

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère De L'Enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique

Université De Saad Dahleb Blida 1

Faculté De Médecine

Département De Pharmacie



**Procédé De Fabrication D'un comprimé de
Glimépiride 1mg**

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Encadré par : Dr Ayachi Nabila

Présenté par :

KHEZZAREN Fella

KAIBOU Amina

Année universitaire :2020 /2021

Remerciement

*Avant toute chose, nous remercions
Dieu, le tout puissant, pour nous
'avoir donnée la force et la patience*

*Nous devons remercier fortement notre promotrice **Mme AYACHI N.** pour son aide, sa
présence et sa générosité, un grand merci pour vous Madame,*

*Nous tenons également à remercier les membres de jury, d'avoir accepté d'examiner ce
travail, et tout particulièrement Dr KHADER., qui nous a fait honneur d'accepter de présider
notre jury de soutenance. Dr HAKEM , qui a accepté de juger ce travail. Nous leur somme
très reconnaissantes d'y avoir consacré une partie de leur temps précieux,*

*Nous remercions l'équipe de SAIDAL Cherchel de nous avoir permis de réaliser ce
travail pour s'aide et ses conseils.*

*Aussi nous tenons à remercier tous les enseignants de la spécialité qui nous ont suivi
durant tout notre cursus pour leur dévouement et précieux conseils.*

*Remercie enfin toutes les personnes qui nous ont soutenu, nous ont encouragé pour que
ce travail aboutisse.*

*Et enfin, nous s'adressons nos plus sincères remerciements à notre famille, à tous nos
proches et à tous ceux et celles qui ont contribué à leur manière en vue de rendre ce travail
possible.*

Merci à tous

Introduction :

Le diabète est devenu un problème majeur de sante publique au cours de ces dernières décennies, il a longtemps été considéré comme une maladie propre aux pays riches, cependant il touche actuellement largement les pays en voie de développement.

En Algérie, la prévalence de cette maladie est en augmentation dans les populations urbaines et rurales soit 2 millions de diabétiques selon la fédération algérienne des associations des diabétiques.

Face à la croissance notable de cette maladie ; l'industrie pharmaceutique algérienne est confortée à la fabrication de médicament de dernière génération, tout en respectant les critères d'efficacité, de qualité, de sécurité et de tolérance, afin de répondre à la demande des patients. **[1]**

Au sein de l'industrie pharmaceutique, le département de production assure la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci en s'accommodant aussi bien des contraintes industrielles que réglementaires et économiques, lors de la production d'un médicament, il faut penser à assurer sa conservation pendant tout le temps prévu pour son utilisation. La stabilité du principe actif ou du médicament peut être altérée par plusieurs agents, d'où l'importance d'effectuer des contrôles de différents types et à différentes étapes de production et de conditionnement; ainsi leur qualité doit être de très hautes protection pour garantir une meilleure sécurité pour la santé des patients. **[1]**

SAIDAL est le groupe pharmaceutique leader dans la production des médicaments en Algérie, dans le cadre de notre formation en pharmacie et la préparation de notre mémoire de fin d'étude, nous avons mené un stage au sein de l'unité SAIDAL Cherchell ou nous avons pu suivre les étapes de fabrication et de contrôle d'un comprimé antidiabétique à base de Glimipiride le Lavidia® 1mg .

Ce document est structuré en deux parties :

Nous aborderons dans la première partie une étude bibliographique des généralités sur les médicaments et les comprimés.

La seconde partie sera consacrée à l'étude expérimentale de différentes étapes de fabrication et de la production de Lavidia 1mg. Nous exposerons aussi les étapes de contrôle des comprimés et nous terminerons ce chapitre par la présentation des résultats obtenues.

Enfin, ce travail est achevé par une conclusion générale, qui rassemble les points importants de cette étude.

Chapitre I :
Formes Galénique et Voies
d'Administration

I.1.Introduction :

La pharmacie galénique, du nom du célèbre médecin grec du II^e siècle, Galien, est la science et l'art de préparer un principe actif pour le rendre administrable au patient sous une forme qualifiée de galénique. [1]

La science qui étudie la mise en forme pharmaceutique de l'ensemble « principe actif et excipients ». [2]

I.2. Définition du médicament :

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS un médicament est « toute 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 l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [3]

Selon la Loi du code algérien n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé article 170 « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques » [4]

Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré en Algérie par l'Agence nationale des produits pharmaceutiques ou ANPP créée en 2008.

I.3. Composition du médicament :

Les médicaments sont composés de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis, et présentes en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées. On retrouve ainsi :

- Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) : Ils possèdent(nt) l'effet thérapeutique ou diagnostique.
- Les excipients : Ce sont toutes les substances présentes dans le médicament à l'exclusion des principes actifs ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini. Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses

propriétés pharmacocinétiques. Considérés comme inertes (sans activité pharmacologique), ils peuvent cependant être source d'intolérance voire d'allergies.

- Le conditionnement : Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice. Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, son transport et sa conservation. [5]

I.4. Définition des Formes Galénique :

C'est l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. (2)

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. [6]

I.4.1. Critère de choix d'une forme galénique [2] :

➤ En fonction de l'action attendue :

- Action locale Ex : traitement d'une mycose sur la peau à forme galénique = crème antifongique à usage externe,
- Action systémique Ex : traitement de l'hypertension artérielle → forme galénique = comprimé administrer per os.

➤ En fonction des propriétés physico-chimiques du PA :

- Stabilité du PA est variable en fonction de la voie d'administration (pH estomac $\neq$ pH intestin $\neq$ pH sang...) donc La forme galénique doit protéger le PA jusqu'à son arrivée au site d'action.
- Franchissement des barrières biologiques, dû aux propriétés du PA, La forme galénique doit permettre d'atteindre le site d'action en favorisant le franchissement des membranes biologiques.

➤ En fonction des patients :

- Du confort : la forme galénique doit faciliter la prise du médicament (possibilité d'avaler), diminuer le nombre de prises journalières.
- De l'âge : Enfants (améliorer le goût), personnes âgées (tenir compte de la déglutition)
- Améliorer l'observance

I.4.2. Classification des formes galénique :

Il existe un très grand nombre de voies d'administration des formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes par (**figure : 1**):

- Voie Orale : administrées par la bouche (exemple : comprimés, sirops, suspensions)
- Voie injectable : administrées par injection, (poudre (lyophilisat), solution en ampoule, solution pour perfusion lente)
- Voie dermiques : appliquées sur la peau, (pommade, crème, gel)
- Voie pulmonaire : administrées par aérosols, (aérosols, dispositifs à poudre)
- Voie rectales introduites par le rectum, (suppositoires, lavement) [6]

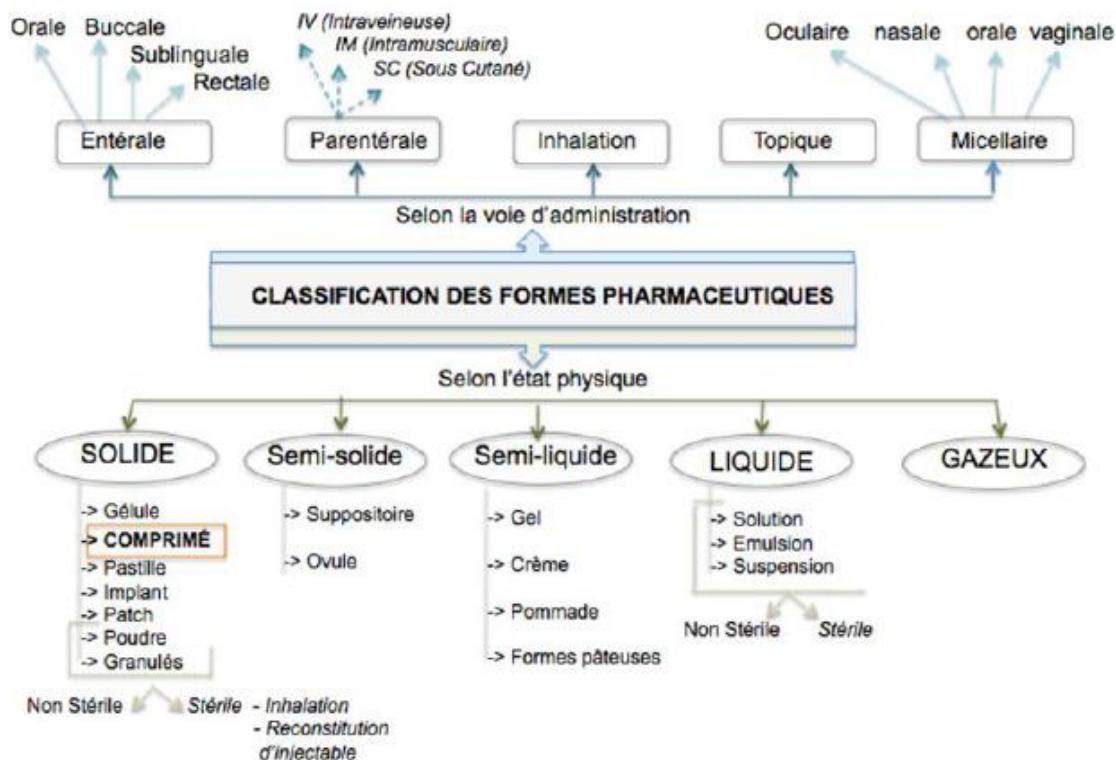


Figure 1 : Classification des différentes formes pharmaceutiques [11]

I.4.3. Les différentes formes galéniques et leurs voies d'administration

I.4.3.1. Les formes destinées à la voie orale

a. Les formes sèches :

- **Comprimés : [1]**

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. (**Tableau : 1**)

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la forme comprimé [7]

Les comprimés	
Avantages	Inconvénients
• Emploi facile: solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler • Dosage précis • Forme sèche: bonne conservation • Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle • Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage • Possibilité de contrôler la libération du principe actif	• Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive • La mise au point est délicate • Pas de principe actif liquide • Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires : excipients à effet notoire (EEN).

- **Gélules : [8]**

Une gélule, ou capsule à enveloppe dure, désigne une forme galénique de médicament, solide, que l'on avale par voie orale. Elle est constituée d'une enveloppe dure, creuse qui contient la substance active. (**Tableau : 2**)

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des gélules [7]

Les gélules	
Avantages	Inconvénients
• Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable • Faciles à transporter • Faciles à administrer • Protégées de l'air et de la lumière • Réalisation facile de placebo • Deux principes actifs incompatibles sont séparés dans deux gélules de taille différente • Possibilité d'enrobages gastro-résistants et à action prolongée • Nombres d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles et la mise au point • Libération facile des principes actifs dans le tube digestif • Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson • A l'officine, la forme gélule est facilement réalisée Possibilité d'introduire des liquides grâce à des enveloppes spéciales	• Ne sont pas fractionnables • Parfois trop faciles à ouvrir, ce qui a une incidence dans le transport dans l'organisme; on peut aussi ouvrir une gélule et y mettre un autre produit • Les gélules sont plus chères que les comprimés • Conservation à l'abri de l'humidité • Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation) • Il faut les absorber avec de l'eau en position assise • Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés.

- **Sachets : [1]**

Les poudres et les granulés peuvent être délivrés en récipients multidoses ou sous forme de doses unitaires notamment les sachets. **(Tableau 3)**

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des sachets [7]

Les sachets industriels	
Avantages	Inconvénients
▪ Précision car poids et non volume administré ▪ Forme propre ▪ Léger ▪ Facile à transporter ▪ Conditionnement de poudres, de suspensions buvables, de pâtes ▪ Renseignements imprimés sur chaque sachet pour éviter les confusions ▪ Bonne conservation	▪ Forme industrielle, d'où le prix élevé ▪ Sachet s'ouvre difficilement ▪ Adhérence de la poudre sur les parois internes du sachet, donc perte du principe actif.

b. les formes liquides de la voie orale : [1]

• Les sirops :

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne.

• Suspensions :

Elles sont utilisées pour la voie orale soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable.

(Tableau 4)

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des formes liquides orales [7]

Formes liquides orales	
Avantages	Inconvénients
▪ Homogénéité ▪ Personnalisation de la dose avec posologie progressive ou dégressive ▪ Précision suffisante ▪ Principes actifs mieux tolérés ▪ Meilleure biodisponibilité donc action plus rapide Pas de problème de déglutition ▪ La formule de la préparation comporte peu de composants, donc moins de risques d'effet notoire	▪ Conservation limitée par la dégradation plus rapide du principe actif en milieu liquide ▪ Conditionnement encombrant, fragile, lourd ▪ Péréemption relativement courte après ouverture du flacon ▪ Obligation de masquer une saveur désagréable ▪ Utilisation obligatoire d'un verre, cuillère, compte-gouttes...

I.4.3.2. les formes destinées à la voie cutanée :

Un médicament topique ou médicament à usage topique est un médicament à usage local, sur un point externe du corps, sur une surface du corps telle que la peau pour traiter leurs maux. C'est une forme dont le principe actif n'a pas vocation à passer dans le système circulatoire (dans le sang). [9]

Les médicaments à usage topique peuvent être classés en trois catégories en fonction de leur site d'action prévu :

- les médicaments topiques cutanés, qui sont appliqués sur la peau en vue de produire des effets localisés, comme les préparations contre l'acné;
- les médicaments topiques régionaux, qui sont appliqués sur la peau en vue de traiter une affection ou d'atténuer les symptômes d'une affection au niveau des tissus sous-jacents, comme certaines préparations anti-inflammatoires; et
- les médicaments transdermiques, qui ont une action générale, tels les timbres d'œstrogènes. [10]

➤ Exemples des formes galéniques destinées à la voie cutanée : [1]

- a. Les crèmes :** Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On distingue :
 - Les crèmes hydrophobes. Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides.
 - Les crèmes hydrophiles. Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile.
- b. Les gels :** Les gels sont constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. On distingue :
 - *Les gels hydrophobes.* Les gels hydrophobes (oléogels) sont des gels dont les excipients sont habituellement constitués de paraffine liquide additionnée de polyéthylène, d'huiles grasses gélifiées par de l'oxyde de silicium colloïdal ou de savons d'aluminium ou de zinc.

Chapitre I : Formes galéniques et voies d'administration

- Les gels hydrophiles. Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des gels dont les bases sont habituellement l'eau, le glycérol et le propylène-glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des polymères carboxyvinyles ou des silicates de magnésium-aluminium.
- c. **Les pommades :** Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. On distingue :
 - Les pommades hydrophobes. Les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.
 - Les pommades absorbant l'eau. Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitane, des monoglycérides, des alcools gras.
 - Les pommades hydrophiles. Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylèneglycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau. (**Tableau 5**)

Tableau 5 : Avantages et inconvénients des formes topiques [7]

Les formes topiques	
Avantages	Inconvénients
• Hydratation et protection de la peau et muqueuses	• Pénétration possible à travers l'épiderme si la peau est lésée ou si, chez les nourrissons, une grande surface de la peau a été couverte ; • Quantité de principe actif peu précise et incontrôlable.

