

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE SAAD DAHLEB-BLIDA

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



***PROCEDE DE FABRICATION DES
COMPRIMES DE CHLORHYDRATE DE
TERBINAFINE 250 mg***

Thèse d'exercice

PRESENTEE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année universitaire: 2019/2020

Présentée par : **AKROUR Mohamed**

Le : **23/08/2020**

Encadrée par : **Dr L. AZZOUZ**

Maitre-assistante en chimie analytique

Devant le jury :

Présidente du jury : **Pr O.BENAZIZ**

Maitre de conférences A en pharmacie galénique

Examinatrice : **Dr B. GUERFI**

Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier **Dr L. AZZOUZ**, mon encadrant, pour le temps qu'elle m'a accordé pour me diriger et les conseils qu'elle m'a apportés ainsi que ses lectures répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de ce travail.

J'adresse mes remerciements au président du jury **Dr O.BENAZIZ** et au membre **Dr B.GUERFI** d'avoir pris le temps pour évaluer ce travail.

Mes remerciements vont aussi à toute l'équipe **Saidal Algérie**, de me avoir accordé la chance de participer aux différentes activités, ainsi que leur assistance et disponibilité.

Dédicaces

A mes très chers parents

*Qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de
labeur et de persévérance.*

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

A mes très chers frères et sœurs

Pour tous les bons moments passés ensemble

Pour avoir été toujours présents à mes côtés quand j'en avais besoin

Toute ma famille

Merci pour votre soutien et générosité.

A mes amis et mes collègues

Merci, d'être toujours à mes côtés, pour les meilleurs souvenirs

Merci pour votre soutien.

Mohamed

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACES	II
TABLE DES MATIERES	III
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	IX
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I: PRESENTATION D'ORGANISME D'ACCUEIL	
1. Historique.....	2
2. Organisation du groupe SAIDAL.....	4
2.1. La direction générale du groupe.....	4
2.2. Les sites de production.....	4
2.3. Les centres de distribution.....	6
2.4. Les filiales et les participations.....	6
CHAPITRE II: REGLEMENTATION DU MEDICAMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
1. Médicament.....	7
1.1. Définition.....	7
1.2. Composition d'un médicament	7
1.3. Médicament princeps	8
1.4. Médicament générique	8
1.5. Formes pharmaceutiques.....	8
1.6. Conditionnement d'un médicament	11
1.7. Conservation du médicament.....	12
1.8. Lot et numéro de lot.....	12
2. Règlementation pharmaceutique	13

2.1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	13
2.2. Décision d'enregistrement (DE)	13
2.3. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	13
2.4. Institutions en charge de l'activité pharmaceutique	13
2.4.1. Institutions mondiales	13
2.4.1.1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	13
2.4.1.2. Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux Food and Drug Administration (FDA)	14
2.4.2. Institutions européennes	14
2.4.2.1. Agence Européenne des Médicaments (EMA)	14
2.4.3. Institutions nationales	14
2.4.3.1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)	14
2.5. Bases réglementaires	15
2.5.1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	15
2.5.2. GMP AMERICAINE.....	15
2.5.3. Bonnes pratiques du laboratoire (BPL)	16
2.5.4. Le PIC/S.....	16
2.6. Pharmacopées	16
2.7. Conférence International de l'Harmonisation (ICH)	17
CHAPITRE III : VALIDATION ET APPROCHE DE VALIDATION	
1. Définitions.....	18
2. Types de validation du procédé de fabrication	19
2.1. Validation prospective.....	19
2.2. Validation concomitante (ou simultanée)	19
2.3. Validation rétrospective.....	20
3. Approches de validation	20
3.1. Approche traditionnelle de validation	20
3.2. Approche de vérification en continue des procédés	24
3.3. Comparaison entre l'approche traditionnelle et L'approche QbD.....	27

CHAPITRE IV : FORME PHARMACEUTIQUE « COMPRIMES »	
1. Définition.....	28
2. Catégories des comprimés	29
3. Composition d'un comprimé	39
4. Méthodes de fabrication des comprimés	31
4.1. Compression directe	32
4.2. Procédé de fabrication par granulation humide	34
4.3. Procédé de fabrication par granulation sèche.....	35
CHAPITRE V: PRESENTATION DU MEDICAMENT ETUDIE	
1. Composition.....	36
2. Description de la molécule de Terbinafine	36
3. Pharmacocinétique.....	37
4. Pharmacodynamie.....	37
5. Indications thérapeutiques.....	38
6. Contre- Indications.....	38
7. Effets Indésirables	38
CHAPITRE VI: PROCEDE DE FABRICATION DES COMPRIMES DE CHLORHYDRATE DE TERBINAFINE 250MG	
1. Prérequis de la validation	39
2. Procédé de fabrication	40
2.1. Préparation de la solution liante (solution de mouillage)	42
2.2. Mélange des poudres à sec	42
2.3. Granulation par voie humide	42
2.4. Séchage	42
2.5. Lubrification	42
2.6. Compression	43
2.7. Conditionnement	43

