

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Blida 01



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de L'obtention du Diplôme de Master dans le domaine de SNV

Filière Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Traitement des problèmes de décalottage et de
dissolution de produit Terbinafine**

Présenté par : BOUHADI kamilia

Date de soutenance : 26 juin 2022

Devant le jury

EL MAHDI I.	MCA	USDB1	Présidente
OURZEDDINE W.	MCB	USDB1	Examinatrice
MENACER A.	Docteur	USDB1	Promotrice
TALBI M.	Sous-Directeur de la production (Saidal)		Co-promoteur

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENT

En tout premier lieu, je remercie **ALLAH**, de m'avoir donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

J'adresse mes sincères remerciements à l'ensemble de membre de jury, le présidente **M^{me} EL MAHDI** et l'examinatrice **Dr. OUZERDINE.W**, pour l'honneur qu'ils me font de juger mon travail.

Je voudrais remercier ma directrice de mémoire, Madame **MENACER Amel**, un docteur en biologie dans l'université de Saad Dahleb Blida. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Mon attention se portera aussi plus particulièrement à **Mr. TALBI Mohamed**, le sous directeur de la production de groupe Saidal-Cherchell- et mon encadrant externe. Un homme qui m'a offert l'opportunité d'effectuer ce stage, et qui m'a aidé pour compléter ce travail.

J'aimerais exprimer ma gratitude à tous les spécialistes du groupe Saidal, qui ont pris le temps de discuter de mon sujet. Chacun de ces échanges m'a aidé à faire avancer mon recherche.

Je remercie Mr **BAHO Mhamed**, qui m'a aidé, et m'a permis de voir et mieux comprendre la méthode de fabrication des comprimés.

Je remercie aussi **HOUADJI Abd-el ghani**, pour sa grande patience et son aide de m'expliquer les analyses effectuées pour contrôler la qualité d'un médicament, et de répondre à mes innombrables questions.

Je remercie en particulier **RIAD Ibtissem**, pour sa patience, sa disponibilité, et pour le temps qu'elle a consacré pour m'orienter et de corriger mon mémoire. Elle a partagé ses connaissances et expériences dans ce sujet. Ses conseils de rédaction ont été très précieux.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

DEDICACES



Je dédie ce Modest travail, à mes très chers parant : Mohamed, et Faiza, le cœur et la joie de ma vie.

Mama et papa, Vous êtes toujours à mes cotés, pour m'encourager et me soutenir. Vous êtes ma source de force.

J'espère que vous êtes fière de ce que j'ai accompli. Ce travail exprime ma gratitude et affection. C'est le fruit de longues années de vos sacrifices.

A mes chères sœurs, Lamia, Rania, et Sihem, qui m'avais toujours encouragé durant ces années d'étude.

A ma chère tante Sara, mon oncle Mohamed, et ma chère cousine Yasmine, pour leur patience et leurs aident et encouragement quand j'étais chez eux durant mes années d'études.

A ma tante Malika, et mon oncle Fodil, qui m'ont soutenue et motivée pour continuer et atteindre mes objectifs.

A mes oncles, Mohamed, Mhamed, et Khaled, qui ont été toujours là pour me conseiller et m'encourager.

A ma tante Nabila, et ma jolie cousine Fella, qui m'ont beaucoup encouragé, vous avez Un cœur généreux

A ma chère tante Aicha, tu es toujours généreuse et gentille, je te souhaite une joyeuse vie.

A mes meilleurs amis, pour leurs motivations, pour tous leurs aides durant ce travail, et durant mes années d'études, pour vos idées créatives et vos conseils.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Classification des différentes formes pharmaceutiques	6
Figure 02 : Différents formes des comprimés pharmaceutiques	7
Figure 03 : Schéma de granulation	9
Figure 04 : LAMIDAZ [®] 250 mg	12
Figure 05 : Formule développée de chlorhydrate de terbinafine	14
Figure 06 : Phénomène de décalottage du comprimé	16
Figure 07 : Schéma de fabrication de médicament par granulation par voie humide	20
Figure 08 : Diagramme des causes et effets	30
Figure 09 : Résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule (avec talc, sans talc)	34
Figure 10 : Résultats du test de TH	36
Figure 11 : Résultats du test d'uniformité de masse	38
Figure 12 : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre	39
Figure 13 : Résultats du test de friabilité et délitement	39
Figure 14 : Résultats du test de dissolution	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation	4
Tableau II : Matière première entrant dans la composition initiale du LAMIDAZ® 250 mg	13
Tableau III : Dénomination, formule moléculaire et masse de chlorhydrate de terbinafine	14
Tableau IV : Propriétés physicochimiques de Chlorhydrate de Terbinafine	15
Tableau V : Causes de décalottage et de dissolution	17
Tableau VI : Tableau récapitulatif des normes physico-chimiques	29
Tableau VII : Résultats d'analyse d'eau purifiée	33
Tableau VIII : Résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule (avec talc, sans talc)	34
Tableau IX : Résultats du test de TH	35
Tableau X : Résultats du test d'uniformité de masse	37
Tableau XI : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre	38
Tableau XII : Résultats du test de friabilité et délitement	39
Tableau XIII : Résultats du test de dissolution	40

ANNEXE

Tableau XIV : Résultats des analyses pharmaco-techniques sur les comprimés	
Tableau XV : Résultats du test d'uniformité de masse (11h45)	
Tableau XVI : Résultats du test de dureté (11h45)	
Tableau XVII : Calculs de test de friabilimètre	

Liste des abréviations

Al : Aluminium

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CIP : Contrôle In Process

CQ : Contrôle de qualité

CTA : Centrale de traitement d'air

EPV : Eau purifiée en vrac

GMP: Good manufacturing practice

HPMC: Hydroxypropylméthylcellulose

LAF : Lit d'air fluidisé

MP : Matière première

PA : Principe actif

PC : Physico-chimique

PF : Produit fini

Ph.Eu. : Pharmacopée Européenne

PM : Poids moyen

PVC : Polyvinyl chloride ou Polychlorure de vinyle

TH: Taux d'humidité

UK: United Kingdom

GLOSSAIRE

Compression : C'est l'étape qui transfère les grains en comprimés en les compressés. Elle se déroule en quatre étapes :

1. Remplissage : sert à transférer les grains à la chambre de la machine
2. Pré-compression : le but de cette étape est d'éviter le piégeage d'air dans les comprimés.
3. Compression : les poinçons inférieures remontent les grains situés dans les chambres des matrices, pour que les poinçons supérieurs tombent sur le contenant de la matrice, et forment des comprimés.
4. Ejection : cette étape consiste à évacuer les comprimés formés de la presse (**Moulay, 2004**)

Conditionnement : C'est l'emballage de médicament. Cette étape a pour but de protéger le médicament, elle est constituée de deux étapes :

- Conditionnement secondaire
- Conditionnement primaire

C'est l'ensemble des étapes qui conduisent à un médicament prêt à l'emploi (**Benabdallah-Khodja, 2021-2022**)

Décaltage : C'est un défaut visuel sur les comprimés. C'est la rupture ou le détachement de la surface des comprimés, se produit généralement lors l'étape de l'éjection (compression) (**Sensum, 2021**)

SAS : Espace doté de deux portes, placé entre deux ou plusieurs pièces, en but de respecter le flux d'air entre ces pièces, et pour placé entre deux ou plusieurs pièces, pour éviter la contamination croisée des MP, et la contamination individuel. On a deux types des SAS :

- SAS des matériaux
- SAS personnel (**WHO Technical Report Series 986, 2014**)

Taux de fines : Sont des particules de poudre de taille très petite, inférieure à 2mm. C'est un caractère important des grains, il faut avoir un taux de fines contrôlé dans les grains, car le remplissage d'espace interparticulaire ce fait par ces petites particules (**Pourchayre, 2016**)

RESUME

LAMIDAZ[®] 250mg, est un médicament sous forme de comprimé fabriqué par Sidal site de production CHERCHELL. Il est indiqué dans le traitement de certaines infections provoquées par des champignons ou des levures parasites (mycoses). Au cours de sa fabrication, nous avons rencontré deux problèmes qui le rendait friable.

Nous avons traité dans cette étude les problèmes de dissolution et de décalottage des comprimés de LAMIDAZ[®] 250mg.

D'après les investigations et les essais que nous avons réalisé en but de résoudre ces problèmes, nos résultats ont montrés que le talc été la cause du temps de dissolution insuffisant, à cause de son caractère lipophile.

Aussi, concernant le décalottage, nous avons confirmé que la compression été bonne. Ainsi nous avons approuvé que l'augmentation de la dureté est une solution visuelle seulement, et elle crée d'autre problème (dissolution). Et par la fin, nous avons trouvé que le problème été à cause de faible densité, qui se résulte par un taux de fines élevé, ce qui cause un manque de cohésion entre les particules, et par la suite un séchage incomplet.

Mots clés : Comprimé, Décalottage, Dissolution, Terbinafine

الملخص

لاميدز250مغ، هو دواء ذو أساس التريينافين على شكل أقراص، يتم تصنيعه بموقع الإنتاج صيدال شرشال. يستخدم في علاج بعض أنواع العدوى التي تسببها الفطريات أو الخمائر الطفيلية (داء فطري). أثناء تصنيعها، واجهنا مشكلين جعلنا هذا الدواء هشاً.

عالجنا في هذه الدراسة مشكل انحلال ، و انفصال الطبقة السطحية، لأقراص لاميدز250مغ.

حسب التحقيقات و التجارب التي أجريناها بغية حل هذين المشكلين، أظهرت نتائجنا أن الطللك كان السبب في وقت الانحلال غير

الكافي، بسبب خاصيته المحبة للدهون.

أيضاً، فيما يخص مشكل انفصال الطبقة السطحية للأقراص، فقد أثبتنا أن مرحلة ضغط الأقراص كانت جيدة. كذلك، اتفقنا على أن

زيادة صلابة الأقراص هي حل شكلي فقط، بل إنما قد أحدثت مشكلاً آخر (الانحلال). و في الأخير، وجدنا بأن السبب كان قلة كثافة الأقراص،

الذي يسبب نسبة بودة ناعمة عالية، و الذي بدوره أحدث نقص في تماسك الجسيمات، الذي يؤدي إلى تخفيف غير مكتمل.

الكلمات المفتاحية : أقراص، انفصال الطبقة السطحية، انحلال، تريينافين.

ABSTRACT

LAMIDAZ® 250 mg is a drug in tablet form manufactured by Sidal production site CHERCHELL. It is indicated in the treatment of certain infections caused by fungi or parasitic yeasts (mycoses). During its manufacture, we encountered two problems which made it crumbly.

In this study, we have dealt with the dissolution and debonding problems of the tablet LAMIDAZ® 250mg.

According to the investigations and tests that we carried out in order to solve these problems, our results showed that talc was the cause of the insufficient dissolution time, because of its lipophilic character.

Also, concerning the decapping, we confirmed that the compression was good. So we agreed that the increase of the hardness is only a visual solution, and it creates other problems (dissolution). And finally, we found that the problem was due to low density, which results in a high rate of fines, which causes a lack of cohesion between the particles, and subsequently incomplete drying.

Key words: Compression, De-bottlenecking, Dissolution, Terbinafine

SOMMAIRE

REMERCIEMENT

DEDICACES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Liste des abréviations

GLOSSAIRE

RESUME

المخلص

ABSTRACT

INTRODUCTION 1

Chapitre I : Partie bibliographique

Partie 1 : Généralité sur les médicaments..... 3

Partie 2 : Forme pharmaceutique solide des médicaments : les comprimé 7

Partie 3 : Présentation de LAMIDAZ[®] 250mg et les problèmes rencontrés lors de sa fabrication..... 12

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Partie 1 : Fabrication de LAMIDAZ[®] 250mg 18

Partie 2 : contrôle physico-chimique de LAMIDAZ[®] 250mg..... 25

Partie 03 : Investigations proposées pour la résolution du problème de dissolution et de décalottage de LAMIDAZ[®] 250mg..... 30

Chapitre III : Résultats et discussion

A. Résultats d'analyses physico-chimiques d'eau purifiée 33

B. Résultats des essais 33

1. Dissolution..... 33

2. Décalottage 35

CONCLUSION GENERALE..... 42

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est considérée comme l'une des industries les plus importantes au monde, en raison de ses énormes profits d'une part, et son importance pour la santé humaine d'autre part. D'après **Gourc et Bougaret (2000)**, c'est une zone d'activité visant à rechercher, développer, et fabriquer les médicaments, elle comprend toutes les étapes qui transforment les matières premières jusqu'à l'aboutissement à un produit final **(Leem ,2018)**

Dès 2008, l'industrie pharmaceutique algérienne a connu une véritable ascension, qui a aboutit à l'implantation de plusieurs unités de production, parmi eux, on trouve le groupe Sidal, qui est considéré le leader dans la production des médicaments en Algérie.