I.4.3.1. Les formes destinées à la voie parentérale :

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Elles sont préparées par des méthodes visant à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants, la présence de pyrogènes et la croissance de micro-organismes. [1] (**Tableau 6**)

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des formes parentérales [7]

Les formes parentérales	
Avantages	Inconvénients
• Permet une action rapide du traitement car le médicament injecté rejoint facilement la circulation sanguine, et de là, l'ensemble de l'organisme. • Le principe actif du médicament n'est pas altéré par le passage dans le tube digestif • Une administration en urgence est possible et facilitée	• Nécessite de "piquer", peut engendrer une certaine douleur, voire des ecchymoses. • Certaines personnes sont phobiques des aiguilles, ce qui rend l'injection plus difficile. • Les règles d'aseptise doivent être rigoureuses, au risque de transmettre des germes : hygiène des mains, nettoyage de la peau, aiguille à usage unique... • Un personnel de santé doit être à la manœuvre, sauf dans certains cas comme le diabète, où le patient (adulte ou enfant) est éduqué par un professionnel de santé, pour savoir faire ses propres injections.

I.4.3. 3. Les formes destinées à la voie rectale :

a. Les suppositoires : [1]

Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale. Ils contiennent un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou qui fond à la température du corps. (**Tableau 7**)

Tableau 7 : Avantages et inconvénients des suppositoires [7]

Les suppositoires	
Avantages	Inconvénients
▪ Permet l'administration de médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs digestifs ▪ Facilité d'utilisation pour les nourrissons ▪ Résorption rapide du principe actif car le rectum est très vascularisé ▪ Libération lente du principe actif et action durable ▪ Une partie des principes actifs évite l'effet de premier passage hépatique car les veines hémorroïdales inférieures et moyennes sont reliées à la veine iliaque à la veine porte	▪ .De très nombreux principes actifs sont peu résorbés au niveau du rectum car la muqueuse est épaisse, la surface de contact faible, et il contient peu de liquide. Pour compenser cela, on utilise des excipients qui fondent à la température du corps et libèrent le principe actif, soit des substances hydrophiles qui entraînent un appel d'eau dans l'ampoule rectale pour favoriser la dissolution des principes actifs; mais ce type de suppositoire provoque un réflexe de vidange rectale. Ils ont un effet laxatif ▪ C'est une forme qui plaît peu ▪ Conservation au frais ▪ Transport et prise difficiles dans la journée.

I.4.3.4. Les formes galéniques destinées à la voie pulmonaires : [1]

Les muqueuses des voies aériennes (ou voies respiratoires) peuvent servir de voies d'absorption pour des médicaments. Ces voies peuvent être subdivisées en :

- voies aériennes supérieures pour lesquelles on distingue différents niveaux : les fosses nasales et les sinus, la bouche (organe commun aux voies digestives et respiratoires), le pharynx (rhino-pharynx, bucco-pharynx et organes lymphoïdes) et le larynx
- voie pulmonaire, c'est-à-dire les poumons avec aussi différents niveaux : la trachée, les bronches et les alvéoles pulmonaires. (**Figure : 2**) (**Tableau : 8**)

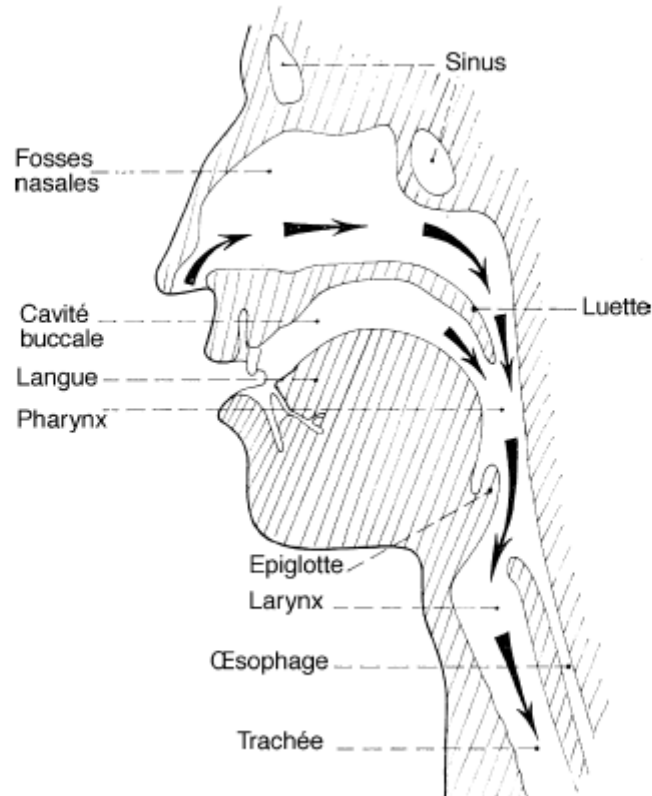


Figure 2 : Voie aériennes supérieures [1]

Tableau 8 : Avantages et inconvénients des formes pulmonaires [7]

Les formes pulmonaires	
Avantages	Inconvénients
• accès rapide ; • limitation des effets indésirables en raison des faibles quantités de médicament administrées par cette voie	• emploi difficile ; • imprécision du dosage ; • goût désagréable de certains médicaments qui peut dans certains cas provoquer des nausées ; • irritation des bronches et de la trachée qu'entraîne parfois l'administration fréquente d'un médicament par cette voie ; • risque d'infections bactériennes en cas de manque d'hygiène (appareils insuffisamment nettoyés).

Chapitre II :

Les Comprimés

II.1. Définition des comprimés :

D'après la Pharmacopée Européenne, « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) » [13].

Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation unidose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants.

Depuis l'adoption en 2006 de l'Addendum 5.8 de la Ph. Eur. (Pharmacopée Européenne) par la Commission Européenne, le procédé de fabrication n'est plus limité à la compression [14] et on peut inclure parmi les comprimés :

- Les lyophilisats oraux, préparations obtenues par cryodessiccation [15], « destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersée (ou dissoutes) dans l'eau avant administration ». [13]
- Les pastilles, « préparations dures obtenues par moulage » « destinées à être sucées et à se dissoudre ou se désagréger lentement dans la bouche afin d'exercer généralement une action locale dans la cavité buccale et la gorge » ;
- « Les pâtes à sucer, « préparations molles et malléables obtenues par moulage de mélange contenant des gommes ou polymères naturels ou synthétiques et des édulcorants » [13]

II.2. Avantages et inconvénients de la forme comprimé : [1]

➤ Avantages :

- Emploi facile: solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler
- Dosage précis
- Forme sèche: bonne conservation
- Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle
- Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage
- Possibilité de contrôler la libération du principe actif

➤ Inconvénients :

- Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive
- La mise au point est délicate
- Pas de principe actif liquide
- Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires des excipients à effet notoire.

II.3. Classification des comprimés : [1]

Il existe de nombreuses variantes de comprimés :

II.3.1. Comprimés non enrobés

- **Comprimé « classique »** : Le comprimé est avalé, il se dissout et peut être absorbé dans tout le tractus gastro-intestinal.
- **Comprimé à sucer** : Il ne doit pas être avalé mais sucé, la substance active pouvant passer dans le sang via les muqueuses de la bouche.
- **Comprimé sublingual** : Il ne doit pas être avalé mais placé sous la langue où il va se dissoudre ou fondre. La substance active passe dans le sang par les muqueuses du dessous de la langue, riches en vascularisation.
- **Comprimé effervescent** : Il se désagrège dans un verre d'eau.
- **Comprimé dispersible** : Il se désagrège rapidement dans un verre d'eau.
- **Comprimé orodispersible** : Le comprimé se désagrège en quelques secondes dans la bouche. Il existe plusieurs technologies pour provoquer une désagrégation rapide. Par exemple, les comprimés Lyoc : on trouve beaucoup ce type de comprimé dans les médicaments sans ordonnance où le patient recherche plus de confort. L'orodispersible permet en effet de prendre de gros comprimés sans risque de fausse route. Il comporte souvent un arôme variable selon les cultures : banane, fruit rouge (cassis ou fraise), menthe, capuccino ou citron en France, ou encore cannelle ou chocolat aux états unis d'Amérique.

II.3.2. Comprimé enrobé :

Le comprimé est enrobé, pour obtenir un effet particulier (comme la gastro-résistance) ou pour cacher la couleur ou un goût désagréable ou encore, avoir une couleur « commerciale », par exemple le Viagra est bleu de la couleur du logo du laboratoire qui le commercialise. Le comprimé est lisse et brillant.

- **Comprimé pelliculé**

L'enrobage est en général un film polymère très fin utilisé pour cacher la couleur ou le goût du médicament. (**figure 3**)

- **Comprimé dragéifié** : l'enrobage dans ce cas est à base de sucre et le comprimé est appelé dragée.

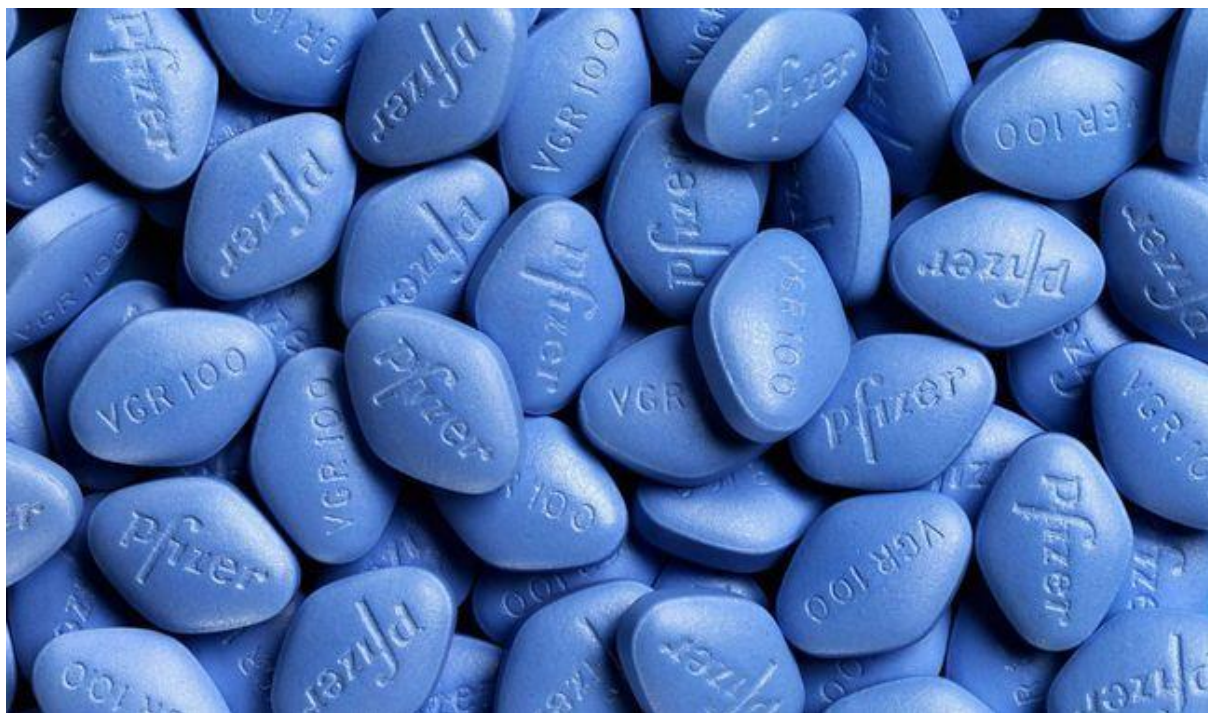


Figure 3 : comprimés pelliculés de Sildénafil [17]

II.3. 3. Comprimés spéciaux : [12] [1]

II.3.3.1. Comprimé à libération modifiée :

Des excipients, un pelliculage ou un enrobage particulier font que la substance active va se libérer à un moment particulier, en général sur une fenêtre d'absorption (la substance active n'est absorbée qu'à un endroit particulier de l'intestin.) nous avons :

- **Comprimé à libération retardée (gastro-résistant)**

Des excipients, un pelliculage ou un enrobage particulier font que le médicament ne fond pas et ne se dissout pas dans l'estomac, afin de protéger la substance active des sucs gastriques acides ou pour protéger l'estomac d'un effet néfaste de la substance active (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels l'aspirine empêchent l'estomac de se protéger contre sa propre acidité. Un ulcère peut alors apparaître.)

➤ Comprimé à libération prolongée

Des excipients, un pelliculage ou un enrobage particulier font que la substance active va se libérer lentement tout au long du transit intestinal. Cela permet de maintenir l'effet du médicament sur plusieurs heures et de réduire le nombre de prises par jour.

➤ Comprimé à libération contrôlée :

C'est des comprimés à libération prolongée mais la vitesse de libération du principe actif est constante c'est-à-dire que le mécanisme de libération suit une cinétique d'ordre zéro

II.3.3.2. Comprimés effervescent : [1]

Le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption. Cette forme pharmaceutique présente le double avantage d'une administration agréable pour le malade et d'une bonne dispersion avant absorption.

II.4. Formulation des comprimés : [1]

Pour faire un comprimé, il faut un PA auquel on rajoute des excipients mais aussi en réalisant des opérations pharmaceutiques comme la granulation le mélange, etc. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable mais qui se délite facilement dans les liquides du tube digestif pour assurer la libération du PA.

II.4.1. Choix du principe actif :

La formulation du principe actif doit prendre en compte :

- Ses caractéristiques physicochimiques.
- Son mécanisme d'action (cible thérapeutique), son devenir dans l'organisme (absorption, métabolisme, transport, élimination) et la dose à administrer.
- La conformité réglementaire et l'aspect économique pour l'entreprise (optimisation du temps de fabrication des coûts)

La démarche de mise au point d'un médicament se base aujourd'hui essentiellement sur la méthodologie des plans d'expériences (en anglais : Design Of Experiments, DOE). L'approche consiste d'obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'essais.

II.4.2. Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation :

✓ Propriétés physico-chimiques et devenir dans l'organisme

- Caractères organoleptiques
- Propriétés physiques : Solubilité
- Propriétés chimiques : Stabilité et incompatibilité, Température, Humidité, Oxygène, Lumière
- Pharmacocinétique : Répartition, Biotransformations, Élimination
- Activité thérapeutique : Lieu, Mécanisme, Effets secondaires, Biodisponibilité, Profil optimal

II.4.3. Choix des excipients

L'excipient ne doit présenter aucune action pharmacologique propre : en outre, il doit

Présenter une totale inertie.

- Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif
- Inertie vis-à-vis du malade ou du patient
- Inertie vis-à-vis du conditionnement
-

✓ Fonctionnalités des excipients pour comprimé

Les excipients utilisés pour préparer des comprimés sont liés à leurs fonctions précises

- Diluant :
- Ils sont incorporés pour augmenter le volume vrac du comprimé comme Lactose, sucrose, mannitol, amidon
- Liant : Le liant est ajouté au mélange PA-Diluant pour que les granules et les comprimés puissent être formés avec la résistance mécanique souhaitée comme Eau, alcool, solution de polymères
- Désagrégeant : Ils sont incorporés à la formulation afin de faciliter la désintégration du comprimé et libérer ainsi les particules individuelles de PA. Exp : comme Dérivés cellulosiques, amidon

- Lubrifiant, et agent d'écoulement et anti adhérent: comme Stéarate de calcium, magnésium ou de zinc, amidon, talc, polyéthylène glycol, cires.