CHAPITRE VI: CONTROLE QUALITE DE TERBINAFINE 250 MG	
1. Matériels	45
2. Échantillonnage	46
3. Contrôle qualité.....	47
3.1. Contrôles physicochimiques	47
3.1.1. Contrôles physicochimiques de Chlorhydrate de Terbinafine	47
3.1.2. Contrôles physicochimiques du produit fini	50
3.2. Contrôles microbiologiques	54
3.3. Contrôles toxicologiques	55
CONCLUSION.....	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57
RESUME	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1: Enchaînement des étapes clé du développement d'un procédé de fabrication.....	22
Tableau 3.2: Comparaison entre l'approche traditionnelle et L'approche QbD	27
Tableau 5.1: Composition des comprimés.....	36
Tableau 6.1: les matières premières correspondant à la fabrication.	40
Tableau 7.1: Les limites d'acceptation prescrites dans la Ph.Eur 9 ^e édition....	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1: Logo du Groupe SAIDAL.....	2
Figure 1.2: Historique de SAIDAL (1969-2014)	3
Figure 1.3: Organigramme de la direction générale du groupe SAIDAL.....	4
Figure 2.1 : Les principales formes galéniques.....	9
Figure 2.2: Schéma représentant les voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes.....	10
Figure 2.3: Exemples de conditionnement primaire.....	11
Figure 2.4: Conditionnement secondaire.....	12
Figure 3.1: Représentation des différentes étapes de la vie d'un médicament selon une approche traditionnelle de validation.....	20
Figure 3.2: Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament selon une approche de Vérification en Continu du Procédé.....	24
Figure 3.3: Succession des différentes étapes de la démarche QbD.....	25
Figure 4.1: Les différentes variétés de comprimés.....	28
Figure 4.2: Schématisation de la fabrication des comprimés	31
Figure 4.3: Différentes phases de la compression sur machine alternative...	33
Figure 4.4: Déplacement des poinçons dans une machine rotative.....	33
Figure 5.1: Structure chimique de chlorhydrate de Terbinafine.	36
Figure 6.1: Les étapes de fabrication de Terbinafine 250mg comprimé.....	41
Figure 7.1: Spectrophotométrie d'absorption Infrarouge (IR).....	48
Figure 7.2: Dissolu test ERWEKA DT 70 (A palette).....	52
Figure 7.3: Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)	52
Figure 7.4: Schéma de l'appareil de l'HPLC.	53

LISTE DES ABREVIATIONS

ACDIMA : The Arab Company for Drug Industry and Medical Appliances

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

APR : Annual Product Review

ASC : Area Under Curve

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BP : Pharmacopée Britannique

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

BPL : Bonnes pratiques du laboratoire

CQA : Attributs Qualité Critiques

DE : Décision d'enregistrement

EFTA : European Free Trade Association

EMA: Agence Européenne des Médicaments

EPE : Entreprise Publique Économique

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

ICH : International Conférence on Harmonisation

IMS : Industrie Médical Service

IPC : In Process Control

IR : Infra Rouge

JPM : The Jordanian Pharmaceutical Manufacturing

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

Ph. Eur : Pharmacopée européenne

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PQR : *Product Quality Review*

QbD: Quality by Design

QTPP: Profil Qualité Cible du Produit

RQP : Revue Qualité Produit

SNIC : Société Nationale des Industries Chimiques

SNM: SAIDAL-North Africa- Holding Manufacturing

SPIMACO : Saudi Pharmaceutical Industries & Medical Appliances Corporation

TAPHCO : Tassili Arab Pharmaceutical Company

USP : United States Pharmacopeia

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies.

La production industrielle des médicaments nécessite des grandes précautions qui ont pour but d'obtenir une forme pharmaceutique correcte rigoureusement titrée et présentant une stabilité optimale.

Avant sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa pureté, sa stabilité et sa qualité.

Cette notion essentielle de qualité découle la nécessité de la validation du procédé de fabrication. Elle est effectuée en se basant sur des principes scientifiques afin d'établir la culpabilité et la respectabilité du procédé et d'assurer la conformité du médicament.

La maîtrise du procédé de fabrication assure la qualité, la sécurité et l'efficacité.

En Algérie, diverses classes de médicaments font l'objet de ces procédés, parmi elles les antifongiques. La formulation de l'un d'eux était l'objectif de notre travail.

Notre thème se focalise sur une étude théorique du processus de fabrication **de Chlorhydrate de Terbinafine 250mg**, sous forme comprimé produit par le groupe SAIDAL, destiné aux traitements des infections fongiques.

