faisabilité : étude de projet sur le plan scientifique et technologique.
- Pré-formulation :
  - Réalisation d'une recherche bibliographique.
  - Établissement d'une fiche technique du produit.
  - Caractérisation technique du produit de référence.
  - Caractérisation technique des matières premières entrant dans la composition du produit à développer.
- Formulation : En utilisant une planification expérimentale.
  - Choix d'une formule (qualitative et quantitative).
  - Choix d'un procédé de fabrication.

Les travaux de formulation sont effectués au laboratoire de recherche et de développement galénique en étroite relation avec les laboratoires de contrôle. Le procédé de fabrication doit être choisi en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. Chaque option dans le procédé de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répressions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif. [9]

- **3ème étape : Développement**

C'est l'industrialisation du produit de conception. Cette étape est composée de deux transpositions :

- Transposition d'échelle pilote.
- Transposition d'échelle industrielle.

La validation des résultats obtenus par le prototype élaboré à l'échelle laboratoire est réalisée sur trois (03) lots pilotes et trois (03) lots industriels.

- **4ème étape : Demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une demande d'AMM. Cette dernière est délivrée par les autorités compétentes du domaine. Le fabricant dépose auprès de ces autorités un dossier complet regroupant tous les éléments collectés au cours des phases d'expérimentations et d'essais. Ce dossier sera évalué par des experts selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le dossier comprend différents rapports de développement : galénique, analytique, pharmaco-toxicologique et microbiologique.

- **5ème étape : Production**

C'est la production du médicament générique développé à l'unité de production. La production du médicament à grande échelle permettra de servir les prescriptions médicales

- **6ème étape : Marketing**

C'est l'étape de promotion et d'informations médicales du produit développé et ce par la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM).

- **7ème étape : Commercialisation**

La dernière étape est celle de la commercialisation du produit développé par les unités de commercialisation. Cette étape s'accompagne d'une campagne publicitaire de lancement et d'une grande information auprès des médecins, pharmaciens et autres membres des professionnels de la santé.

I.4. Les formes galéniques

Les formes galéniques solides dominent le marché du médicament, environ 80% des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide, ces formes galéniques sont administrées par la voie orale, [20] voie à laquelle sont destinés ces formes, c'est en effet la plus répandue et la plus largement utilisée pour absorber un médicament. Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales formes **(Tableau I.1)** [21] :

Tableau I.1. Classification des différentes formes galéniques [21]

Formes Solides	Formes Liquides	Formes Semi solides ou pâteuses	Formes gaz
Poudre/ granulés Comprimé Gélule Implants	Solutions Suspensions Sirops Emulsion Ampoule Goutte Collyre	Pommade Crème Gels Pates Suppositoires Ovules	Gaz médicaux pour inhalation Aéro-dispesion / Aérosols

I.4.1. Les comprimés

Le comprimé est une présentation pharmaceutique qui a été mise au point au cours du XIXème siècle. L'invention reviendrait au britannique WILLIAM BROCKEDON qui breveta en 1843 la fabrication de comprimés par compactage de poudre entre deux poinçons, [22] et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux U.S.A par REDINGOTE. L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin de dix-huitième siècle, la première édition de la Pharmacopée qui fasse mention est celle de 1973. Actuellement la moitié environ des médicaments est administrée sous cette forme. [23]

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés comme : *« 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 »*, sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. [24] Cette forme présente des avantages et des inconvénients **(Tableau I.2).** [24]

Tableau I.2. Avantages et inconvénients des comprimés [24]

Avantages	Inconvénients
▪ Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport. ▪ Dosage précis par unité de prise. ▪ Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation. ▪ Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles. ▪ Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé. ▪ La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage. ▪ Possibilité de modifier la libération des principes actifs.	▪ Le comprimé constitue une forme concentrée, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif. ▪ La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif. ▪ Les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés. ▪ Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaire.

Les comprimés sont généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Sur ces comprimés, nous pouvons trouver des barres de sécabilité, des barrettes de confort ou des gravures. La forme du comprimé, sa couleur et ses éventuelles gravures permettent son identification. Les barres de sécabilité permettent la prise du comprimé en plusieurs fois. La plupart de ces différentes formes sont répertoriées dans la **figure I.2**. Toutes ces variétés de formes de comprimés peuvent être obtenues grâce aux différentes géométries appliquées à la triplette « matrice – poinçon inférieur – poinçon supérieur », constituant l'outillage de compression. Les comprimés peuvent ainsi être « personnalisables », par leurs formes, leurs couleurs, ou leurs gravures, ce qui permet de lutter contre d'éventuelles contaminations croisées ou inversions chez le patient. [25]

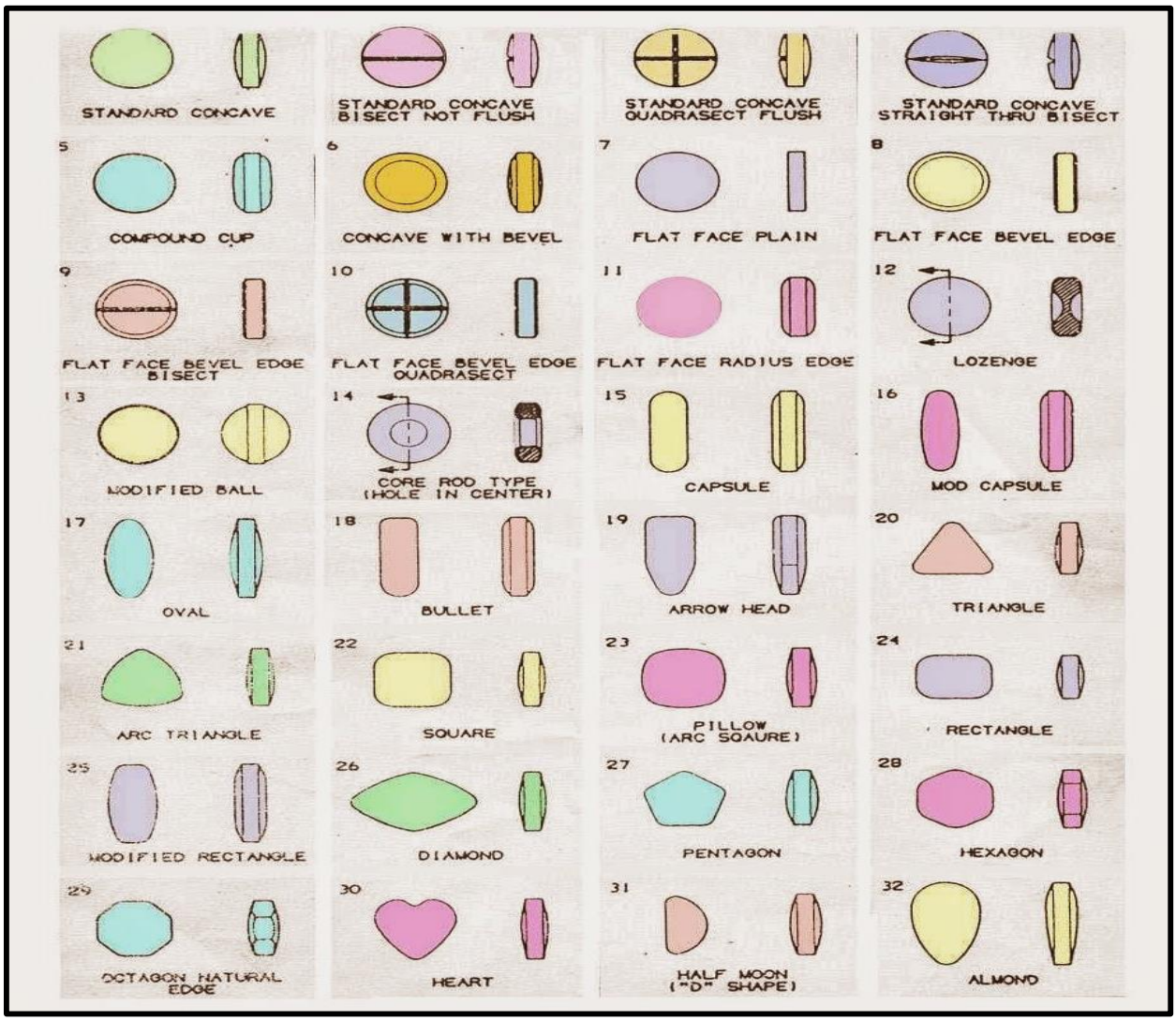


Figure I.2. Différentes formes des comprimés [25]

I.4.1.1. Différentes catégories de comprimés

Selon la Pharmacopée Européenne on distingue plusieurs catégories de comprimés destinés à la voie orale et peuvent être classés en deux catégories selon le type de libération :

- Les comprimés à libération conventionnelle,
- Les comprimés à libération modifiée.

I.4.1.1.1. Les comprimés à libération conventionnelle

Les formes à libération conventionnelle ou immédiate sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif dans le tractus gastro intestinale, n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques **(Figure 1.3)**. Erreur ! Signet non défini. En outre, il est spécifié q u'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% du PA incorporé pendant 30 minutes.[27] Nous distinguons :

a. Les comprimés nus ou non enrobés : Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs. [24] Ces derniers sont des préparations solides simplement constitués d'un mélange de poudre comprimée, sans ajout de couche d'enrobage. Les comprimés nus dont le délitement a lieu dans l'estomac, sont appelés « comprimés conventionnels ».

b. Les comprimés enrobés : Selon la Pharmacopée Européenne, le comprimé enrobé est un *« comprimé recouvert d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et parfois aromatisants et substances actives ».* [28]

I.4.1.1.2. Les comprimés à libération modifiée

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s). Ce sont des préparations dont la vitesse de libération du (ou des) principe(s) actif(s) est inférieur ou supérieur à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. [26] Nous distinguons :

a. ***Les comprimés à libération prolongée (forme LP) :*** La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement **(Figure I.3).**

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de la libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption.
- La durée de cette libération est étalée dans le temps. [29]

Les avantages de la libération prolongée sont la diminution du nombre de prises quotidiennes dans le cas de principes actifs à demi-vie courte et la maîtrise de la biodisponibilité. Dans la forme d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h en fonction des médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement.

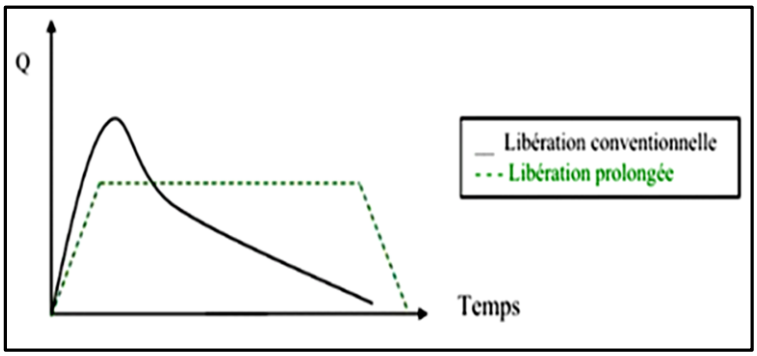


Figure I.3. Profils de libération conventionnelle et prolongée de principe actif [29]

b. ***Les comprimés à libération retardée (différée) :*** Les comprimés à libération retardée sont aussi appelés comprimés à libération différée, elle signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle **(Figure I.4)**, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac. [30] C'est le cas notamment des comprimés gastro-résistants. Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer là où les substances actives et donc dans le suc intestinal**.** [31] Ils sont généralement préparés à partir de

granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant, ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastro-résistante (comprimés entériques). Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnants comme le pH, ou la présence d'enzymes du haut du tractus gastro-intestinal. Elles peuvent aussi permettre de protéger les muqueuses intestinales. Enfin elles peuvent permettre de différer la libération du PA pour réduire le nombre de prises médicamenteuses ou également d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif. [30]

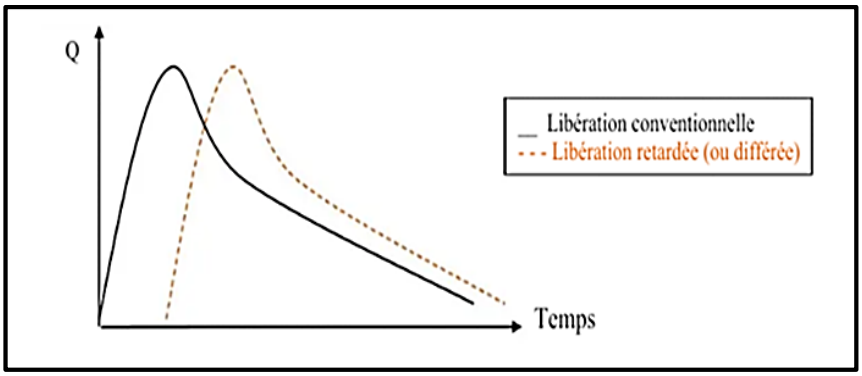


Figure I.4. Profils de libération retardée de principe actif [29]

c. ***Les comprimés à libération accélérée :*** Ces comprimés sont des préparations dont la vitesse de libération du principe actif est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle **(Figure I.5)**. [26] La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse, de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet du premier passage hépatique.[32] Nous distinguons :

c.1. Les comprimés effervescents : Ce sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone**.** [24] Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. L'effervescence crée va permettre une libération accélérée de la substance active par fragmentation du comprimé.

c.2. Les comprimés solubles : Ce sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant l'administration. Ils sont formulés avec le maximum d'excipients hydrosolubles. La dissolution se fait en moins de 3 minutes. [33]

c.3. Les comprimés dispersibles : Ce sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène**.** [24]

c.4. Les comprimés orodispersibles : Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. [24] A la différence d'un comprimé sublingual, le comprimé orodispersible est placé sur la langue mais absorbé au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, lorsqu'il s'est dispersé en bouche. En effet, le comprimé sublingual se place sous la langue, pour une absorption du principe actif par la muqueuse sublinguale, sans premier passage hépatique. Les comprimés orodispersibles sont particulièrement indiqués chez des patients souffrant de trouble de la déglutition. [34]

c.5. Les lyophilisats oraux : Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration. [24]

c.6. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale : Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale. [24]

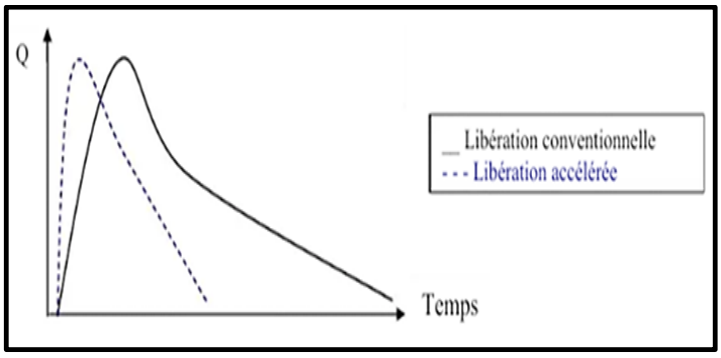


Figure I.5. Profils de libération accélérée de principe actif [29]

I.4.1.2. Composition des comprimés

La fabrication des comprimés nécessite l'utilisation de différents excipients afin de rendre possible l'agglomération des différentes particules et que le procédé de compression permet

avec le rendement requis d'obtenir des comprimés de qualité reproductible. Ces excipients ont principalement des fonctions de :

a. Les diluants : La fonction majeure du diluant est de permettre d'obtenir une masse de comprimé suffisante. Ils possèdent donc essentiellement un rôle de remplissage en occupant en grande partie le volume du comprimé. [35]

b. Les liants ou agglutinants : Ils ont pour fonction de lier les particules entre elle, qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Ils permettent ainsi d'obtenir une cohésion de la poudre nécessaire à la formation des comprimés, mais ils peuvent également ralentir la libération du principe actif s'ils sont en concentration importante (effet matriciel). [36] Ils permettent de réduire la force de compression et ils peuvent être utilisés soit sous forme de poudre, soit en solution plus au moins visqueuse qui est utilisée comme une colle.

c. Les lubrifiants : Ils représentant de 0,5 à 2,0% de la formule, Ils jouent un rôle dans la fabrication des comprimés en améliorant l'écoulement, avec un pouvoir anti-adhérent et anti-friction et en permettant de diminuer les frictions entre les particules lors de la compression. La force de compression est ainsi mieux transmise dans la masse du grain. [36]

d. Les agents de désagrégation (Délitant) : Ils ont pour rôle d'augmenter la vitesse de désagrégation dans l'eau ou dans les sucs digestifs et de favoriser ainsi la biodisponibilité du principe actif.

Ils sont incorporés au mélange pendant la granulation ou juste avant la compression, et leur choix se fait en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé.

e. Adjuvants divers (les additifs) : D'autres adjuvants peuvent être utilisée pour la formulation de formes sèches tels que :

- ***Les agents mouillants :*** Les surfactifs peuvent être utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants et ainsi favoriser la mouillabilité. Cependant, ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif. [37]
- ***Substances tampon :*** Elles sont pour but de protéger le PA contre les variations de pH, contre l'action hydrolysant ou inactivant des liquides digestifs ou de réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. [38]

- ***Colorants :*** C'est une substance colorée servant de témoin d'homogénéité d'un mélange des poudres ou servant à identifier le médicament. Ils sont généralement utilisés pour améliorer l'aspect des comprimés. [39]
- ***Les adsorbants ou absorbants :*** Ils retiennent certains constituants volatils et permettent l'incorporation de produits liquides ou visqueux au sein du comprimé. Silice, cellulose microcristalline, …[38]
- ***Les antioxydants :*** Tels que les vitamines C et E.
- ***Les conservateurs antimicrobiens :*** Permettent la conservation du comprimé et donc d'augmenter sa durée de vie en retardant l'oxydation du principe actif et des excipients, la prolifération microbienne, ils permettent également une meilleure stabilité au produit fini. [39] Ce sont essentiellement des antioxydants et antimicrobiens. Leur usage est limité.
- ***Les aromatisants et édulcorants :*** Leur rôle est de masquer l'odeur ou la saveur désagréable d'un principe actif. Par ailleurs. Un édulcorant est souvent ajouté pour la formulation des comprimés à sucer, à croquer, ou orodispersibles.

I.4.1.3. Procédés de fabrication des comprimés

La méthode de fabrication varie essentiellement selon les propriétés de comparabilité du mélange des ingrédients d'une formulation pharmaceutique et la dose du médicament à incorporer. Les comprimés sont fabriqués par compression d'un volume constant de particules ou d'agrégats obtenus par méthode de granulation, doit satisfaire deux exigences :

- Une cohésion suffisante entre les grains (dureté).
- Un délitement facile.