II.5. Fabrication des comprimés :

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois, cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

La fabrication des comprimés se fait généralement selon deux procédés en plus du de la compression directe (**figure 4**)

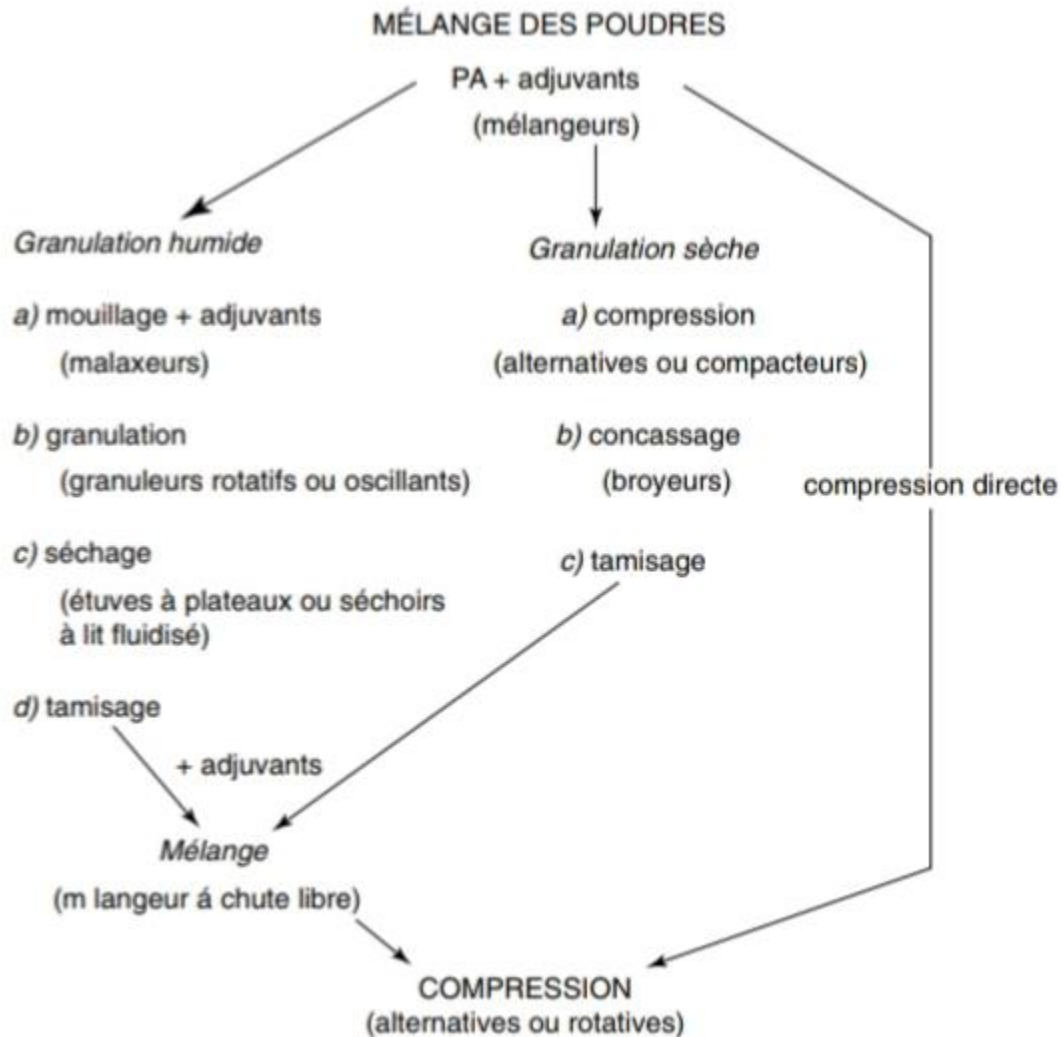


Figure 4: schéma de fabrication des comprimés [1]

Le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y ait le moins d'air possible entre les particules. La présence d'air en proportion importante générerait la compression.

Les deux modes de granulation les plus utilisés sont la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche.

✓ Granulation par voie humide

Cette opération a pour but d'agglomérer les particules de PA et d'excipients avec un liquide de mouillage, qui est le plus souvent l'eau, seule ou additionnée de liant pour

réaliser un grain . Elle se fait en trois étape le mouillage la granulation proprement dite suivi du séchage et enfin le calibrage .Les équipement utilisés sont de type mélangeurs planétaires, malaxeurs et mélangeurs à vis hélicoïdale. La granulation proprement dite est réalisée dans des granulateurs rotatifs ou oscillants et le séchage dans des étuves à plateaux ou des séchoirs à lit fluidisé. (figure 5)

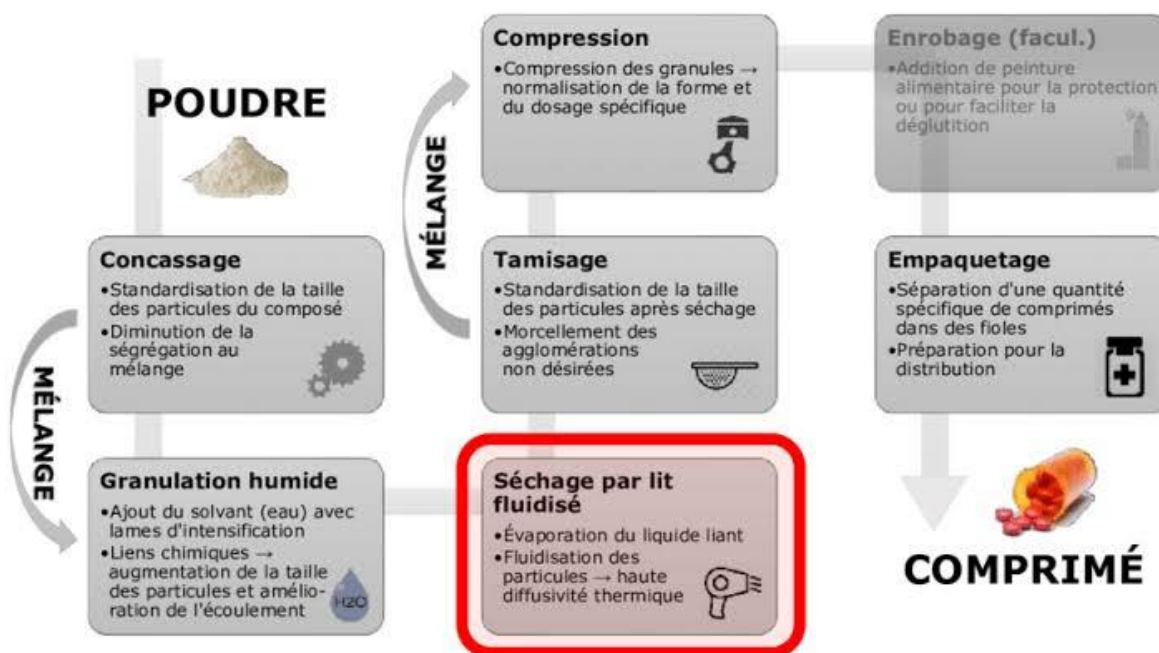


Figure 5 : schéma de la granulation humide [41]

✓ La granulation par voie sèche :

Elle est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité ni le séchage par la chaleur ou qu'il est trop soluble dans l'eau ou l'alcool. Ce procédé est plus long que le précédent et revient donc plus cher surtout si les briquettes sont faites sur des alternatives. La fabrication est plus poussiéreuse et l'usure des machines est assez importante au cours de la fabrication des briquettes.

Avant la compression sont ajoutés les derniers adjuvants (lubrifiant, délitant). Cette dernière addition se fait dans des mélangeurs fermés (tambours mélangeurs).(figure.6)

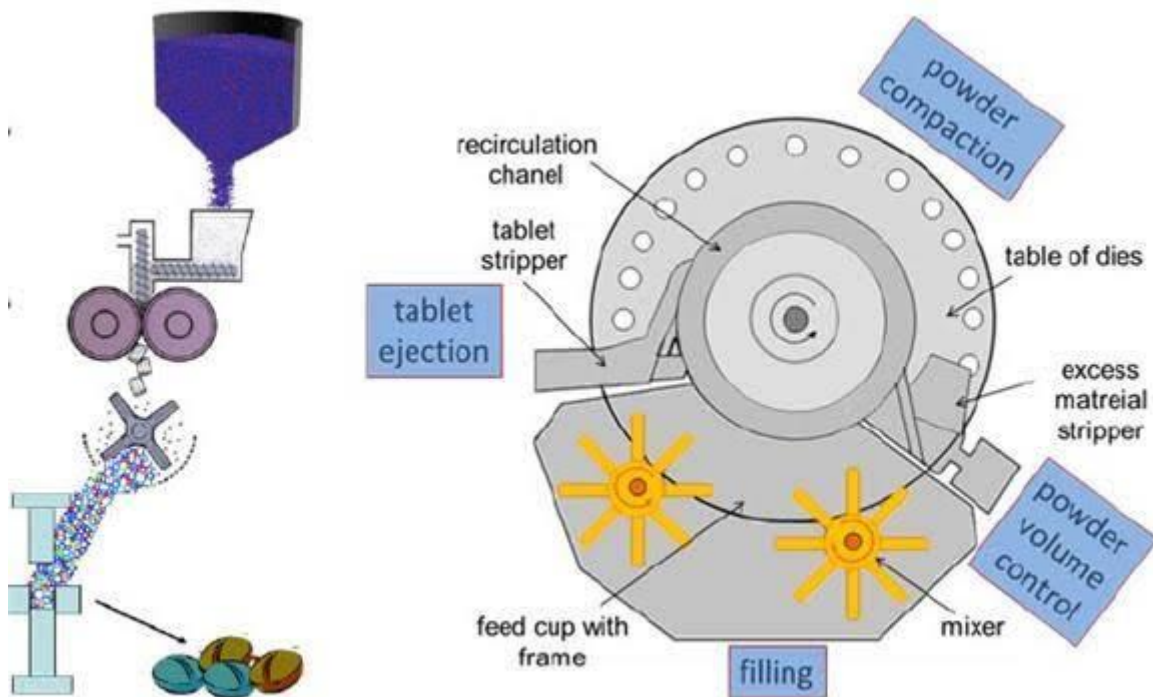


Figure 6 : schéma de la granulation sèche [41]

✓ **la compression** peut se faire sur des machines alternatives ou sur des machines rotatives. Le principe est le même

❖ **Machines alternatives :**

Les pièces les plus importantes de ces appareils sont les suivantes :

- la matrice percée d'un trou cylindrique vertical (cas le plus simple). Cette pièce est fixe ;
- Deux poinçons mobiles : le poinçon inférieur et le poinçon supérieur dont l'amplitude des déplacements verticaux est parfaitement réglée par un système de disques et de vis ;
- La trémie et le sabot qui assurent l'alimentation en grain. La trémie est un réservoir en forme d'entonnoir qui peut être soumis à des vibrations et subir un mouvement latéral. Le sabot qui est le prolongement de la trémie amène, entre chaque compression, le grain au-dessus de la chambre de compression.

Les principales phases de la compression sont au nombre de quatre :

- Distribution du mélange ou alimentation :
- Le poinçon supérieur est relevé,
- Le poinçon inférieur est en position basse (position réglée avec précision par un système de vis pour laisser libre un volume déterminé appelé chambre de compression),
- Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression qui est donc remplie de grain par simple écoulement.(figure 7)

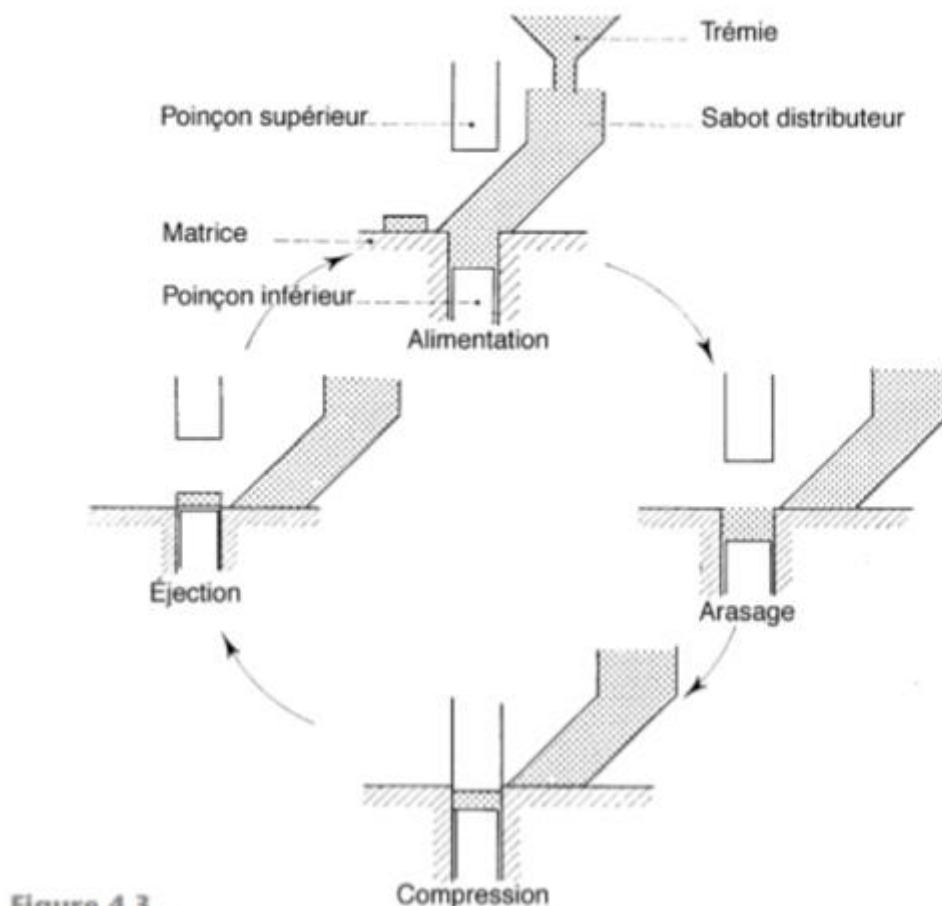


Figure 7 : les phases de la compression sur machine alternative [1]

❖ Machines rotatives :

Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplacent horizontalement. Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices.

À chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle. Au cours de chaque révolution chaque système matrice–poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection. (figure 8)

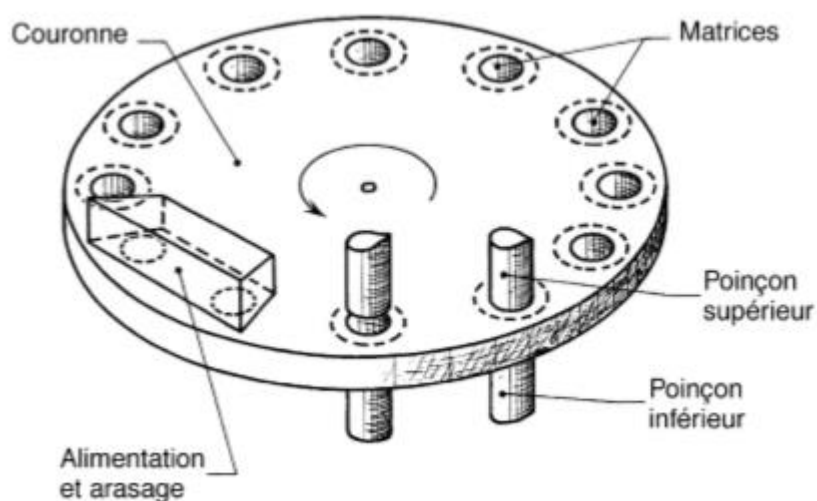


Figure 8: machine à comprimer rotative [1]

- **Opérations annexes.**

1. **Dépoussiérage:** À la sortie des machines alternatives et rotatives, les comprimés sont en général poussiéreux, il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par passage sur une grille ou une plaque perforée ou encore par aspiration.
2. **Présentation et conditionnement:** Les comprimés obtenus sont de formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds, les matrices étant alors cylindriques et de diamètre variable selon la masse unitaire, mais ils peuvent être ovales, carrés... Selon la forme des poinçons, ils pourront en outre être plats, bombés, avec chanfrein, etc. Les poinçons peuvent être gravés ce qui permet par des inscriptions en relief d'identifier les comprimés. Les comprimés sécables comportent une rainure ou deux rainures en croix.