La fabrication et la qualité des médicaments sont une opération très délicate. Pour préparer un médicament destiné à guérir une maladie, il faut que le procédé de la fabrication soit parfait. Mais avant de commencer la fabrication, il faut vérifier plusieurs points nécessaires, parmi eux, on cite les suivants :

- Le lieu de travail ainsi que le matériel doivent être bien nettoyées, désinfectés et conforme pour la fabrication
- La qualification des équipements (installation et performance)
- Validation de la formule de fabrication
- Réception des certificats d'analyses avec la matière première (MP)
- Vérification de la conformité de la MP par des analyses, et son stockage dans des bonnes conditions
- Identification de MP et équipements utilisés, au cours de chaque étape de fabrication **(Afssaps, 2007)**

Parfois, nous rencontrons des problèmes dans les médicaments fabriqués, soit des défauts visuels, soit au niveau chimique, qui les rendent non qualifiés.

Dans le site de production Sidal CHERCHELL, nous avons rencontré un problème de dissolution et de décalottage lors de la fabrication des comprimés de LAMIDAZ[®] 250mg, qui sont utilisés pour le traitement des infections fongiques.

Cette étude a pour but de trouver les solutions en identifiant les causes, pour cela il faut revoir la formule et le procédé de fabrication étape par étape.

Nous avons partagé ce mémoire en trois parties :

- La première partie : concerne une étude bibliographique sur l'industrie pharmaceutique, les médicaments, la fabrication et les problèmes rencontrés lors de la production.
- La deuxième partie : c'est la partie expérimentale, qui vise à la description des étapes de fabrication, et le contrôle de qualité de LAMIDAZ[®] 250mg. Nous aboutissons à mettre en place les causes probables de problème de dissolution et de décalottage, et les essais effectués pour l'éviter.
- La troisième partie : cette partie englobe l'ensemble des résultats des essais, les analyses réalisées, et l'interprétation de chaque résultat. Et par la fin de cette étape nous avons définis les causes de décalottage et de dissolution et leur solution.

Chapitre I

Partie bibliographique

Partie 1 : Généralité sur les médicaments

A. Bonnes Pratiques de Fabrication BPF

Les BPF, bonnes pratiques de fabrication, ou bien les GMP good manufacturing practice, sont d'après **WHO Technical Report Series (2014)** et **Santé canada (2020)**, un système important garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité. Il assure la bonne production et contrôle des produits pharmaceutiques.

L'**Organisation mondiale de la santé (OMS)** a définie les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Pour assurer la qualité d'un produit, il faut que sa production et son contrôle affirment les normes de qualité spécifiées qui sont définies par la pharmacopée, et que la fabrication soit toujours obtenu de même manière dans les mêmes conditions (**OMS, 1997**)

B. Définition d'un médicament

Le **Code De La Santé Public** définit les médicaments dans l'**article L5111-1** comme « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »

Les médicaments sont composés d'un principe actif (PA) d'origine végétale, animale, minérale, ou chimique, et qui est le support de l'activité thérapeutique, et les excipients ou substances auxiliaires, dépourvus de l'activité thérapeutique, et qui sont destinés à faciliter la fabrication (**Dessaigne, 2004**)

Médicament = (PA + excipients)

C. Matière première d'un médicament

C.a. Principe actif

C'est une substance responsable de l'effet clinique de médicament. Il se trouve sous différentes formes cristallines ou dérivés comme les sels. Le tableau I présente les caractéristiques des principes actifs qu'il faut savoir avant de procéder à la formulation.

Tableau I : Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation (Le Hir *et al.*, 1997)

<p><i>Propriétés physico-chimique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractères organoleptiques - Propriétés physiques : Solubilité - Propriétés chimiques : <p style="text-align: center;">Stabilité et incompatibilité</p>	<p>{</p> <ul style="list-style-type: none"> - Température - Humidité - Oxygène - Lumière - Divers 	<p><i>Devenir dans l'organisme</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> • Répartition • Biotransformations • Élimination - Activité thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> • Lieu • Mécanisme • Effets secondaires - Biodisponibilités : <ul style="list-style-type: none"> • Profil optimal
---	--	--

La solubilité de PA dans l'eau à divers pH, est un paramètre important de le savoir, car elle contrôle le choix de voie d'administration, et affecte la biodisponibilité.

Pour étudier la stabilité, qui est la capacité du principe actif à conserver ses propriété pendant sa durée de vie selon **la Société Française de Pharmacie Clinique et du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (2013)**, il faut comprendre comment les PA résistent aux changements de T° et humidité, et les effets possibles de l'O₂, l'air, et la lumière (**Le Hir *et al.*, 1997**)

C.b. Excipients

Les excipients sont des substances associées au principe actif, et ils doivent être parfaitement inoffensifs et ne provoquent aucune toxicité. Ils peuvent stabiliser le médicament

(conserver), modifier sa biodisponibilité, sa demi-vie, changer son goût s'il est désagréable (**The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group, 2017**)

Il existe plusieurs catégories d'excipients, et qui changent selon l'usage dans le médicament : diluants, désintégrants ou délitants, lubrifiants, et agglutinants ou liants, définissent par **Dubald, (2016)** comme suit :

Diluants :

Des substances ayant un rôle de remplissage quand la taille d'un comprimé est insuffisante, alors ils contrôlent le poids et les dimensions du comprimé, donc ils occupent une grande partie du volume des comprimés.

Désintégrants ou Délitants :

Ont un rôle dans l'accélération de la libération de PA dans l'eau et le suc digestif. Alors il est nécessaire de casser les interactions de van der Waals et les ponts hydrogènes formés lors de la compression,

Ces excipients causent l'éclatement des comprimés par gonflement dans l'eau, ce qui permet la dissolution du PA.

Agglutinants ou Liants :

Ont une action cohésive, ils fusionnent les particules et les regroupent en granules, ils accroissent la résistance de comprimé.

Lubrifiants :

Sont des excipients ajoutés à la phase externe de la fabrication du comprimé, aussi nommés par agent d'antifriction, ils servent à diminuer le frottement de la poudre avec entre pièces en mouvement (les poinçons et la matrice), et par conséquent ils réduisent l'usure des pièces, ce qui facilite l'écoulement et le glissement des grains, et enfin ce qui améliore la qualité de la poudre en pression de transfert au sein de la matrice (**Moulay, 2004**)

Excipient solvant : l'eau purifiée en vrac

L'eau est considérée comme une matière première dans la production pharmaceutique. Elle est classée par la pharmacopée européenne (Ph.Eu.) en eau purifiée dévisée en eau

purifiée en vrac (EPV), et conditionnée en récipients, eau hautement purifiée, et l'eau purifiée pour préparation injectable.

L'eau utilisée dans la fabrication des médicaments est l'EPV. C'est l'eau traité mécaniquement à partir d'eau potable, pour enlever les impuretés de l'eau, et rendre la conductivité $\leq 4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C , comme indiqué par la **Ph.Eu., (2011)**

D. Forme pharmaceutique des médicaments

Selon **Caruba et Jaccoulet, (2015)**, la forme pharmaceutique, appelée aussi la forme galénique, c'est la forme sous lequel le médicament est administré pour traité une maladie précise, elle facilite l'administration de médicament pour atteindre son organe cible, avec une étude de la stabilité physico-chimique, quantité et la fréquence de prise des médicaments.

Il existe plusieurs formes pharmaceutiques, classées selon la voie d'administration et l'état physique (Figure 01)

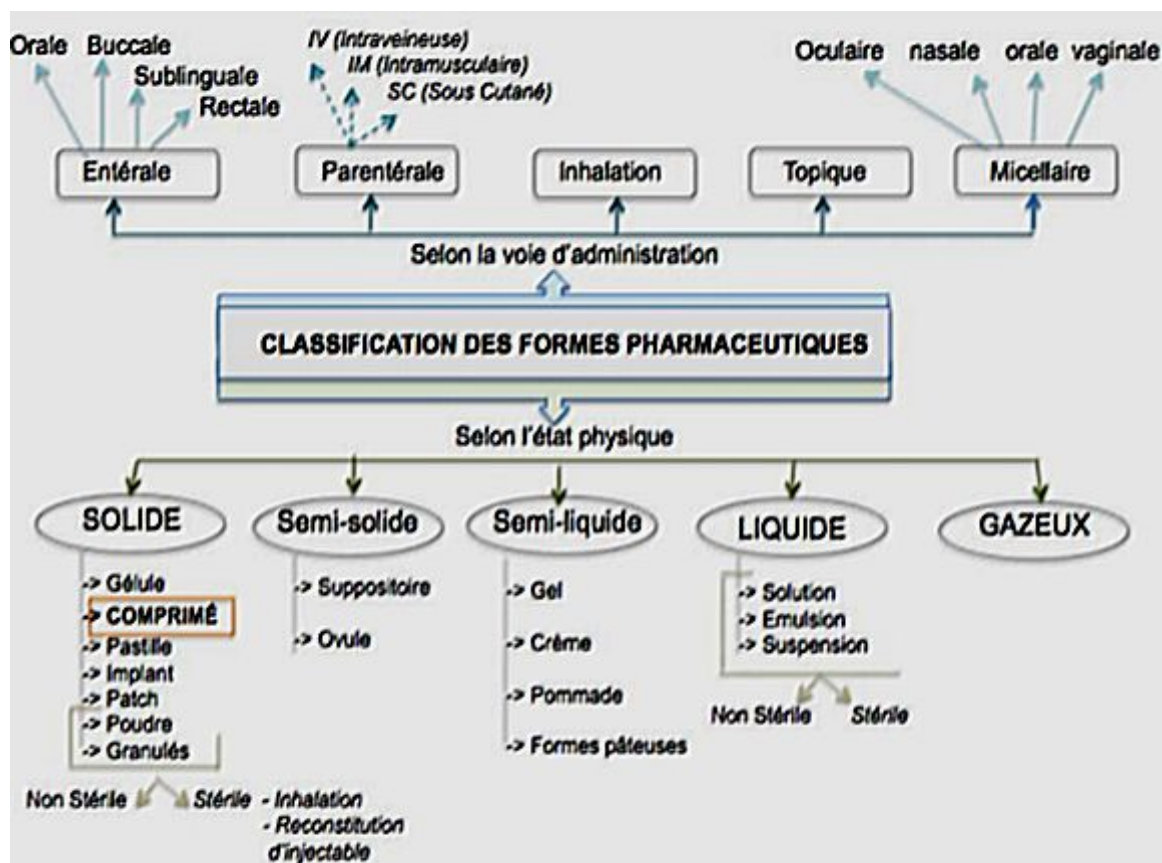


Figure 01 : Classification des différentes formes pharmaceutiques (Myriam, 2015)

Partie 2 : Forme pharmaceutique solide des médicaments : les comprimés

A. Définition des comprimés

Myriam, (2015) a défini les comprimés selon la **Ph.Eu.** Comme suite : « 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) »

Ils sont préparés à partir d'un extrait sec ou de poudres de plantes, ajoutés de liants, diluants, lubrifiants, et colorants (**Limonier, 2018**)

Les comprimés ont diverses formes, couleurs et tailles, sécables ou non sécables (Figure 02)



Figure 02: Différents formes des comprimés pharmaceutiques (Le Quotidien)

B. Avantages des comprimés

- Dosage précise qui permet l'administration de quantité importante du PA
- Simplicité d'utilisation par l'individu
- Méthode de fabrication pas couteuse
- Conservation excellente, avec un faible risque de contamination microbienne
- La dissolution du PA dans le tube digestif

C. Inconvénients des comprimés

- Temps de libération du PA est parfois long
- Parfois la taille du comprimé est très grande (**Caruba et Jaccoulet, 2015**)

Il existe trois méthodes de fabrication du comprimé, compression directe, granulation par voie sèche, et granulation par voie humide.

Le choix de la méthode se fait selon les caractéristiques physico-chimiques de MP.

D. Méthodes de fabrication du comprimé

D.a. Compression directe

La compression, aussi appelé le pastillage ou agglomération, est une méthode simple de transformation des poudres ou grains en comprimés, par une machine comprimeuse, appelé presse à comprimer, en réduisant le volume occupé par les molécules de matière première par la force de la machine appliqué sur la poudre (**Acadpharm, 2016**)

La fabrication des comprimés par compression nécessite que le PA soit additionné avec les excipients, à cause du rôle important joué par les excipients, dans la cohésion, l'écoulement, le remplissage, et la fabrication d'un comprimé spécifique et homogène.

Une étape de mélange des constituants de matière première (PA+ excipients) est obligatoire. Les critères de ces constituants à mélanger sont en grande partie la clé pour réussir à la compression (**Myriam, 2014**)

L'essentiel critère pour pouvoir préparer un comprimé par cette opération est que certaines poudres doivent présenter une aptitude à la compression et à la cohésion (**Kowalski, 2019**)

Puisque les particules sont obligées d'avoir une taille et fluidité suffisantes, et une capacité à créer des forces et liaisons internes, la compression directe n'est pas fréquemment utilisée pour la fabrication des comprimés malgré sa simplicité.