Les différentes possibilités de la fabrication des comprimés peuvent être schématisées **(Figure I.6).**

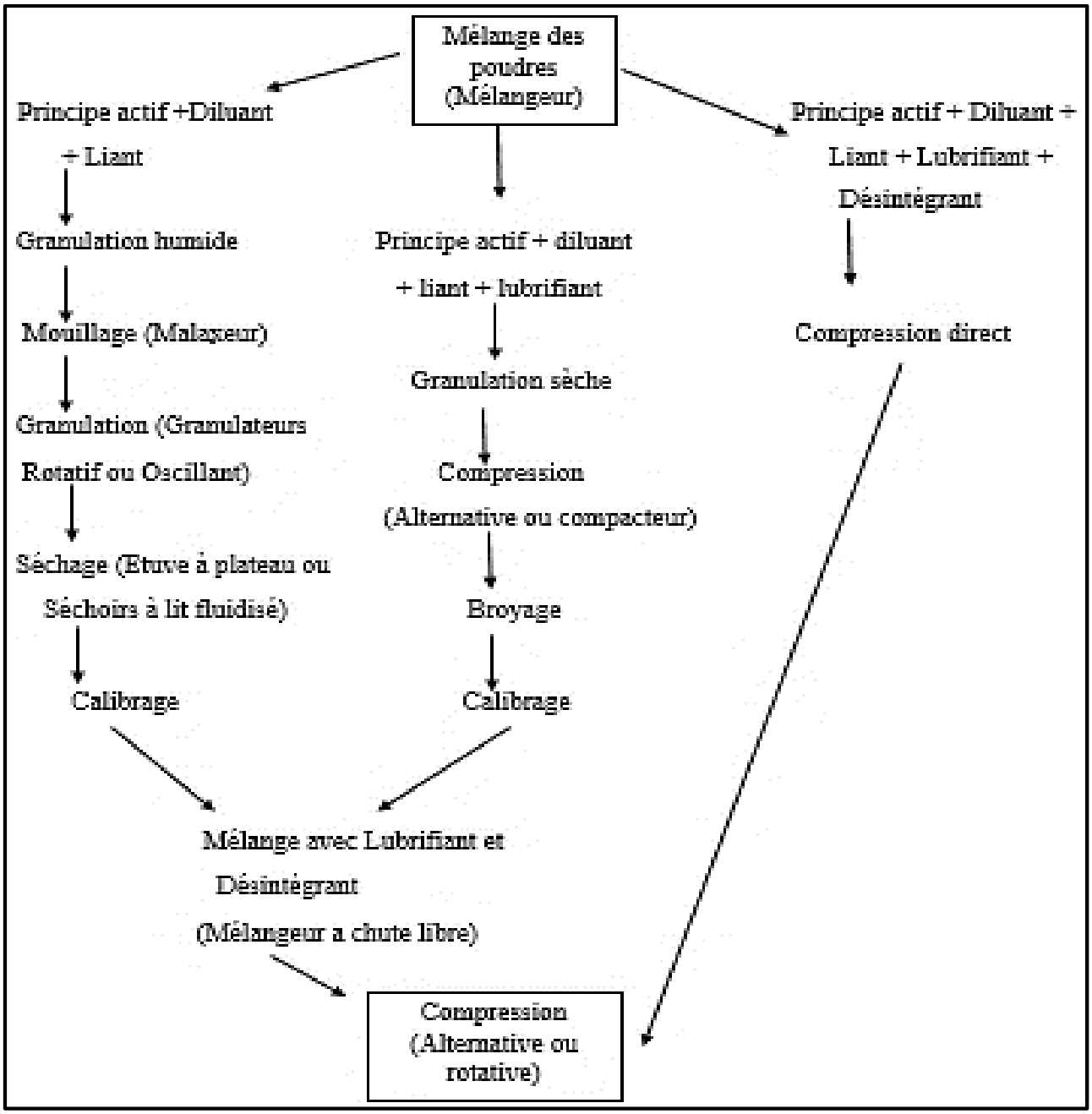


Figure I.6. Procédés de fabrication des comprimés

I.4.1.3.1. Mélange de poudre

Le mélange de la poudre est une opération essentielle dans la production des médicaments. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principe actif.

I.4.1.3.2. La granulation

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains. [34] La granulation a pour but de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité afin d'assurer un bon écoulement du mélange dans la matrice et de minimiser la présence d'air entre les particules, qui pourrait gêner la compression. [39] Cette opération est décrite ici car elle intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés. Par rapport à un simple mélange de poudre, le granulé présente un certain nombre d'avantages :

- Meilleure conservation de l'homogénéité.
- Plus grande densité.
- Facilité d'écoulement supérieur.
- Répartition plus homogène pour les doses volumétriques.
- Plus grande aptitude à la compression.
- Porosité supérieure facilitant la dissolution.
- Biodisponibilité. [40]

Les deux modes de granulation :

- Granulation par voie humide.
- Granulation par voie sèche.

a. ***Granulation par voie humide :*** La granulation humide consiste à mouiller le principe actif mélangé à des excipients à l'aide d'une solution pouvant contenir un agent liant. Ce mouillage provoque la formation de ponts liants, qui lient les particules de PA, et éventuellement d'excipients. L'agent liant peut-être introduit, soit sous forme de poudre dans le mélange à granuler, soit dissous dans le liquide agglutinant. Elle est utilisée lorsque le principe actif supporte la chaleur et l'humidité. [41]

C'est une succession d'étapes unitaires dont le but va être de créer des agglomérats solides plus ou moins poreux, dont les propriétés physiques vont permettre d'assurer au mélange initial de poudres :

- Une meilleure homogénéité de répartition.
- Une stabilité de cette homogénéité.
- Une calibration de la taille des particules.
- Un écoulement optimal, sans démêlage (utile pour remplir les matrices de compression, les gélules ou les sachets).
- Une meilleure aptitude à la compression.

- Une meilleure cohésion des comprimés.
- Une plus grande densité apparente. [33]

Parmi ses inconvénients :

- Nécessite un équipement supplémentaire souvent encombrant et coûteux.
- Nécessite des étapes de fabrication supplémentaires ce qui rend le processus plus lent.
- Problèmes de stabilité pour les produits thermolabiles et/ou sensibles à l'humidité
- Perte de produits durant les différentes étapes. Plus il y'a d'étapes dans la manipulation, plus il y'a un risque de pertes.

Ça comporte ces phases successives :

- ***Humidification ou mouillage*** : La poudre est humidifiée par un solvant de mouillage, additionné ou non d'un agent liant. Ceci est réaliser dans un mélangeur /granulateur. Il existe différents appareils permettant d'effectuer cette étape, par ajout de la solution directement dans le mélangeur, ou par pulvérisation. Les deux étapes de liquides de mouillage sont les solvants et les liquides agglutinants. [42]
- ***Granulation proprement dite*** : Cette étape consiste à laisser la masse humidifiée sous agitation pendant quelques minutes supplémentaires ce qui entraine la formation du grain. [46] Il existe deux types de granulateur : Granulateur rotatif et le Granulateur oscillant.
- ***Séchage*** : Cette étape permet de diminuer le taux d'humidité à une valeur adaptée pour éviter la dégradation du PA et permettre la mise en forme. Un taux minimal d'humidité est cependant nécessaire pour conserver les propriétés physiques de compressibilité. [43] Le granulé humide obtenu est ensuite séché soit dans des étuves à plateaux, des séchoirs à lit d'air fluidisé, des séchoirs à l'air libre ou des séchoirs in situ dans un mélangeur-granulateur-sécheur. Les appareils les plus utilisés pour cette étape sont les étuves à plateaux et les séchoirs à lit d'air fluidisé. L'humidité du grain est régulièrement contrôlée tout au long du séchage, afin d'obtenir un grain final ayant l'humidité résiduelle souhaitée. [44]

b. ***Granulation par voie sèche :*** Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et lorsque le principe actif est thermolabiles ou lorsqu'il est soluble dans les liquides de mouillage utilisés. Il est nécessaire alors d'ajouter à la poudre des liants sous forme de poudres sèches ; pour assurer une bonne cohésion entre les particules. Cette granulation est surtout employée dans la préparation des comprimés qui doivent être parfaitement stables. [45] Elle se fait en deux temps : le briquetage et le compactage.

I.4.1.3.3. La compression

La compression est l'opération qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en comprimé par réduction du volume d'un lit de poudre, sous l'effet de la force de compression, pour obtenir un système cohésif. Cette réduction du volume de poudre commence par chasser l'air interparticulaires, puis d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons interparticulaires qui permettront l'agglomération des particules pour former un comprimé**.** [46]

I.4.1.3.3.1. Principe de la compression

Une matrice dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et avec le poinçon inférieur, comprimé le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. Le poinçon supérieur se retire alors, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé**.** [32]

Il existe deux types de machines à comprimer :

a. ***Machines à comprimer alternatives :*** Historiquement, la compression a d'abord été faite uniquement sur des machines alternatives qui sont mécaniquement construites sur le modèle du marteau-pilon. L'ensemble de distribution de la poudre est mobile, ce qui est fixe, c'est l'ensemble poinçons-matrice. Elles sont surtout utilisées en recherche et développement pour de petits lots de fabrication vu que leur rendement n'est pas très élevé. Les machines à comprimer alternatives ont un rendement horaire de 1500 à 6000 comprimés. Les éléments essentiels d'une machine à comprimer alternative sont les suivants :

- La matrice percée d'un trou cylindrique vertical, cette pièce est fixe et délimite latéralement la chambre de compression.
- Deux poinçons mobiles : ils ont un diamètre légèrement inférieur à celui de la matrice de manière à coulisser dans celle-ci sans frottement. Le poinçon inférieur permet de régler le volume de la chambre de compression donc la quantité de poudre à comprimer. Le poinçon supérieur permet d'imposer la contrainte à la poudre.
- La trémie et le sabot assurent l'alimentation de la poudre dans la matrice. Le sabot dans le prolongement de la trémie se positionne au-dessus de la matrice et l'alimente en poudre à chaque cycle. [47]

La fabrication des comprimés s'effectue en quatre étapes : alimentation, élimination de l'excès de grain par arasage, compression et éjection.

b. ***Machines à comprimer rotatives :*** C'est la machine la plus utilisée à l'échelle industrielle. Sur ce type de machine, Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle. Le rendement pour une machine alternative est de l'ordre de 6000 comprimés par heure ; il dépasse 100000 dans le cas d'une machine rotative**.** [33] Les avantages des machines rotatives sont :

- La compression est progressive et elle s'exerce sur les deux faces du comprimé.
- Le poinçon s'abaisse de manière à ce que la chambre de compression accepte un léger excès de grain puis dans un deuxième temps, il remonte pour éliminer cet excès, ce procédé assure un remplissage plus régulier.
- Le poinçon inférieur se rabaisse un peu pour que le poinçon supérieur entre en contact avec le grain au-dessous du niveau de la matrice. La dissémination de la poudre est alors moindre. [44]

La fabrication se fait en 5 étapes :

- Remplissage : avec le poinçon inférieur en position basse et le poinçon supérieur en position haute, les matrices se remplissent de manière régulière et au maximum à l'aide de pâles qui distribuent le grain à compresser.
- Dosage : le poinçon inférieur remonte au niveau du volume de poudre désiré et après l'arasage le surplus de poudre est réintégré dans le distributeur.
- Pré-compression : la descente du poinçon supérieur s'effectue en même temps qu'une légère monté du poinçon inférieur afin d'enlever l'air interparticulaire au sein du grain.
- Compression : le comprimé se forme par l'écart à nouveau réduit entre les deux poinçons. La pression exercée sur le grain à comprimer est encore augmentée par le passage des tourelles au niveau des galets de compression supérieur et inférieur.
- Ejection du comprimé : le poinçon supérieur se met à sa position la plus haute et le poinçon inférieur remonte afin d'éjecter le comprimé. Les deux poinçons se remettent en position de début de cycle. [48]

I.4.1.3.4. Enrobage des comprimés

L'origine de l'enrobage des formes solides date de plusieurs siècles. Le pelliculage ou enrobage est un procédé industrialisé consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base afin de lui conférer des propriétés particulières, la difficulté étant d'obtenir un enrobage uniforme.

Il peut être défini comme un procédé permettant de déposer sur un support solide une mince pellicule de film à base de polymère. L'épaisseur de ce film est généralement comprise entre 20 et 100 µm. [48]

a. Intérêt de l'enrobage

L'enrobage est utilisé pour résoudre différents problèmes :

- Suppression des caractères organoleptiques désagréables : masquage de saveurs amères ou de mauvaises odeurs.
- Amélioration de l'aspect esthétique de la forme pharmaceutique et possibilité de conserver des caractéristiques macroscopiques telles que les gravures et la barrette de sécabilité.
- Réduction de poussières de la forme pharmaceutique et protection contre les salissures qui pourraient provenir d'un principe actif coloré.
- Protection des principes actifs fragiles vis-à-vis des conditions physico-chimiques extérieures défavorables (lumière, photolyse, oxygène, humidité).
- Résolution de problèmes d'incompatibilités entre principes actifs grâce à une séparation physique par un enrobage.
- Amélioration des propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique afin de prévenir toute détérioration physique au cours du conditionnement et du transport.
- Modification des profils de libération des principes actifs à partir de leurs supports (formes entériques ou gastro-résistantes à libération différé, formes à libération ralentie : répétée, prolongée et contrôlée)**.** [24]

b. Types d'enrobage

Il est possible de distinguer trois techniques d'enrobage pharmaceutique :

- **La dragéification**

Ce terme doit être réservé à l'enrobage de sucre. La dragéification a été le mode d'enrobage le plus classique et le plus ancien. Il est réalisé dans des turbines, qui sont des récipients plus ou moins sphériques tournant autour de leur axe qui est incliné à 45° environ**.** Ces turbines sont

en cuivre ou en acier inoxydable et peuvent être munies de déflecteurs qui facilitent le mouvement des comprimés. Elles sont équipées d'un dispositif permettant d'insuffler par leur ouverture soit de l'air chaud, soit de l'air froid selon les phases de l'opération. Il existe aussi maintenant des turbines dont les parois cylindriques sont en acier perforé laissant passer l'air à travers le lit de dragées**.** [33]

- **Enrobage par film (pelliculage)**

Elle consiste à déposer un film ou pellicule mince autour des comprimés nus par des agents filmogènes. Dans ce cas, les comprimés peuvent être plats ou bombés. C'est pour ça que l'opération est appelée pelliculage. Ce procédé est effectué en turbine ou par pulvérisation sur comprimés en suspension dans l'air. Les principaux constituants du film de pelliculage fait appel à des produits filmogènes constituant le réseau principal du film, associés à des produits plastifiants. [49]

- **Enrobage à sec**

L'enrobage à sec est une technique qui permet de réaliser un « manteau » de polymère à l'extérieur d'un comprimé préformé, en utilisant une comprimeuse similaire à celle de préparation du « noyau »**.** Présente une technologie à étape unique pour fabriquer des comprimés enrobés à sec, en modifiant principalement les poinçons et la matrice d'une comprimeuse de forme spéciale. [33]

c. Les facteurs influençant l'enrobage

Le pelliculage est un équilibre fragile entre le mouillage et séchage des noyaux. Pour ne pas rater l'enrobage lorsqu'un faible gain de masse est nécessaire, il est impératif d'avoir maitrisé les facteurs suivants pour avoir un bon mélange de comprimés. [50]

c.1. Facteurs liés à la formule de pelliculage : La concentration de la suspension de pelliculage est un point critique. L'utilisation de suspension à forte concentration en matière sèche nécessite la réduction du temps d'enrobage pour ne pas rater les faibles prises de poids du film. La formule de pelliculage trop collante est à éviter car elle induit les cratères en surface des noyaux et arrachement du film**.** [49]

c.2. Facteurs liés aux caractéristiques des noyaux : Le comprimé devra avoir la forme particulière déjà illustrée, qui lui permettra d'être enrobé uniformément. [49]

c.3. Facteurs liés aux paramètres de l'équipement :

- ***La vitesse de la rotation du tambour*** : La vitesse ne doit pas être ni trop rapide ni trop lente ; en fait la meilleure vitesse est celle qui permet d'avoir un lit du comprimé constant, durant tout le procédé d'enrobage. [49]
- ***Le débit d'air et la température de séchage*** : L'évaporation du fluide d'enrobage est directement proportionnelle au volume d'air qui passe à travers le lit de comprimés. Un séchage trop rapide peut empêcher un bon étalement des gouttelettes à la surface du comprimé, ou bien générer une dégradation de(s) principe(s) actif (s) et/ ou de l'un des excipients. La majorité des documents consultés ont comme températures d'air entrant comprises entre 55- 65 °C. Elles sont comprises entre 40 - 50 °C, pour la température d'air de sortie. [49]
- ***Le réglage des pistolets*** : Le positionnement des pistolets est important, afin que le jet de pulvérisation puisse atteindre la plus grande surface possible du lit de comprimés. [49]

d. Essais sur les comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés issus de cette formulation ont été contrôlés selon les prescriptions de la Pharmacopée. Les paramètres contrôlés sont : l'uniformité de masse, l'uniformité de dimensions, l'épaisseur de couche pelliculaire autour du comprimé, l'uniformité de teneur. [24]

I.5. Contrôle qualité des comprimés

La Pharmacopée Européenne impose des contrôles tout au long de la production, pour assurer la qualité des médicaments. Avant le début de la fabrication, des tests d'identification sont réalisés sur les matières premières. En cours de compression, des contrôles sont également réalisés sur chaque étape du procédé de fabrication.

I.5.1. Essais sur les matières premières

Ces essais portent essentiellement sur :

- Contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants.
- Vérifier que les propriétés physiques et mécaniques en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.Erreur ! Signet non défini. [33]

I.5.2. Essais en cours de fabrication

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de compression, il est important de faire des prélèvements périodiques : [33]

a. Essais sur le grain : Les trois principaux essais à réaliser sont les suivants :

- La vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai est essentielle. [15]
- L'aptitude à l'écoulement d'une poudre peut être évaluée à travers différentes techniques : [20,51]
- Dosage de l'humidité résiduelle : La faible humidité résiduelle est une caractéristique des comprimés dont le taux optimum varie en général de 4 à 6% et permet une bonne conservation c'est-à-dire une stabilité du PA au cours du stockage.

***b.* Essais sur les comprimés lors de la compression :**

- ***La dureté :*** l'essai consiste à faire subir au 10 comprimés. L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. En cours de fabrication cet essai permet de fixer la force exercée par les poinçons, si la dureté évolue en cours de compression, la force exercée par les poinçons est réglée. Ensuite la force exprimée en NEWTON nécessaire pour briser un comprimé est notée. [33]
- ***La masse :*** Le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés est vérifié, dix par exemple directement sur la comprimeuse. Cette masse doit figurer dans un intervalle de limites fixées au départ. Dans le cas des fabrications de lots importants, il y a intérêt à utiliser des cartes de contrôle. [33]

I.5.3. Essais sur le produit fini

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés. En général, ces essais sont faits avant le conditionnement des comprimés.