II.6. Contrôle des comprimés

II.6.1. Définition du contrôle qualité :

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

D'après la 9ème édition de l'abrégé de la pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes». [1]

Le « contrôle qualité » des médicaments fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante. [16]

II.6.2. Le but du contrôle qualité : [1]

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir l'objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparés le contrôle des autres départements.

II.6.3. Contrôle des comprimés pharmaceutique : [1]

Lors de la fabrication des comprimés différents contrôles sont réalisés à différents niveaux :

a. Contrôle des matières premières

Afin d'assurer la qualité des CP, des essais sont réalisés sur les matières premières utilisées pour leur fabrication :

- Contrôle de l'identité (contrôles des propriétés physiques et mécaniques).
- Contrôle de la pureté (des PA et des adjuvants). [39]

b. Contrôle du produit intermédiaire ou en cours de fabrication (in-process)

Ces contrôles sont effectués sur le grain à comprimer et sur les CP au cours de la compression.

❖ Sur le grain

Au cours de la fabrication, le contrôle de qualité de la poudre issue du mélange des matières premières est très important. Ce contrôle est principalement réalisé par échantillonnage de la poudre après le mélange et/ou après la granulation. Les 3 principaux essais à réaliser sont les suivants :

- Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du PA sur une prise d'essai.
- Dosage de l'humidité résiduelle (après granulation par voie humide) dont le taux optimum varie en général de 4 à 6%.
- Contrôle de la fluidité du grain. Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

❖ Sur les CP

Il est important de faire des prélèvements périodiques de CP dont on vérifie leur dureté et leur masse :

- Pour la dureté des CP, on la mesure par le duromètre .
- Pour la masse des CP, sa variation au cours de la fabrication est appréciée par comparaison périodique de la masse moyenne d'un échantillon de CP. [12]

c. Contrôle du produit fini

Le contrôle de qualité des CP est réalisé en pratiquant au laboratoire, ces tests sont décrits dans les différentes pharmacopées. Le contrôle final des comprimés pharmaceutiques s'effectue grâce à la réalisation d'analyses physico-chimiques et microbiologiques. [40]

Ce tableau suivant résume les essais effectués sur le CP fini :

Tableau 9 : Les essais réalisés sur les Cp au laboratoire [40]

Les essais		Référence
essais pharmaco techniques	Test de sécabilité	Pharmacopée européenne
	Test de dureté ou de résistance à la rupture	Pharmacopée européenne
	Test de friabilité	Pharmacopée européenne
	Essai d'uniformité de masse	Pharmacopée européenne
	Essai d'uniformité de teneur	Pharmacopée européenne
	Test de désagrégation	Pharmacopée européenne
	Test de dissolution in vitro	Pharmacopée européenne
essais liés à la nature du PA		Pharmacopée européenne
essais d'identification et de dosage de diverses impuretés		Pharmacopée européenne
essais microbiologiques		Pharmacopée européenne

Chapitre III :

Les Antidiabétiques Oraux

Chapitre III : Les antidiabétiques oraux

III.1. Introductions aux antidiabétiques :

Un médicament antidiabétique est un médicament utilisé pour traiter le diabète sucré. Les antidiabétiques agissent en général en abaissant la glycémie. Il y a différents types d'antidiabétiques, et leur utilisation dépend de la nature du diabète, du dosage de l'hémoglobine glyquée, de l'âge et de la situation de la personne, et de bien d'autres facteurs.

Ainsi, dans le diabète de type 1, il n'y a pas de sécrétion physiologique d'insuline. L'administration d'insuline est donc la base du traitement et l'utilisation d'antidiabétiques oraux n'est pas indiquée. Au contraire, dans le diabète de type 2, la sécrétion d'insuline est présente mais insuffisante pour obtenir un effet physiologique. Le traitement consiste donc en l'administration d'antidiabétiques oraux qui vont augmenter cette sécrétion ou favoriser la sensibilité des tissus à l'insuline.

Les antidiabétiques sont regroupés dans la classe ATC A10 de la classification anatomique, thérapeutique et chimique. [18]

III.2. Les antidiabétiques oraux :

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont introduits en thérapie après trois mois d'échec d'un régime diététique. Un des critères de choix des antidiabétiques oraux est la surcharge pondérale. On distingue les antidiabétiques qui ont une action sur :

- L'insulinorésistance : biguanides, thiazolidinediones, principalement indiqués chez les patients diabétiques obèses.
- L'insulinosecrétion : sulfamides, glinides, indiqués en première intention chez les patients présentant une obésité peu sévère.
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase les inhibiteurs de la digestion et l'absorption intestinale des carbohydrates indiqués chez les patients présentant des glycémies à la limite supérieure... [19]

Les antidiabétiques oraux (ADO) ne sont utilisés que dans le diabète de type 2 (non-insulino-dépendant), où ils peuvent être parfois (pas toujours) prescrits en association avec l'insuline. [18]

Chapitre III : Les antidiabétiques oraux

III.3. Classification :

Il existe quatre classes de médicaments qui ont prouvé une efficacité pour traiter le diabète de type 2.

- les sulfonylurées ;
- les biguanides ;
- les glitazones (thiazolidinediones) ;
- les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.
- les inhibiteurs de SGLT2
- les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Les autres hypoglycémisants oraux n'ont pas démontré d'efficacité sur la prévention des complications cliniques du diabète. Cependant, les normes de HAS (Haute Autorité de Santé) changent chaque année, car de nombreuses études sont en cours. (Figure 4) [18]

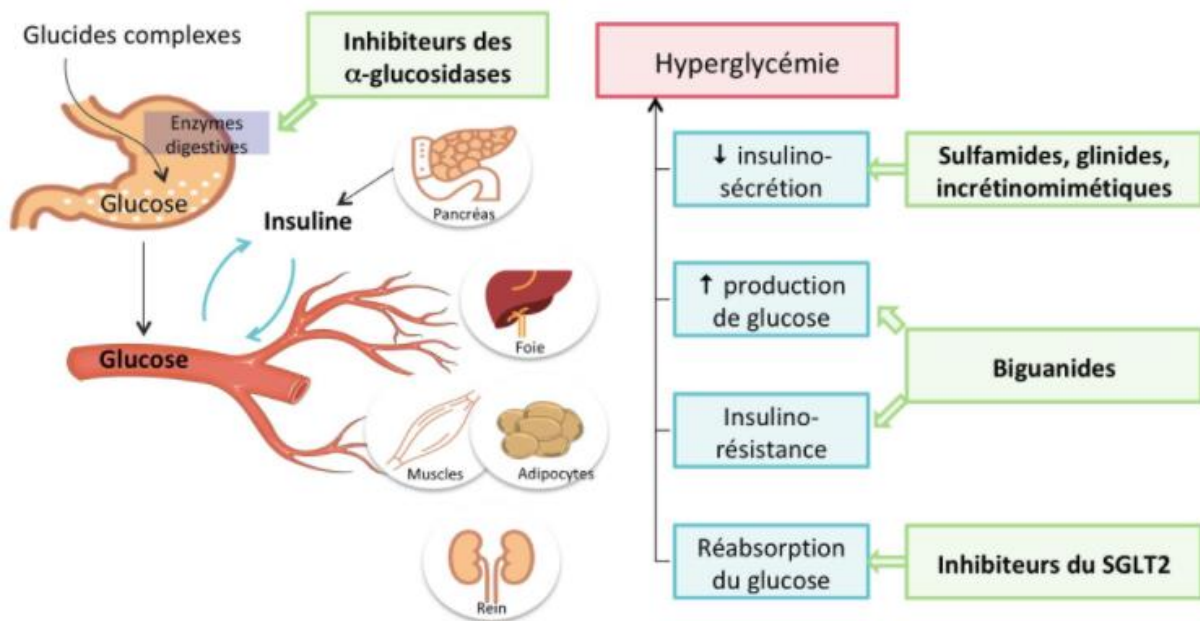


Figure 9 : Les antidiabétiques oraux et leur action [38]

III.3.1. Les sulfamides :

a. Définition :

Chapitre III : Les antidiabétiques oraux

Les sulfamides appartiennent chimiquement à la famille des sulfonylurées, ils sont associés à une hypoglycémie, le risque étant plus élevé chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale.

Ils stimulent la sécrétion d'insuline sans influencer sa synthèse. La première génération de sulfonylurées comprenait le tolbutamide, l'acétohexamide, le tolazamide et le chlorpropamide. Une deuxième génération de sulfonylurées plus efficaces a été mise au point et comprend du glibenclamide, du glipizide, du gliclazide et du glimépiride. [20]

Mécanisme d'action :

Les sulfamides se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques, appelé SUR "sulfonylurea receptor". La liaison des sulfamides à leurs récepteurs spécifiques entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dépendant de la cellule bêta-pancréatique source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose. [21]

III.3.2. Les biguanides :

➤ Définition :

Les biguanides représentent une des principales classes des antidiabétiques oraux. La seule molécule de cette classe médicamenteuse actuellement disponible est la Metformine. Son utilisation est privilégiée dans les situations d'insulinorésistance, notamment chez les sujets obèses ou en surpoids.

➤ Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action des biguanides est tout à fait complémentaire de celui des sulfamides hypoglycémiant qui pour leur part améliorent la sécrétion d'insuline. D'autre part, les biguanides peuvent être prescrits en association avec un traitement par insuline, l'objectif étant alors d'améliorer la sensibilité à l'insuline injectée chez les patients insulinorésistants et de diminuer ainsi les doses d'insuline nécessaires. [22] (Figure : 5)

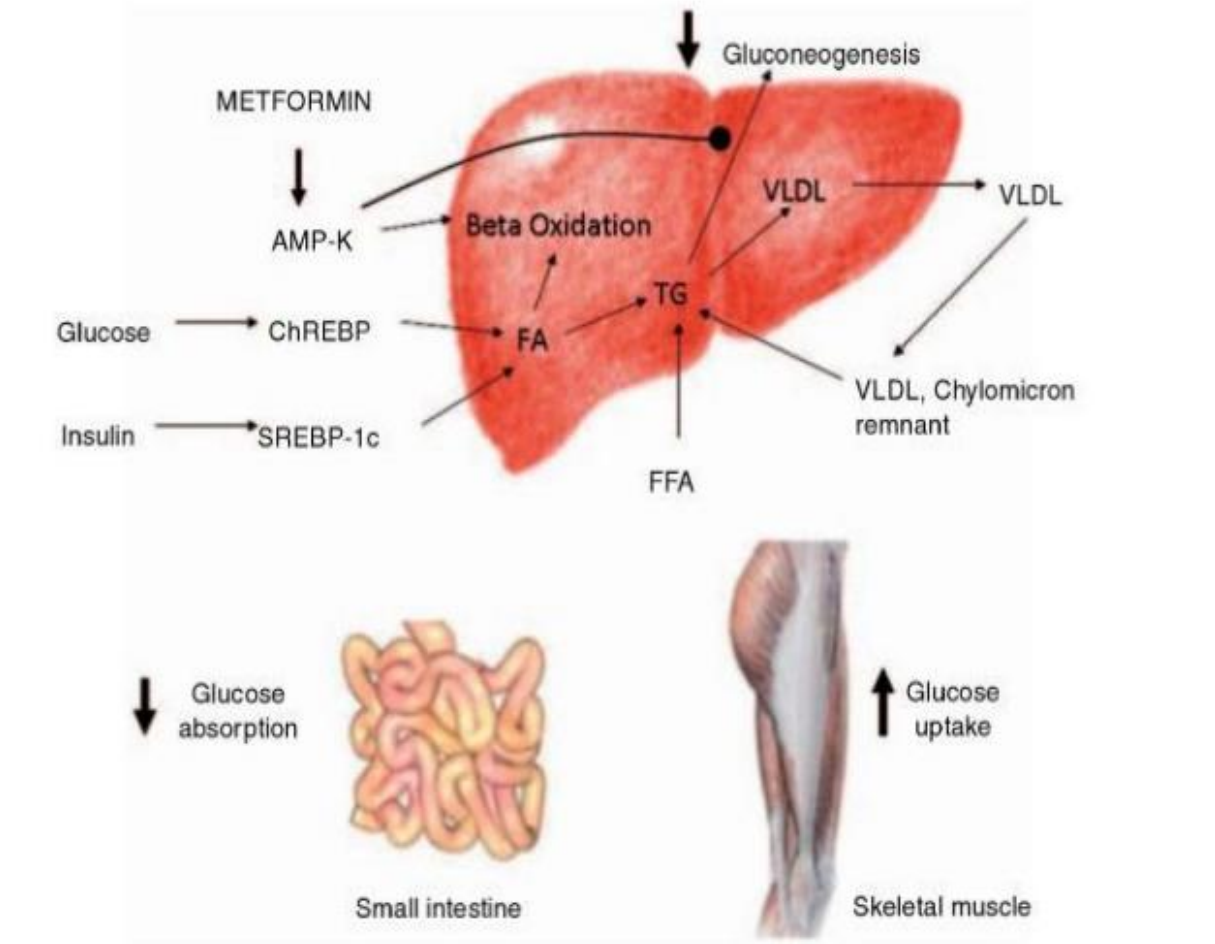


Figure 10: Mécanisme d'action de la metformine [35]

Le mode d'action précis de la metformine reste assez mal connu mais on sait que son action est double en réduisant d'une part l'insulinorésistance et d'autre part en diminuant la production hépatique de glucose. [23]

En présence d'insuline, la metformine diminue la néoglucogénèse et la glycogénolyse au niveau hépatique. Ainsi, l'insuline a une meilleure efficacité et permet, avec des taux circulants plus bas, de diminuer la glycémie. [24]

III.3. 4. Glinides ou métaglinides :

a. Définition :

Les glinides sont des antidiabétiques oraux apparentés aux sulfamides hypoglycémiants. Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques avec le même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiants. [25]

Chapitre III : Les antidiabétiques oraux

Deux analogues sont actuellement disponibles pour une utilisation clinique à savoir le Répaglinide et le Nateglinide. Bien que les structures et les mécanismes chimiques diffèrent entre ces agents, l'effet sur la libération d'insuline en phase précoce est similaire, avec une augmentation rapide des concentrations d'insuline après administration et une demi-vie courte. Les premiers essais démontrent leur effet dans la réduction du glucose postprandial et la réduction des épisodes hypoglycémiques. [26]

b. Mécanismes d'action :

Les glinides ont un mode d'action similaire à celui des sulfonylurées, mais ont une demi-vie métabolique beaucoup plus courte. Ils stimulent une libération rapide mais de courte durée d'insuline par les cellules β du pancréas qui dure une ou deux heures.