Les dérivés cellulosiques, les phosphates, le lactose, et le saccharose, sont les excipients utilisés dans la compression directe (**Pszczolinski, 2014**)

D.b. Granulation

Consiste à agglomérer la poudre en granulés ou grains plus ou moins poreux, par deux voies possible :

- Granulation par voie humide
- Granulation par voie sèche

D.b.1. La granulation par voie sèche

C'est la formation des grains par agglomération mécanique, par compression de mélange des poudres (compactage ou briquetage). Consiste à mélanger les particules avec l'ajout des liants secs et non liquides, donc cette opération évite le séchage, elle est appliquée généralement pour les molécules sensibles à la chaleur, quand le PA ne résiste pas à l'humidité ou au séchage, ou il est trop soluble dans l'eau.

Cette opération prend un temps plus long que la granulation humide, et plus coûteuse (Guerin, 2006, Tita-Goldstein, 2013, Harti, 2017)

D.b.2. La granulation par voie humide

La granulation par voie humide est la méthode la plus utilisée pour la fabrication des médicaments comprimés car elle répond à toutes les exigences physiques pour la compression : par rapport au même mélange sous forme de poudre, l'émission de poussière peut être réduite. Par conséquent, elle aide à réduire les problèmes de contamination croisée et facilite le nettoyage. Elle facilite la compression (Troy et Beringer, 2006)

Selon Kasture *et al.*, (2008), le PA, les excipients (diluants et désintégrants) sont bien mélangés. Cette méthode consiste à humidifier ce mélange par une solution de mouillage. La masse humide doit présenter une consistance pâteuse, pour qu'elle prenne une forme spéciale, sans la dispersion de ces molécules (Figure 03)

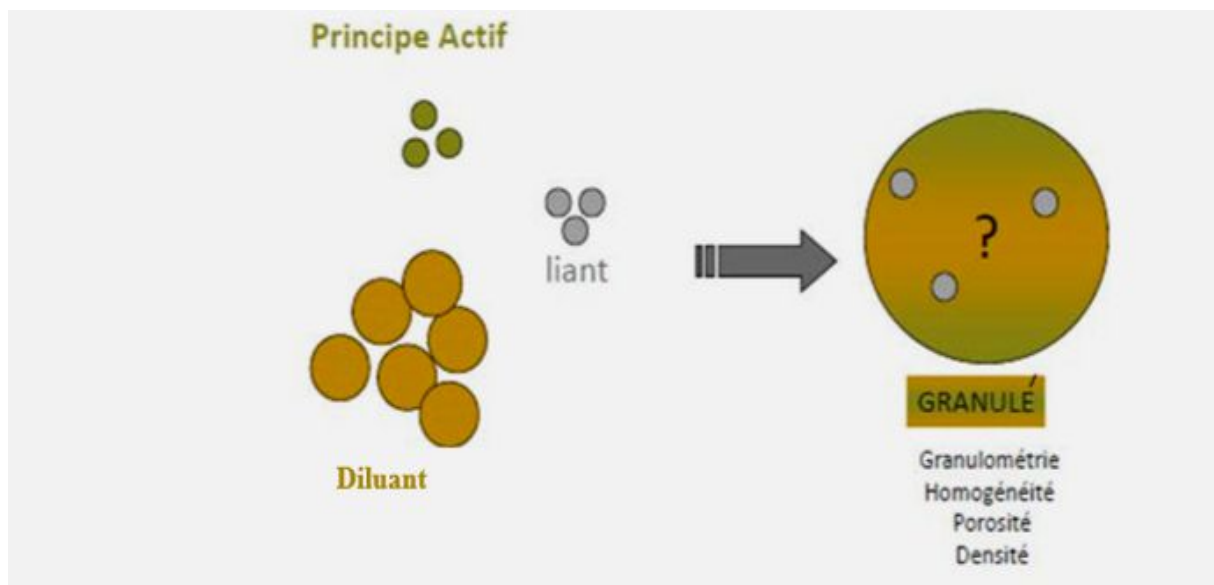


Figure 03 : Schéma de granulation (Pszczolinski, 2014)

La granulation humide présente de nombreux désavantages :

- _ Cette opération est vraiment couteuse, à cause des machines, la main-d'œuvre, le temps et l'énergie.
- _ la MP sensible à l'humidité, ne peut pas être transformé en comprimé par la granulation à voie humide, à cause de sa dégradation dans l'eau.
- _ Lorsque les colorants solubles sont utilisés, on peut rencontrer un problème de migration de ces colorants durant l'étape de séchage.
- _ La granulation humide rendre les réactions chimiques entre les constituants plus dangereux.

Les critères clés d'aboutissement de cette méthode sont la porosité des particules, les propriétés d'écoulement, la densité et la distribution granulométrique (**Kasture *et al.*, 2008**)

E. Définition de granulé ou grain

Selon la **Ph.Eu.**, un granulé est : « une préparation constituée de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Contient une ou plusieurs substances actives éventuellement additionnées d'excipients. Peut être coloré par un colorant autorisé. Est destiné à la voie orale ; est soit avalé tel quel, soit croqué, soit dissous ou dispersé dans de l'eau ou un liquide approprié avant administration » (**Acadpharm, 2017**)

F. Liste des médicaments essentiels

En **2010**, l'**OMS** a créé une liste comportant les catégories essentiels des médicaments, sont les suivants :

- 1) Anesthésiques
- 2) Analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS), antigoutteux et médicaments utilisés pour le traitement de fond des affections rhumatismales
- 3) Antiallergiques et antianaphylactique
- 4) Antidotes et autres substances utilisées pour le traitement des intoxications
- 5) Anticonvulsivants ou antiépileptiques
- 6) Anti-infectieux
- 7) Antimigraineux

- 8) Antinéoplasiques, immunosuppresseurs et médicaments des soins palliatifs
- 9) Antiparkinsoniens
- 10) Médicaments utilisés en hématologie
- 11) Produits sanguins et substituts du plasma
- 12) Médicaments utilisés en cardio-angiologie
- 13) Médicaments utilisés en dermatologie (topiques)
- 14) Produits de diagnostic
- 15) Désinfectants et antiseptiques
- 16) Diurétiques
- 17) Médicaments indiqués en gastroenterologie
- 18) Hormones et autres médicaments indiqués en endocrinologie et contraceptifs
- 19) Préparations pour l'immunologie
- 20) Myorelaxants (périphériques) et inhibiteurs du cholinestérase
- 21) Préparations pour l'ophtalmologie
- 22) Ocytociques et antiocytociques
- 23) Solutions pour dialyse péritonéale
- 24) Psychotropes
- 25) Médicaments indiqués en pneumologie
- 26) Correction des troubles hydro-electrolytiques et acido-basiques
- 27) Vitamines et éléments minéraux
- 28) Affections de l'oreille du nez et de la gorge chez l'enfant
- 29) Médicaments propres aux soins néonataux

Nous trouvons dans la classe 6 d'anti-infectieux, les antifongiques, des médicaments actifs avec un effet thérapeutique contre les levures parasites et les mycoses qui sont des eucaryotes provoquant des infections à champignons (**Boukhobza et Goetz, 2014, Collin, 1992**)

Partie 3 : Présentation de LAMIDAZ[®] 250mg et les problèmes rencontrés lors de sa fabrication

A. LAMIDAZ[®] 250mg

LAMIDAZ[®] 250mg est un médicament comprimé, avec un effet thérapeutique antifongique à base de terbinafine, de dosage 250mg.

C'est un comprimé sécable, une boîte contient 20 comprimés, administrés par voie orale.



Figure 04 : LAMIDAZ[®] 250 mg

Le groupe Sidal a commencé à fabriquer ce médicament en 2020. Mais lors de sa fabrication par la première unité, ils ont rencontré le problème de décalottage et de dissolution, et leur essais n'ont pas été convaincants.

Le groupe de Sidal a donc délégué les recherches à l'unité de production CHERCHELL, qui a commencé ces recherches en février 2021, et a effectué des essais qui se sont avérés convaincants cette fois-ci en décembre 2021.

B. Reformulation de LAMIDAZ[®] 250mg

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

Composition du LAMIDAZ[®] 250mg

- **Forme pharmaceutique** : comprimé

- **Aspect** : comprimé rond, bombé, sécable de couleur blanche

- **Principe actif** :

- **DCI** : Terbinafine (DCI) chlorhydrate
- **Dose unitaire** : 250 mg
- **Dose centésimale** : 64.1 % (terbinafine de base)

- **Excipients** :

Les excipients entrant dans la composition initiale et nouvelle du produit LAMIDAZ[®] comprimé à 250 mg, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II : Matière première entrant dans la composition initiale du LAMIDAZ[®] 250 mg (Saidal)

Constituants	Fonction
Terbinafine chlorhydrate	PA
Cellulose microcristalline (Avicel pH 101)	Diluant
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) 5Cps	Liant
Carboxyméthylamidon sodique (type A)	Désintégrant
Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant

C. Terbinafine et ses propriétés physicochimiques

Selon **Darkes *et al.*, (2003)**, **QD Pharmaceuticals ULC, (2013)**, et **Gupta *et al.*, (1997)**, la terbinafine est un agent allylamine actifs contre les champignons. Elle est disponible par voie orale et topique.

La terbinafine par voie orale était approuvée pour la première fois en Février 1991 par Royaume-Uni UK, et par les Etats-Unis en Décembre 1992, et May 1996. Il est estimé que plus de 4 millions de patients ont la utilisé dans le monde en 1996.

La terbinafine par voie orale est un traitement efficace contre les infections fongiques des ongles (les onychomycoses) généralement causées par des dermatophytes, et aussi pour traiter les mycoses superficielles. Elle est absorbée par l'intestin rapidement, elle se diffuse vers les tissus mal perfusés.

Le tableau suivant montre la dénomination et la formule moléculaire, ainsi que la masse de chlorhydrate de terbinafine :

Tableau III : Dénomination, formule moléculaire et masse de chlorhydrate de terbinafine (QD pharmaceuticals ULC, 2013)

Chlorhydrate de terbinafine	
Dénomination commune DCI	Terbinafine
Dénomination chimique	Chlorhydrate de (E)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-Nméthyl-1-naphtalène-méthanamine
Formule moléculaire et masse moléculaire	Terbinafine base : 291,40 g/mol Chlorhydrate de terbinafine : C ₂₁ H ₂₆ NCl / 327,90 g/mol

La formule développée de chlorhydrate de terbinafine est présenté dans la figure 05 :

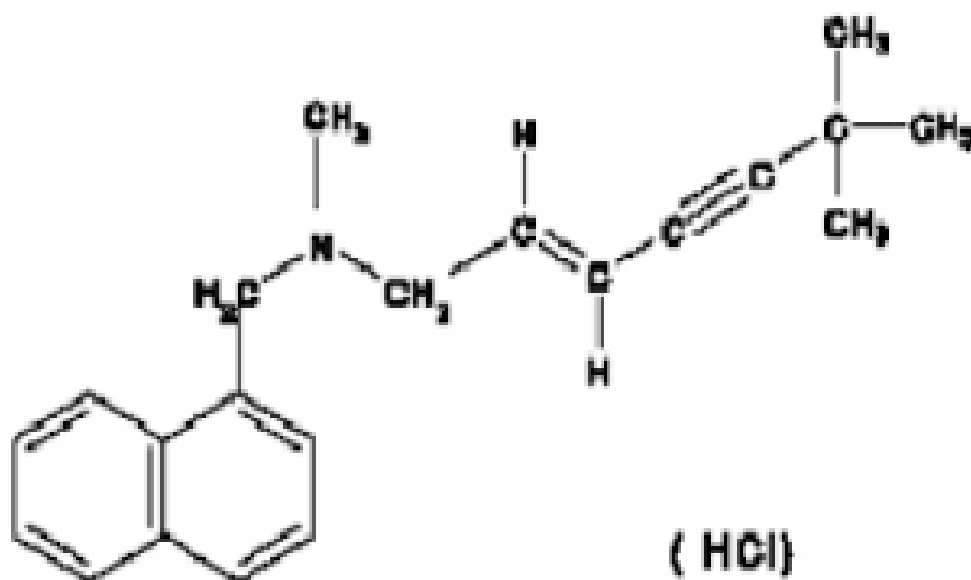


Figure 05 : Formule développée de chlorhydrate de terbinafine (QD pharmaceuticals ULC, 2013)

Les caractères physico-chimiques de ce PA sont illustrés dans le tableau IV

Tableau IV: Propriétés physicochimiques de Chlorhydrate de Terbinafine (QD pharmaceuticals ULC, 2013)

Propriétés physicochimiques de chlorhydrate de terbinafine	
Aspect	Fines poudre cristalline blanche ou blanc cassé
Point de fusion	environ 205 °C
pH d'une solution (0,5 %) dans un mélange de méthanol et d'eau	4,7 à 25 °C
Solubilité	0,63 % (p/v) dans l'eau et > 2 % (p/v) dans le chloroforme

La terbinafine exprime une faible possibilité d'interactions médicamenteuses, et d'affecter le métabolisme d'autres médicaments. Son profil excellent de tolérance été approuvé par la surveillance post-commercialisation, et des essais cliniques comparatifs avec la griséofulvine, l'itraconazole et le fluconazole.