- ***Uniformité de masse :*** Il consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le **Tableau I.3**. [24]

Tableau I.3. Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés [24]

Masse moyenne	Ecarts limites
m ≤ à 80mg	10%
80mg <m <250	7,5%
m ≥ 250mg	5%

- ***Désagrégation ou délitement :*** Cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude de comprimés à se désagréger, en milieu liquides, dans le temps prescrit. Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 15 minutes et il ne doit rester aucun résidu sur les grilles. S'il reste une masse molle, il faut vérifier que celle-ci ne comporte pas de noyau dur. [24] L'appareil utilisé pour cet essai est composé de six tubes en verre maintenus verticalement par deux plaques percées de six trous. Sous la plaque inférieure se trouve une toile métallique inoxydable **(Figure I.7)**. Dans chacun des tubes est placé un comprimé maintenu par un disque en matière plastique. L'ensemble est placé dans de l'eau à 37°C et subit des mouvements verticaux à une certaine fréquence et d'une certaine amplitude**.** [38]

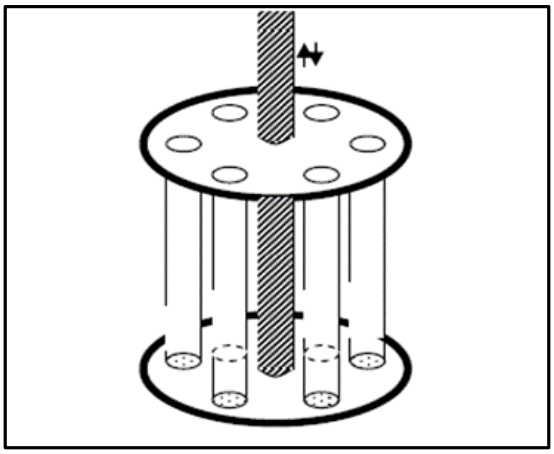


Figure I.7. Appareil de désagrégation des comprimés : Appareil de la Pharmacopée [24]

Les temps de délitement pour chaque type de comprimés sont résumés dans le **tableau I.4.** Les comprimés non enrobés doivent être désintégrés en moins de 15 minutes, dans un milieu aqueux à 37,5°C ±0,5°C, pour satisfaire aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Le test de désagrégation des comprimés enrobés, pelliculés, doit durer 30 minutes, pour le reste ils doivent satisfaire aux mêmes conditions que pour les comprimés non enrobés. Les comprimes

effervescents, quant à eux, sont désagrèges dans l'eau, à température ambiante (15-25°C). Les comprimés satisferont à l'essai si chacun des six unités utilisées se désagrège en moins de 5 minutes. Les comprimes solubles et dispersibles se désagrègent en moins de 3 minutes, dans de l'eau à température ambiante (15° à 25°C).

Les comprimés à libération modifiés tels que les gastros résistants sont soumis au même test que les comprimes non enrobés, sauf que le milieu liquide est constitué d'acide chlorhydrique à 0,1M. [24]

Tableau I.4. Temps de délitement des comprimés selon leur type [24]

Types de comprimés	Nombres de comprimés requis	Temps de délitement
Comprimés non enrobés	6	moins de 15 minutes
Comprimés enrobés	6	moins de 15 minutes
Comprimés effervescents	1	moins de 5 minutes.
Comprimés solubles	6	moins de 3 minutes
Comprimés dispersibles	2	moins de 3 minutes
Comprimés gastro résistants	6	2h à 3h

- ***Friabilité :*** L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix à vingt comprimés exactement pesés avant et après essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne. La perte en masse doit être inférieure à 1%.

Si le comprimé présente une surface endommagée ou bien des signes d'abrasion ou de rupture, survenus sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition, le comprimé est dit friable. Pour mesurer ce phénomène, utilisez un tambour d'un diamètre intérieur de 283-291 mm et d'une profondeur de 36-40 mm, en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies, et produisant le moins possible d'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne de rayon intérieur de 75,5-85,5 mm Le diamètre extérieur de l'anneau central est de 24,5-25,5 mm Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres [24] **(Figure I.8).**

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. [33]

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale est calculée par la formule suivante : [33]

$$\textbf{Friabilité (\%)} = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100$$

Avec :

P_0: Poids des 10 comprimés avant le test.

P_1: Poids des 10 comprimés après le test.

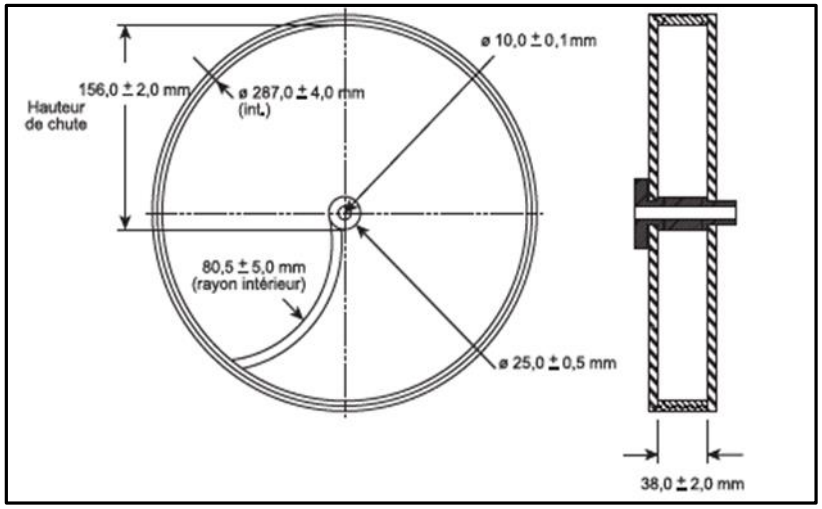


Figure I.8. Tambour rotatif de l'appareil de friabilité [24]

- ***Contrôle macroscopique :*** Cet examen visuel des comprimés vise à vérifier que les comprimés ont été correctement fabriqués. En effet la couleur doit être homogène à la surface du comprimé mais également dans sa masse. De plus, ils doivent être lisse et brillants, sans taches noires ni traces de grippage ou de collage. [33]

- ***Dimensions :*** Ce test n'est pas décrit dans la Pharmacopée Européenne, il consiste à vérifier à l'aide d'un pied à coulisse les dimensions des comprimés obtenus : longueur, diamètre, épaisseur. Ce test est utile car l'épaisseur est liée à la position du poinçon supérieur lors de la compression donc à la dureté du comprimé final. Par ailleurs, ces caractéristiques sont important à connaitre pour un éventuel enrobage ultérieur et pour le conditionnement. [33]

- ***Sécabilité :*** Cet essai s'applique sur tous les comprimés portant une ou plusieurs barres de sécabilité. Il s'agit de couper 20 comprimés suivant leur barre de sécabilité

comme le fait un patient et de réaliser un test d'uniformité de masse sur un des deux morceaux obtenus (alternativement le droit et le gauche). [43]

- ***Vitesse de dissolution :*** La dissolution est une opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Conduit à une préparation homogène : la solution. Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif à partir du comprimé. Il consiste à placer six comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à 37 ± 0,5°C. [24]

La monographie de la Pharmacopée Européenne propose quatre procédés :

- Appareil à palette tournante.
- Appareil à panier tournant.
- Appareil à piston.
- Cellule à flux continu.

- ***Uniformité de teneur :*** L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Dans le cas des comprimés, la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne. L'essai est non satisfaisant si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75% - 125% (dans ce cas prélèvement de 20 autres unités et aucun nouveau cas de dépassement parmi les 30 ne doit être révélé). [24]

I.6. Contrôle qualité des médicaments

Selon la norme ISO, la qualité est définie comme étant *« aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences »*. [52]

Le contrôle de qualité couvre toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux d'emballage et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques. [53]

Le contrôle de la qualité fait partie du système assurance qualité, il permet de vérifier la corrélation entre le dossier fabricant et la qualité du médicament qui permet de savoir si les

médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes aux exigences du marché, à la demande du client, aux législations en vigueur, au cahier de charge de l'entreprise.[54] Il consiste à réaliser des tests physico-chimiques, microbiologiques, immunologiques et biologiques en laboratoire sur des échantillons de médicaments selon des référentiels (Pharmacopées) et à comparer les résultats par rapport à des références dont la qualité est reconnue (les produits de référence)**.**

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments sont de :

- Confirmer la qualité des produits.
- Prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite.
- Détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives (retrait de lots ; modifications d'AMM ; inspections...).
- Contribuer au traitement des alertes de santé publique.
- Détecter des malfaçons.
- Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité.

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont :

- L'aspect (contrôles organoleptiques).
- L'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées).
- Les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc..).
- Le dosage du principe actif.
- La recherche, l'identification et le dosage d'impuretés.
- Le conditionnement et l'étiquetage (DCI, numéro de lot, date de péremption). [55]

I.6.1. Méthodes de contrôle de qualité

Le contrôle qualité d'un médicament ou de certains de ses constituants est indispensable pour garantir que le médicament en question restera efficace pendant toute sa durée de validité proposée. Ce contrôle doit autant que possible être effectué selon des spécifications élaborées et validées. Les méthodes utilisées pour contrôler les produits pharmaceutiques sont classées en quatre catégories : [56]

- **Catégorie A :** Méthodes destinées à établir l'identité des substances pharmaceutiques en vrac ou d'un constituants d'une préparation pharmaceutique.
- **Catégorie B :** Méthodes destinées à détecter et à doser les impuretés dans une substance en vrac ou dans une préparation pharmaceutique.

- **Catégorie C :** Méthodes utilisées pour déterminer quantitativement la concentration d'une substance en vrac ou l'un des principaux constituants d'une préparation pharmaceutique.
- **Catégorie D :** Méthodes utilisées pour déterminer les caractéristiques des préparations pharmaceutiques (par exemple le profil de dissolution ou l'uniformité de teneur).

I.7. Conclusion

Dans ce chapitre de notre travail, nous avons élaboré dans un premier lieu en détails tout ce qui concerne le médicament, ses composants et ses types ; par la suite nous avons abordé les formes galéniques en général et les comprimés en particulier qui sont le point le plus important dans notre étude. Dans la partie qui concerne les comprimés, nous avons discuté toutes leurs propriétés, types et le procédé de fabrication, suivi des tests liés au contrôle qualité de ces derniers. Et afin de mettre en pratique toutes ces connaissances acquises ; on va procéder à une partie expérimentale.

Chapitre II

Matériel et Méthodes

II.1. Objectif du travail

Cette présente étude a été réalisée au sein du laboratoire de l'industrie pharmaceutique El-Kendi (Sidi Abdallah Rahmania – Alger). Ce présent travail de recherche s'inscrit parmi les activités de développement des médicaments génériques similaires. Durant notre travail de recherche, nous avons fait partie de l'équipe de Recherche et Développement (R&D) au niveau du site de production à l'échelle Pilote et du laboratoire analytique.

Notre principal objectif était le développement galénique, biopharmaceutique et analytique du produit générique TAZOTAX ®, comprimés enrobés à base de FEBUXOSTAT (principe actif) dosés à 120mg.

Ce présent travail a été structuré et organisé selon les étapes suivantes :

1. Étude de préformulation : Caractérisation du principe actif et des excipients utilisés lors du développement galénique.
2. Développement galénique et formulation des comprimés TAZOTAX ®.
3. Contrôles physicochimiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques des intermédiaires de production et du produit semi fini.

II.2. Matériels

- Balance analytique de précision (Radwag)
- Tamis (RETSCH)
- Granulateur à pale (Yenchen)
- Appareil à séchage sur lit d'air fluidisé (Yenchen)
- Mélangeur - malaxeur (Yenchen)
- Dessiccateur (humidimètre, Denver Instrument IR-35)
- Comprimeuse rotative (Rotab)
- Agitateur (IKA)
- Friabilimétre (Electrolab)
- Appareil de désagrégation – délitement (Electrolab)
- Pied à coulisse (Absolute)
- Durométre (Pharma-Test)
- Chromatographie liquide haute performance, HPLC (Waters e2695)

- Spectrophotomètre UV-VISIBLE (Perkin Elmer Lambda 25)
- Dissolutest (Electrolab)
- pH-mètre (Mettler Toledo)
- Tamiseuse d'analyse (Vibrotamis, Sieve Shaker)
- Appareil de tassement (Electrolab)

II.3. Méthodes

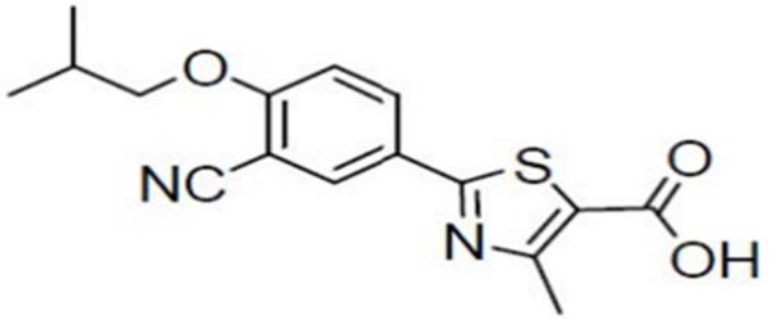
II.3.1. Pré-formulation

L'étude de Pré-formulation permettra la réalisation d'une recherche bibliographique et l'établissement d'une fiche technique du produit à développer ADENURIC ® dosés à 120mg. Lors de cette étude une analyse complète du produit de référence TAZOTAX ® dosé à 120mg ainsi que la caractérisation technique des matières premières entrant dans la composition du produit à développer seront effectués.

II.3.1.1. Principe actif

Les principales caractéristiques du principe actif sont résumées dans le tableau II.1 suivant :

Tableau II.5. Caractéristique du principe actif FEBUXOSTAT [24]

DCI	FEBUXOSTAT
Nom chimique	L'acide 2- (3-cyano-4-isobutyloxyphényl) -4-méthylthiazole-5-carboxylique
Formule chimique	$C_{16}H_{16}\ N_2O_3S$
Structure chimique	
Poids moléculaire	316.37g/mol
Aspect	Poudre cristalline blanche, avec des particules en forme d'aiguille, légèrement hygroscopique
Propriété	
Solubilité	▪ Soluble à température ambiante dans l'acétone ; ▪ Peu soluble dans l'acétate d'éthyle et le 1-octanol ; ▪ Légèrement soluble dans l'éthanol et le méthanol ; ▪ Insoluble dans l'eau ; ▪ Insoluble dans une solution aqueuse avec pH à 1,0 et 4,5 et légèrement soluble dans un tampon aqueux à pH 7,5 à 37 ° C.
Température de fusion	205°-208°C
Classe thérapeutique	Uricosurique

II.3.1.2 Excipients

L'ADENURIC ® 120mg est composé de neuf (09) excipients qui sont résumés dans le tableau II.2 :

Tableau II.6. Rôle de chaque excipient [57]

Excipient	Rôle
Etape de formulation 1. Pré-mélange	
Cellulose microcristalline (Avicel pH112)	Liant
Croscarmellose sodium	Désintégrant
Lactose anhydre	Diluant – Agent de remplissage
Hydroxypropyl cellulose Fine	Liant-Agent filmogène
Etape de formulation 2. Solution de mouillage	
Hydroxypropyl cellulose Fine	Liant
Alcool isopropylique	Solvant
Etape de formulation 3. Mélange final et lubrification	
Sillice colloïdale anhydre	Absorbe l'humidité-Assure une meilleure stabilité- Lubrifiant
Croscarmellose sodium	Désintégrant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Etape de formulation 4. Solution de pelliculage	
Opadray II blanc	Un haut niveau de rétention d'humidité et une stabilité améliorée de la couleur du produit final
Ferrique oxyde jaune	Colorant
Eau purifiée	Solvant

II.3.2. Procédé de formulation

Le procédé de fabrication a été choisi en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. Chaque option dans le procédé de fabrication et de contrôle a été fixé en tenant compte des répressions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif. Le procédé de fabrication appliqué lors de la formulation est illustré dans la **figure II.1**. L'ensemble des composant, les étapes de fabrication et de contrôle sont détaillées et expliquées par la suite :

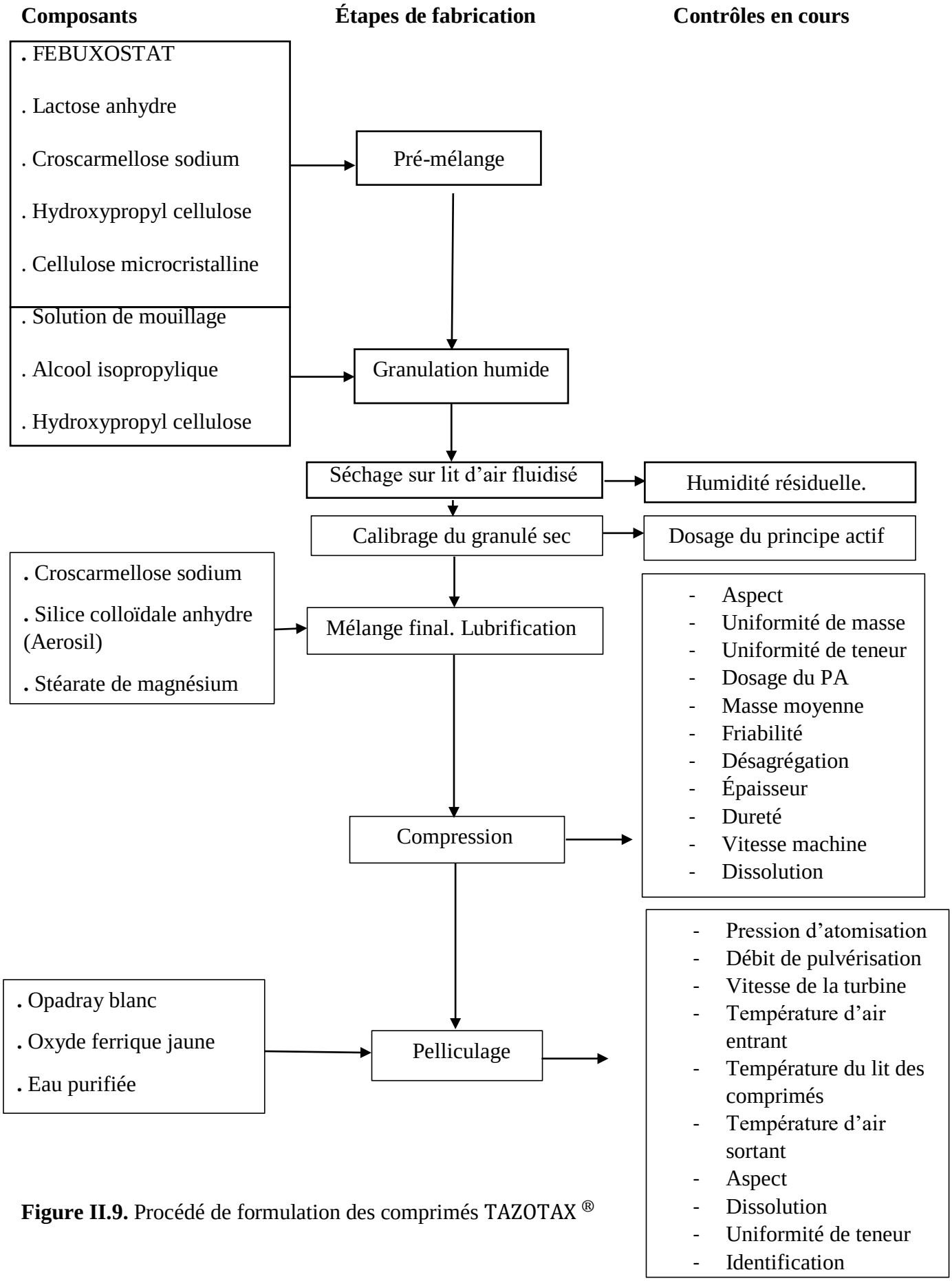


Figure II.9. Procédé de formulation des comprimés TAZOTAX ®

Les différentes étapes de formulation sont détaillées ci-après :

II.3.2.1. Formulation du noyau (Comprimé nu)

Avant chaque opération de formulation, certaines précautions doivent être prises en compte, à savoir :

- Utilisation des vêtements de protection (Masque-Gants-Lunette de protection-Blouse) au cours de la fabrication ;
- Vérifier la disponibilité des équipements utilisée et contrôler l'atmosphère en température et l'humidité relative au niveau des salles de pesée, compression et pelliculage.