Lorsqu'ils sont pris aux repas, ces agents atténuent les excursions de la glycémie plasmatique postprandiale et diminuent le risque d'hypoglycémie pendant la fin de la phase postprandiale parce que moins d'insuline est sécrétée plusieurs heures après le repas. [25] [26] (Figure : 6)

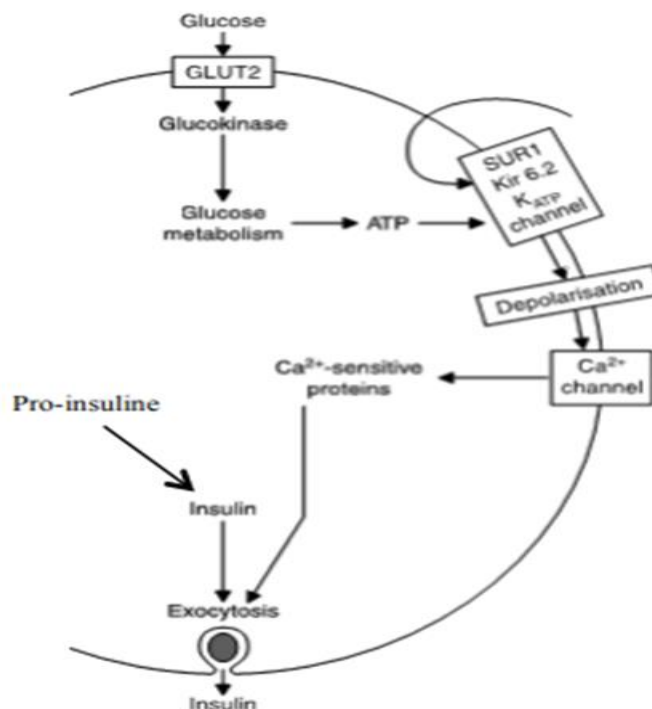


Figure 11 : Mode d'action des insulinosécrétagogues [36]

Chapitre III : Les antidiabétiques oraux

III.3.5. Thiazolidinédiones ou glitazones :

a. Définition :

Les thiazolidinediones ou glitazones sont des médicaments hypoglycémiants oraux relativement récents qui ont été retirés du marché en 2011.

La première de ces molécules, la troglitazone, fut commercialisée aux États-Unis en 1997 avant d'être interdite plus tard en raison de son hépatotoxicité. [27]

L'agent antidiabétique de la thiazolidinedione dépend de la présence d'insuline pour son mécanisme d'action. Il diminue la résistance à l'insuline dans la périphérie et dans le foie, ce qui entraîne une élimination accrue du glucose à base d'insuline et une diminution de la production de glucose hépatique [28]

b. Mécanisme d'action :

Un effet intéressant de ces médicaments antihyperglycémiques est sur le récepteur activé par le peroxisome-proliférateur γ (PPAR γ). Ces médicaments agissent comme des agonistes lors de la liaison à PPAR γ qui se lie préférentiellement à l'ADN activant la transcription d'une grande variété de régulateurs métaboliques. Les régulateurs augmentent l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans la régulation du glucose et du métabolisme lipidique. Des études ont montré qu'il existe une bonne corrélation entre l'affinité PPAR γ et les effets antihyperglycémiques [28] (Figure 7)

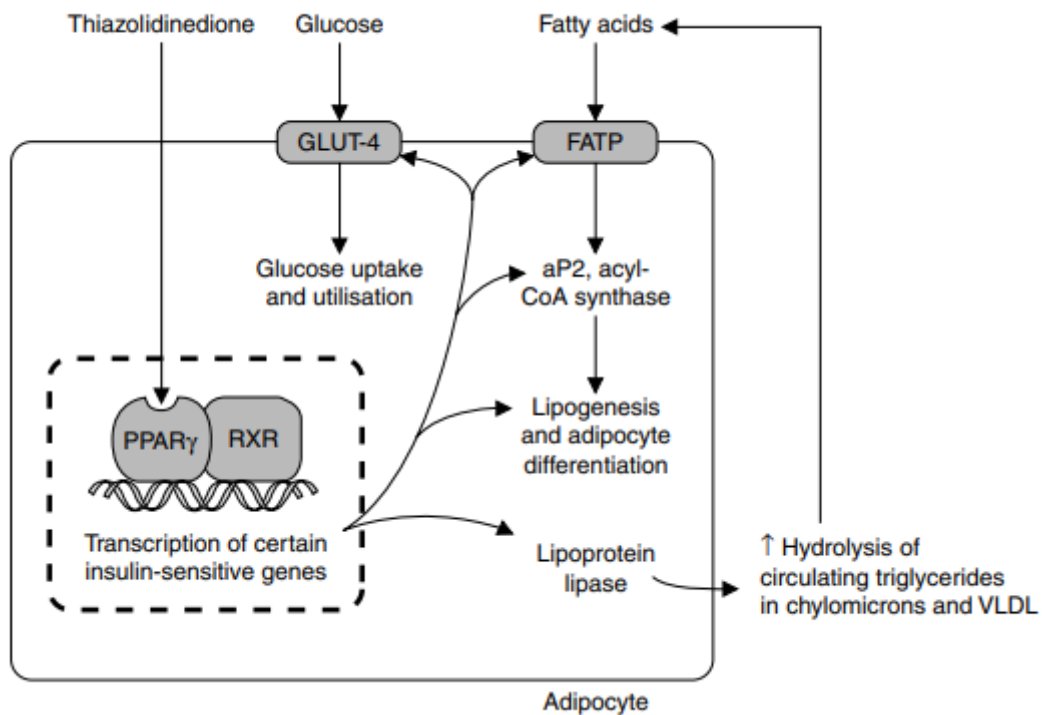


Figure 12: Mécanisme d'action des thiazolidinediones [36]

III.3.6. Les incrétines et les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) :

Les incrétines sont des hormones gastrointestinales qui stimulent la sécrétion de l'insuline par les cellules pancréatiques et inhibent la sécrétion de glucagon. Les deux plus importantes sont les Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les Glucose-dependant Insulinotropic Polypeptide (GIP). Les incrétines sont dégradées rapidement en forme inactive par l'enzyme DPP-4.

La nouvelle classe de médicaments anti-diabétiques comporte des analogues synthétiques de GLP-1 résistants à l'effet de la DPP-4 comme l'exénatide et liraglutide ainsi que des inhibiteurs de l'enzyme DPP-4 comme sitagliptin et vildagliptin. L'inhibition de la DPP-4 entraîne donc l'augmentation de GLP-1 et la sécrétion d'insuline, tout comme le font les analogues ou mimétiques du GLP-1 tel l'exénatide [30] (**Figure 8**)

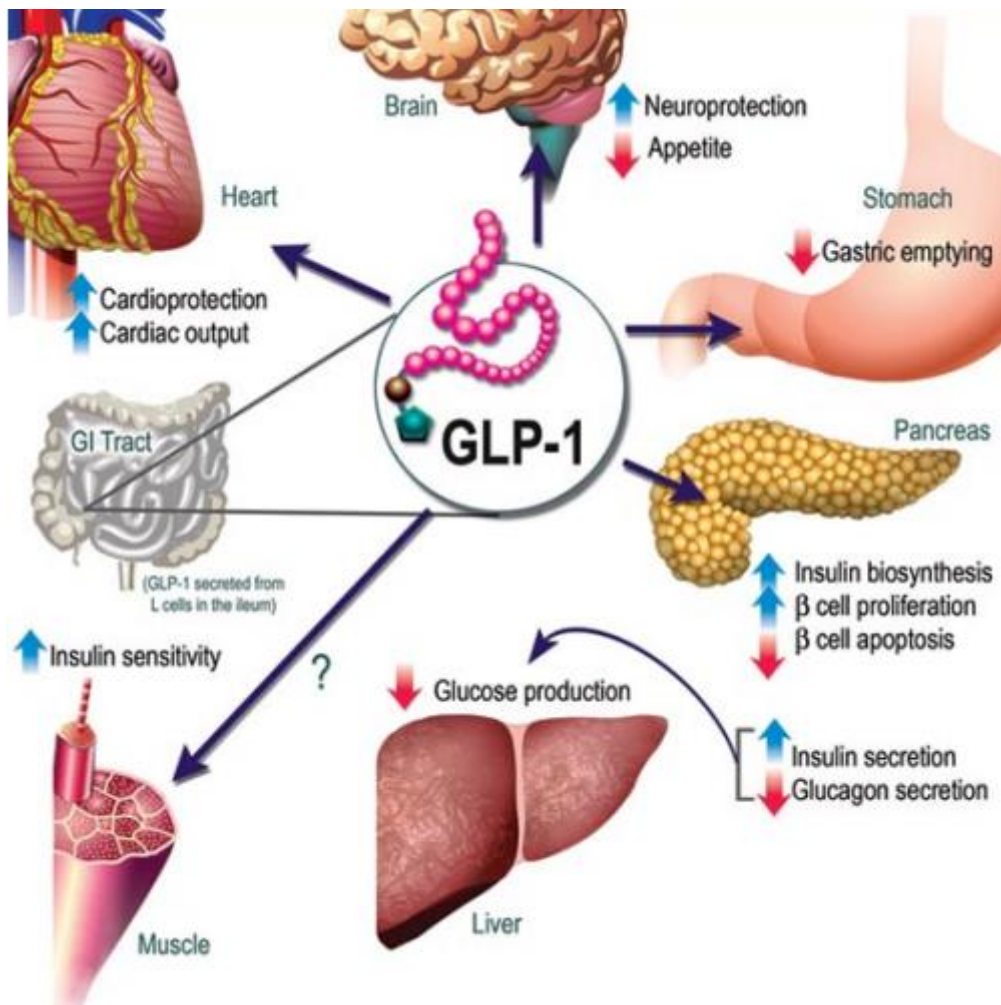


Figure 13 : GLP-1 et ses effets sur le métabolisme [37]

III.3.7. Inhibiteurs des α glucosidases intestinales :

a. Définition :

Les inhibiteurs des α -glucosidases agissent, comme leur nom l'indique, en inhibant de manière compétitive les α -glucosidases intestinales. Elle vient en complément des autres antidiabétiques oraux pour le traitement du diabète de type 2, mal contrôlé, ou lors de la contre-indication aux autres traitements [31]. L'acarbose (Glucor®) a été le premier inhibiteur des α -glucosidases disponible, le miglitol (Diastabol®) a été récemment mis sur le marché ; et enfin le voglibose, lui, n'est disponible qu'au Japon [31]

Chapitre III : Les antidiabétiques oraux

Le choix le plus évident pour ces alternatives serait des plantes avec des utilisations ethnomédicales dans le traitement du diabète.

b. Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont compétitifs des enzymes présentes dans les entérocytes de la bordure en brosse, enzymes nécessaires pour hydrolyser les oligo- et les polysaccharides en monosaccharides afin de permettre leur absorption. L'inhibition de ces enzymes ralentit l'absorption des glucides, réduisant ainsi l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie post-prandiale. [32]

III.3.8. Les inhibiteurs de SGLT2 :

Une nouvelle classe de médicaments anti-diabétiques a récemment été découverte pour être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres HGO dans le but de bien contrôler la glycémie. Elle comprend les inhibiteurs des transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ces agents inhibent la réabsorption du glucose dans les tubules rénaux et cela aboutit à une élimination accrue de cette molécule par les reins et par la suite à une diminution de la glycémie. Il a été démontré que les inhibiteurs des SGLT2 améliorent le contrôle de la glycémie comparablement à d'autres HGO simultanément avec une diminution du poids, de la pression artérielle et du taux de cholestérol.

Un médicament de cette classe, canagliflozin, a été récemment approuvé par la FDA (US Food and Drug Administration) alors que 2 autres, dapagliflozin et empagliflozin, sont actuellement en phase clinique [33].

Chapitre IV :

Matériel et Méthode

IV.1. Introduction :

Notre étude a été réalisée au complexe Saidal à Cherchell .Cette unité spécialisée dans les formes sèches, sachets et comprimés, avec une capacité de production de 20 MUV/an.

Pour notre stage, on a effectué un suivi du procédé de fabrication et de contrôle qualité de Lavida® 1mg, depuis la matière première jusqu'au produit fini.

La matière 1ère utilisée est importée, mise dans un magasin de stockage dans une zone d'attente. Lorsque le contrôle s'effectue, le personnel formé transporte, celle-ci à la zone des produits conformes étiquetés en vert.

- Le matériel utilisé et les méthodes utilisées sont décrits dans le dossier pharmaceutique en conformité avec les monographies en vigueur et les bonnes pratiques de fabrication BPF.
- Toute opération est effectuée sous la responsabilité des opérateurs de production, pilotée et contrôlée par le chef d'équipe de production et le directeur de production selon un programme validé par la direction de l'usine.(figure 14)



Figure 14 : Usine de Saidal Cherchell

IV.2. Présentation du site «le groupe Saidal :

SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'Etat et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la Bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques. Organisé en Groupe industriel, SAIDAL a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain. Le Groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics. La qualité d'entreprise publique confère à SAIDAL une double vocation :

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

SAIDAL a défini les lignes d'actions devant lui permettre d'assurer sa croissance et de conforter sa position de leader dans la production de médicaments génériques. Au premier rang de ces lignes d'action, figure un plan global et intégré de développement qui accompagne l'expansion du Groupe avec un programme d'actions centré sur la valorisation des ressources humaines, l'amélioration de l'organisation et du système d'information, la promotion de la culture d'entreprise et la mise en œuvre d'une politique efficace de communication :

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

IV.3. HISTORIQUE DE SAIDAL

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

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

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

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

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

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

En janvier 2014, Saidal a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : Pharmal, Antibiotical et Biotic.

IV.4. Matières et équipements :

IV.4.1. Matières:

- **Présentation de produit Lavida ® 1mg :**

Ce médicament est utilisé dans le traitement du diabète de type 2, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids ne sont pas suffisants pour contrôler à eux seuls les taux de sucre dans le sang (**Tableau 10**)

Tableau 10 : Fiche technique de Lavida 1mg .

Nom du produit	Lavida ® 1mg
Base légale	Générique
Classe pharmacothérapeutique	Antidiabétique orale
Forme pharmaceutique	Comprimé sécable
Principe actif (PA)	Glymépiride
Dosage	1 mg

- **Présentation de principe actif Glymépiride**

Le principe actif « Glymépiride »

Nom commercial du produit princeps : Amarel ®

Formule brute: C₂₄H₃₄N₄O₅S

Masse molaire : 490.617 g/mol g'mol-I.