D. Les problèmes liés à la fabrication des comprimés pharmaceutiques

Selon **Debjit Bhowmik *et al.*, 2014**, et **Singh Rana et Hari Kumar, 2013**, lors de procédé de préparation des comprimés, nous rencontrons parfois des problèmes visuelles apparaissent lors l'étape de la compression, et chimiques trouvés lors des analyses physico-chimiques, liés au procédé, à la machine à compression, ou aux excipients. Parmi ces problèmes nous citons :

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

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

E. Le problème de décalottage et de dissolution et les causes possibles

E.a. Le décalottage

C'est un défaut visuel sur les comprimés. C'est la rupture ou la séparation de surface supérieure ou inférieure de comprimé, pendant l'étape de l'éjection de la presse à comprimé (Sensum, 2021)

Au cours de la compression, l'air trouvée entre les granulés est évacué, ainsi que les petites particules (particules sèches, poussiéreuses), pour que les granulés soient collés ensemble. Quand l'air est piégé entre les granulés on aura le problème de décalottage.

La presse à comprimés est conçue pour permettre à l'air de s'échapper pendant la compression (Tousey, 2009)



Figure 06 : Phénomène de décalottage du comprimé (Scientist live, 2020)

E.b. La dissolution

La dissolution correspond à la libération de PA du comprimé dans l'organisme, et l'achèvement de l'effet thérapeutique de ce médicament.

Le test de dissolution, est un test pharmacotechnique, qui vise à définir la capacité du comprimé à se dissoudre dans l'organisme et à libérer le PA (El Berbouchi, 2010)

E.c. Les causes possibles de décalottage et de dissolution

Le tableau V englobe les causes de décalottage et de dissolution

Tableau V : Causes de décalottage et de dissolution (Debjit Bhowmik et al., 2014, et Singh Rana et Hari Kumar, 2013)

Causes de décalottage et de dissolution	
<p>Granulés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mauvaise lubrification : démélange ou ségrégation • Caractéristiques des excipients lubrifiant • L'air piégé dans le comprimé entre les granulés • Manque de cohésion (quantité insuffisante de liant) se qui rend les granulés trop secs • Séchage incomplète de granulés • Taux de fines élevé en raison de faible densité de granulé, ce qui cause un manque de cohésion <p>NB : Il est important d'avoir un taux de fines contrôlé, car le remplissage d'espace interparticulaire ce fait par ces petites particules (Pourchayre, 2016)</p>	<p>Presse à comprimé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Matrices mal finies • Forte force et vitesse exercées • Le poinçon inférieur reste sous la face de la matrice pendant l'éjection • Dépolissage des poinçons : le polissage diminue le frottement entre les granulés et le poinçon par l'obtention d'une surface de compression lisse • Usures des poinçons à force de comprimer • Mauvais stockage des poinçons • Mauvais entretien : vérification périodique

Chapitre II

Matériel et Méthodes

Introduction

En but de résoudre les problèmes de décalottage et de dissolution de LAMIDAZ[®] 250mg, nous avons effectué notre stage pratique pour une durée de quatre mois au niveau du site de production Sidal CHERCHELL, au niveau de département de production, et les laboratoires de contrôle de qualité (CQ)

- Contrôle in process (CIP)
- Physico-chimique (PC).

A l'issus de département de production, nous avons eu la chance de suivre toutes les étapes de fabrication d'un médicament, qui est la première étape pour étudier les problèmes liés à la fabrication.

Deuxièmement, nous avons participé aux essais réalisés en but de trouver les causes de ces deux problèmes, et dans quelle étape précisément ces problèmes sont survenus.

Partie 1 : Fabrication de LAMIDAZ[®] 250mg

A. Matériel utilisé

Matière première de la nouvelle composition du LAMIDAZ[®] 250 mg

- Terbinafine chlorhydrate
- Cellulose microcristalline (Avicel pH 101)
- Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) 5Cps
- Carboxyméthylamidon sodique (type A)
- Silice colloïdale anhydre
- Stéarate de magnésium

B. Méthode de fabrication

Selon **WHO Technical Report Series 986, (2014)**, à fin d'éviter la contamination des produits, protéger l'individu, et assurer une bonne préparation, des précautions doivent être prises en considération, en citant :

- ✓ Les personnes entrant la zone de production doivent porter des vêtements de protection (blouse blanche, surchaussure, masques, gants)
- ✓ Eviter le contacte directe entre les mains des opérateurs et la MP

- ✓ Assurer un bon nettoyage des équipements
- ✓ Respecter l'utilisation des SAS personnels et les SAS destinés pour la MP : espace fermé, pourvu de deux portes, placé entre deux ou plusieurs pièces, pour éviter la contamination croisée des MP, et la contamination individuel
- ✓ Les étapes de fabrication du produit, doivent être de façon continue sans interruption

Principe de préparation

- Préparation d'un granulé par voie humide
- Compression

Avant chaque préparation des produits, il faut nettoyer les équipements utilisés dans la fabrication par l'eau de rinçage (eau adouci, EPV).

Les eaux de rinçages sont analysées dans le laboratoire physico-chimique, pour assurer leur conformité.

Nous vérifions les vides de lignes, si les salles sont bien nettoyées et vidées de restes de produit précédent

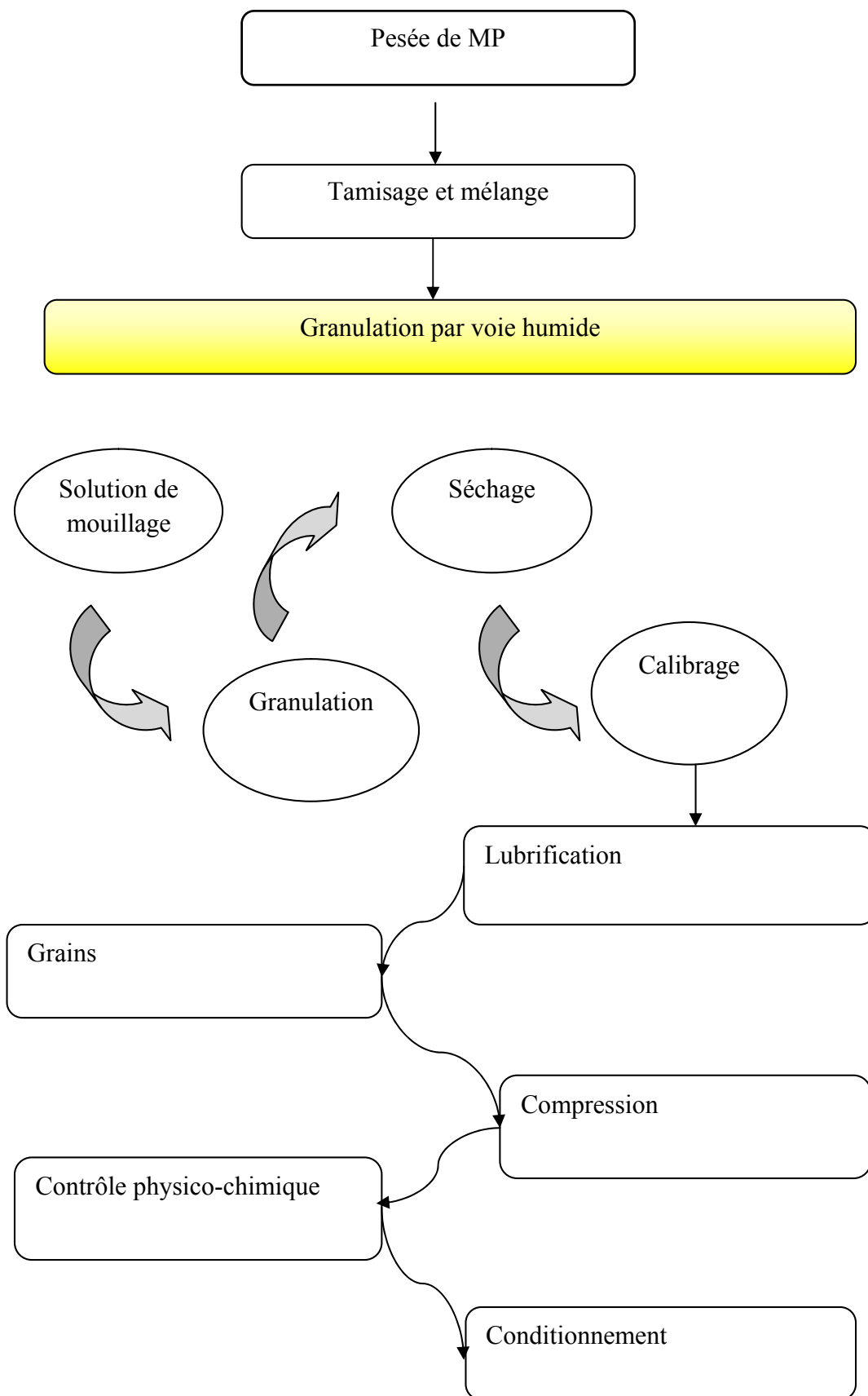


Figure 07 : Schéma de fabrication de médicament par granulation par voie humide

- **Etape 0 : contrôle visuel de MP**

La réception de la MP se fait au niveau de la production muni de son ordre de fabrication, ainsi que le bulletin d'analyse et le certificat d'analyse de chaque matière.

Un contrôle visuel se fait toute en vérifiant :

- Numéro de lot
- Aspect de la MP (Caractère organoleptique)
- La quantité de la MP
- Date de fabrication
- Date de péremption
- Date de ré-analyse
- Numéro de contrôle
- Le code du produit

- **Etape 1 : pesée de la MP**

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

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

- Phase interne :
 - Terbinafine chlorhydrate
 - Cellulose microcristalline (avicel pH 101)
 - HPMC 5ps
- Mouillage :
 - HPMC 5Cps
- Phase externe :
 - Silice colloïdale anhydre (Aérosil)
 - Carboxyméthylamidon sodique type A
 - Stéarate de Magnésium

Après la pesée, nous identifions et stockons la MP.

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

Nous tamisons et mélangeons la MP pesée dans la salle de tamisage, par un tamiseur vibrant. Cette étape est aussi appelée le tamisage de secoure, pour rendre la MP homogène.

Ensuite, nous stockons la matière

- **Etape 3 : prélèvement d'EPV**

Un prélèvement d'EPV se fait au niveau de la suite de granulation pour vérifier la conformité de notre eau.

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

Dans la cuve de mouillage à double paroi en inox de 120L, nous dissoudrons complètement dans l'eau purifiée à froid une quantité précise de l'HPMC. Et nous agitons avec une vitesse de 250 trs/min.

L'HPMC résulte une mousse lors de sa dissolution, pour cela nous laissons le mélange à reposer pendant 24h pour la disparition de la mousse.

- **Etape 5 : Mélange des poudres**

Dans le mélangeur granulateur, nous introduisons la terbinafine chlorhydrate, la quantité restante de l'HPMC, et la cellulose microcristalline par succession et nous mélangeons en même temps, sous une vitesse de 50 trs/min pendant 10 min.

- **Etape 6 : Mouillage et granulation**

A travers une pompe péristaltique, nous pulvérisons toute la solution de mouillage dans le mélangeur granulateur, pendant 5 min.

- **Etape 7 : Démassage des grains**

Après la formation des granulés, nous effectuons un démassage des grains, par le calibre humide (le diamètre du tamis est 8mm, la vitesse de rotation est de 300 trs/min), pour assurer un bon séchage.

- **Etape 8 : séchage**

Cette opération consiste à éliminer l'eau contenu dans les grains, jusqu'à atteindre un taux d'humidité résiduelle.

Nous transférons les granulés depuis le mélangeur granulateur, au le lit d'air fluidisé LAF CAP 600 DIOSNA à une température précise, pour sécher les grains à l'air chaud rapidement et en douceur.

Nous prélevons un échantillon, et nous mesurons le taux d'humidité résiduelle TH dans le laboratoire CIP.

NB : chaque produit à un TH optimale, si le séchage n'est pas respecté, nous obtiendrons une faible humidité, se qui résulte des grains trop secs, et les comprimés vont manquer de cohésion, provoquant ainsi un décalottage.

- **Etape 9 : calibrage des grains**

Nous calibrons les granulés séchés dans un calibre sec, pour avoir la même dimension et assurer l'homogénéité des grains.

Après le calibrage des grains, nous les avons récupérés dans un bin de remplissage en inox

Pour l'étape suivante, nous avons transféré le bin contenant les grains dans le local mélange, qui contient un mélangeur à bin TTB2000 TAIM et qui fait mélanger le contenant du bin.