Les comprimés sont fabriqués par granulation humide du mélange de poudre constituée de la substance active et des excipients selon les étapes suivantes :

a. La première étape : Pré-mélange (Phase interne)

- Peser une quantité recommandée en matières premières à l'aide d'une balance de précision.
- Le mélange est constitué d'excipient pharmaceutiques (placebo) selon la formule :
  - Lactose anhydre ;
  - Croscarmellose sodium ;
  - Hydroxypropyl cellulose ;
  - Cellulose microcristalline.
- Mélanger et tamiser le mélange placebo avec le principe actif FEBUXOSTAT à l'aide d'un tamis de 20 mesh.

b. La deuxième étape : Granulation par voie humide

- Introduire le mélange tamisé dans un granulateur à pale pendant 5 minutes et à une vitesse de 110 RPM ;
- Préparer la solution de mouillage contenant l'alcool isopropylique et Hydroxypropyl cellulose.
- Mélanger les 2 excipients jusqu'à obtention d'une solution visqueuse ;
- Introduire la solution de mouillage dans une trémie pendant 3min à une vitesse de 110RPM.

c. La troisième étape : Séchage sur lit d'air fluidisé

- Préchauffer le lit d'air fluidisé à une température d'air entrant de 60°C pendant 10 minutes ;
- Récupérer le granulé humide dans une cuve du lit d'air fluidisé ;
- Régler la température à 65°C et on démarre le séchage pendant 3 minutes ;
- Prélever un échantillon du granulé sec et vérifier l'humidité résiduelle (HR) avec un dessiccateur.

d. La quatrième étape : calibrage du granulé sec

- Cette étape a pour but d'uniformiser les tailles des particules à l'aide d'un tamisage à 0.45 µm d'ouverture de maille ;
- Un broyage des déchets du tamisage par un broyeur pour obtenir des fines particules est également réalisé ;
- Le titre du principe actif est vérifié.

e. La cinquième étape : Mélange final – lubrification (Phase externe)

- Introduire le mélange dans un mélangeur **(Figure II.2)** à 10 RPM pendant 2 minutes pour homogénéiser le granulé sec.
- Introduire par ordre les excipients suivants :
    - Croscarmellose sodium à 10 RPM pendant 5 minutes après un tamisage de 20mesh ;
    - Silice colloïdale anhydre (Aerosil) ;
    - Stéarate de magnésium.



Figure II.10. Mélangeur – Malaxeur (Yenchen)

f. La sixième étape : Compression

- Le grain est comprimé sur une machine rotative : mettre le granulé dans une trémie d'alimentation ;
- Régler la comprimeuse en contrôlant :
    - La vitesse de la machine à 4800 H/CPS ;
    - Poids unitaire moyen 750mg±5% (712,5-787,5mg) (sur 10 comprimés) ;
    - Dureté 170-250N.
- Transférer les comprimés nus obtenus dans des sacs en polyéthylène.
- Contrôler les comprimés nus obtenus par des tests pharmacotechniques, qui sont :
    - Aspect ;
    - Uniformité de masse ;
    - Masse moyenne ;
    - Dosage du PA ;
    - Friabilité ;
    - Désagrégation ;
    - Dissolution ;
    - Epaisseur ;
    - Dureté

II.3.2.2. Formulation du comprimé pelliculé

- Préparer la solution de pelliculage : préparer la solution d'OPADRY II Blanc avec une quantité d'eau purifié dans un bécher sous une agitation pendant 1 heure **(Figure II.3)**.

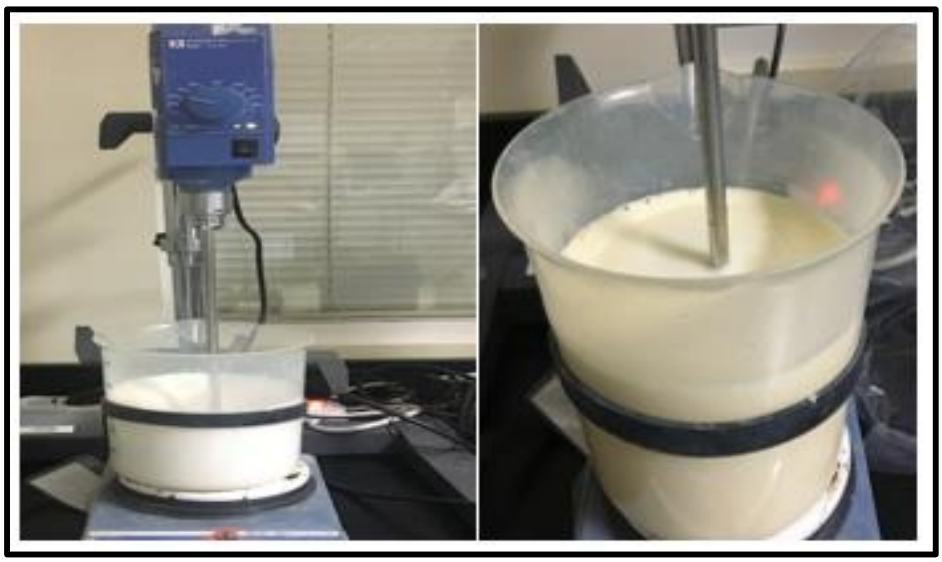


Figure II.11. Agitation de la solution d'Opadray II Blanc + Eau purifié (IKA)

- Préparer la solution d'Oxyde de Fer Jaune avec une quantité d'eau purifiée dans un bécher sous une agitation pendant 1 heure **(Figure II.4)**.

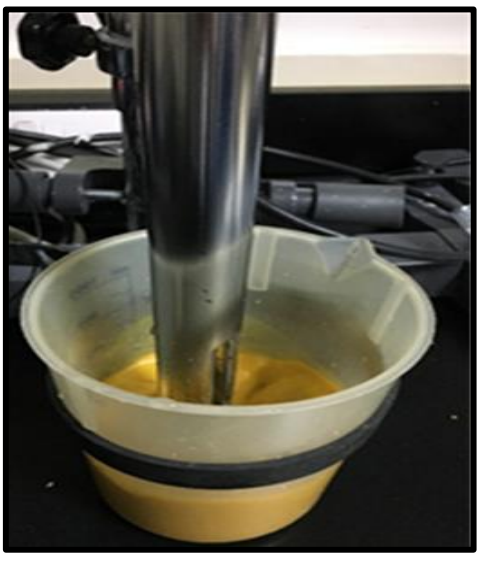


Figure II.12. Agitation de la solution d'oxyde de fer jaune + Eau purifiée

- Mélanger les deux solutions précédentes dans un bécher avec une agitation de quelques minutes jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène **(Figure II.5**).



Figure II.13. Dispersion homogène de pelliculage (Finale)

- Régler la turbine de pelliculage avec les paramètres suivants :

Tableau II.7. Paramètres de réglage de l'appareil de pelliculage

Paramètre	Réglage
Buse de pulvérisation du pistolet	1-1.4 mm
Pression d'atomisation	1.2- 2.5 bars
Débit de pulvérisation	15-30 ml/min
Vitesse de la turbine	3-8 RPM
Température air entrant	50-60 °C
Température air sortant	35-45 °C

- Introduire les comprimés nus dans la turbine de pelliculage et préchauffer jusqu'à une température de 45°C à une vitesse de 5 RPM ;
- Introduire la solution de pelliculage à l'aide d'une pompe (**Figure II.6)**, dans la turbine réglée à une vitesse de 5 RPM ;



Figure II.14. Ajout de la solution dispersée à l'aide d'une pompe

- En fin de pulvérisation, arrêter la pompe d'air entrant et attendre jusqu'à ce que la température d'air sortant soit inférieure à 30°C ;
- Prélever 100 comprimés pelliculés et vérifier leurs masse moyenne **(Figure II.7)** ;



Figure II.15. Comprimés pelliculés

- Transférer les comprimés pelliculés dans un sac en polyéthylène (**Figure II.8)**.



Figure II.16..Comprimés pelliculés dans un sac en polyéthylène

II.4. Contrôle qualité

Selon les normes de la Pharmacopée, les contrôles pharmacotechniques, biopharmaceutiques et physico-chimiques sont indispensables pour valider les produits pharmaceutiques et assurer plus de sécurité au médicament et à son environnement.

II.4.1. Contrôle pharmaco-technique

Les contrôles pharmacotechniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments. Ce sont des tests physiques, chimiques et biologiques assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

II.4.1.1. Contrôles effectués sur le grain

a- ***Analyse granulométrique :*** L'analyse granulométrique a pour but de déterminer quantitativement la distribution des particules de la poudre par classes de diamètres des tamis. Une série de six tamis superposés de différents calibres a été utilisée **(Figure II.9)**. La quantité des résidus sur chaque tamis utilisé a été calculée.



Figure II.17. Série de tamis sur un vibrotamis (Sieve Shaker)

b- ***Test de tassement :*** L'étude du tassement des poudres se fait sous très faible contrainte de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. La masure du volume en fonction du tassement est effectuée à l'aide d'une éprouvette graduée de 250ml et 100 gramme de poudre versé dans l'éprouvette subissant des vibrations d'amplitude standardisée**.** L'appareillage **(Figure II.10)** est constitué :

- D'un appareil de tassement pouvant provoquer par minute 250 ± 15 chutes d'une hauteur de 3 ± 0,2mm. Le support de l'éprouvette, avec son dispositif de fixation, a une masse de 450 ± 5 g.
- D'une éprouvette de 250 ml graduée tous les 2 ml, dont la masse doit être de 220 ± 40 g.

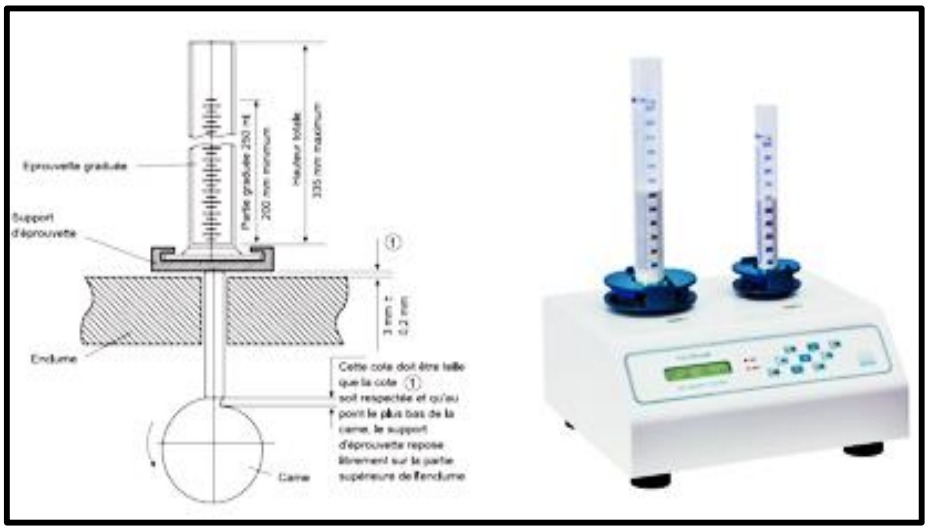


Figure II.18. Appareil de tassement (Electrolab)

La compressibilité est déterminée à partir de la perte de volume apparent d'une masse de poudre placée dans une éprouvette soumise à une série de chocs ou à des vibrations. Cette propriété peut être évaluée à l'aide de deux indices : l'indice de compressibilité **(Eq. II.1)** et l'indice d'Hausner **(Eq. II.2).**

- **Indice de compressibilité :**

$$\mathbf{IC} = \frac{(V_0 - V_f)\times 100}{V_0} \qquad \textbf{(Eq. II.1)}$$

- **Indice de Hausner :**

$$\mathbf{IH} = \frac{V_0}{V_f} \qquad \textbf{(Eq II.2)}$$

D'après la Pharmacopée Européenne [24], la mesure du changement de volume résultant du tassement est parfois remplacée ou complétée par celle du taux de consolidation. L'échelle d'aptitude à l'écoulement généralement acceptée pour l'indice de compressibilité et l'indice de Hausner est présentée dans le **Tableau II.4** :

Tableau II.8. Echelle d'aptitude à l'écoulement [24]

Indice de Compressibilité	Aptitude de l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1.00-1.11
11-15	Bonne	1.12-1.18
16-20	Assez bonne	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Médiocre	1.35-1.45
32-37	Très médiocre	1.46-1.59
>38	Extrêmement médiocre	>1.60

- **Mode opératoire**

L'aptitude au tassement se fait en laissant s'écouler la poudre dans une éprouvette **(Figure II.10)** qui subit des mouvements verticaux. Plusieurs mesures sont faites :

- Volume apparent avant tassement ou volume vrac : V_0 en ml ;
- Volume apparent après 10 tassements : V_{10} en ml ;
- Volume apparent après 500 tassements : V_{500} en ml ;
- Volume apparent après 1250 tassements : V_{1250} en ml ;
- Aptitude au tassement : V_{10} - V_{500} en ml.

c- ***Humidité résiduelle :*** Cet essai a concerné la granulation par la voie humide. L'humidité des granulés après l'étape de la granulation par la voie humide a été contrôlée par un dessiccateur **(Figure II.11).**



Figure II.19. Dessiccateur (DENVER Instrument)

Mode opératoire

- Effectuer un prélèvement représentatif du granulé sec ;
- Mettre la poudre dans un dessiccateur (humidimètre) ;
- Régler le dessiccateur à 105°C ;
- Noter la valeur de l'humidité résiduelle HR.

Selon les normes de la Pharmacopée Européenne [24], les limites sont comprises entre 1.0 – 2.5%. Si l'humidité résiduelle n'est pas atteinte, répéter l'opération de séchage à 2 minutes d'intervalle jusqu'à l'atteinte de l'humidité résiduelle requise.

II.4.1.2. Contrôles effectués sur le comprimé

a. ***Aspect :*** Un examen visuel, est effectué pour vérifier la surface des comprimés nus et pelliculés qui doit être lisse et brillante.

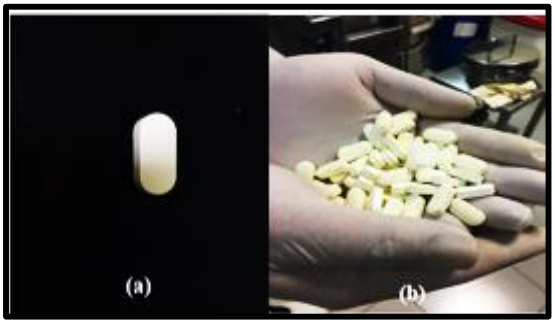


Figure II.20. Vérification de la surface des comprimés **(a)** non enrobés**, (b)** pelliculés

b. ***Contrôle de l'épaisseur :*** Cet essai permet de vérifier la conformité de l'épaisseur et du diamètre des comprimés. Ce contrôle s'effectue à l'aide d'un pied à coulisse **(Figure II.13)**. Ce test est important, car seule la constance des dimensions autorise un conditionnement automatique.



Figure II.21. Pied à coulisse (ABSOLUTE)

Mode opératoire

- Prendre 10 comprimés au début, milieu et fin ;
- Mesurer leur épaisseur ;

c. ***Uniformité de masse :*** L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés d'un même lot.

Mode opératoire

Peser individuellement, vingt (20) comprimés non enrobés prélevés au hasard du lot contrôlé et déterminer leur masse moyenne à l'aide d'une balance de précision **(Figure II.14).**



Figure II.22. Balance de précision (RADWAG)

d. ***Friabilité :*** Le test de friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

- **Mode opératoire**
  - Prélever 10 comprimés.
  - Peser précisément les comprimés et placer-les dans le tambour de l'appareil du test de friabilité.
  - Procéder à 100 rotations, puis sortez les comprimés du tambour.
  - Éliminer les poussières. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, pesez-les au milligramme près.
  - La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculer en pourcentage de la masse initiale des comprimés prélevés.
  - La perte de masse maximale considérée comme acceptable, sa limite doit être : ≤ 1.0%.

e. ***Essai de désagrégation ou de délitement*** : Le test de désagrégation des comprimés permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent.

- Le test de désagrégation appliqué aux comprimés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies.
- Le test de désagrégation fait partie des essais pour contrôler la « Disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent.

- **Mode opératoire**

- Dans chacun des 6 tubes de l'appareil introduit un comprimé puis un disque **(FigureII.15).**
- Placer l'assemblage dans le vase cylindrique contenant de l'eau distillée à 37 ± 2°C.
- Faire fonctionner l'appareil pendant 15 minutes.
- Ce temps écoulé, retirer l'assemblage et examiner l'état des 6 Cp.
- Le test de désagrégation est satisfaisant si tous les 6 comprimés sont désagrégés au bout de 15 minutes .[24]
- On dira que le comprimé s'est désagrégé s'il n'y a plus de résidu sur la grille de l'appareil de désagrégation.