- **Composition du produit :**

Les Différents composants de Lavida ® 1 mg sont représentés dans le tableau 11

Tableau 11: Composition et Rôle des excipients Lavida®

Désignation	Rôle
Glymépide	Principe actif
Lactose monohydraté	Diluant
Poly vinyl pyrrolidone	Liant
Lauryl sulfate de sodium	Conservateur
carboxyméthyl amidon sodique type A	Désagrégeant
Avicel (cellulose microcristalline)	liant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Oxyde de fer de couleur jaune	Colorant
Eau purifiée	solvant

IV.4.2. Equipements utilisés dans la fabrication de Lavida ® 1mg

Les équipements de fabrication ayant servi à notre étude sont représentés dans le Tableau ci-dessous (**tableau 12**)

Tableau 12 : équipement de fabrication et de contrôle

Opération	Equipement
Pesée	Hotte tecninox. Balance RADWAG 300kg. Balance RADWAG 30kg. Balance METTLER 6200g
Granulation	Mélangeur granulateur p 800 DIOSNA. Lit d'air fluidisé CAP600. Calibreur see Frewitt F. Cuve de solution de mouillage 120 L.
Compression	Comprimeuse Rotative FITT (muni de poinçon rond, plat avec barrette de sécabilité de 8 mm).
Conditionnement primaire	Blistéreuse MB 451EVO MARCHESINI.
Conditionnement secondaire	Encartonneuse Blistéreuse. Etuyeuse Blister. Etiqueteuse Blistereuse. Trieuse pondérale Mettler TOLEDO. Plieuse des notices.
Contrôle (IPC)	Appareil à délitement (désagrégation). Balance analytique. Duromètre. Friabilimètre.

IV.5. Conditions environnementales

La température, la pression différentielle ainsi que l'humidité relative sont des paramètres qui devront être prélevés dans tout local où s'effectuera une opération de production.

IV. 5.Méthode :

5.1. Méthode de fabrication de la Glimépiride comprimé :

A. Principe :

Le procédé de fabrication du produit Glimépiride , comprimés à 1mg consiste en une granulation par voie humide suivie d'une étape de compression étant donné que le produit à granuler n'est pas sensible à l'humidité et à la chaleur et se comprime bien. La granulation par voie humide consiste en l'obtention du grain par humidification avec un liquide de mouillage puis un séchage pour éliminer l'excès d'humidité, un calibrage et enfin une lubrification.

La production passe par 5 étapes : pesée des matières premières, granulation par voie humide, lubrification et mélange, compression puis conditionnement. Chaque étape est suivie d'un contrôle précis in process.

Les étapes de fabrication du Glimépiride sont représentées dans la figure (n°) schéma ci-après :

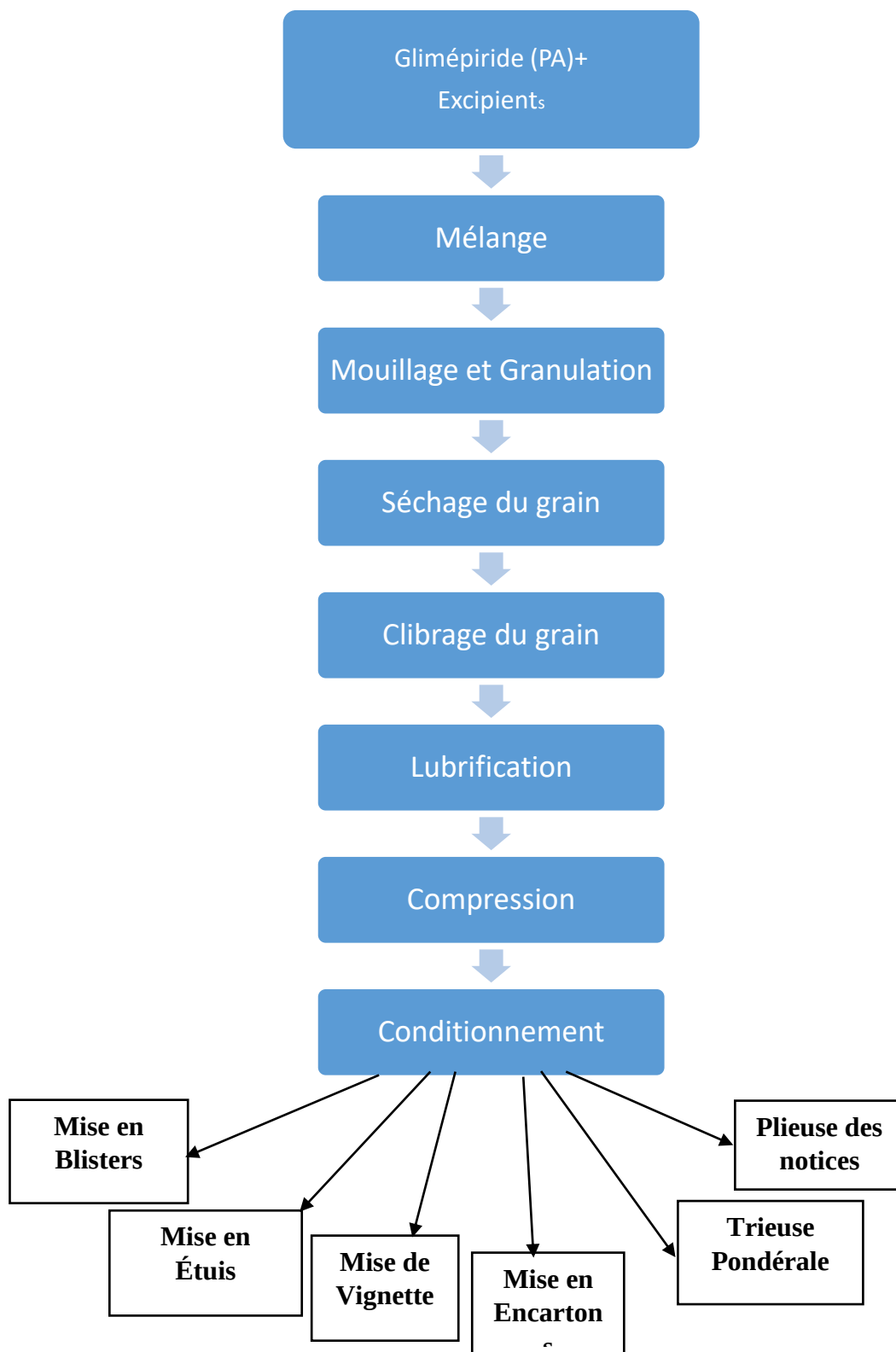


Figure 15 : Schéma des étapes de fabrication de la GLIMEPIRIDE®

B. Etapes de fabrication :

a. Pesée des matières premières :

Les matières premières (principe actif Glimépiride et excipients) sont pesées à l'aide de balances METTLER 6200g et RADWAG 30kg et 300kg sous hotte TCNINOX MOD.KX3 en respectant la procédure afin d'éviter toute contamination.

Les MP sont ensuite mises dans des sacs identifiés par des étiquettes, mis dans des fûts propres et acheminé vers la salle de stockage des MP après pesée.

b. Granulation par voie humide :

➤ Préparation de la solution de mouillage :

De l'eau purifiée froide est introduite dans la cuve en inox de mouillage puis les matières premières suivantes sont dissoutes progressivement :

- Lauryl sulfate de sodium.
- Povidone K30
- Oxyde de fer jaune.

Les MP sont laissées sous agitation jusqu'à dissolution totale à 200tr/min.

➤ Mélange des poudres les matières premières de la phase interne suivantes sont introduites dans le mélangeur :

- Lactose monohydraté.
- La moitié du carboxyméthyl amidon sodique de type A.
- Glimépiride.

Procéder au mélange environ 5min 50 trs/min à une vitesse contrôlée.

➤ Mouillage et granulation :

Sous agitation du mélangeur, on procède au mouillage à l'aide de la pompe péristaltique. Après mouillage la vitesse du granulateur est fixée.

▪ Paramètres vérifiés :

- Vitesse du mélangeur 50tr/min
- Temps du mélange (4min)
- Vitesse de granulation
- Temps de granulation

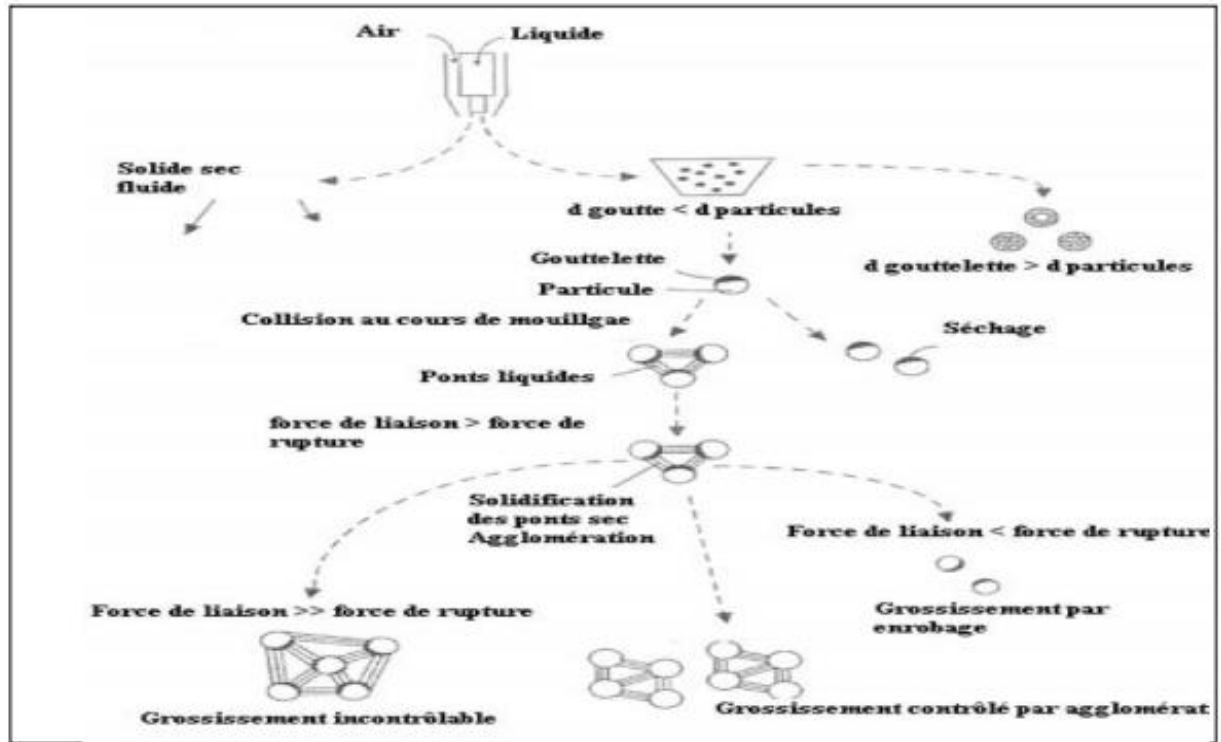


Figure 16: Les mécanismes de granulation à lit d'air fluidisé Séchage :

Le LAF est préchauffé à 40°C puis le grain humide est transféré vers le LAF en passant par le Calibreur humide.

Le grain est séché jusqu'à obtention d'un taux d'humidité de 1,5% à 2,5%.

c. Calibrage :

Le grain sec est transféré du LAF vers le BIN à travers le calibreur sec FREWITT muni d'une grille d'ouverture de maille de 1,25mm et le convoyeur pneumatique

d. Pesage du grain avant lubrification :

Le grain est pesé avant lubrification, à l'aide de la balance RADWAG 1500kg. On procède à l'étiquetage du BIN vérifié.

e. Lubrification et mélange :

La lubrification se passe dans un mélangeur de BIN ou l'on ajoute au grain sec les lubrifiants suivants :

- Cellulose microcristalline
- La moitié restante de carboxyméthyl amidon sodique type A
- Stéarate de magnésium

Puis on procède au mélange pendant 5min

A la fin de la lubrification ; un contrôle du titre de mélange est fait après une demande d'échantillonnage.

f. Compression :

Le volume du comprimé est adapté à la dose médicamenteuse choisie et la compression est effectuée à l'aide d'une presse à comprimer FETTE 2200i, elle est limitée latéralement par les parois d'un bâti appelé matrice et aux deux extrémités par deux surfaces, mobiles appelées poinçons (inférieur et supérieur) qui sont ronds plats de 8mm de diamètre muni d'une barrette de sécabilité dont le mouvement relatif réalise l'effet de compression.

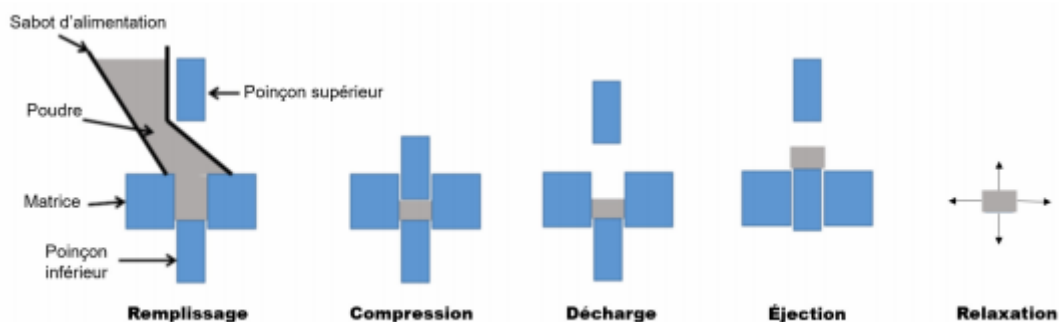


Figure 17 : Présentation du procédé de compression en matrice.

Il s'agit de quatre phases :

- Remplissage de la matrice
- Compression ou charge
- Décharge ou retrait du poinçon
- Ejection

Le procédé de mise en forme par compression simple en matrice inclus un test détecteur de métaux est effectué par introduction du disque de détection dans la compresseuse au début milieu et fin.

Réglage : s'effectue par le contrôle des paramètres suivants :

poids moyen, dureté, friabilité ...etc

Un autre échantillonnage est demandé ; pour le contrôle de paramètres suivants dureté, Friabilité et poids moyen par prélèvement au début milieu et fin.

g. Conditionnement :

➤ **Articles de conditionnement :**

- Film PVC/PVDC transparent de laize 213mm
- Complexe Aluminium de 211mm imprimé Lavidia 3mg
- Etais Lavidia 1mg
- Prospectus (notice) de Lavidia
- Etiquette groupage (identifier la caisse ; n° de lot nombre de boites par caisse...)
- Caisse carton 278*245*237

➤ **Conditionnement primaire :**

Les unités galéniques sont amenées sur la ligne de conditionnement après le formage du PVC et avant le soudage avec l'aluminium. L'arrivée des comprimés est effectuée mécaniquement par des tapis roulants, des systèmes de remplissage et de distribution permettent aux comprimés de remplir les alvéoles de PVC thermoformé.

▪ **Précaution de conditionnement :**

Au cours du conditionnement, éviter un contact prolongé du produit avec l'air et/ou la lumière.

▪ Tests à réaliser :

On produit quelques blisters vides et on vérifie sur 20 blisters successifs :

1. l'aspect du PVC transparent (alvéoles) et du scellage
2. la qualité du compostage des blisters et sa conformité avec ce qui est indiqué sur l'OTC (le n° de lot et date d'expiration)
3. la qualité de la découpe (découpe centrée)
4. effectuer un test d'étanchéité sur 10 blisters prélevés à la sortie de la blistéreuse au démarrage, au milieu et à la fin du conditionnement
5. identité et nombre de comprimés
6. aspect des comprimés

➤ Conditionnement secondaire :

La cadence et la vitesse de l'étuyeuse Marchesini sont réglées.