- **Etape 10 : lubrification**

Nous ajoutons dans le bin les lubrifiants, stéarate de magnésium, et le Silice colloïdale anhydre.

Nous laissons le bin à se mélanger avec les lubrifiants, pendant un temps de 12 min.

Cette étape a pour but d'améliorer l'affinité des grains, et assurer le bon écoulement dans l'étape de compression.

NB : il faut respecter le temps de mélange pour éviter le problème de ségrégation ou démélange.

- **Etape 11 : compression**

Nous plaçons le bin mélangé dans une trémie pour faire glisser nos granulés dans la presse à comprimer rotative, contenant des poinçons ronds plats de 11 mm avec sécabilité.

Cette étape a pour but de transférer les gains en comprimés.

Selon **Moulay (2004)**, la compression se fait en quatre étapes :

1. **Remplissage** : c'est la première étape, fait transférer les grains présents dans le bin à la machine, par une trémie de compression.
2. **Pré-compression** : cette étape a pour but de désaérer la chambre de la matrice dans la presse à comprimer, pour éviter le piégeage d'air dans les comprimés.
3. **Compression** : les poinçons inférieures remontent les grains situés dans les chambres des matrices, pour que les poinçons supérieurs tombent sur le contenant de la matrice, et forment des comprimés.
4. **Ejection** : cette étape consiste à évacuer les comprimés formés de la presse.

Nous passons à l'analyse des comprimés dans le laboratoire physico-chimique.

Après les résultats, nous passons au conditionnement.

- **Etape 12 : conditionnement**

C'est l'emballage des médicaments, il est effectué en deux phases :

- **Conditionnement primaire**

C'est « le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct » (**Code de la santé publique, 2008**)

Le conditionnement de LAMIDAZ[®] 250mg se fait dans des plaquettes comprenant 10 comprimés en polychlorure de vinyle-aluminium PVC-Al.

- **Conditionnement secondaire**

Selon **Benabdallah-Khodja, (2021-2022)**, le conditionnement secondaire est représenté par l'étui sans un contact direct avec le produit. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters), des accessoires ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur.

Partie 2 : contrôle physico-chimique de LAMIDAZ[®] 250mg

Les Analyses physico-chimiques Sont des analyses permettront de vérifier la conformité de produit, selon des normes exigées par la pharmacopée.

Pour LAMIDAZ[®] 250mg, nous avons effectué deux types d'analyses :

- Analyses au cours de la fabrication dans le laboratoire contrôle in process (CIP)
- dosage d'eau purifiée et le test de dissolution dans le laboratoire physico-chimique (PC)

Analyses physico-chimiques de LAMIDAZ[®] 250mg**✓ Dosage de l'eau purifiée**

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

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

Pour le prélèvement des eaux :

- Dans des flacons propres, nous ouvrons le robinet de point de prélèvement (la boucle)
- Nous rinçons les flacons par l'eau coulée, puis nous remplissons les flacons.

Il faut toujours étiqueter les flacons, on écrivant la date.

▪ Mesurer le pH (Potentiel hydrogène)

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

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

▪ La conductivité électrique

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

Donc ce test est l'indice de contamination par les minéraux.

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

✓ **Dosage d'humidité résiduelle**

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

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

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

✓ **Aspect visuelle des comprimés**

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

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

✓ **Uniformité de masse (Poids moyens) et sécabilité**

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

- **Uniformité de masse** : peser individuellement 20 comprimés
- **Sécabilité** : peser 30 comprimés

✓ **Dureté, épaisseur, et diamètre**

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

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

d'avoir la mesure de dureté, ainsi nous pouvons obtenir le diamètre et l'épaisseur du comprimé à l'aide d'un capteur laser.

- Quand nous déposons les comprimés dans les deux mâchoires de la machine, la mâchoire mobile avance et exerce une pression sur le comprimé contre l'autre mâchoire immobile pour calculer la dureté. Lors de l'avance de la mâchoire, la machine calcule le diamètre et l'épaisseur par un laser.
- La machine calcule la dureté moyenne des 10 comprimés.

✓ Friabilité

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

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

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

Fri : taux de friabilité %

PI : poids initial avant le test (6.5g)

PF : poids finale après le test

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

✓ Délitement

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

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

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

✓ **Test de dissolution**

Principe du test :

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

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

- Milieu de dissolution : tampon citrate (0,1) pH=6,8
- Vitesse d'agitation : 75 ± 4 trs/min
- Volume de milieu : 900ml
- Temps de dissolution : 30min
- Température : $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
- Détection : $\lambda=220\text{nm}$
- Système : palette.

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

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

Mode opératoire du test de dissolution :

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

Préparation de la solution témoin :

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

Le taux de dissolution doit être $\geq 80\%$ dans 15 min

Ce tableau indique les normes d'analyses physico-chimiques de LAMIDAZ[®] 250mg exigés par la Ph.Eu.

Tableau VI : Tableau récapitulatif des normes physico-chimiques (Saidal, Ph.Eu.)

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

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

Partie 03 : Investigations proposées pour la résolution du problème de dissolution et de décalottage de LAMIDAZ[®] 250mg

Afin de trouver les causes et les effets probables, nous nous sommes référés au diagramme d'Ishikawa, ou le diagramme des 5M

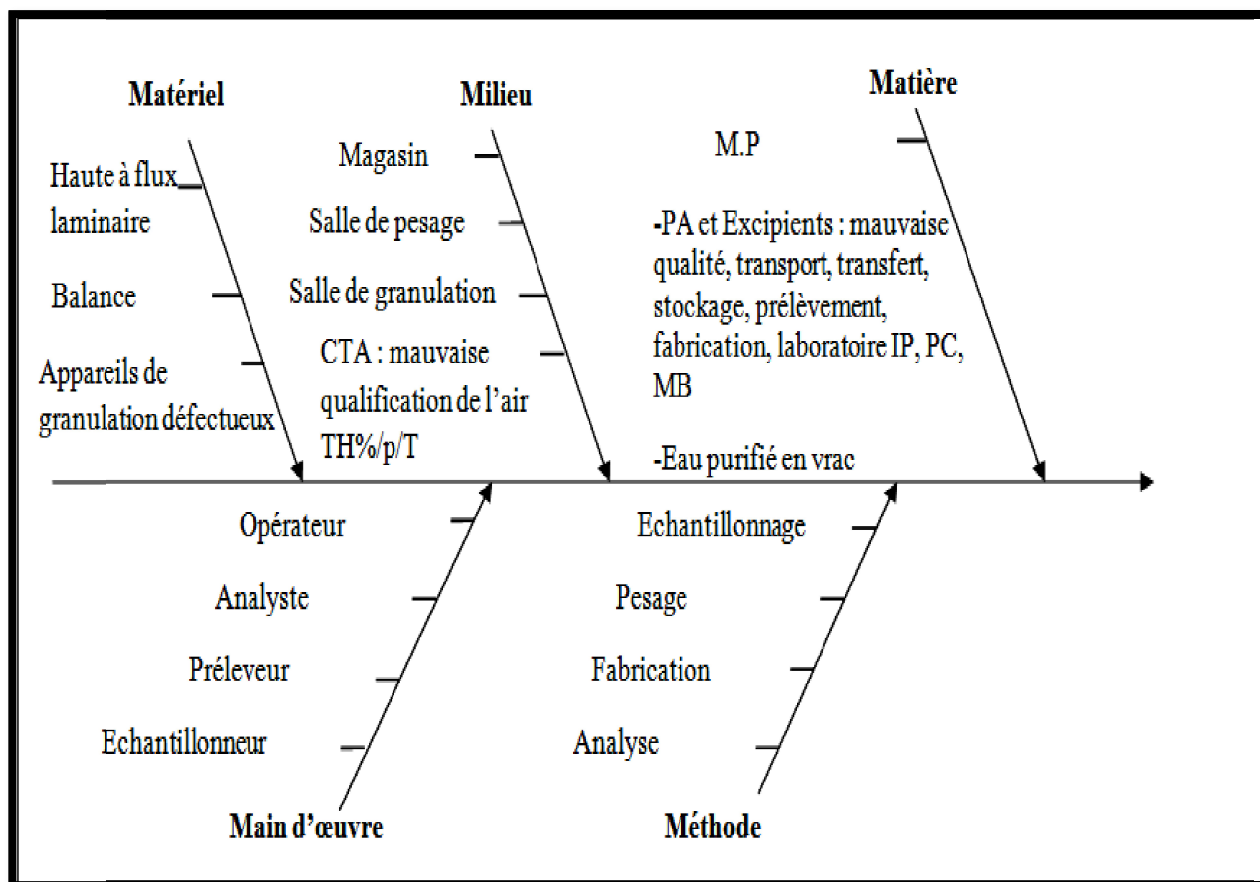


Figure 08 : Diagramme des causes et effets

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

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

A. Solutions proposées pour prévenir le problème de dissolution et de décalottage

A. Dissolution

1. Premier essai

- Pour la résolution de ce problème, nous avons essayé de suivre les mêmes étapes de la fabrication, sauf que nous avons retiré le talc dans la phase externe, ce qui résulte dans la nouvelle formule de LAMIDAZ[®] 250mg

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

Cette essai est basé sur l'hypothèse que :

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

B. Décalottage

1. Premier essai

Nous nous sommes basés sur l'hypothèse que :

- Une forte vitesse de la presse à comprimé appliquée sur les comprimés provoque la rupture de la face des comprimés.
- Pour cela nous avons diminué la vitesse de la presse à la moitié.

2. Deuxième essai

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

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

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

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

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

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

Chapitre III

Résultats et discussion

Introduction

Ce chapitre englobe l'ensemble des résultats obtenus avec les divers essais réalisés sur LAMIDAZ[®] 250mg pour résoudre les problèmes de dissolution et de décalottage, et les analyses physico-chimique réalisées sur les comprimés après la résolution du problème de décalottage, et les conclusions tirées.

A. Résultats d'analyses physico-chimiques d'eau purifiée :

Nous avons commencé tout d'abord par le contrôle visuel de la MP. L'aspect de notre MP était comme suivant : une fine poudre cristalline blanche, ce qui indique que notre PA est conforme.

Tableau VII : Résultats d'analyse d'eau purifiée

Tests	Résultats	Normes
Aspect	Conforme	Liquide, limpide, incolore et insipide (aucun goût)
pH	6.1	5 à 7
Conductivité (µs/cm)	3.9 à 20°C 4.7 à 25°C	≤ 4.3 à 20°C ≤ 5.1 à 25°C

Les résultats d'analyses d'eau purifiée ont été conformes selon les exigences de la Ph.Eu.

B. Résultats des essais

1. Dissolution

1. a. Résultats du premier essai

Le tableau suivant présente les résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule :

Tableau VIII : Résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule (avec talc, sans talc)

Paramètres	Résultats	Normes
Taux de dissolution (avec talc)	60%	≥80 au bout de 15 mn
Taux de dissolution (sans talc)	96%	

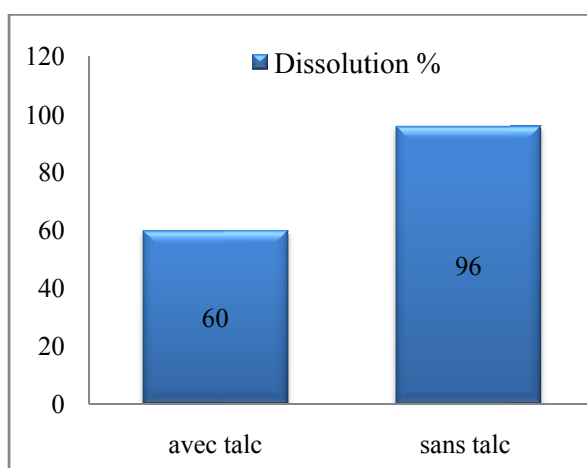


Figure 09 : Résultats du test de dissolution avant et après la nouvelle formule (avec talc, sans talc)

Les résultats du test de dissolution avec la formule originale de LAMIDAZ[®] 250 mg sont hors normes.

Les résultats du test de dissolution après l'élimination du talc sont conformes.

La non-conformité de dissolution après la nouvelle formule était à cause de la présence du lubrifiant le talc, plus spécifiquement à cause du caractère lipophile du talc.

Ce qui confirme que les excipients influencent sur la vitesse de libération du PA selon **El Berbouchi, 2010**.

Ainsi, nos résultats corroborent avec les résultats d'**Abbas, (2010)**, qui a confirmé que l'interaction PA-excipient dans le cas des excipients lipophiles, résulte la diminution de la

vitesse de dissolution après avoir été dispersé sous forme de particules, en raison de la forte force d'attraction.

2. Décalottage

2.1. Résultats du premier essai :

La réduction de la vitesse de la presse à comprimé n'a pas un impact sur le problème. Le décalottage persiste.

Tousey, (2009), a indiqué que la forte vitesse de la presse est une cause primaire de décalottage. Et que la diminution de la force exercée par la presse est une solution du problème.