Figure II.23. Appareil du test de désagrégation (Electrolab)

f. ***Résistance à la rupture des comprimés (la dureté)* :** Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations aux étapes de production ultérieures. La détermination de la dureté d'un comprimé non enrobé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

Mode opératoire

- Prélever 10 comprimés du lot de chaque spécialité à contrôler, mesurer leur diamètre à l'aide d'un duromètre **(Figure II.16)** ;
- Placer ensuite un comprimé dans l'appareil qui constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe ;
- Par la suite, introduire la valeur du diamètre du comprimé dans la mémoire de l'appareil, lancer la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé et On note au moment de la rupture la force exercée ;
- Éliminer tout débris de comprimés entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination.

- Selon la Pharmacopée Européenne [24] ; la limite de la dureté doit être de l'ordre de : 170N - 250N.



Figure II.24. Duromètre (Pharma-Test)

II.4.3. Contrôle physico-chimique

Le contrôle physicochimique des comprimés développés portera essentiellement sur le dosage du titre en principe actif afin de vérifier l'homogénéité du mélange, du grain et après compression. Ce dosage se fera par deux méthodes qui sont l'analyse par chromatographie liquide haut performance (HPLC) et par Spectrophotométrie UV-Vis.

II.4.3.1. Vérification des méthodes analytiques

Depuis toujours les analystes « vérifient » leurs méthodes en effectuant des séries de mesures plus ou moins bien organisées pour essayer de démontrer qu'elles conviennent à leurs objectifs. Bien sûr, celles et ceux, qui sont dans des laboratoires accrédités, savent qu'une vérification doit être conduite selon une procédure expérimentale plus stricte où on parle de Spécificité, de répétabilité, etc… La vérification est devenue un élément majeur pour la démonstration de la compétence de ces laboratoires accrédités. Celle-ci est suivie d'un contrôle qualité permanent. L'ensemble des données acquises lors de ces deux étapes permettent d'évaluer la qualité de la méthode.

La vérification des méthodes analytiques a pour principal objectif de s'assurer qu'une méthode analytique donnée donnera des résultats suffisamment fiables et reproductibles, compte tenu du

but de l'analyse. Il faut donc définir correctement à la fois les conditions dans lesquelles la méthode sera utilisée et le but dans lequel elle sera employée.

Ces principes s'appliquent à toutes les méthodes utilisées par un fabricant de produits pharmaceutiques, qu'elles soient ou non décrites dans une Pharmacopée. [58] Les méthodes sont :

- Avant leur utilisation de routine.
- Chaque fois que les conditions pour lesquelles la méthode a été validée changent.
- Quand le contrôle qualité indique qu'une méthode établie change avec le temps.
- Pour démontrer l'équivalence entre deux méthodes (par exemple, une nouvelle méthode et une méthode standard).

La validation d'une méthode analytique fait appel à plusieurs critères ou paramètres dont :

- ***La répétabilité :*** L'essai de répétabilité consiste à analyser un même échantillon dans les conditions suivantes : même opérateur, même lot de réactifs, même instrument, même étalonnage dans un délai le plus court possible. L'objectif est de caractériser la meilleure performance possible, dans des conditions optimales et de vérifier le bon fonctionnement du système (instrument/réactif) pour l'analyte concerné. L'évaluation de la répétabilité est indispensable lors de l'installation d'un nouvel analyseur afin de connaître les performances initiales. [59] L'évaluation de la répétabilité se fait par la préparation d'une solution standard et solutions échantillons. Le coefficient de variation entre les résultats des 10 injections de la même solution standard ou le même échantillon doit être inférieure ou égale à 2,0%.
- ***La spécificité :*** La spécificité d'une procédure analytique quantitative est la capacité à établir de manière univoque l'existence de la substance à analyser en présence d'autres composants potentiellement présents. Une procédure d'analyse est dite « spécifique » lorsqu'elle permet de garantir que le signal mesuré provient seulement de la substance à analyser, elle se fonde sur une absence d'interférences pour cela ce paramètre doit être déterminé dans les premières étapes du développement afin de vérifier que les autres analytes n'interférent pas. Elle peut être démontrée par différents moyens ans ce cas, nous l'utiliserons. [60]
- ***La limite de quantification (LOQ) :*** C'est la concentration minimale du composé à doser pour laquelle la méthode analytique est capable de donner une valeur quantifiée avec une bonne précision (c'est-à-dire une faible incertitude). [60]

II.4.3.2. Dosage par chromatographie liquide haut performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute performance est une technique utilisée pour séparer des composés dans un mélange. Le principe repose sur la séparation de ces composés dans une colonne contenant une phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelé phase mobile, à travers la colonne **(Figure II.17).** Selon l'affinité unique de chaque composant qui existe entre les deux phases, les composes migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent différent temps, établissant ainsi la séparation perdu mélange.

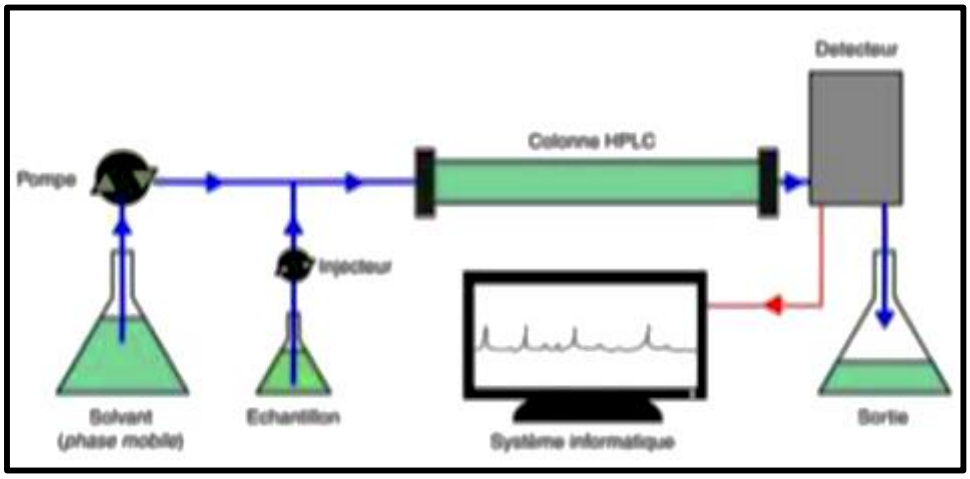


Figure II.25. Principe de fonctionnement d'une chromatographie HPLC

- ***Dosage du principe actif par HPLC : pour le mélange du granulé sec***
  - ***Préparation du standard***

- Peser 50mg du PA et l'introduire dans une fiole jaugée de 100ml,
- Ajouter une quantité du diluant (solution tampon pH = 6.0) et dissoudre la poudre par sonication pendant 10minutes,
- Compléter le volume par le diluant et agiter,
- Diluer 5 ml de la solution dans une fiole jaugée de 50ml,
- Compléter le volume par le diluant,
- Prendre une quantité à l'aide d'une seringue et filtrer la solution à travers un filtre 0.45 µm, puis injecter 10µl par HPLC,
- Les préparations ont été réalisées en duplicate pour confirmer nos résultats.
- Injecter cinq fois la même solution standard. Il s'agit de la répétition du traitement dans les mêmes conditions opératoires (Répétabilité).

- Dans les chromatogrammes obtenus avec la solution du standard l'écart type relatif (RSD) **(Eq. II.3,4)** pour les cinq injections ne doit pas dépasser 2.0%.
- Le nombres des plateaux théoriques **(Eq.II.5)** du pic HPLC du standard FEBUXOSTAT ne doit pas être inférieur à 2000.
- Le facteur de symétrie **(Eq. II.6)** du pic HPLC du standard FEBUXOSTAT ne doit pas dépasser 2.

$$\textbf{RSD} = \frac{s}{\bar{x}} \qquad \textbf{(Eq. II.3)}$$

$$\textbf{Et} \qquad \textbf{s} = \sqrt{\frac{1}{N-1}} \sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2 \qquad \textbf{(Eq .II.4)}$$

Où :

- s = écart type de l'échantillon ;
- RSD = écart type relatif ;
- x_1, ...,x_n = l'ensemble de données de l'échantillon ;
- $\bar{x}$ = valeur moyenne de l'échantillon de données ;
- N = taille de l'échantillon de donnée.

$$\textbf{N} = 16(t_r/w)^2 = 5{,}54\,(t_r/w_{1/2})^2 \qquad \textbf{(Eq. II.5)}$$

Où :

- N = nombre de plateaux théoriques ;
- t_r = temps de rétention ;
- W =la largeur du pic ;
- $W_{1/2}$=Largeur du pic à mi-hauteur

$$\textbf{FS} = W_{0.05} / 2 \times d \qquad \textbf{(Eq. II.6)}$$

Où :

- $W_{0.05}$ = largeur du pic au 1/20 éme de sa hauteur ;
- d = distance entre l'entrée du pic au 1/20ème de sa hauteur et la perpendiculaire abaissée au maximum du pic.

Une valeur de FS égale à 1,0 indique une symétrie totale (idéale).

- ***Préparation de l'échantillon***

- La prise d'essai de l'échantillon du mélange pulvérulent est obtenue en effectuant un échantillonnage représentatif en prélevant à différents niveaux du réacteur (haut, milieu et bas),

- Introduire les poudres dans des fioles jaugées de 100ml et ajouter une quantité du diluant,
- Dissoudre les poudres par sonication pendant 15minutes,
- Diluer 5ml de la solution dans une fiole de 50ml,
- Compléter le volume par le diluant,
- Prélever une quantité de la solution filtrée et injecter 10µl par HPLC.
- Enregistrer les chromatogrammes et calculer le titre en principe actif FEBUXOSTAT par la formule suivante **(Eq. II.7)** :

$$\textbf{TITRE } \% = \frac{A_u \times DF_u \times MBRF \times F \times M \times f \times 100}{W_u \times DF_s \times LC} \qquad \textbf{(Eq. II.7)}$$

Où : $\textbf{MBRF} = \frac{RF_1 + RF_2}{2}$ **(Eq. II.8)** **Avec :** $\textbf{RF} = \frac{W_s \,.\, P}{A_s \,.100}$ **(Eq. II.9)**

On donne :

- **Facteur de réponse (RF) :** C'est le rapport entre un signal produit par un analyste, et la quantité d'analyse qui produit le signal.
- **Facteur de réponse moyenne de Bracking (Mean Bracking Response Factor,) MBRF) :** C'est la moyenne entre les facteurs de réponses**.**

Où :

- A_u : Surface de pic ou hauteur de solution d'échantillon ;
- A_s : Surface de pic ou hauteur de solution du standard ;
- DF_u : Facteur de dilution de la solution d'échantillon ;
- DE_s : Facteur de dilution de la solution standard ;
- W_u : Le poids de l'échantillon ;
- W_s : Le poids du standard ;
- F : Le facteur de conversion pour convertir de la base en sel ou vice versa ;
- M : Le facteur produit soit le poids spécifique, soit le poids moyen ;
- f : Facteur pour calculer le contenu de la préparation solide ou de la préparation humide ;
- P : La pureté du standard ;
- LC : Revendication d'étiquette (**L**abel **C**laim).

- ***Dosage du PA : pour les comprimés***

  - ***Préparation du standard***

- La solution est préparée et analysée de la même façon que celle du granulé.

  - ***Préparation de la solution échantillon***

- Échantillonner et peser vingt (20) comprimés au hasard au début, au milieu et à la fin de l'étape de compression,
- Broyer à l'aide d'un mortier les comprimés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine,
- Peser l'équivalent de 50mg de FEBUXOSTAT (PA) et de la poudre broyée et l'introduire dans une fiole jaugée de 100ml,
- Ajouter le diluant puis dissoudre à l'aide d'un Sonicateur pendant 15min,
- Compléter le volume avec le diluant et bien agiter,
- Transférer 5ml dans une fiole de 50ml et compléter le volume avec le diluant sous agitation,
- Filtrer la solution à travers un filtre 0.45 µm,
- Injecter 10 µl par HPLC.
- Enregistrer les chromatogrammes et calculer le titre en principe actif FEBUXOSTAT par la formule suivante **(Eq. II.10)** :

$$\%\ \textbf{(Dosage du FEBUXOSTAT)} = \frac{A_s \times W_{std} \times A_{wt} \times P \times 1}{W_s \times A_{std} \times 120} \qquad \textbf{(Eq. II.10)}$$

Avec :

- A_s : surface du chromatogramme de l'échantillon ;
- W_{std} : Pesée du standard (mg) ;
- A_{std} : Surface du chromatogramme du standard ;
- A_{wt} : Poids moyen des comprimés (mg) ;
- W_s : Poids du comprimé ;
- P : Pureté du standard (%),
- 120 : Dose du PA par comprimé (mg),
- 1 : Factor de dilution.

Critères d'acceptabilité : 90.0% - 110.0%

- **Uniformité de dosage**

Cet essai est basé sur la détermination de la teneur individuelle en principe actif des comprimés composant l'échantillon. Il permet de vérifier que les teneurs individuelles en principe actif se situent bien dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Dix comprimés sont prélevés au hasard et dosées individuellement. La teneur individuelle exprimée en pourcentage de principe actif.

Mode opératoire

Préparation du standard

- La solution est préparée de la même façon que celle du granulé.

Préparation de la solution échantillon

- Sélectionner au hasard pas moins de 30 comprimés dont 10 comprimés en début, et 10 comprimés en milieu et 10 comprimés en fin de compression,
- Broyer les comprimés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine,
- Placer chacune des poudres dans unes fioles jaugées de 200ml,
- Ajouter le diluant puis dissoudre pendant 10min,
- Compléter le volume par le diluant sous agitation,
- Prélever 2ml et diluer dans une fiole de 25ml et compléter le volume par le diluant,
- Filtrer la solution à travers un filtre à 0.45 µm,
- Injecter 10µl de chacune des solutions par HPLC.

- Enregistrer les chromatogrammes et calculer le pourcentage en principe actif FEBUXOSTAT par la formule suivante **(Eq. II.11)** :

$$X_i = \frac{A_s \times W_{std} \times P \times 2.5}{A_{std} \times 120} \qquad \textbf{(Eq .II.11)}$$

Ou :

- A_s : surface du chromatogramme de l'échantillon ;
- W_{std} : Prise d'essai du standard (mg) ;
- A_{std} : Surface du chromatogramme du standard ;
- P : Pureté du standard (%) ;
- 120 : Dose du PA par comprimé (mg) ;
- 2,5 : Facteur de dilution.

La valeur d'acceptation (**VA**) a été calculée en utilisant la formule **(Eq. II.12)** suivante :

$$\mathbf{VA} = |x_{moy} - M| + (\mathbf{K}\times\mathbf{S}) \qquad \textbf{(Eq. II.12)}$$

$$\mathbf{Ou\ :}\ S = \sqrt{\frac{\sum(x_i\ _\ x_{moy})^2}{n-1}} \qquad \textbf{(Eq. II.13)}$$

Avec :

- x_i: La teneur individuelle en PA.
- x_{moy}: La moyenne des teneurs estimées individuellement (X1, X2 ...Xn) exprimées en %.
- K : constante d'acceptabilité : si **n** = 10 comprimés, **K** = 2,4, si **n** = 30 comprimés, K = 2,0.
- S : l'écart type d'échantillon
- n : taille de l'échantillon (nombre d'unités dans un échantillon).
- M : Valeur de référence **(Tableau II.5)**

Les résultats sont conformes si la valeur d'acceptation des 10 premières unités de dosage est inférieure ou égale à 15%. Si la valeur d'acceptation est supérieure à 15%, un autre test sur vingt autres unités sera réalisé et la valeur d'acceptation sera calculée sur les trente unités. La conformité est déclarée si la valeur d'acceptation finale des 30 unités est inférieure ou égale à 15%.

Tableau II.9. Valeur de référence M

Cas 1 : à appliquer lorsque T* ≤101 %		
Si 98.5% ≤x_{moy} ≤ 101.5%	M = x_{moy}	(VA = K×S)
Si X_{moy} < 98.5%	M = 98.5%	(AV =98.5 * x_{moy} + K×S)
Si X_{moy} > 101.5%	M = 101.5%	(AV = x_{moy} – 101.5 + K×S)
Cas 2 : à appliquer lorsque T* ≥101.5		
Si 98.5% ≤ x_{moy} ≤ T	M = x_{moy}	(AV = K×S)
Si x_{moy} <98.5%	M = 98.5%	(AV = 98.5 *x_{moy} + K×S)
Si x_{moy} >T	M = T%	(AV = x_{moy} – T+ K×S)

***T :** teneur par unité posologique au moment de la fabrication, exprimée en pourcentage de l'allégation figurant sur l'étiquette.

II.4.3.3. Spectrophotomètre UV-VISIBLE

Un spectrophotomètre est un appareil qui permet de mesurer l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée ou sur une région donnée du spectre. Son principe repose sur la transition d'un état fondamental vers un état excité, d'un électron d'une molécule, due à l'excitation par une onde magnétique.

Supposons qu'un faisceau lumineux monochromatique traverse une épaisseur l de la solution d'un corps absorbant, dans le demain UV-Visible (le domaine d'absorption dans l'ultra-violet est compris entre 100 et 400 nm et celui du visible entre 400 et 800 nm).

Appareillage

Le spectrophotomètre UV-visible comprend :

- Une source de lumière : lumière blanche émise par une lampe au tungstène dans la région visible et l'oxyde de zirconium dans la région ultraviolette.
- Une fente : de largeur fixe ou variable pour régler la bande passante.
- Une cuvette : transparente dans laquelle on place la solution à étudier. Suivant la qualité et la quantité d'échantillon, il existe différentes cuvettes, généralement en verre ou en plastique pour le visible, ou en quartz pour l'ultraviolet.
- Un monochromateur : formé d'un réseau diffractant la lumière de la source. Il permet de sélectionner la longueur d'onde de la lumière qui va servir à l'analyse **(Figure II.18).**

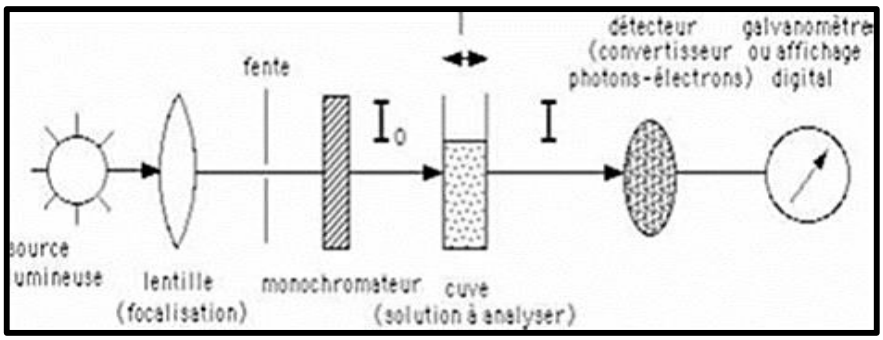


Figure II.26. Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV-Vis

II.4.4. Contrôle biopharmaceutique

Le contrôle biopharmaceutique est utilisé tout au long du processus de mise au point du médicament et constituent une exigence pour toutes les formes galéniques orales en phase solide dans le cadre des essais de libération et de stabilité du produit. Ce contrôle est basé sur des tests de dissolution in vitro des formes galéniques et le suivi de la cinétique de libération des principes actifs selon des conditions opératoires bien définies.