Une première partie : relative à l'aspect réglementaire des médicaments et la validation du processus de fabrication et un rappel sur les comprimés.

Une deuxième partie : présentation de la molécule étudiée et les différentes étapes du procédé de fabrication **de Chlorhydrate de Terbinafine 250mg**, ainsi que les différents essais de contrôle qualité physicochimique, microbiologique et toxicologique exigés par la pharmacopée européenne.

GRUPE SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés Algériennes, classée le 11^{ème} selon IMS Algérie en 2018 [25]. Sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.



Figure 1.1: Logo du Groupe SAIDAL.

1. Historique [2]:

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 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).

Entre 2009 et 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL, TAPHCO ainsi IBERAL.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC.

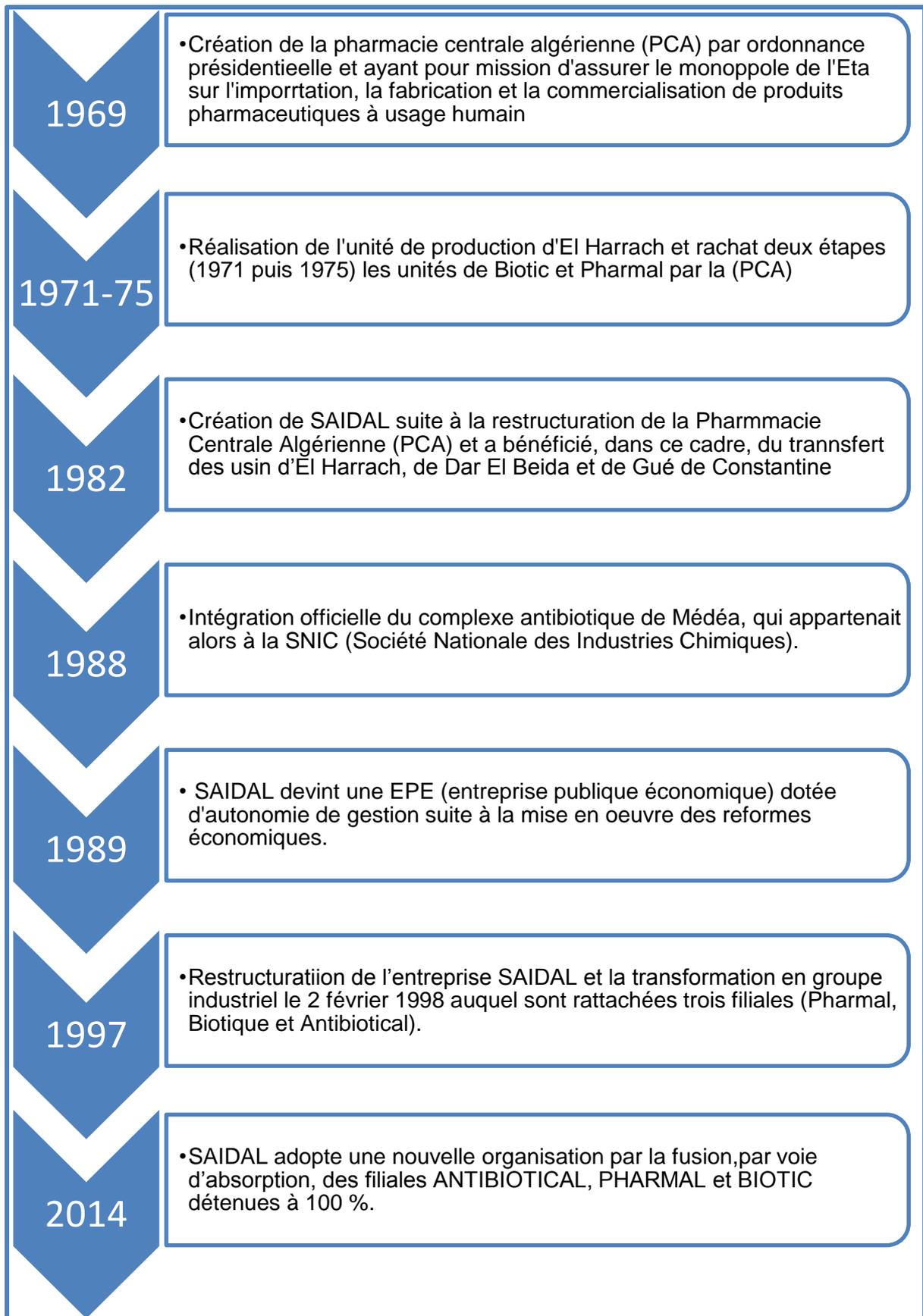


Figure 1.2: Historique de SAIDAL (1969-2014) [3].