Egalement, l'étude de **Mazel, (2018)** a confirmé la même cause de décalottage, il suggère que si la force de l'éjection est plus élevée que nécessaire, le risque de décalottage augmente.

Puisque nos résultats ne corroborent pas ces résultats, nous concluons que le décalottage de LAMIDAZ[®] 250mg n'a été pas à cause de piégeage d'air dans les comprimés à cause de la forte force et vitesse de pression, et donc dans ce cas la vitesse exercée sur notre produit, était parfaite.

Le problème n'était pas à cause d'une mauvaise compression, nous avons confirmé dans cet essai que la compression était correcte.

2.2. Résultats du deuxième essai :

1. Taux d'humidité

Tableau IX : Résultats du test de TH

Heure	TH%
10 :00	12.50%
11 :30	08.60%
12 :00	01.76%

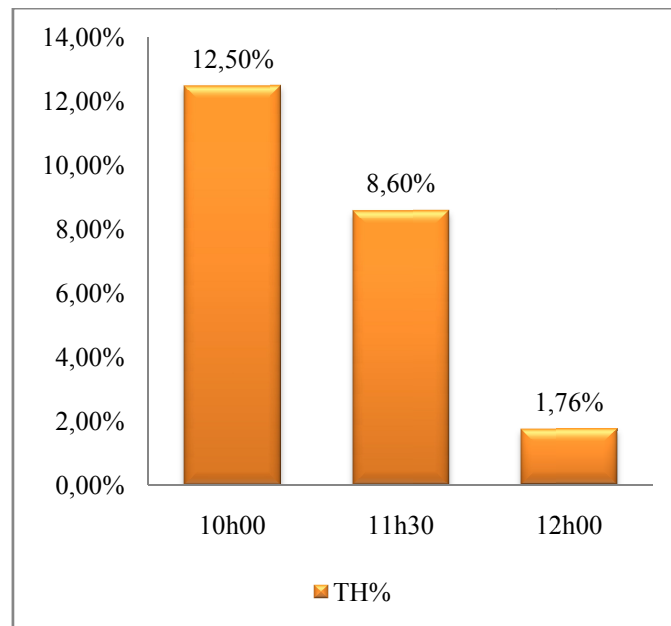


Figure 10 : Résultats du test de TH

Nous sommes arrivé à 12h:00, à un taux d'humidité TH(%) = 01.76%. Cette valeur est dans les normes exigées (1.5% - 2.0%)

2. Uniformité de masse

Tableau X : Résultats du test d'uniformité de masse

Date et Heure nbre	12/05/ 22 14h 00	12/05/ 22 14h 30	12/05/ 22 15h 00	12/05/ 22 15h 30	15/05/ 22 08h 30	15/05/ 22 09h 00	15/05/ 22 09h 30	15/05/ 22 10h 00	15/05/ 22 10h 30
1	389.9	389.0	383.7	383.7	383.7	386.5	384.6	382.9	398.3
2	387.2	390.2	384.3	387.6	383.9	391.8	382.0	385.5	389.4
3	385.1	392.2	387.8	385.7	383.6	391.8	385.2	388.8	381.5
4	391.6	388.4	391.5	386.9	386.0	385.6	381.5	388.7	392.1
5	390.7	391.2	386.6	382.6	389.8	384.7	386.5	387.9	395.4
6	394.0	393.5	382.8	383.9	385.7	384.8	386.0	382.5	394.4
7	388.2	388.0	384.4	386.8	390.6	384.8	390.2	382.6	394.6
8	394.0	394.1	387.8	383.0	387.5	389.6	386.4	385.8	380.6
9	393.6	394.0	387.5	384.3	389.9	389.4	385.4	385.7	388.0
10	388.1	391.5	385.3	385.2	383.3	381.3	383.9	385.2	390.7
11	393.2	392.6	385.1	389.0	389.2	386.3	388.1	384.7	395.3
12	386.8	389.3	382.2	386.0	386.8	381.9	388.5	387.5	388.8
13	390.0	388.9	382.2	385.6	385.4	387.6	380.4	385.5	388.2
14	389.7	393.1	383.6	384.5	390.1	385.7	380.5	375.3	395.4
15	391.7	393.4	388.2	388.1	387.2	386.7	382.9	389.7	392.3
16	395.3	392.5	387.6	385.1	383.0	385.2	385.5	380.7	382.0
17	391.3	388.4	388.2	388.3	387.0	387.6	382.7	387.3	384.7
18	387.4	390.3	385.9	381,1	386.2	385.1	386.4	377.1	388.3
19	394.0	391.7	386.5	391.1	383.7	382.2	385.9	385.3	388.5
20	390.7	386.1	381.0	385.0	387.7	384.8	385.0	384.5	381.6
Moyen ne (mg)	390.57	390.92	385.61	385.67	386.24	386.17	384.88	384.41	387.00

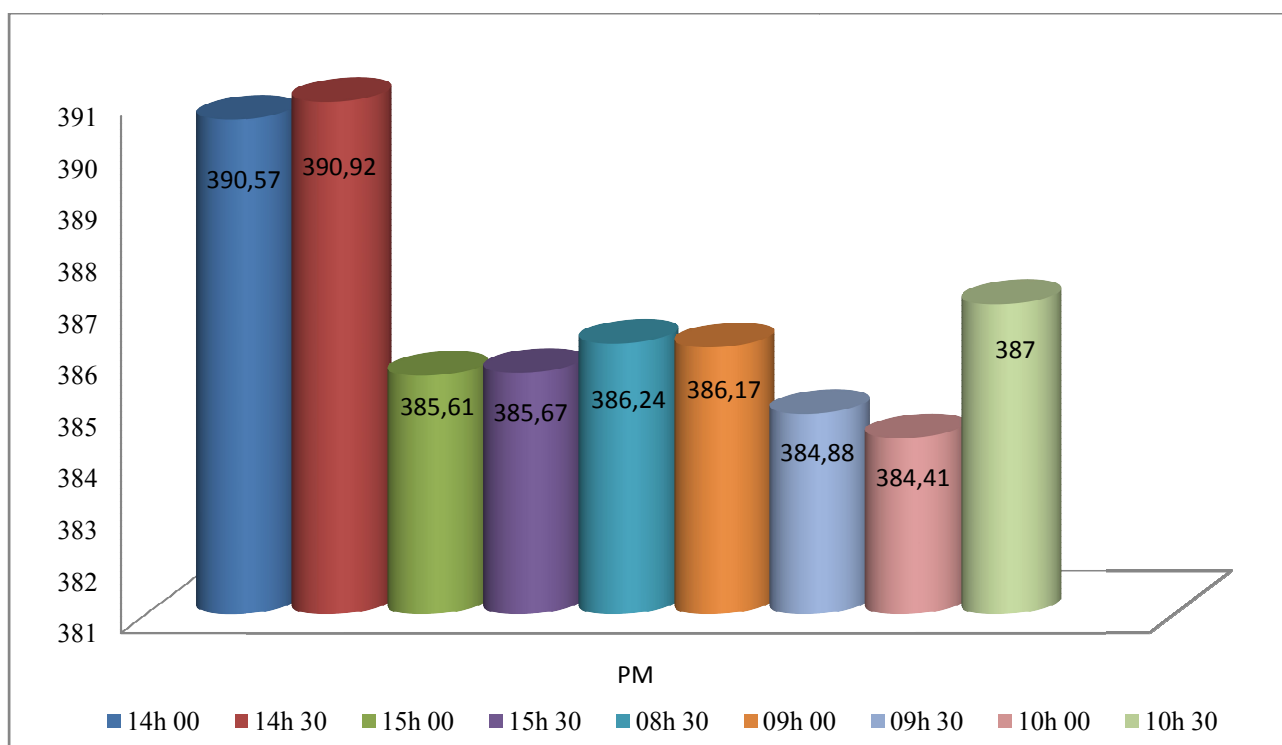


Figure 11 : Résultats du test d’uniformité de masse

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

3. Dureté, épaisseur, et diamètre

Tableau XI : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre

Date et heures	12/05 / 22 14h 00	12/05/ 22 14h 30	12/05/ 22 15h 00	12/05/ 22 15h 30	15/05/ 22 08h 30	15/05/ 22 09h 00	15/05/ 22 09h 30	15/05/ 22 10h 00	15/05/ 22 10h 30
Aspect	Conforme								
Dureté (kp) Pour 10 Comprimés	5.69	6.16	5.83	5.91	5.68	5.67	5.81	5.81	6.53
Epaisseur (mm) Pour 10 Comprimés	4.98	4.94	4.94	4.92	4.92	4.93	4.90	4.90	4.93
Diamètre (mm) pour 10 Comprimés	11.05	11.04	11.05	11.07	11.06	11.04	11.04	11.05	11.05

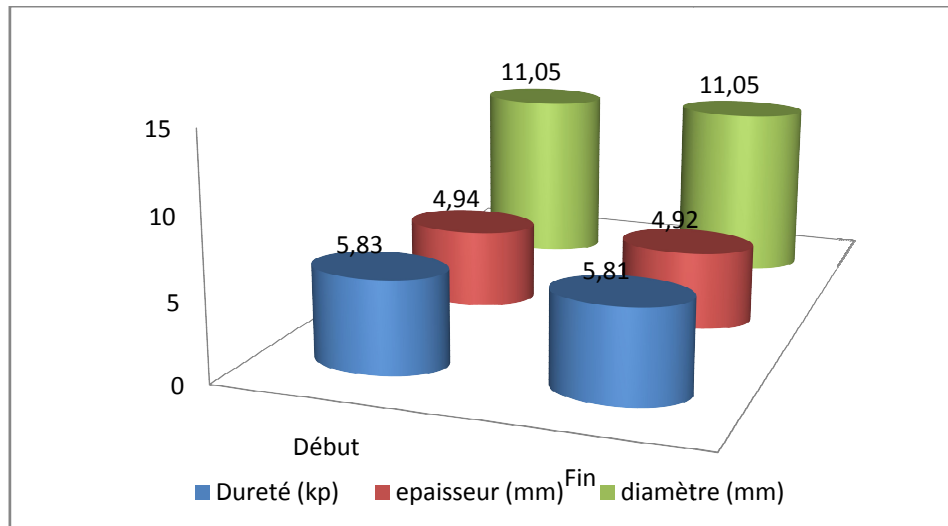


Figure 12 : Résultats du test de dureté, épaisseur, et diamètre

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

4. Friabilité et délitement

Tableau XII : Résultats du test de friabilité et délitement

paramètre / Date /heurs	Friabilité	Temps de désagrégation (délitement) (min)	observation
13/05/2022 à 12h30 Début	0.14%	08 mn	conforme
14/05/2022 à 12h00 Milieu	0.11%	09 mn	conforme
15/05/2022 à 09h30 Fin	0.11%	05 mn 20 s	conforme

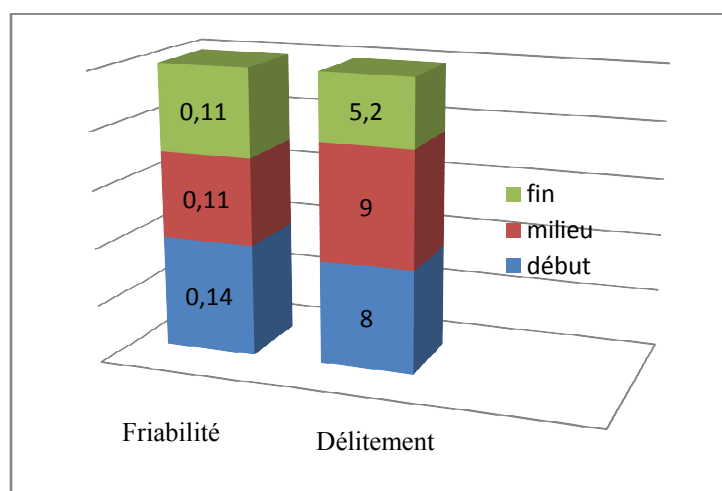


Figure 13 : Résultats du test de friabilité et délitement

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

5. Dissolutest

Tableau XIII : Résultats du test de dissolution

paramètres	résultats	Normes
Aspect	conforme	Comprimé rond bombé, sécables de couleur blanche
Taux de dissolution	98.81%	≥ 80 au bout de 15 mn

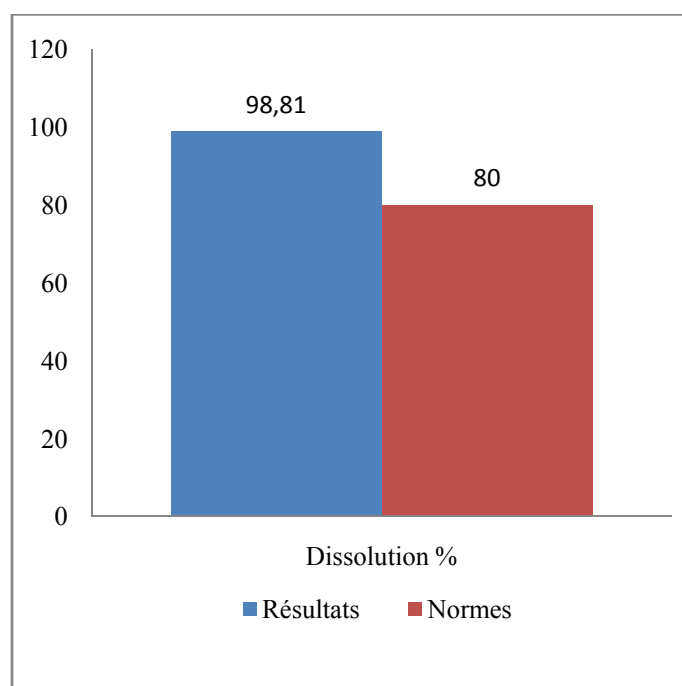


Figure 14 : Résultats du test de dissolution

Le test de dissolution est conforme.