▪ Contrôle du produit fini :

1. Identité (désignation, form, dosage) et aspect des étuis
2. Compostage (n° de lot, date de fabrication, date de péremption)
3. Identité et nombre de blisters par boîte (3 blisters de 10 comprimés chacune)
4. Identité et nombre de notice (une notice par boîte)
5. Présence de vignette

▪ Contrôle des caisses :

1. Nombre d'U.V par caisse (96 étuis)
2. Etiquette de groupage (identifier la caisse ; n° de lot, nombre de boîtes par caisse...)

Rendement de la production : il est calculé selon l'équation suivante

$$R\% = \frac{\text{Taille réelle de lot}}{\text{Taille théorique de lot}} \times 100\%$$

▪ Mise en carton :

Le blister est amené par le tapis de transfert dans un magasin blisters. Ce magasin va distribuer un nombre de blisters déterminé dans un emplacement appelé godet. En effet, le produit fini est constitué de deux blisters, le magasin va lâcher les blisters dans un

emplacement spécifique. Ces blisters empilés avancent ensuite sur un tapis. Une cellule de détection va transmettre un signal au magasin notice quand les blisters arrivent. Une notice, pliée en ligne par une plieuse à notice intégrée à l'encartonneuse, est positionnée face aux blisters.

Les cartons sont livrés à plat. La machine met en forme le carton à l'aide de bras à ventouses pendant que les étuis s'empilent en plusieurs couches. Le fond du carton est plié puis les étuis sont ensuite insérés dans le carton qui continue sa course, prêt à être fermé. Il est ensuite fermé par des bandes collantes. Puis le palettisage représenté par un bras mécanique qui prend les cartons dans leur ordre de sortie et les place sur la palette dans la configuration demandée

IV.5.2. Méthode de contrôle :

A. L'échantillonnage

L'échantillonnage est une étape fondamentale souvent délicate défini par la pharmacopée européenne comme étant une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction représentative d'une substance afin d'effectuer les contrôles nécessaires.

Les échantillons sont prélevés par des personnes qualifiées suivant le protocole interne de Sidal, puis ces prélèvements sont transmis dans des bonnes conditions au laboratoire d'analyse.

L'échantillonnage se fait sur le produit pharmaceutique au cours des différentes étapes de la fabrication: sur les matières premières, sur le produit intermédiaire et sur le produit fini.

a. Contrôle des matières premières :

• Contrôle des PA et des excipients :

Le contrôle des matières premières que ce soit PA ou excipients est rédigé dans le dossier pharmaceutique selon les méthodes décrites par la pharmacopée européenne 2017, 9^{ième} éd. Le but est d'obtenir des résultats qui répondent à ceux des propriétés physicochimiques de PA et des excipients. D'abord, un contrôle organoleptique par lequel on détermine l'aspect et la solubilité de la glimépiride ainsi pour les excipients puis l'identification par réaction chimique et degré de polymérisation en terminant avec des essais de solubilité, pH, conductivité, substances solubles dans l'éther, substances solubles dans l'eau, perte à la dessiccation, et cendres sulfuriques.

Les MP sont également sujettes de tests de contaminations microbiennes :

- ✓ Un dénombrement des germes aérobies viables totaux
- ✓ Un dénombrement des levures et moisissures totaux
- ✓ Recherche d'*Escherichia coli*, salmonelles, *staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Contrôle des articles de conditionnement :**

Le contrôle des articles de conditionnement comporte le contrôle de l'aspect et la qualité de PVC et d'aluminium et cela se fait par les tests d'identifications et les tests physico-chimiques.

b. Contrôle en cours de fabrication :

Analyse de produit intermédiaire :

- **Analyse des produit en vrac comprimé :**

Lors de ce contrôle on étudie l'aspect du vrac et taux de dissolution min max et moy ainsi que le dosage du principe actif par HPLC, et ceci au début, milieu et fin de la compression, à 60min de compression lors du lot de production et à l'arrêt de machine de plus de 15min. Durant la compression un prélèvement est effectué par le laboratoire IPC chaque :

- Début, milieu et fin
- 60min de compression
- Arrêt de machine plus de 15min

On contrôle les paramètres suivants :

- Poids unitaire détailler le hire (référence la pharmacopée)
- Uniformité de masse
- Désagréation délitement
- Durété
- Friabilité

c. Contrôle du produit finis :

Afin de réaliser les tests pharmacotechniques suivants :

➤ Aspect :

On effectue le poids moyen de 10 comprimés afin de vérifier le bon réglage de l'équipement en cours de la compression.

➤ Identification : par HPLC

➤ Uniformité de masse :

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

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

e = écart limite en pourcentage de la masse moyenne

Tableau 13: Pourcentages des limites autorisées par la pharmacopée Européenne

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (mg)	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80mg ou moins	10
	Plus de 80mg et moins de 250mg	7,5
	250mg ou plus	5

➤ Temps de délitement :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans l'eau distillée à une température de 37°C. Les comprimés sont soumis à un mouvement d'agitation régulier. Ce fait sur 6 comprimés. (min, moy, max)

Pour les formes à libération rapide, ce temps doit être inférieur à 15 minutes.

➤ **Détection d'impuretés :**

- ✓ Substances apparentées impureté B d Glimépiride (%)
- ✓ Toute autre impureté individuelle
- ✓ Total impureté à l'exclusion substance apparentée B de Flimépiride
- ✓ Total impureté y compris la substance apparrentée B de Glimépiride

➤ **Dosage :** par HPLC

➤ **Friabilité :**

Cet essai est destiné à déterminer, la friabilité des comprimés non enrobés, les comprimés à tester sont placés dans un friabilitémètre qui va leur faire subir des chuts et des frottements pendant 4min/100 tours. Le résultat est exprimé en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

La perte de masse doit être minime (inférieure à 1%), 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.

20 comprimés sont pesés préalablement.

$$Tf(\%) = \frac{P0 - Pf}{P0} \times 100 \leq 1\%$$

$Tf(\%)$: Taux de friabilité

$P0$: poids moyen de 20 comprimés avant agitation

Pf : poids moyen de 20 comprimés après agitation

➤ **La dureté :**

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un Duromètre.

On place le comprimé en position verticale jusqu'à la mâchoire d'épaisseur. La mâchoire entraînée se déplace vers l'avant, touche et force le comprimé à son point le plus haut pour mesurer l'épaisseur, puis s'inverse vers l'arrière pour que l'échantillon tombe en position

Chapitre IV : Matériel et méthodes

horizontale pour mesurer son diamètre (longueur) et immédiatement sa dureté (force de rupture du comprimé). Les trois résultats sont immédiatement affichés et imprimés sur une imprimante laser.

Tableau 14: Normes des résultats de test de la dureté de Lavida® 1mg glimépiride

	Epaisseur	Diamètre	Dureté
Normes	2,50 ±0,10mm	8,00±0,10mm	5,50±2,50kp

Ce test s'effectue sur le grain donc il faut le mettre dans produit intermédiaire sur le grain

➤ **Taux d'humidité résiduelle après séchage :**

Un échantillon du grain obtenu à l'aide de la vanne d'échantillonnage est prélevé puis son HR% est mesurée à l'aide de la thermo-balance. Norme 1,5 à 2,5%.

➤ **Tests microbiologiques :**

- ✓ Dénombrement de germes aérobies viables totaux
- ✓ Dénombrement des levures et moisissures totales
- ✓ Recherches d'Escherichia coli

➤ **Test de dissolution des comprimés :**

Ce test a pour but de déterminer le taux de PA dissout au bout de 45 mn, ce test est réalisé dans un dissolutest à 37°C.

Chapitre V :

Résultat et Discussion

V. Résultats et discussion :

V.1. Résultats de contrôle des matières premières :

Les résultats de contrôle comprennent ceux des PA, des excipients et des articles de conditionnement.

V.1.1. Résultats de contrôle du principe actif :

Le contrôle du PA a été effectué selon la méthode Pharmacopée européenne 2017, 9^{ième} édition et ont révélé des résultats conformes (**tableau 15**)

Tableau 15: les résultats de contrôle qualité de la Glimépiride MP

Glimépiride MP			
Paramètres	Normes	Résultats	Réf.
Aspect	Poudre blanche	Conforme	Ph. Eur 9 édition
Pesée	Poids indiqué	Conforme	Ph. Eur 9 édition
Solubilité	Solubilité dans l'eau 0.0384 mg/mL DMSO (Diméthylsulfoxyde) >10 mg/ml	Conforme	Ph. Eur 9 édition
Teneur en eau	Au maximum 0,5 pour cent	Conforme	Ph. Eur 9 édition
Impuretés	Impureté A B D Impureté A : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)(0,8 pour cent).	Conforme	Ph. Eur 9 édition

V.1.2. Résultats de contrôle des excipients :

Le contrôle des excipients a été effectué selon la méthode Pharmacopée européenne 2017, 9^{ième} édition et ont révélé des résultats conformes (**tableau 16**)

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle de la cellulose microcristalline l'un des excipients utilisés :

Chapitre V : Résultats et discussion

Tableau 16: les résultats de contrôle qualité de l'excipient cellulose microcristalline selon Ph Eur 9^{ème} Edition

Cellulose microcristalline			
Paramètres	Normes	Résultats	Réf.
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, légèrement hygroscopique.	Conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g/l.	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Identification : Réaction chimique	La substance se colore en bleu-violet	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Identification : Degré de polymérisation	Au maximum 350	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Solubilité	La substance se dissout complètement sans laisser de résidu	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
pH	5,0 à 7,5	6,22	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Conductivité	La conductivité de la solution à examiner n'excède pas la conductivité de l'eau de plus de 75µS.Cm ⁻¹	18,4µS.Cm ⁻¹	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Substances solubles dans l'éther	Au maximum 0,05% (5,0mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Substances solubles dans l'eau	Au maximum 0,25% (12,5mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Perte à la dessiccation	Au maximum 7,0%	3,62%	Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Cendres sulfuriques	Au maximum 0,1%	0,06%	Ph. Eur 9 ^{ème} édition

Chapitre V : Résultats et discussion

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle microbiologique de la cellulose microcristalline :

Tableau 17 : les résultats du contrôle microbiologique de l'excipient cellulose microcristalline

Cellulose microcristalline			
Contamination microbienne	Normes	Résultats	Réf.
Dénombrement des germes aérobies viables totaux	10 ³ UFC/g	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} Ed
Dénombrement des levures et moisissures totales	10 ² UFC/g	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} Ed
Recherche d'Escherichia coli	Absence	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} Ed
Recherche de salmonelles	Absence	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} Ed
Recherche de staphylococcus aureus	Absence	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} Ed
Recherche de Pseudomonas aeruginosa	Absence	conforme	Ph. Eur 9 ^{ème} Ed

V.1.3. Résultats de contrôle des articles de conditionnement :

Le contrôle des articles de conditionnement a été effectué selon la méthode Pharmacopée américaine United States Pharmacopeia (USP40) et la National Formulary (NF35) et ont révélé des résultats conformes (voir tableau ci-après)

L'article de conditionnement utilisé dans notre étude de la fabrication et de contrôle qualité de Lavidia® est le PVC/PVDC transparent et l'aluminium. Les résultats de contrôles sont représentés dans le tableau 18 :

Chapitre V : Résultats et discussion

Tableau 18: les résultats de contrôle qualité des articles de conditionnement

Paramètres	Aspect	Test d'identification	Test physicochimique	Référence
PVC/PVDC Transparent	Conforme	Conforme	Conforme	USP 40 NF 35
Aluminium	Conforme	Conforme	Conforme	USP 40 NF 35

Commentaires :

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que les matières premières utilisées concernant le Lavidia® que ce soit PA ou excipients ou articles de conditionnement sont conformes et répondent aux monographies décrites dans l'USP et Ph. Eur 9^{ème} édition.

V.2. Résultats du contrôle des produits intermédiaire :

Le contrôle des produits intermédiaire et en vrac a été effectué selon la méthode Pharmacopée américaine United States Pharmacopeia (USP40) et la National Formulary (NF35) et ont révélé des résultats conformes (voir tableaux)

V.2.1. Résultats de contrôle en cours de fabrication :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle de la Glimépiride produit intermédiaire (**tableau 19**) :

Tableau 19: les résultats de contrôle qualité de la Glimépiride produit intermédiaire

Glimépiride produit intermédiaire (mélange fini avant compression)			
Paramètres	Normes	Résultats	Référence
Aspect	Granulé blanc	conforme	USP 40 NF 35
Dosage (%) : par HPLC	90-110	99,13	USP 40 NF 35

Commentaires :

D'après les résultats obtenus, il s'avère que les produits intermédiaires sont conformes aux monographies décrites dans l'USP selon les BPF.

Chapitre V : Résultats et discussion

V.2.3. Résultats des tests du laboratoire IPC sur le comprimé Glimépiride :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle du laboratoire IPC de la Glimépiride (tableau 20)

Tableau 20: les résultats des tests du laboratoire IPC sur le comprimé de Glimépiride

Glimépiride Cp			
Paramètre	Normes	Résultats	Référence
Diamètre	8mm	8 mm	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition
Epaisseur	2,4 à 2,6mm	2,58 mm	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition
Dureté	3 à 6 kp	4,58 kp	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition
Friabilité	≤1%	0,10%	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition
Uniformité de masse	157,25 à 182,75 g	173,82 g	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition
Délitement	2 min 30s à 2min 50s	2 min 34 sec	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition
Poids moyen	170mg	170mg	USP 40 NF 35/ Pharmacopée européenne 2017,9ième édition

Commentaires :

D'après les résultats obtenus, il s'avère que les produits finis sont conformes aux monographies décrites dans l'USP et selon les BPF.