II.4.4.1. Test de dissolution in vitro

Le test de dissolution in vitro est primordiale lors du développement galénique des formes sèches. En effet il permet de :

- Connaitre la solubilité du PA ;
- Aider à l'optimisation de la formule et du procédé de fabrication ;
- Assurer la qualité et les performances des produits pharmaceutiques ;
- Comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique.

II.4.4.2. Conduites du test de dissolution

Le test de dissolution in vitro est appliquée selon des conditions bien définit dont :

- Type d'appareil ;
- Composition et volume (1000 ml, 900 ml) du milieu de dissolution ;
- Vérifier la T° ;
- Vitesse d'agitation (50 et 100 rotations par minute) ;
- Temps, volume de prélèvements ;
- Mode de Prélèvement : manuel ou automatique ;
- Centrifugation ou filtration (type du filtre) ;
- Dilution éventuelle des prélèvements ;
- Méthode de dosage ;
- Préparation des standards ;
- Stabilité des solutions.

Mode opératoire

Le test de dissolution se fait par un Dissolutest à palettes en travaillant dans les conditions suivantes **(Tableau II.6) :**

Tableau II.10. Conditions de Dissolutest

Appareil de dissolution	**Appareil à palette II**
Composition du milieu de dissolution	Il y'a 2 milieux Solution tampon 0.05M à pH = 6.0 solution tampon 0.05M à pH = 6.8
Volume du milieu	900 ml
Vitesse de rotation	75 RPM
Temps de prélèvement	30minutes
Température	37.0 ±0.5°C

- Le dosage du principe actif par analyse spectrophotométrique UV-Vis.
- Peser 6 comprimés et on note leurs masses ;
- Placer les 6 comprimés dans chacun des récipients de Dissolutest **(Figure II.19)** contenant 900ml de la solution tampon (milieu) à une température de 37°C ± 0.5°C et opérer comme spécifié dans les conditions de dissolution ;
- Retirer environ 20ml d'échantillon au moment spécifié (après 30min) dans des conditions de dissolution de zone à mi-chemin entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette rotative à au moins 1cm de la paroi des vaisseaux
- Filtrer à travers un filtre RC de 0.45µm ;
- On analyse les solutions filtrées par spectrophotométrie UV-VIS, à 260nm.

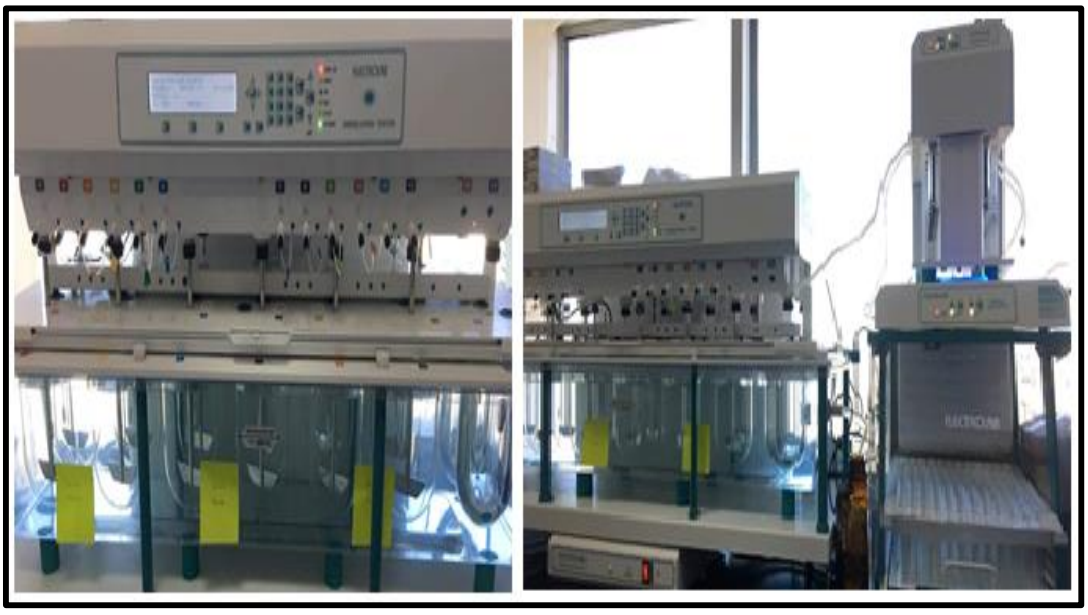


Figure II.27. Dissolutest (Electrolab)

Le suivi des taux de libération du principe actif à partir des comprimés se fait par un dosage spectrophotométrique UV-Vis **(Figure II.20)** dont la méthode est décrite ci-après :

Préparation de la solution standard

- Peser 44.44mg du principe actif FEBUXOSTAT et l'introduire dans une fiole jaugée de 100ml ;
- Dissoudre le principe actif par une petite quantité du diluant (solution tampon pH = 6.0), puis mettre la fiole dans un sonicateur pendant 10minutes ;
- Compléter le volume par le diluant jusqu'au trait de jauge et agiter la solution ;
- Prélever 3ml de la solution dans une fiole jaugée de 10 ml et compléter le volume par la solution tampon pH = 6.0 ;
- Filtrer la solution en utilisant un filtre de 0.45 µm.

Lecture des solutions par spectrophotomètre l'UV-Vis

- Fixer la longueur d'onde à 260 nm ;
- Eliminer l'absorbance du blanc qui est la solution tampon 0.05M pH=6.0 ;
- Introduire chaque solution et lecture de l'absorbance correspondante.

Le taux (%) du PA dissous à partir du comprimé est obtenu en appliquant la formule suivante **(Eq. II.14)** :

$$\%_{FEBUXOSTAT} = \frac{A_s \times W_{std} \times P \times 0.9}{A_{std} \times 120} \qquad \textbf{(Eq.II.14)}$$

Avec :

- A_s : Absorbance du PA obtenue par la solution simple ;
- W_{std} : Pesée du PA du standard (mg) ;
- A_{std} : Absorbance du PA obtenue par le standard ;
- P : Pureté du PA standard (%) ;
- 120 : Dose du PA par comprimé (%) ;
- 0.9 : Facteur de dilution.



Figure II.28. Spectrophotomètre UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 25)

II.5. Conclusion

Dans ce chapitre, une description de l'ensemble des matières premières, matériel et méthodes a été passé en revue. Une description de l'ensemble des méthodes de formulation des comprimés ainsi que de contrôle qualité de chaque étape du procédé de fabrication a été effectuée.

L'ensemble des résultats obtenus et leurs discussions seront exposés dans le chapitre suivant « Résultats et Discussion ».

Chapitre III

Résultats et Discussion

III.1. Introduction

Dans ce présent chapitre une présentation de l'ensemble des résultats obtenus ainsi que l'interprétation des contrôles effectuées sur le comprimé TAZOTAX ® 120mg sera exposé. L'ensemble des résultats obtenus sont comparés aux normes de la Pharmacopée Européenne. [24] Le contrôle de la qualité a été effectué à l'aide de plusieurs techniques d'analyse physicochimiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques.

III.2. Contrôles pharmacotechniques

Les contrôles pharmacotechniques ont été effectués sur le grain et les comprimés nus.

III.2.1. Contrôles pharmacotechniques effectués sur le grain

a. Analyse granulométrique

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau III.1 et la figure III.1 suivantes :

Tableau III.1. Analyse granulométrique du grain

Ouverture des mailles (µm)	Refus sur tamis (%)	Refus cumulé (%)
00	3.0	3.0
18	2.5	5.5
20	5.0	10.5
25	72.1	82.6
35	10.6	93.2
60	4.3	97.5
120	2.5	100.0

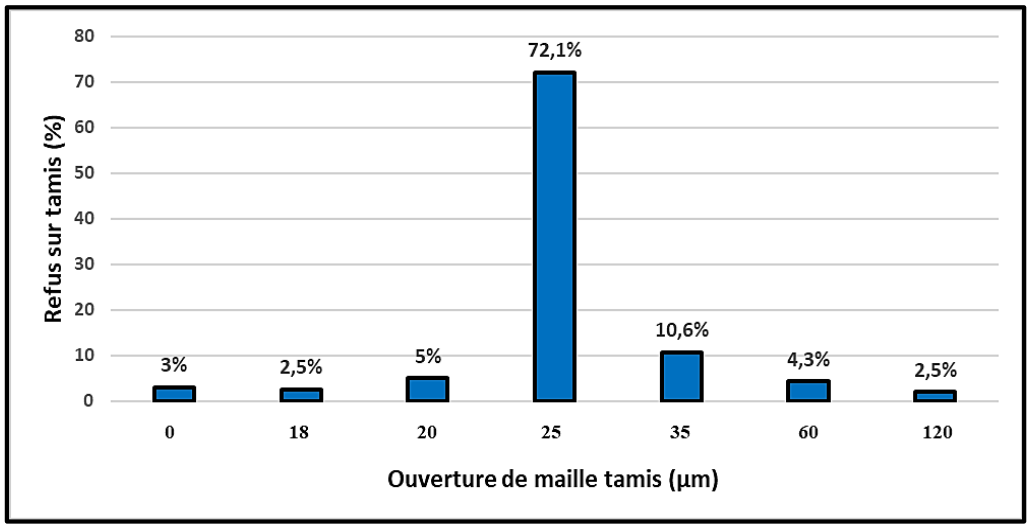


Figure III.1. Histogrammes de la répartition granulométrique du grain

L'analyse granulométrique du grain effectué sur un échantillon de 100g montre une répartition granulométrique homogène, avec un grain reparti majoritairement à 25µm avec un taux de 72.1%, et un taux de poudre fine ne dépassant pas 20% (2.5%). Les histogrammes forment une répartition gaussienne en forme de cloche. La granulation a permis d'homogénéisé la forme et la dimension du grain permettant ainsi un bon écoulement du grain dans la trémie d'alimentation lors de l'opération de compression et une variation de poids uniforme.

b. Test de tassement

Les résultats du mélange de grain sont représentés dans le tableau III.2 suivant :

Tableau III.11. Test de tassement des mélanges du grain

Paramètres	Résultats
$\mathbf{V_0}$ **(ml)**	110
$\mathbf{V_{10}}$ **(ml)**	101
$\mathbf{V_{500}}$ **(ml)**	90
$\mathbf{V_{10}}$-$\mathbf{V_{500}}$ **(ml)**	11
$\mathbf{I_C}$	20
$\mathbf{I_H}$	1,25

Lors du test de tassement, la valeur de $(V_{10} - V_{500})$ est inférieure à 20ml, ce qui indique que le mélange de grain présente un bon tassement. [24]

Il est également trouvé des valeur des indices : $16 < \mathbf{I_C} < 20$ et $1{,}19 < \mathbf{I_H} < 1{,}25$, indiquant que le mélange de grain a une aptitude d'écoulement assez bonne, selon les normes de la Pharmacopée Européenne. [24]

c. Humidité résiduelle

Le test d'humidité résiduelle est effectué afin de vérifier l'étape de séchage après la granulation humide du mélange pulvérulent. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.3 :

Tableau III.12. Taux d'humidité résiduelles du grain après séchage

Essai N°	Masse avant la dessiccation (M_i) (g)	Masse après la dessiccation (M_f) (g)	Taux de dessiccation (%) $\frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100$	**Normes**
01	3,006	2,968	**1,26**	**(1 - 2.5)%**
02	3,029	2,993	**1,18**	
03	3,001	2,964	**1,24**	

Les taux d'humidités résiduelles observées en calculant le taux de dessiccation à 100°C sont compris entre 1.18% et 1.24%. Ces résultats répondent aux normes de la Pharmacopée Européenne [24] (1- 2.5) %, confirmant ainsi la bonne conduite du processus de séchage du gain après granulation.

III.2.2. Contrôles pharmacotechniques effectués sur les comprimés nus

a. ***Aspect :*** Le résultat du l'aspect du TAZOTAX ® à 120mg est représenté dans le tableau III.4 :

Tableau III.13. Aspect du comprimé nu TAZOTAX ® 120mg

Test	**Normes**	**Observations**	**Résultats**
Aspect	Comprimé blanc , biconvexe Oblongs, sans défaut visuels sans ébrèchement ,sans collage ni décalottage.	Comprimé blanc , biconvexe Oblongs, sans défaut visuels sans ébrèchement ,sans collage ni décalottage **(Figure III.2).**	Conforme

Les résultats obtenus montrent que l'aspect du comprimé répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne. [24]



Figure III.2. Aspect d'un comprimé nu TAZOTAX ® dosés à 120mg

b. ***Contrôle de l'épaisseur :*** La mesure de l'épaisseur a été effectuée pour 20 comprimés et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.5 :

Tableau III.14. Epaisseur des comprimés nus du TAZOTAX ® 120mg

	Comprimé N°	Epaisseur (mm)	Comprimé N°	Epaisseur (mm)
	1	5,48	**11**	5,53
	2	5,51	**12**	5,47
	3	5,54	**13**	5,51
	4	5,49	**14**	5,54
	5	5,52	**15**	5,49
	6	5,52	**16**	5,51
	7	5,51	**17**	5,54
	8	5,53	**18**	5,48
	9	5,48	**19**	5,53
	10	5,53	**20**	5,54
Moyenne	**5,51mm**			
Min	**5,47mm**			
Max	**5,54mm**			
Normes	**≤ 5.6mm**			

Selon les résultats obtenus, l'épaisseur des 20 comprimés prélevés au hasard ne dépasse pas 5,6 mm. Ceci indique que les résultats sont conformes selon les normes de la Pharmacopée Européenne. [24]

c. ***Uniformité de masse :*** L'uniformité de masse des comprimés a été vérifiée en mesurant les masses de 20 comprimés à l'aide d'une balance analytique. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.6 :

Tableau III.15. Uniformité de masse des comprimés nus TAZOTAX ® 120mg

	Comprimé N°	Masse (mg)	Comprimé N°	Masse (mg)
	1	750,8	**11**	760,3
	2	765,8	**12**	746,6
	3	743,7	**13**	767,4
	4	763,7	**14**	736,8
	5	756,1	**15**	763,9
	6	752,1	**16**	753,8
	7	767,1	**17**	746,7
	8	781,1	**18**	768,4
	9	761,7	**19**	760,3
	10	755,7	**20**	765,1
Moyenne	**758.3mg**			
Min	**736,8mg**			
Max	**781,1mg**			
Normes	**(712,5-787,5)mg**			

Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne des comprimés, ainsi que la masse minimale et la masse maximale se trouvent dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée, [24] ce qui assure l'homogénéité des comprimés.

d. ***Friabilité des comprimés :*** Les valeurs des mesures de la friabilité sur 10 comprimés sont représentées dans le tableau III.7 :

Tableau III.16. Résultats de la friabilité des comprimés nus TAZOTAX ®120mg

Paramètres	**Résultats**
Poids initiale de comprimé (P_i) (mg)	7579,5
Poids finale de comprimé (P_f)(mg)	7579,3
Friabilité (%)	**0.002**
Normes (%)	**≤ 1%**

La friabilité des échantillons des comprimés prélevés au hasard est inférieure aux normes de la Pharmacopée Européenne. [24] Les comprimés sont donc bien conformes et peuvent par conséquent résister à toutes les opérations d'enrobage, de conditionnement et de transport.

e. ***Essai de désagrégation ou de délitement :*** Les résultats obtenus par le test de désagrégation des 6 comprimés nus sont représentés dans le tableau III.8 :

Tableau III.17. Temps de désagrégation des comprimés nus TAZOTAX ® 120mg

Essais N°	**01**	**02**	**03**
Temps de désagrégation (min)	2,45	3,34	2,50
Temps de désagrégation moyen (min)	3,16		
Normes	**≤ 15 min**		

Le test de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps inférieur à 15 minutes, en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies. La désintégration n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif. La désagrégation est complète car il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles et il n'y a aucun noyau palpable. A cet effet, l'essai de désagrégation est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.[24]

f. ***Résistance à la rupture des comprimés (la dureté) :*** La mesure est effectuée sur 20 comprimés placés individuellement à tour de rôle entre les deux mâchoires d'un duromètre, les résultats sont représentés dans le tableau III.9 :

Tableau III.18. Valeurs de la dureté des comprimés nus TAZOTAX ®120mg

	Comprimé N°	Dureté (N)	Comprimé N°	Dureté (N)
	1	203	**11**	211
	2	209	**12**	201
	3	195	**13**	224
	4	222	**14**	207
	5	202	**15**	201
	6	207	**16**	205
	7	208	**17**	199
	8	206	**18**	207
	9	202	**19**	214
	10	209	**20**	201
Moyenne	**210 N**			
Min	**195 N**			
Max	**224 N**			
Normes	**(170-250) N**			

D'après les résultats montrés dans le tableau III.9, la valeur moyenne de la dureté est située dans l'intervalle recommandé par la Pharmacopée Européenne. [24]

III.3. Contrôles physicochimiques

Le contrôle physicochimique des produits étudiés a été réalisé selon les normes de la pharmacopée Européenne, le contrôle a été effectuée par l'HPLC.

- ***Dosage du principe actif par HPLC : pour le mélange du granulé sec avant lubrification***

Ce contrôle a été effectué pour identifier et assurer la quantité du PA dans le mélange du granulé sec se trouve dans les limites spécifiées par la Pharmacopée Européenne, [24] pour obtenir un effet thérapeutique efficace.