Tous ces résultats confirment que le comprimé fabriqué après la résolution du problème de décalottage est conforme et en bonne qualité.

L'ajout de l'eau et la séparation de l'étape de mouillage en deux étapes, a résulté la résolution de problème de décalottage, et un bon comprimé.

Cela est à cause de la réduction de taux de fines dans les grains, ce qui résulte une densité suffisante d'une part, et une bonne cohésion entre les particules d'autre part. Donc nous avons assuré un bon séchage.

Ces résultats corroborent avec les résultats de **Pourchayre, (2016)**. Qui a montré que la faible densité des comprimés est un risque d'avoir un taux de fines plus important, et ça cause des problèmes lors de la compression, comme le problème que nous avons rencontrés dans ce projet.

Ainsi, il a déclaré qu'un taux de fines élevé est une raison de manque de cohésion entre les particules, et par résultats nous aurons des comprimés friables.

Egalement, **Moulay, (2004)** a montré dans son étude, que l'hétérogénéité de la répartition de densité des particules engendre des endommagements au cours de la manipulation, c'est une cause probable des problèmes des comprimés lors de l'étape de l'éjection.

Donc, d'après nos résultats, nous avons trouvé que le problème de décalottage de LAMIDAZ[®] 250mg été à cause de taux de fines plus important, ce qui a entraîné une hétérogénéité de répartition de densité, et un manque de cohésion.

Nous avons confirmé que l'ajout de l'eau et la division de l'étape de mouillage en deux parties, a assuré :

- ✓ Un bon transfert des grains du mélangeur granulateur au LAF
- ✓ La diminution du taux de fines
- ✓ Une bonne cohésion
- ✓ Un bon séchage

Ce qui nous résulte une bonne fabrication du comprimé de LAMIDAZ[®] 250mg, qui est maintenant prêt à vendre, après être assuré par les analyses de CQ.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Notre étude au niveau du groupe pharmaceutique Sidal unité de CHERCHELL, nous a permis de voir et de comprendre les étapes de fabrication du comprimé de LAMIDAZ[®] 250mg, et assister les analyses physico-chimiques effectués sur les comprimés. Le but de notre projet était d'avoir une idée claire sur les causes des problèmes de dissolution et de décalottage de ce comprimé, et de proposer des solutions pour les éviter, qui est le but de notre projet.

Nous avons effectué trois essais, en visant dans chaque essai une hypothèse suggérées comme une cause probable de ces problèmes, qui sont :

1. Dissolution

- La diminution de la vitesse de dissolution est à cause des caractères hydrophobe/lipophile du talc.

2. Décalottage

- Une forte vitesse de la presse à comprimé appliquée sur les comprimés provoque la rupture de la face des comprimés lors de l'étape de l'éjection.
- La répartition de densité de comprimé joue un rôle très important pour avoir un bon comprimé. Une faible densité est une raison d'avoir un taux de fines plus important, ce qui résulte par la suite un manque de cohésion entre les particules. Cette faible densité est une cause de décalottage.

Nos résultats ont montré que :

- ✓ Le talc a influencé la vitesse de libération du PA
- ✓ L'interaction PA-excipient dans le cas des excipients lipophiles, résulte la diminution de la vitesse de dissolution.
- ✓ Le décalottage de LAMIDAZ[®] 250mg n'était pas à cause d'une mauvaise compression. Nous avons résulté par le premier essai que la vitesse de pression été parfaite.
- ✓ Par le deuxième essai, nous avons conclue que le problème de décalottage de LAMIDAZ[®] 250mg été à cause de taux de fines élevés. Ce qui a entraîné une hétérogénéité de répartition de densité, et un manque de cohésion.

Dans ce travail, nous sommes arrivés à une solution de dissolution et de décalottage

- ✓ Pour la dissolution, nous avons éliminé l'excipient talc de la formule du comprimé
- ✓ Pour le décalottage, nous avons ajouté de l'eau et divisé l'étape de mouillage en deux parties :
 - Une première pulvérisation dans le mélangeur granulateur
 - Une deuxième pulvérisation dans le LAF

Ces résultats ont permis une production réussite, et d'avoir un bon produit, conforme.

Une connaissance plus approfondie sur le sujet de la répartition de densité dans les molécules, et le taux de fines, est vraiment nécessaire et serviable pour mieux comprendre les défaillances des comprimés, et pour évoluer les solutions probables de ces problèmes.

Ce travail nous a apporté les compétences requises pour le monde de travail. C'était une chance de passer de la théorie à la pratique, et d'appliquer nos connaissances acquises au cours de notre cursus. Notre étude nous a permis de mieux comprendre le secteur de l'industrie pharmaceutique, commençant par la fabrication jusqu'au conditionnement d'un médicament, et nous avons eu l'occasion de découvrir deux des problèmes liée à la fabrication, et de mieux comprendre la méthode de la résolution de ce genre de problèmes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abbas D., **2010**. Etude physico-chimique et reformulation d'un dérivé pyrido [3,2g] quinoleinetriméthyle. Thèse de doctorat en Science chimiques synthèse. Faculté de pharmacie de Marseille, Université d'Aix-Marseille, France.

Acadpharm Académie nationale de pharmacie, **2016**. Compression

:<<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Compression>> Consulté le **15/ 04 /2022**

Acadpharm Académie nationale de pharmacie, **2017**. Granulé

:<<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Granul%C3%A9>> Consulté le **19/ 04/ 2022**

Afssaps, **2007**. Bonnes pratiques de préparation

:<https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/preparations_bonnes_pratiques_ANSM.pdf> Le **26/ 02/ 2022**.

Bhowmik D., Duraivel S., Rajalakshmi A.N., Kumar K.P.S.1Nimra, Patnam I., Vijayawada, Pradesh A., **2014**. Tablet manufacturing process and defects of tablets, Elixir Pharmacy. Vol 70, 24372-24368.

Boukhobza F. Et Goetz P., **2014**. Chapitre 7 : antifongiques (locaux, généraux), *in* Phytothérapie en odontologie. Europe, CDP Initiatives Santé, 226.

Caruba T., Jaccoulet E., **2015**. Pharmacologie et thérapeutiques: UE 2.11 - Semestres 1, 3 et 5. France, Masson Health Sciences, 22-24.

Collin B., **1992**. Antititanique, *in* petit dictionnaire de la médecine du gibier. Belgique, Perron, 37.

Code de la santé publique, **2008**. Article R5121-1 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190661?Init=true&page=1&query=article+R.+5121-1+conditionnement&searchfield=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000018776547#LEGIARTI000018776547> Consulté le **05/ 03/ 2022**.

Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, **1992**. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. OMS, Série de rapports techniques, N° 823, 195.

Darkes M.J.M., Scott L.J., Goa K.L., **2003**. Terbinafine. Terbinafine: a Review of Its Use in Onychomycosis in Adults. American. Clinical Dermatology, vol 4, n°1, 39-65.

Datastream. Un guide de surveillance de la qualité de l'eau :

<[https://datastream.org/fr/guide/conductivity#:~:text=la%20conductivit%C3%A9%20dans%20les%20lacs.de%20conditions%20salines%20\(sal%C3%A9es\)](https://datastream.org/fr/guide/conductivity#:~:text=la%20conductivit%C3%A9%20dans%20les%20lacs.de%20conditions%20salines%20(sal%C3%A9es))> Consulté le **28/ 02/ 2022**.

Dessaigne A., **2004**. Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament: 45 questions/réponses pour percer les secrets du Résumé des Caractéristiques d'un Produit et de son environnement. Paris, Heures de France-7, 13-14.

Benabdallah-khodja A., **2021-2022**. Pharmacie galénique. Conditionnement des médicaments: <<https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/11/Conditionnement-des-m%C3%A9dicaments-2021-2022.pdf>> Consulté le **13/ 03/ 2022**.

Dubald M., **2016**. Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine, Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université de Limoges, France.

El Berbouchi L., **2010**. Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences. Cas de l'amlodipine comprimés, Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Maroc.

Gourc D., Bougaret S., **2000**. L'industrie pharmaceutique: ses projets de développement, leurs caractéristiques et leur management. Francophone du Management de Projet, vol 81, n°4, 10.

Guerin D., **2006**. La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Pôle Santé-Nantes, France.

Gupta A.K., Shear H.N., **1997**. Terbinafin: an update. American academy of dermatology, vol 37, n° 6, 979.

Harti S., **2017**. La voie orale : méthodes de fabrication et étude biopharmaceutique des comprimés orodispersibles, Thèse de doctorat en pharmacie, Faculte de médecine et de pharmacie –rabat–Universitemohammed v –rabat, Maroc.

Journal officiel de la pharmacopée européenne, **1999**. Bulletin officiel n°99/26. NOR: MESM9921884A : <[Kasture P.V., Parakh S.R., Hasan S.A., Gokhale S.B., **2008**. Chapter 14 Processing of tablets, *in* Pharmaceutics – I. India, Nirali prakashan, 23.](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-26/a0261705.htm#:~:text=%C2%AB%20Nitrates.,sulfurique%20exempt%20d'azote%20R.>> Consulté le 09/ 03/ 2022.</p></div><div data-bbox=)

Kowalski L., **2019**. Etude des corrélations entre un simulateur de compression et une presse à comprimer industrielle. Thèse de doctorat en pharmacie. UFR de pharmacie de Grenoble, Université Grenoble Alpes, France.

La santé publique. Article du code de la santé publique, Article L5111-1.

La Société Française de Pharmacie Clinique et du Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée, **2013**. Chapitre 1 : Les principales instabilités : description et facteurs d'influence, *in* guide méthodologique des études de stabilité des préparations, partie 1 : préparation liquide. Europe, Print conseil, 40.

Leem-Les entreprises des médicaments, **2018**. Repères sur la production pharmaceutique : <<https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/Reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janv2018.pdf>> Consulté le **04/ 03/ 2022**.

Le Hir A., Chaumeil J.C., Brossard D., **1997**. Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments. Paris, Masson, 2-5.

Limonier A.S., **2018**. La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. Thèse de doctorat en pharmacie. La faculté de pharmacie de Marseille, Université d'Aix-Marseille, France.

Mazel V., **2018**. Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus. Thèse de doctorat en Génie des procédés. L'école doctorale sciences pour l'ingénieur, Université de Bordeaux, France.

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

Modi D.J., Shastri D.H., **2017**. Fluidized Hot Melt Granulation: Promising Technique for Dissolution Enhancement. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics*, remedy publications LLC, vol 2, n°9, 2.

Myriam VO., **2015**. Les comprimés, une forme d'avenir ?. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine, France.

OMS, **1997**. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 1 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication, N° 01, 195.

OMS, **2010**. Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels. 16^{ème} liste.

Parikh D.M., **2017**. Chapitre 5: Granulation, *in* How to Optimize Fluid Bed Processing Technology Part of the Expertise in Pharmaceutical Process Technology Series. London, Academic Press, 37-53.

Pharmacopée européenne 6.3, **2011**. Eau pour préparations injectables. Monographie D-K 01692- 44397.

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

Pszczolinski C., **2014**. L'influence De La Nature Des Liants Dans Le Procédé De Compression Humide : Cas Du Lactose. Thèse de doctorat en Pharmacie. Faculté de pharmacie, université de Lorraine, France.

Qd pharmaceuticalsulc, **2013**. Monographie de produit prq-terbinafine (chlorhydrate de terbinafine) comprimés dosés à 250 mg (exprimés en base) antifongique. 51.

Santé canada, **2020**. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001). Vol 7, 14.

Scientist live, **2020**. Preventing tablet capping :

<<https://www.scientistlive.com/content/preventing-tablet-capping>> Consulté le **02/ 03/ 2022**.

Sensum, **2021**. Examen des motifs d'apparition de défauts visuels les plus courant sur les comprimés :<<https://www.sensum.eu/fr/posts/examen-des-motifs-dapparition-de-defauts-visuels-les-plus-courants-sur-les-comprimes/>> Consulté le **05/ 04/ 2022**.