V.2.3.Résultats de contrôle des produits en vrac :

Le produit vrac est constitué de comprimés avant mise en blister. Le tableau suivant résume les résultats de contrôle de la Glimépiride en vrac en début de compression en milieu de compression en fin de compression (tableau 21) (tableau 22) (tableau 23) :

Tableau 21: les résultats de contrôle qualité de la glimépiride en vrac en début de compression

Glimépiride Comprimé vrac			
Paramètres	Normes	Résultats	Référence
Aspect	Comprimé rond plat, sécable de couleur blanche	conforme	USP 40 NF 35
Taux de dissolution	≥ 80 au bout de 15min		USP 40 NF 35
Min		95,65	
Max		108,07	
Moy		100,99	
Dosage du principe actif (%) : par HPLC	90-110	103,21	USP 40 NF 35

Tableau 22: les résultats de contrôle qualité de la glimépiride en vrac en milieu de compression

Glimépiride en vrac			
Paramètres	Normes	Résultats	Référence
Aspect	Comprimé rond plat, sécable de couleur blanche	conforme	USP 40 NF 35
Taux de dissolution	≥ 80 au bout de 15min		USP 40 NF 35
Min		95,19	
Max		102,66	
Moy		99,19	
Dosage du principe actif (%) : par HPLC	90-110	100,25	USP 40 NF 35

Chapitre V : Résultats et discussion

Tableau 23: les résultats de contrôle qualité de la glimépiride en vrac en fin de compression

Glimépiride en vrac			
Paramètres	Normes	Résultats	Référence
Aspect	Comprimé rond plat, sécable de couleur blanche	conforme	USP 40 NF 35
Taux de dissolution	≥80 au bout de 15min		USP 40 NF 35
Min		94,62	
Max		101,56	
Moy		97,25	
Dosage du principe actif (%) : par HPLC	90-110	101,11	USP 40 NF 35

V.3. Résultats de contrôle du produit fini :

Le contrôle du produit fini a été effectué selon la méthode USP40 (NF35) et Ph. Eur 9^{édition} et a révélé des résultats conformes (voir tableau)

V.3.1.les résultats de contrôle qualité de la glimépiride produit fini :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle de la Glimépiride produit fini (**tableau 24**)

Tableau 24: les résultats de contrôle qualité de la glimépiride produit fini

Glimépiride en vrac			
Paramètres	Normes	Résultats	Références
Aspect	Comprimé rond plat, sécable de couleur blanche	conforme	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Identification par HPLC	Le temps de rétention du pic maximum de la solution essai, correspond au pic de la solution standard	conforme	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Masse moyenne (mg)	170±7,5%	176,44	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Niveau 1 : 10 unités Niveau 2 : +20 unités (30 unités)	VA ≤15,0 VA≤15,0 Et 0,75 M ≤ chaque unité ≤1,25M		USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Dissolutest (%) Min Max Moy	≥ 80 au bout de 15min	94,19 108,07 99,14	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Substances apparentées impureté B de Glimépiride (%)	≤2,5	0,241	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9 ^{ème} édition
Toute autre impurée individuelle (%)	≤0,5	0,396	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Total impureté à l'exclusion de substance apparentée B de Glimépiride (%)	≤1,0	0,781	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Total impureté y compris substance apparentée B de Glimépiride (%)	≤3,5	0,736	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Dosage du PA (%) par HPLC	90-100	99,97	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e

V.3.2. Résultats du contrôle microbiologique de la Glimépiride produit fini :

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle microbiologiques de la Glimépiride produit fini (**tableau 25**)

Tableau 25: les résultats du contrôle microbiologique de la Glimépiride produit fini

Glimépiride produit fini			
Contamination microbienne	Normes	Résultats	Réf.
Dénombrement des germes aérobies viables totaux	$\leq 10^3$ UFC/g	00 UFC/g	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Dénombrement des levures et moisissures totales	$\leq 10^2$ UFC/g	00 UFC/g	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e
Recherche d'Escherichia coli	Absence	Absence	USP 40 NF 35/ Ph. Eur 9e

Commentaire :

Les contrôles réalisés sur le produit fini (conditionné) a révélé des résultats conformes aux monographies de référence USP 40 et Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition et ce du point de vue analytique et pharmacotechnique.

Liste des abréviations

EEN excipient à effet notoire

PA principe actif

Ph. Eur. Pharmacopée Européenne

AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens

ISO International Organization for Standardization

AMM autorisation de mise sur le marché

OMS organisation mondiale de santé

ANPP l'Agence nationale des produits pharmaceutiques

DOE Design Of Experiments,

CP comprimé

ATC Anatomical Therapeutic Chemical

A10 Médicaments du diabète classé par l'OMS

ADO antidiabétiques oraux

HAS Haute Autorité de Santé

SUR sulfonylurea receptor

PPAR peroxisome proliferator-activated receptors

GIP Glucose-dependant Insulintropic Polypeptide

GLP-1 Glucagon-like peptide-1

DPP-4 Dipeptidyl Peptidase-4

SGLT2 Sodium-glucose co-transporter-2

FDA US Food and Drug Administration

HGO Hypoglycémiants oraux

BPF Bonne pratiques de Fabrication

PCA Pharmacie Centrale Algérienne

SNIC Société Nationale des Industries Chimiques

MP Matière première

PVC polyvinyl chloride

PVDC chlorure de polyvinylidène

OTC Over The Counter

HPLC chromatographie en phase liquide haute performance

IPC In Process Control

DMSO Diméthylsulfoxyde

USP United States Pharmacopeia

NF35 National Formulary 35

Liste des tableaux

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la forme comprimé	6
Tableau 2 : Avantages et inconvénients des gélules	7
Tableau 3 : Avantages et inconvénients des sachets	8
Tableau 4 : Avantages et inconvénients des formes liquides orales	8
Tableau 5 : Avantages et inconvénients des formes topiques	10
Tableau 6 : Avantages et inconvénients des formes parentérales	11
Tableau 7 : Avantages et inconvénients des suppositoires	12
Tableau 8 : Avantages et inconvénients des formes pulmonaires	13
Tableau 9 : Les essais réalisés sur les Cp au laboratoire	27
Tableau 10 : Fiche technique de Lavidia 1mg	40
Tableau 11 : Composition et Rôle des excipients Lavidia®	41
Tableau 12 : Equipement de fabrication et de contrôle	42
Tableau 13 : Pourcentages des limites autorisées par la pharmacopée Européenne	53
Tableau 14 : Normes des résultats de test de la dureté de Lavidia® 1mg glimépiride	54
Tableau 15 : Les résultats de contrôle qualité de la Glimépiride MP	56
Tableau 16 : Les résultats de contrôle qualité de l'excipient cellulose microcristalline selon Ph Eur 9ème Edition	57
Tableau 17 : Les résultats du contrôle microbiologique de l'excipient cellulose microcristalline	58
Tableau 18 : Les résultats de contrôle qualité des articles de conditionnement	59
Tableau 19 : Les résultats de contrôle qualité de la Glimépiride produit intermédiaire	59
Tableau 20 : Les résultats des tests du laboratoire IPC sur le comprimé de Glimépiride	60

Tableau 21 : Les résultats de contrôle qualité de la glimépiride en vrac en début de compression	61
Tableau 22 : Les résultats de contrôle qualité de la glimépiride en vrac en milieu de compression	61
Tableau 23 : Les résultats de contrôle qualité de la glimépiride en vrac en fin de compression	62
Tableau 24 : Les résultats de contrôle qualité de la glimépiride produit fini	63
Tableau 25 : Les résultats du contrôle microbiologique de la Glimépiride produit fini	64

Liste des figures

Figure 1 : Classification des différentes formes pharmaceutiques	5
Figure 2 : Voie aériennes supérieures	13
Figure 3 : comprimés pelliculés de Sildénafil	16
Figure 4: schéma de fabrication des comprimés	20
Figure 5 : schéma de la granulation humide	21
Figure 6 : schéma de la granulation sèche	22
Figure 7 : les phases de la compression sur machine alternative	23
Figure 8: machine à comprimer rotative	24
Figure 9 : Les antidiabétiques oraux et leur action	29
Figure 10: Mécanisme d'action de la metformine	31
Figure 11 : Mode d'action des insulinosécrétagogues	32
Figure 12: Mécanisme d'action des thiazolidinediones	33
Figure 13 : GLP-1 et ses effets sur le métabolisme	34
Figure 14 : Usine de Sidal Cherchell	37
Figure 15 : Schéma des étapes de fabrication de la GLIMEPIRIDE®	44
Figure 16: Les mécanismes de granulation à lit d'air fluidisé	46
Figure 17 : Présentation du procédé de compression en matrice	47

Références bibliographiques :

- [1] Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil and Denis Brossard -Pharmacie galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^e édition**
- [2] Dr Liguori Pharmacien hospitalier – CH M Despinoy IFSI 1^o Année, 10/2016**
- [3] OMS 2003**
- [4] BOUTEFLIKA, A. Journal Officiel de La Republique Algerienne, n° 44, Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, l'article 4.**
- [5] Mémoire Cécile Prouchandy les médicaments générique et biosimilaires 2018**
- [6] Vidal.fr Vidal de famille 2012**
- [7] E.Montagnac Formes Pharmaceutiques UE2.11.S1 2010-2011**
- [8] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**
- [9] Dictionnaire pharmaceutique : topique InformationHospitaliere.com**
- [10] Présentations de médicaments topiques génériques, www.canada.ca**
- [11] Jiben Roy-An Introduction to Pharmaceutical Sciences: Production, Chemistry, Techniques and Technology - 25 juil. 2011, p.142**
- [12] Wehrlé P. et al. Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique [Livre]. - Paris : Maloine, 2012.**
- [13] Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition, 2014**
- [14] EDQM (European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare, 2007**
- [15] (cf. partie I-E.4) Lyophilisation, p. 68)**
- [16] Bonnes Pratiques de Fabrication , 2011**
- [17] www.doctissimo.fr/**
- [18] Revue Prescrire, no 294, Avril 2008**

- [19] DOMENZI A. les nouveaux antidiabétiques oraux : Les incrétinomimétiques et lesinhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 .doctorat de l'université de Limogne 2011,p175
- [20] Scheen A.J., 2014. COMMENT JE TRAITE ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2.
- [21] Gribble, F.M., Reimann, F., 2003. Sulphonylurea action revisited : the post-cloning era. *Diabetologia* 875–891. doi:10.1007/s00125-003-1143-3
- [22] Inzucchi, S.E., M.D., D., G. Maggs, M.D., GERALYN R. Spollett, A.P.R.N., Stephanie L. Page, R.N., Frances S. Rife, R.N., Veronika Walton, B.A., and Gerald I. Shulman, M.D., P.D., 1998. Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med. iologic* 867–872.
- [23] Miller, R.A., Chu, Q., Xie, J., Foretz, M., Viollet, B., Birnbaum, M.J., 2013. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 494, 256–260. doi:10.1038/nature11808.Biguanides
- [24] Hundal, R.S., Krssak, M., Dufour, S., Laurent, D., Lebon, V., Chandramouli, V., Inzucchi, S.E., Schumann, W.C., Petersen, K.F., Landau, B.R., Shulman, G.I., 2000. Mechanism by Which Metformin Reduces Glucose Production in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 49, 2063–2069.
- [25] Takahashi, A., Nagashima, K., Hamasaki, A., Kuwamura, N., 2007. Sulfonylurea and glinide reduce insulin content, functional expression of KATP channels, and accelerate apoptotic b-cell death in the chronic phase. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77, 343–350. doi:10.1016/j.diabres.2006.12.021
- [26] Black, C., Donnelly, P., McIntyre, L., Royle, P., Jj, S., Thomas, S., 2009. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus (Review).
- [27] Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., Frullani, Y., 2014. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2, *Actualités pharmaceutiques*. Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.actpha.2014.10.005
- [28] Girard, J., 2001. Mécanisme d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab* 27, 271–278.
- [29] Halimi, S. (2008). "DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients?" *Diabetes Metab* 34 Suppl 2: S91-95.
- [30] Scheen, A.J., 2012. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab.* 38, 89–101.
- [31] Laar, F.A. Van De, 2008. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 4, 1189–1195.

- [32] Dhital, S., Lin, A.H., Hamaker, B.R., Gidley, M.J., Muniandy, A., 2013. Mammalian Mucosal alpha Glucosidases Coordinate with alpha Amylase in the Initial Starch Hydrolysis Stage to Have a Role in Starch Digestion beyond Glucogenesis. PLoS One 8, 1–13. doi:10.1371/journal.pone.0062546
- [33] Rosenwasser, R. F., S. Sultan, et al. (2013). "SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes." Diabetes Metab Syndr Obes 6: 453-467.
- [34] Tripathi, B., Srivastava, A., 2006. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med Sci Monit 12, 130–47.
- [35] Van Wagner, L. B. and M. E. Rinella (2011). "The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis." Therap Adv Gastroenterol 4(4): 249-263.
- [36] Krentz, A. J. and C. J. Bailey (2005). "Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus." Drugs 65(3): 385-411.
- [37] Pratley, R. E. (2008). "Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes." Medscape J Med 10(7): 171.
- [38] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiabetiques-les-points-essentiels>
- [39] Feinberg (2006)
- [40] Muzzio, et al., 1997
- [41] <http://www.cofpack.com/info/dry-granulation-the-definitive-guide-39877228.html>
- [42] https://www.researchgate.net/figure/Resume-dun-processus-typique-de-granulation-humide_fig1_319302139

Conclusion :

Les produits pharmaceutiques jouent un rôle important dans la préservation de la santé humaine, ils préviennent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie. Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou de plusieurs principes actifs qui après formulation doit répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité.

Par ailleurs et compte tenu du fait qu'environ la moitié des médicaments vendus sur le marché pharmaceutique sont des comprimés, on s'est intéressé à l'étude d'un procédé de fabrication pharmaceutique à base de Glimépiride ainsi que le contrôle de qualité des comprimés obtenus.

Au cours de ce stage, nous avons vu la complexité et l'importance des étapes de fabrication, et c'est durant l'étape de contrôle de qualité que nous avons le plus interagi avec le domaine professionnel vu son importance cruciale, car elle garantit la qualité du produit fabriqué. La production d'une spécialité pharmaceutique comporte trois phases essentielles et complémentaires: la fabrication, le contrôle et le conditionnement

Globalement, nous pouvons dire que le stage réalisé au sein de la société pharmaceutique SAIDAL, nous a permis d'approcher les domaines de production et de contrôle de qualité.

Le produit fini issu de la matière première contrôlée, présente des propriétés physicochimiques de bonne qualité: uniformité de masse (d'une masse moyenne de 176.44mg). Une excellente résistance à la friabilité (Taux de friabilité inférieur ou égal 1%) et une bonne désagrégation selon le temps de désagrégation qui inférieur ou égal 15min, et un taux de dissolution supérieur à 85% en 15mn, ce qui permet la libération des principes actifs afin qu'ils soient absorbés.

Les résultats des différents essais de contrôle réalisés sur les comprimés de Lavidia 1mg, sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne. On conclut que le produit "Lavidia" 1mg est de qualité requise telle que définit dans le dossier AMM et le dossier de lot.

Résumé:

L'objectif de cette étude consiste à suivre les étapes de production et de contrôle qualité des comprimés « Lavida 1mg », fabriqué par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL unité de Cherchell.

Le procédé de fabrication industriel repose sur une granulation par voie humide et Les contrôles de qualité consiste en des contrôles de matières premières, produits intermédiaires et produits finis les paramètres de qualité sont subdivisés en contrôles pharmacotechniques (dureté, friabilité, uniformité de masse, désagrégation), physico-chimiques et biopharmaceutique selon les directives de la Pharmacopée Européenne. Les résultats des essais ont montré que les comprimés «Lavida® 1mg » sont conformes aux exigences des monographies en vigueur.

Mots clés: médicament, comprimé, contrôle qualité, Lavida 1mg.

ملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو متابعة مراحل إنتاج اقراص لافيدا 1 ملغ ، المصنعة من قبل شركة صيدال، وحدة الأدوية شرشال و كذلك لتقييم الاختبارات المختلفة لمراقبة جودة الأقراص الغير مغلفة .

مراقبة جودة الأقراص تكون بالاعتماد على دستور الأدوية الاوروبي و يقتصر بشكل اساسي على الاختبارات التالية(الصلابة، قابلية التفكك، توحيد الكتلة، التفكك) و من خلال الاختبارات التي قمنا بها وثبتنا ان اقراص لافيدا 1 ملغ ذات جودة عالية .

الكلمات المفتاحية: دواء ، قرص ، مراقبة الجودة ، لافيدا 1 ملغ.

Abstract:

The objective of this study is to follow the production steps of the tablets "Lavida 1mg" manufactured by the pharmaceutical company SAIDAL Cherchell unit. And also to take results of the different tests for checking the quality of uncoated pills. The quality control of the tablets was based essentially on the tests pharmacotechnical (hardness, friability, mass uniformity, disintegration). Referring mainly to the European Pharmacopoeia, the tests showed that the tablets "Lavida" 1mg are of satisfactory quality.

Keywords: drug, tablet, quality control, Lavida 1mg.