Ce tableau III.10 représente les données nécessaires du standard et des échantillons prélevés en haut, au milieu et en bas du réacteur lors de l'échantillonnage, ainsi que les facteurs de dilution. Ces informations contribueront au calcul de la teneur en principe actif :

Tableau III.19. Données du standard et des échantillons des mélanges du grain prélevé

Données du standard					
Nom		FEBUXOSTAT			
Pureté		97.1%			
Prise d'essai (1)		50.00 mg			
Prise d'essai (2)		50.00 mg			
Facteur de dilution DF_s		1000			
Données des échantillons					
Haut		**Milieu**		**Bas**	
Poids (1)	T_1 = 309.1 mg	Poids (1)	T_1= 308.4 mg	Poids (1)	T_1= 308.6 mg
Poids (2)	T_2= 308.7 mg	Poids (2)	T_2= 309.5 mg	Poids (2)	T_2= 307.9 mg
DF_u	1000				
Facteur produit (M)	1				

Les résultats des cinq injections de la solution standard pour l'étude de la répétabilité sont représentés dans le tableau III.11. L'étude de la répétabilité permettra de confirmer le bon fonctionnement du système d'analyse appliquée lors de cette étude :

Tableau III.20. Répétabilité du système réalisé sur la solution standard FEBUXOSTAT

Injection standard	**Aire du pic**	**RSD (%)**	**Accord entre les standards**	**MBRF**	**LC (%)**	**Temps de rétention (min)**
N°1	1510521	0.49	-0.27	3.179^{E}-05	16.232	4,098
N°2	1514247					
N°3	1516499					
N°4	1523798					
N°5	1528946					

Les résultats de l'étude de la répétabilité montrent que :

- L'écart type relatif (RSD) est égale à 0,49% (RSD ≤ 2%) [24]
- Temps de rétention obtenue est de 4,098 min,
- L'accord entre les standards est égal à -0,27 [-2, +2]. [24]

Cela confirme l'aptitude du système à donner des résultats répétables pour le dosage du PA pour le mélange du granulé sec.

Le tableau III.12 regroupe les aires des pics lors des injections des échantillons en haut, au milieu et en bas du grain sec avec le pourcentage de la teneur (%), le nombre des plateaux théoriques, le facteur de symétrie et les temps de rétentions :

Tableau III.21. Résultats du dosage du principe actif des échantillons du grain

	Temps de rétention (min)	**Facteur de symétrie**	**Air du pic**	**Teneur (%)**	**Contenue moyen (%)**	**Nombre de plateaux théoriques**
Injection de l'échantillon (Haut)						
T_1	4.094	1.2	1483918	94,03010	95.2	13294
T_2	4.097		1520314	96,46120		13312
Injection de l'échantillon (Milieu)						
T_1	4.100	1.2	1464143	94.96767	95.3	13315
T_2	4.096		1481056	95.72326		13272
Injection de l'échantillon (Bas)						
T_1	4.096	1.2	1483357	96.15157	95.9	13323
T_2	4.096		1470963	95.56496		13299

Les résultats du tableau III.12 affirment que :

- Le temps de rétention des solutions d'échantillons est proche de la solution standard (4,098 min), ce qui confirme l'identification du principe actif.
- Le facteur de symétrie des pics chromatographiques de FEBUXOSTAT des échantillons est égal à 1,2 **(Figure III.3).** Ainsi, le facteur de symétrie des solutions d'échantillons répond aux normes de la Pharmacopée Européenne[24] **(≤ 2)**.
- Les aires des pics des solutions des échantillons sont identiques à l'aire du pic du standard.
- La teneur en PA FEBUXOSTAT est dans les normes de la Pharmacopée Européenne [**90.0% - 110.0%],** cela indique la conformité de la teneur en principe actif dans le grain.
- Le nombre des plateaux théoriques sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne [24] **(< 2000)**, ce qui prouve la conformité du système d'HPLC.

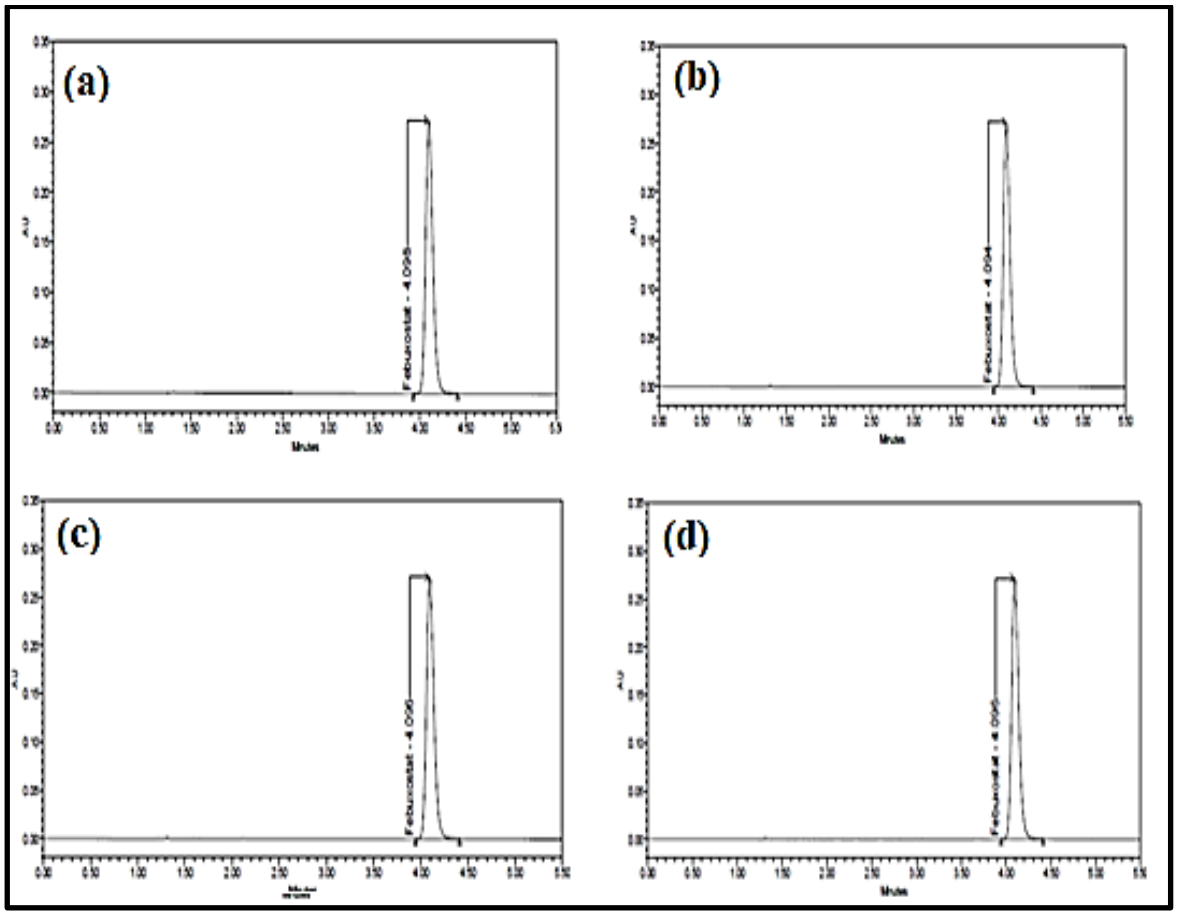


Figure III.3. Chromatogrammes : **(a)** Standard, **(b)** Echantillon (Haut), **(c)** Echantillon (Milieu), **(d)** Echantillon (Bas)

Un résumé de l'ensemble des résultats obtenus lors de l'analyse du grain avec les critères d'acceptation sont résumés dans le tableau III.13 :

Tableau III.22. Résultats de l'analyse du grain

Nom du produit		TAZOTAX ®120 mg comprimé pelliculé
Critères d'acceptation	**Spécification**	90.0% - 110.0%
	Contenu moyen	93.0% - 107.0%
	RSD%	NMT 2%
La description		FEBUXOSTAT
Numéro de lot		200145
Test		Dosage
Etape		Mélange avant lubrification
Résultats (%) de FEBUXOSTAT		
Haut	**1**	94.0
	2	96.5
Milieu	**1**	95.0
	2	95.7
Bas	**1**	96.2
	2	95.6
Contenu moyen (%)		95.5
Contenu minimum		94.0
Contenu maximum		96.5
Écart-type		1.2
RSD (%)		1.3

- **Dosage du PA : pour les comprimés**

Ce test a été effectué pour vérifier que le FEBUXOSTAT est présent dans le comprimé TAZOTAX ® 120 mg en quantité conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. [24] Ce tableau III.14 représente les données nécessaires des échantillons au début, milieu et à la fin de la compression, ainsi que le facteur de dilution. Ces données sont nécessaires pour le calcul de la teneur en PA dans le comprimé nu :

Tableau III.23. Données des échantillons de comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés

Données des échantillons					
Début		**Milieu**		**Fin**	
Poids (1)	$\boldsymbol{T_1}$ = 318.0 mg	Poids (1)	$\boldsymbol{T_1}$= 317.0 mg	Poids (1)	$\boldsymbol{T_1}$= 318.1 mg
Poids (2)	$\boldsymbol{T_2}$= 318.0 mg	Poids (2)	$\boldsymbol{T_2}$= 317.3 mg	Poids (2)	$\boldsymbol{T_2}$= 318.1 mg
DF_u	1000				
Poids moyen	763.21 mg	Poids moyen	761.34 mg	Poids moyen	764.19 mg

Le tableau III.15 regroupe les aires des pics lors des injections des échantillons au début, milieu et à la fin de la compression avec les teneurs (%), le nombre des plateaux théoriques, les facteurs de symétrie et les temps de rétentions :

Tableau III.24. Résultats du dosage du principe actif des échantillons des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés

	Temps de rétention (min)	**Facteur de symétrie**	**Air du pic**	**Teneur (%)**	**Contenue moyen (%)**	**Nombre de plateaux théoriques**
Injection de l'échantillon (Début)						
T_1	4.051	1.2	1454932	94,66133	94.7	13772
T_2	4.051		1477724	94.81316		13724
Injection de l'échantillon (Milieu)						
T_1	4.052	1.2	1457942	95.18480	95.0	13837
T_2	4.053		1452646	94.74937		13824
Injection de l'échantillon (Fin)						
T_1	4.052	1.2	1460771	95.39548	95.6	13714
T_2	4.053		1468293	95.88670		13821

Les résultats du tableau III.15 indiquent :

- Le temps de rétention des solutions d'échantillons est proche de la solution standard (4,051 min), ce qui confirme l'identification du principe actif.
- Le facteur de symétrie des pics chromatographiques de FEBUXOSTAT des échantillons (Début. Milieu et fin de la compression) est égale à 1,2 **(Figure III.4).** Ainsi, le facteur de symétrie des solutions d'échantillons répond aux normes de la Pharmacopée Européenne[24] **(≤ 2).**
- Les aires des pics des solutions des échantillons sont identiques à l'aire du pic du standard.
- La teneur en PA FEBOXOSTAT est dans les normes de la Pharmacopée Européenne [**90.0% - 110.0%],** cela indique la conformité de la teneur en principe actif dans les comprimés pelliculés.
- Le nombre des plateaux théoriques sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne [24] **(< 2000)**, ce qui prouve la conformité du système d'HPLC.

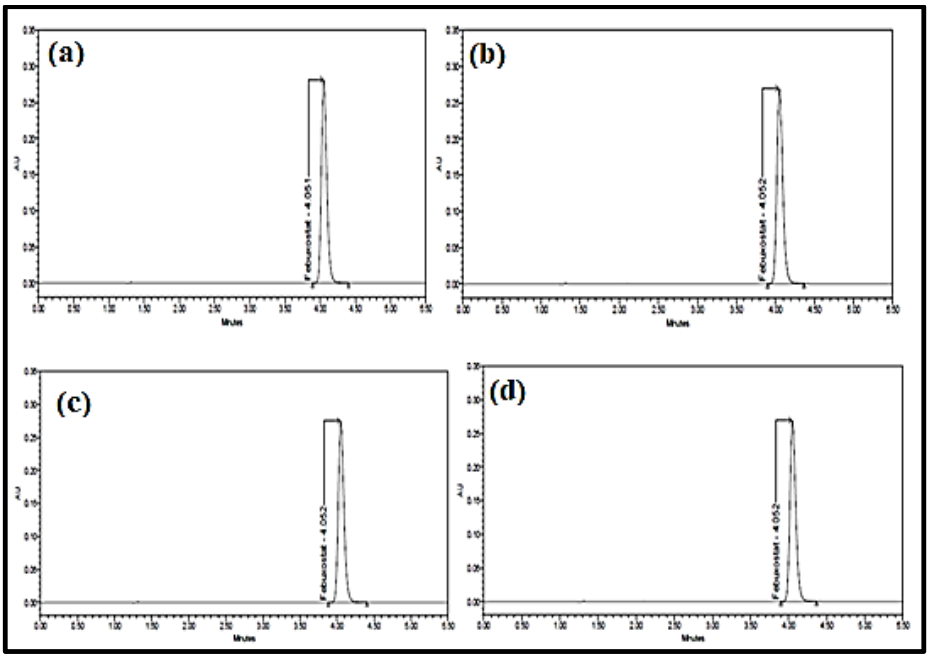


Figure III.4. Chromatogrammes : **(a)** Standard, **(b)** Echantillon (Début de la compression), **(c)** Echantillon (Milieu de la compression), **(d)** Echantillon (Fin de la compression)

Un résumé de l'ensemble des résultats obtenus lors de l'analyse des comprimés pelliculés avec les critères d'acceptation sont résumés dans le tableau III.16 :

Tableau III.25. Résultats de l'analyse des comprimés pelliculés TAZOTAX ®120 mg

Nom du produit		TAZOTAX ®120 mg comprimé pelliculé
Critères d'acceptation	**Spécification**	90.0% - 110.0%
	Contenu moyen	93.0% - 107.0%
	RSD%	NMT 2%
La description		FEBUXOSTAT
Numéro de lot		200145
Test		Dosage
Etape		Pelliculage
Résultats (%) de FEBUXOSTAT		
Début	**1**	94.7
	2	94.8
Milieu	**1**	95.2
	2	94.7
Fin	**1**	95.4
	2	95.9
Contenu moyen (%)		95.1
Contenu minimum (%)		94.7
Contenu maximum (%)		95.9
Écart-type		0.5
RSD (%)		0.5

- **Uniformité de dosage**

Ce test a été effectué pour vérifier que le FEBUXOSTAT est présent dans le comprimé TAZOTAX ® 120mg en quantité conforme aux normes. L'expérience a été conduite sur 10 comprimés pris au début, milieu et à la fin de la compression. Le dosage a été effectué par HPLC et les données nécessaires des échantillons sont résumés dans le tableau III.17 :

Tableau III.26. Données des échantillons des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés

Données des échantillons			
Haut		**Milieu**	**Bas**
Facteur de dilution DF_u	2500		
Facteur produit (M)	1000		
F	1		
F	1		

Un résumé de l'ensemble des résultats obtenus lors de l'étude de l'uniformité du dosage des comprimés pelliculés avec les critères d'acceptation sont résumés dans le tableau III.18 :

Tableau III.27. Résultats de l'uniformité de dosage des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés

Nom du produit	TAZOTAX ®120 mg comprimé pelliculé		
La description	FEBUXOSTAT		
Etape	Compression		
Test	Uniformité de dosage		
Numéro de lot	200145		
Spécification	Valeur d'acceptation VA≤15%		
Échantillon	**Début**	**Milieu**	**Fin**
N° du comprimé	**Résultats (%)**	**Résultats (%)**	**Résultats (%)**
1	97.2	100.1	94.0
2	98.7	96.5	94.7
3	98.0	95.3	94.3
4	95.8	96.9	95.7
5	97.5	92.9	95.7
6	96.3	95.4	95.3
7	94.7	94.9	98.5
8	96.3	95.5	95.3
9	94.0	95.9	100.6
10	98.9	95.3	97.0
La moyenne (%)	96.7	95.9	96.1
Minimum (%)	94.0	92.9	94.0
Maximum (%)	98.9	100.1	100.6
VA (%)	**5.7**	**7.0**	**7.3**
Contenu moyen (%)	**96.2**		

III.4. Contrôle biopharmaceutique

Le test de dissolution in vitro permet d'évaluer la quantité et la vitesse de dissolution du principe actif contenu dans le comprimé dans un milieu gastro-intestinal. Le tableau III.19 représente des informations nécessaires du standard et les échantillons au début, au milieu et à la fin de la fabrication**.**

Tableau III.28. Données du standard et des échantillons des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés

Informations du standard		
Nom	FEBUXOSTAT	
Pureté	97.1	
Poids (1)	44.3 mg	
Poids (2)	44.4 mg	
Facteur de dilution DF_s	333.33333	
Informations sur les échantillons		
Début	**Milieu**	**Fin**
DF_u	900	
nombre d'unités de dosage utilisées (N)	1	
F	1	
F	1	
LC	120 mg/comprimé	

Le test de répétabilité est effectué sur la solution du standard et la solution d'échantillon qui sont injectés 10 fois, les résultats des absorbances à 260nm sont représentés dans la figure III.5 :

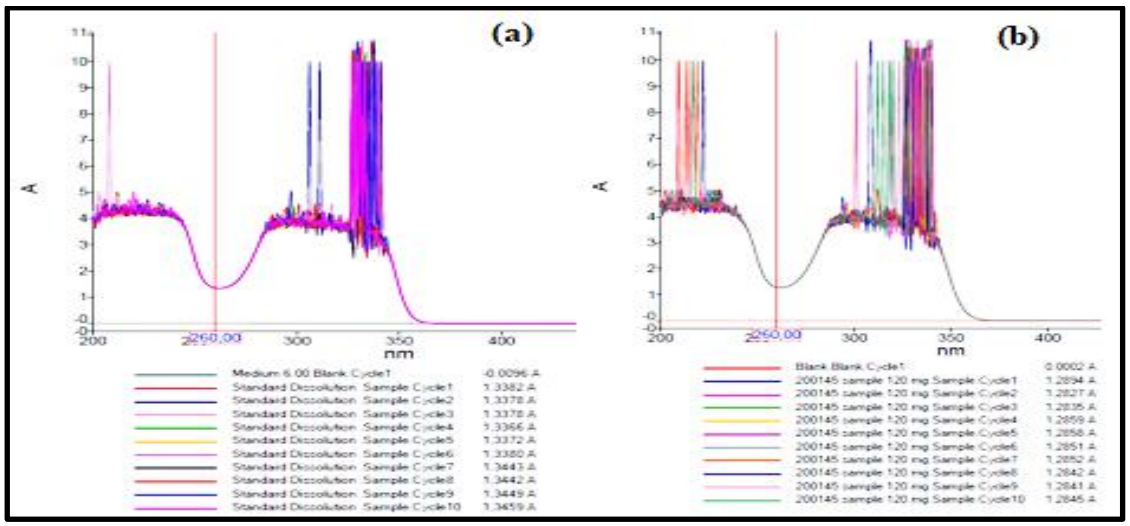


Figure III.29. Tests de répétabilité de l'analyse par spectrophotométrie UV-Vis du standard **(a)** et de l'échantillon **(b)** lors du test de dissolution in vitro

Les résultats de la répétabilité **(Figure III.5)** indiquent que les absorbances du standard et l'échantillon à une longueur d'onde de 260nm sont proches les uns des autres. Ceci indique, selon les normes de la Pharmacopée Européenne que le système utilisé lors de cette étude de dissolution in vitro est répétable et fiable.