Singh Rana A., Hari Kumar S.L., **2013**. Manufacturing defects of tablets - A review. Drug Delivery & Therapeutics. Vol 3, n° 6, 200-201.

Site officiel de Sidal groupe : <<https://www.sidalgroup.dz/>> Consulté le **19/ 02/ 2022**.

The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group, **2017**. The joint good manufacturing practices guide for pharmaceutical excipients. Vol 3, 40.

Tita-goldstein A., **2013**. Mise en forme des poudres par compression: influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de pharmacie, Université de Lorraine, France.

Tousey M.D., **2009**. The 3 most common defects capping lamination sticking & picking hardness variation thickness variation metal fragments black spots erosion splitting chipping double impressions. Techceuticals, vol 5, 9.

Troy D.B., Beringer P., **2006**. Partie 5 pharmaceutical manufacturing, *in* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. India, Lippincott Williams & Wilkins, 869.

Vehabović M., pilipović B., hadžović E., kostić S., **2010**. Impact of tablets hardness on dissolution rate of metoprolol tartrate 100 mg tablets. Scientia pharmaceutica, vol 78, n° 3, 662.

WHO Technical Report Series, **2014**. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. WHO Technical Report Series, vol 2, 55.

ANNEXE

1. Résultats du deuxième essai :

Tableau XIV : Résultats des analyses pharmaco-techniques sur les comprimés

Echelle horaires	Uniformité de masse (mg)	Diamètre (mm)	Épaisseur (mm)	Dureté (kp)	Friabilité (%)	Délitement (min)
11h45	390.95	11.05	4.91	10.56	-	-
Normes	390	11	4.9 ± 0.2 4	4 - 8	≤1%	≤15 min

Tableau XV : Résultats du test d'uniformité de masse (11h45)

no	poids	no	poids
1	393,4mg	11	393,4mg
2	395,3mg	12	392,9mg
3	389,5mg	13	392,4mg
4	380,0mg	14	391,1mg
5	389,6mg	15	392,4mg
6	390,2mg	16	387,9mg
7	388,9mg	17	393,8mg
8	397,7mg	18	379,9mg
9	391,8mg	19	388,5mg
10	392,5mg	20	391.1mg
		Avg	390.95 mg

Tableau XVI : Résultats du test de dureté (11h45)

no	épaisseur	diamètre	Dureté
1	4,88	11 ,06	9,42
2	4,90	11 ,06	11,43
3	4,90	11 ,06	11,03
4	4,89	11 ,07	9,55
5	4,87	11 ,05	10,72
6	4,87	11 ,05	10,44
7	4,89	11 ,06	10,45
8	4,88	11 ,04	11,39
9	4,89	11 ,05	11,54
10	4,89	11 ,05	9,67
Avg	4,89	11 ,05	10,56

2. Résultats du troisième essai :**Tableau XVII : Calculs de test de friabilimètre**

Date et heure	Masse totale des 20 comprimés en mg avant l'essai	Masse totale des 20 comprimés en mg après l'essai	Perte de masse des 20 comprimés en mg	Normes de perte de mass des 20 comprimés	Perte de mass des 20 comprimés en % de mass total
13/05/2022 à 12h30 début	6655.8	6645.9	9.9mg	≤1%	0.14%
14/05/2022 à 12h00 milieu	6661.8	6654.2	7.6mg	≤1%	0.11%
15/05/2022 à 09h30 fin	6641.0	6633.5	7.5mg	≤1%	0.11%

3. Image de la nouvelle formule de LAMIDAZ[®] 250mg

Constituants	Fonction	Référence
Terbinafine chlorhydrate	Principe actif	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition/Méthode interne
Cellulose microcristalline (Avicel PH 101)	Diluant	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) 5Cps	Liant	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition
Carboxyméthylamidon sodique (type A)	Désintégrant	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition
Silice colloïdale anhydre	Agent d'écoulement	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition
Eau purifiée	Solvant	Pharmacopée Européenne 2017. 9 ^{ème} édition

Nouvelle formule de LAMIDAZ[®] 250mg (photo originale)

4. Image imprimé du résultat de test de dureté

Product: LAMIDAZ 250MG		Batch No. 007		
Procedure: LAMIDAZ 250MG		Setting: 20.0 N/s		
Magazine: No				
No.	Weight / g	Thickness / mm	Diameter / mm	Hardness / kp
1	n.a.	4.88	11.06 +T1	9.42 +T2
2	n.a.	4.90	11.06 +T1	11.43 +T2
3	n.a.	4.90	11.06 +T1	11.03 +T2
4	n.a.	4.89	11.07 +T1	9.55 +T2
5	n.a.	4.87	11.05	10.72 +T2
6	n.a.	4.87	11.05	10.44 +T2
7	n.a.	4.89	11.06 +T1	10.41 +T2
8	n.a.	4.88	11.04	11.39 +T2
9	n.a.	4.89	11.05 +T1	11.54 +T2
10	n.a.	4.89	11.05	9.67 +T2
* Statistics *				
Range	Weight: n	Thickness: n	Diameter: n	Hardness: n
+ I	n.a.	0.25 mm: 0	0.20 mm: 0	6.00 kp: 0
+T2	n.a.	0.20 mm: 0	0.10 mm: 0	2.00 kp: 10
+T1	n.a.	0.10 mm: 0	0.05 mm: 6	1.00 kp: 0
nominal	n.a.	4.90 mm: 10	11.00 mm: 4	6.00 kp: 0
-T1	n.a.	0.10 mm: 0	0.05 mm: 0	1.00 kp: 0
-T2	n.a.	0.20 mm: 0	0.10 mm: 0	2.00 kp: 0
- I	n.a.	0.25 mm: 0	0.20 mm: 0	6.00 kp: 0
val./total	n.a.	10/10	10/10	10/10
min / max	Weight / g	Thickness / mm	Diameter / mm	Hardness / kp
min / max	n.a.	4.87/ 4.90	11.04/11.07	9.42/11.54
max - min	n.a.	0.03	0.02	2.12
average	n.a.	4.89	11.05	10.56
SD (av.)	n.a.	0.01	0.01	0.80
SD (nom.)	n.a.	0.02	0.06	4.87

Résultat de test de dureté (photo original)

5. Image imprimé du résultat de test de dissolution non conforme

Paramètres	Normes	Résultats
Aspect	Comprimés rond bombé, sécables de couleur blanche	Conforme
Taux de dissolution	≥ 80 au bout de 15mn	60 %
Dosage par HPLC	90% -110% soit (225-275) mg	100, 24 %

NON CONFORME

Résultat de test de dissolution non conforme (photo originale)

6. Image d'un article de conditionnement (plaquette PVC-Al)



Article de conditionnement (plaquette PVC-Al) (photo originale)

7. Figures des fiches de contrôle des paramètres pharmaco-techniques des comprimés

Date :				Type de machine :			
N° de lot :				Nom du technicien de production :			
Dureté : (Kp) Tolérance :		Dureté min :		La valeur Nominal :		Dureté max :	
Epaisseur (mm) Tolérance :		Epaisseur min :		La valeur nominale :		Epaisseur max :	
Date et Heures							
Aspect							
Dureté(Kp) pour 10 Cps							
Epaisseur (mm) pour 10 Cps							
Observation :							
		Etablie par l'analyste			Vérifiée par le chef de service In Process		
Nom et Signature							
Date							

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie Contrôlée Assurance qualité »

Fiche de contrôle des paramètres pharmaco-techniques des comprimés (aspect, dureté et épaisseur) (photo originale)

Date :	N° de lot : 004	Type de machine :	Nom du machiniste :
Tolérance :	Poids Min :	Poids théorique :	Poids Max :

Heures et date	Nombre									
	...h....h.....h.....	...h....	...h....	...h....	...h....	...h....	...h....	...h....
01										
02										
03										
04										
05										
06										
07										
08										
09										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
Moyenne										

Observation : RAS

	Etablie par l'analyste	Vérifiée par le chef de service IPC
Nom et Signature		
Date		

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie Contrôlée Assurance qualité »

**Fiche de contrôle des paramètres pharmaco-techniques des comprimés (poids moyen)
(photo originale)**

8. Attestation de propreté de l'équipement

ATTESTATION DE PROPRETÉ DE L'ÉQUIPEMENT

Équipement : Tamis vibrant

Produit précédent *ACCEPTA* N° de lot *009*

CPD151108/30
Date et heure de nettoyage : *18.05.2022 à 09^h20*

Type de nettoyage : Majeur Mineur

Nettoyé par *AISSA* Signature *[Signature]*

ÉQUIPEMENT NETTOYÉ

Validité de nettoyage:

COPIE CONFORME
À L'ORIGINALE

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie Contrôlée Assurance qualité »

Attestation de propreté de l'équipement (tamis vibrant) (photo originale)

Matériel de fabrication



Salle de pesée (Haute à flux laminaire, 3 balances) (Photo originale)



Tamiseur vibrant muni d'une grille de 1.5 m (Photo originale)



Cuve en inox DIOSNA CCS 800 (Photo originale)



**Mélangeur granulateur DIOSNA CCS 800 avec Calibreur humide type FREWITT
(Photo originale)**



Lit d'air fluidisé (LAF) CAP 600 DIOSNA (Photo originale)

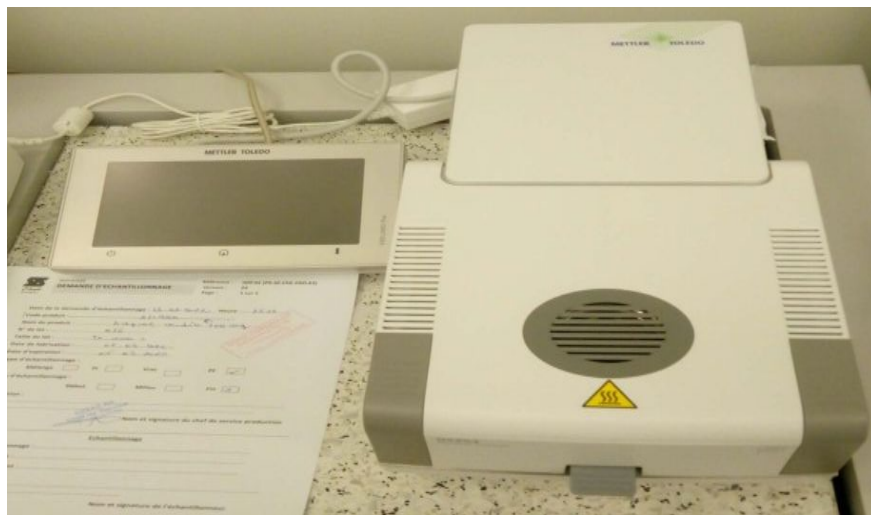


Calibreur sec type FREWITT (Photo originale)



Comprimeuse rotative FETTE 2200 (Photo originale)

Matériel de contrôle physico-chimique



Dessiccateur halogène METTLER HX204 (Photo originale)



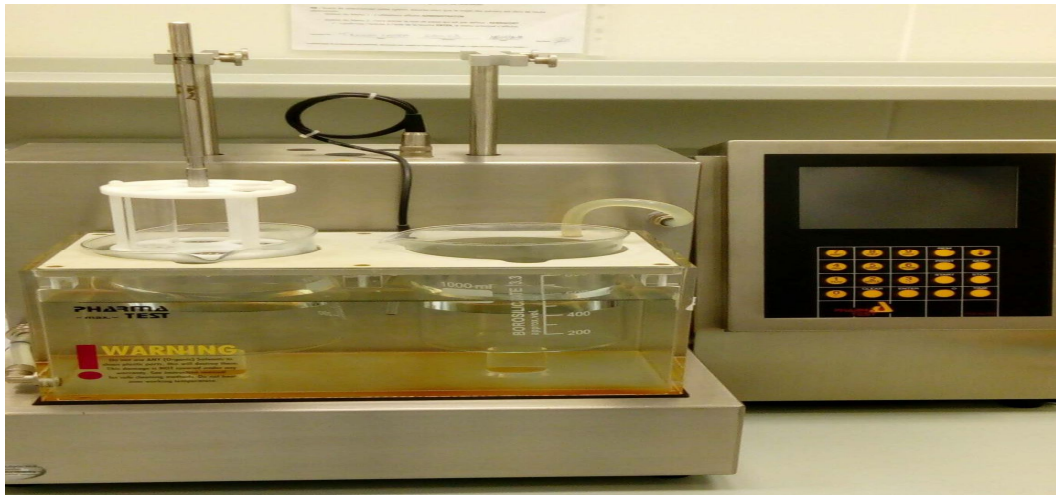
Balance analytique 220 g RADWAG A.S220.R2 (Photo originale)



Duromètre Pharmatest PTB420 (Photo originale)



Friabilimètre pharmatest (Photo originale)



Désintégrateur pharmatest PTZ AUTO (Photo originale)



pH mètre (Moineau instruments)



Conductimètre (STDE distribution d'équipements et de services techniques)



Appareil de dissolution (esclab-algerie)