Le tableau III.20 représente les résultats des tests de dissolution in vitro mené sur des comprimés au début, au milieu et à la fin de la compression :

Tableau III.29. Résultats des tests de dissolution in vitro des comprimés TAZOTAX ® 120 mg pelliculés (Au début, au milieu et à la fin de la compression)

Les injections	**Absorbance (A)**					
Standard 1 #01	1.3364					
Standard 1 #02	1.3350					
Standard 1 #03	1.3349					
Standard 1 #04	1.3361					
Standard 1 #05	1.3364					
Standard 1	1.3364					
Standard 2	1.3382					
Les échantillons	**Début**		**Milieu**		**Fin**	
	(A)	**T (%)**	**(A)**	**T (%)**	**(A)**	**T (%)**
Vaisselle #1	1.3187	95.54598	1.2201	88.40195	1.2978	94.03167
Vaisselle #2	1.2929	93.67665	1.2668	91.78558	1.2750	92.37971
Vaisselle #3	1.2483	90.44517	1.2561	91.01031	1.3186	95.53873
Vaisselle #4	1.2714	92.11887	1.2654	91.68414	1.2997	94.88676
Vaisselle #5	1.2520	90.71325	1.2653	91.67690	1.2958	93.88676
Vaisselle #6	1.2549	90.7865	1.2398	89.82930	1.2912	93.55347
Standard 1	1.3364					
Standard 2	1.3382					
Contenu moyen (%)	**92,21440**		**90,73136**		**94,04618**	
RSD (%)	**0.06**					
Accord entre les standards	**0.09**					
MBRF	**32.20207**					
Taux de dissolution	**Q = 75%**					

Les résultats obtenus **(Figure III.6)** montrent que les teneurs du PA des échantillons de comprimés prélevés au début, au milieu et à la fin de la compression sont dans l'intervalle **[90-110] %,** ainsi les contenus moyens sont inclus dans l'intervalle **[93.0% - 107.0%],** le RSD est **≤ 2%** et enfin l'accord entre les standards est inclus dans l'intervalle **[-2, +2].** Le taux de dissolution est dans les normes de la Pharmacopée Européenne, [24] avec des taux de dissolution des 06 comprimés de chaque étape (début, milieu et fin de compression) ont atteint 75%.

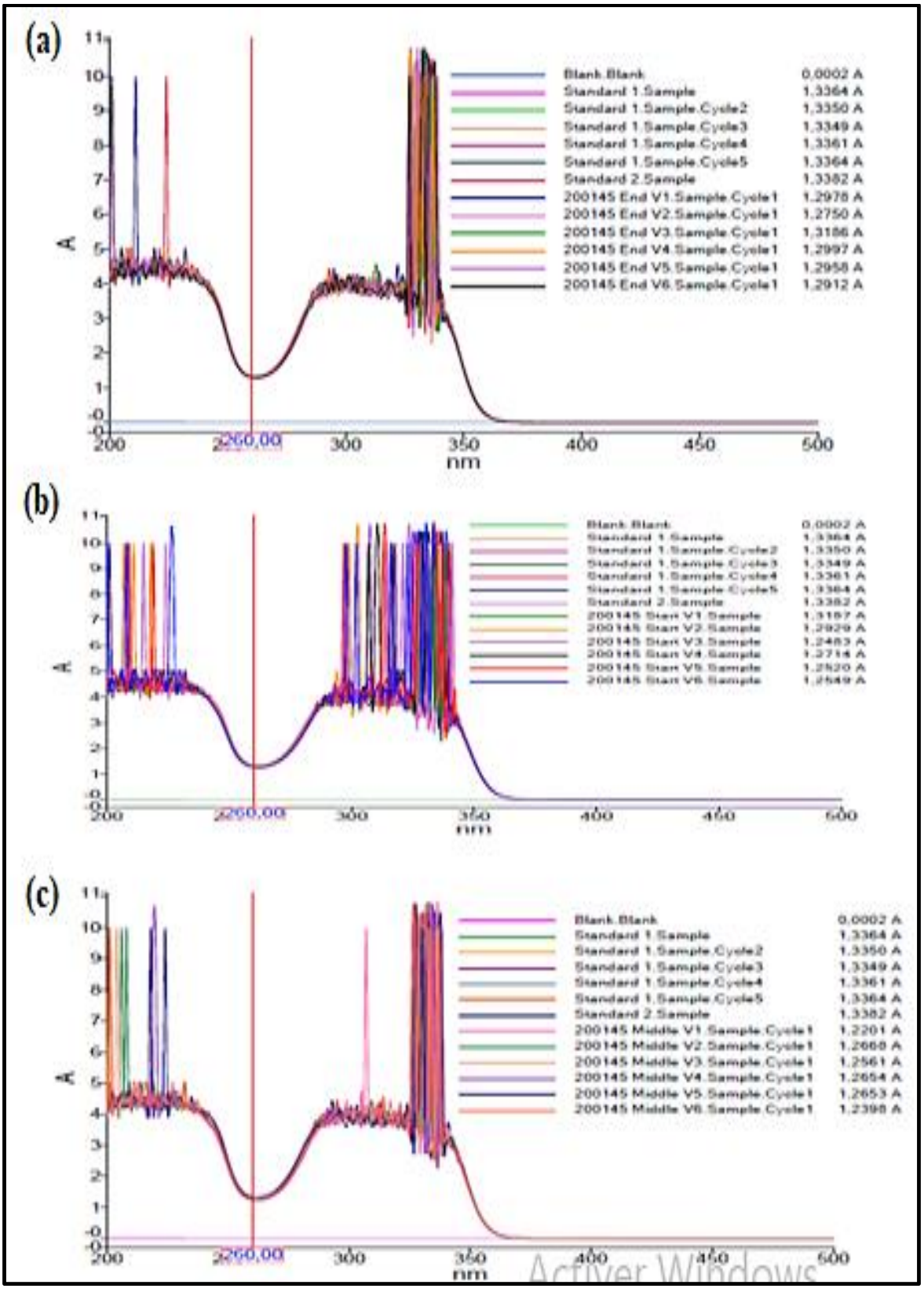


Figure III.6. Résultats spectrophotométrique du test de dissolution in vitro des échantillons de comprimés *TAZOTAX* ® 120 mg pelliculés : **(a)** début de la compression, **(b)** au milieu de la compression et **(c)** à la fin de la compression

Un résumé de l'ensemble des résultats de du test de dissolution in vitro sont présentés dans le tableau III.21 :

Tableau III.30. Résumé des résultats de dissolution

Nom du produit	TAZOTAX ® 120 mg comprimé pelliculé		
La description	FEBUXOSTAT		
Etape	Compression		
Test	Dissolution		
Numéro de lot	200145		
Spécification	Q ≥ 75%		
Résultats (%)			
	Début	**Milieu**	**Fin**
V1	96	88	94
V2	94	92	92
V3	90	91	96
V4	92	92	94
V5	91	92	94
V6	91	90	94
Contenu moyen	92	91	94
Contenu minimum	90	88	92
Contenue maximum	96	92	96

III.5. Conclusion

Dans ce présent chapitre, une représentation de tous les résultats obtenus lors des contrôles pharmacotechniques, physico-chimique et biopharmaceutique pour confirmer la conformité du produit TAZOTAX ® 120mg, comprimés pelliculés.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, nous nous sommes intéressées à la formulation galénique et le contrôle qualité d'un médicament générique sous forme de comprimés enrobés à libération immédiate, le TAZOTAX ®, à base de FEBUXOSTAT (principe actif) dosés à 120mg.

Dans un premier temps, la mise au point du procédé de fabrication comportant la validation des paramètres galénique du mélange pulvérulent, de la granulation par voie humide, du séchage du grain sur lit d'air fluidisé, de la compression sur une machine rotative et enfin de l'enrobage des comprimés a été réalisé.

Par la suite, le contrôle qualité des intermédiaires de production et du produit semi-fini a été effectués selon les normes de la Pharmacopée Européenne. L'ensembles des procédures de contrôle qualité ont été validée afin de confirmer la fiabilité des résultats obtenus. Ainsi, des contrôles pharmacotechniques, physico-chimiques et biopharmaceutique sur le mélange pulvérulent et les comprimés ont été réalisé.

Les résultats obtenus par les contrôles pharmacotechniques effectués sur le grain tels que l'analyse granulométrique ont montré une répartition granulométrique homogène, avec un grain reparti majoritairement à 25µm, à un taux de 72.1%, et un taux de poudre fine de 2.5%. Le test de tassement indique que le mélange pulvérulent présente un bon tassement et une aptitude d'écoulement assez bonne. Enfin, l'humidité résiduelle après séchage du grain humide est dans les normes de la pharmacopée européenne (<5%). Ces résultats indiquent que le mélange pulvérulent est apte à subir une compression.

Les comprimés obtenus quant à eux ont présenté un aspect homogène, sans callotage ni défauts, avec une épaisseur moyenne de 5,51mm et un poids moyen de 758,30 mg. Le test de friabilité a montré des comprimés résistant à toutes les opérations d'enrobage, de conditionnement et de transport, et présentant une dureté moyenne de 210N et un temps de désagrégation moyen de 3,16 min.

Conclusion générale

Le dosage du principe actif par HPLC dans le mélange pulvérulent et les comprimés indique une parfaite homogénéité dans la répartition du principe actif dans les intermédiaires et les comprimés et des teneurs en principe actif entre 90%-110%.

Enfin, le contrôle biopharmaceutique a permis d'étudier la quantité et la vitesse de dissolution du principe actif contenu dans les comprimés dans un milieu gastro-intestinal par spectrophotométrie UV-VIS. Les résultats montrent une libération du principe actif régulière et en continu avec des taux de dissolution de 75% au bout de 30 min.

En conclusion, le médicament générique TAZOTAX ®, à base de FEBUXOSTAT a été développé avec succès et présente des résultats conforment aux spécifications et répondant aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

Afin de compléter cette étude, il est nécessaire d'effectuer :

- Une étude de la cinétique de dissolution in vitro approfondie des comprimés.
- Une modélisation des profils de dissolution.
- Une étude comparative du générique TAZOTAX ® avec son princeps.
- Une étude comparative du générique TAZOTAX ® avec d'autres générique mis sur le marché.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

[1] Véronique.M, 2015, Sous-Traitance et Développement Pharmaceutique d'un médicament : Application à la conception d'un comprimé à croquer, Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Bordeaux.

[2] Becourt.P, 1996, A-t-on besoin de référentiel qualité en recherche et développement galéniques, STP Pharma Pratiques, 6, 5, pp 397-400.

[3] Djiane. A, BensoudaY., Bettevy.V, Bourgeois.V, Combes. A, P. Duchêne.P, et al. 2001, Formulation et génériques. I. Aspects généraux., STP pharma pratiques. ;11(6) :305-12.

[4] Bühler.V**.** 1998. Generic Drug Formulations. Chemicals BF.

[5] Pascal.W, Valérie.L.B. 2007. Pharmacie Galénique : Formulation et Technologie Pharmaceutique. Maloine ed. Paris : Maloine.

[6] Talbert.M, Willoquet.G, Gervais.R.2006, « Guide Pharmaco », 6ème édition, édition Lamarre.

[7] Aiache.J.M, Beyssac.E. et Cardot.J.M. 2008, « Initiation à la connaissance du médicament », 5ème édition, édition Masson, Paris.

[8] Allo. O, Blanc.P et Dalmasso.M.A., « Pharmacie galénique BP », 2ème édition, Groupe liaisons, France.

[9] Le Hir. A, 1992, « Pharmacie galénique », 9ème édition, édition Masson, Paris.

[10] Dangoumau. J., 2006, « Pharmacie générale », Bordeaux.

[11] AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), « Bonnes pratiques de fabrication », Bulletin officiel N° 2009 (Ministère de la santé et des solidarités).

[12] Delamare.J.,2002. Dictionnaire illustré des termes de médecine, 30ème Édition. Maloine, Paris.

[13] Moulin.M., Coquerel. A., 2002. L'abrégé de pharmacologie, 2éme édition, 811p, Masson, Paris.

[14] CBIP, 2016. Répertoire Commente des médicaments, 29éme édition, p597.

[15] Vidal, 2009, le dictionnaire, Paris.

[16] Legran.G., Aiache.J.M, 1994, « Manuel du préparateur en pharmacie »,12ème édition, édition Masson.

Références Bibliographiques

[17] Revue Dawafric,2007, « Des prestataires et fournisseurs de l'officine ».

[18] Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les médicaments génériques : des médicaments à part entière, rapport Décembre 2012

[19] Seiller.M et Martini.M.C, 1996, « Formes pharmaceutiques pour application local », édition Technique et documentation.

[20] Wehrlé.P, 2012. Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique. 2ème édition. MALOINE.

[21] Calop.J., Limat.S., Fernandez.C. et Aulagner.G. 2012, Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition. ELSEVIER MASSON.

[22] Frogerais. A. Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle, Disponible sur : https://hal.archives-ouvertes.fr/hal- ,2013

[23] Hanson.W.A. A, 1991. Handbook of Dissolution Testing, 2 Rev Sub. Aster Pub Corp.

[24] Pharmacopée Européenne, 2008. 6ème édition

[25] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, définition d'un comprimé.

[26] Vincent.G, 2014, « Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie », thèse de doctorat, Université Bordeaux.

[27] Amighi. K.N. 2008, « Développement et évaluation de mini-comprimés flottants à libération Prolongée » En vue de l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques université du Bruxelles.

[28] Faivre.V,2017. Présentation au Master 2 TMPP : Technologies et Management de la Production Pharmaceutique, Cours sur le pelliculage.

[29] Boudendouna.A.H, 2010, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de doctorat, université de Toulouse.

[30] Dekyndt.B, 2015, « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches ». Thèse de doctorat. Université du Droit et de la Santé - Lille II.

[31] Bouriche.S et Ifourah.N, 2010, « contébution au développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Bejaïa.

[32] Charles-Vianney.M, 2019. Validation d'un process pharmaceutique appliquée à une forme orale solide, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Lille.

[33] Le Hir. A., Choumeil.J.C., Brossard.D.2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9éme édition, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux. France.

Références Bibliographiques

[34] Calan.G, Pungier.V,2011. Question de comptoir, « Quelle est la différence entre un comprimé orodispersible et un comprimé sublingual », Le Moniteur des Pharmacies n° 2875.

[35] Gayot. A, 2014-2015. Cours de pharmacie galénique de 4ème année pharmacie, Faculté de Pharmacie de Lille 2.

[36] Abbas.D, Synthèse, Etude physico-chimique et preformulation d'une dérivé Pyrido Quinoléine Triméthyle, Thèse de doctorat, Université de la Méditerranée ; Aix-Marseille.

[37] Chantraine.F, 2006, « Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence de tensioactif au sein de compacts détergents », thèse de doctorat, Université de Limoges.

[38] Denine. R. Les comprimés. Dans : Cours de Pharmacie Galénique. P : 100. Alger. L'office des publications universitaires.

[39] Balloul.L, Mira. A, 2009, « Contrôle physico-chimique, pharmacotechniques et validation d'une méthode de dosage d'un médicament générique Saipril Plus® 50mg-25mg par HPLC », Bejaïa.

[40] Coulibaly.E, 2009, « Contrôle de la qualité et formulation galénique (granulés, comprimés) de la poudre de pulpe de fruit de Adansoniadigitata L. (Bombacaceae) », thèse de doctorat, Faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto – Stomatologie.

[41] Dilip. M, Parikh, 1997. Hand book pharmaceutical granulation technology, Drugs and pharmaceutical science, vol.81.

[42] Le Hir. A, 2001. Abrégé de pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments, 8 éme édition, MASSON.

[43] Caroline Viault. M, 2006, Développement galénique d'un médicament générique : de la preformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate, Thèse de doctorat, Université de Nantes.

[44] Khaber. A.M, 2011. Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose et Gomme Guar, Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas-Sétif.

[45] Azizi.K et Alioui.S, 2013, « Influence de la teneur de l'acide ascorbique sur les propriétés galéniques du comprimé effervescent polyvitamines et minéraux », A. Mira de Bejaïa.

[46] Levacher.E, 2016. PHI 41 Pharmacotechnie industrielle, 3ème édition, IMT Editions.

Références Bibliographiques

[47] Guerreschi.E,2013, « Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines », Thèse de doctorat, Université d'Angers.

[48] Dubald.M, 2016. Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, Université de Limoges.

[49] Benhalima.N,1988, « Enrobage gastro-résistants interaction principe actif agent filmogène ». En vue de l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene.

[50] Fatmi.S,2010, « Formulation et optimisation d'un comprimé à effet retard ». En vue de l'obtention du diplôme de magister en technologie pharmaceutique, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, p 19-20.

[51] Ribet.J, 2003. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilite des celluloses et des saccharoses, thèse de doctorat, Université de Limoges.

[52] Sabbar. A, 2013. Qualité et Assurance Qualité : Normalisation et certification, 27p.

[53] Guide des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), 2009.

[54] Bettane.S, Aliane.S, 2009. Le contrôle microbiologique, physicochimique et toxicologique d'une forme pharmaceutique non obligatoirement stérile : le suppositoire NIFLUMATE 700 mg. Mémoire d'ingéniorat, Faculté des sciences biologique, Alger.

[55] Organisation Mondiale de la Santé, série de rapports techniques Neuvième rapport du Comité OMS d'experts (comprenant la Liste modèle révisée des médicaments essentiels) ; l'utilisation des médicaments essentiels, 2000, 79p, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_895_fre.pdf visité le 16 Mars 2020.

[56] Lustenberger.P, 2001. « Référentiels d'assurance de la laboratoire ». In : Max freinberg (eds). L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutique, 2ème édition TEC & DOC. Paris.

[57] Raymond.C, Rowe, Paul.J, Sheskey and Marian. E Quinn, 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition.

[58] OMS.1998. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques volume 1ère recueil des directives et autre documents.

[59] Guide technique d'accréditation de vérification (Portée A) / Validation (Portée B) des méthodes en biologie médicale Document SH GTA 04. Révision 01. Section Santé humaine

[60] ANSES. 28/10/2015. Guide de validation des méthodes d'analyses. P :26.