2. Organisation du groupe SAIDAL :

La fusion des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC en 2014 a donné lieu à une nouvelle organisation comportant [2] :

2.1. La direction générale du groupe:

Cette Structure décisionnelle regroupe les Directions Centrales

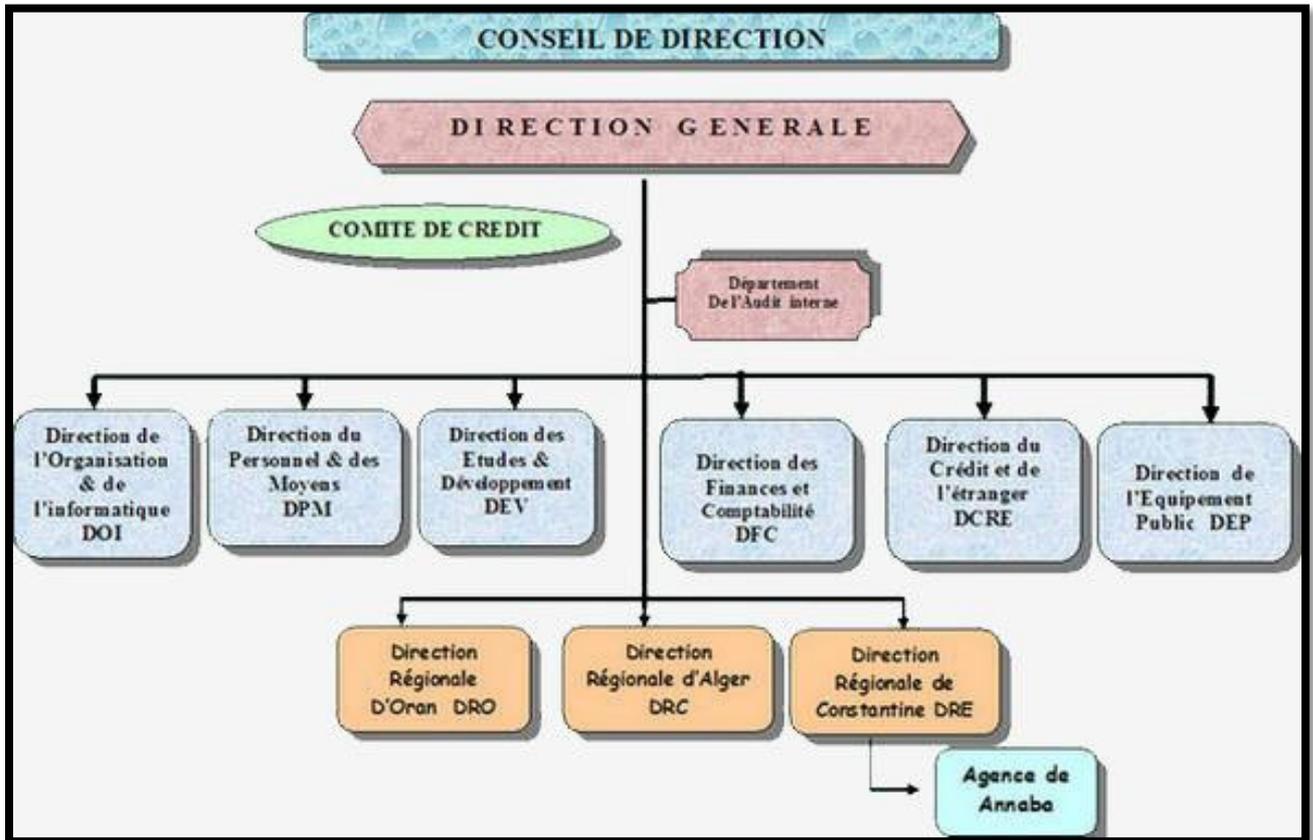


Figure 1.3 : Organigramme de la direction générale du groupe SAIDAL.

2.2. Les sites de production:

SAIDAL compte 09 usines de production :

2.2.1. Site de production de Dar El Beida :

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, et en 1976 à 100% par l'ex PCA.

L'activité de cette unité était limitée à la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques à savoir Comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommades, gel, crème), suspension buvable, sels, et solution dermique.

Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique et microbiologique avec une surface de stockage.

2.2.2. Site de production de Médéa :

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

Le Complexe Antibiotiques produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

2.2.3. Site de production de Constantine :

Cette usine située dans la zone industrielle de Constantine spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

2.2.4. Site de production du Gué de Constantine :

Il se compose de deux parties distinctes :

_ La première partie pour la fabrication des formes galéniques, suppositoires, ampoules buvables et comprimés.

_ Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons.

Cette usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire.

2.2.5. Site de production d'El-Harrach :

L'usine El-Harrach est spécialisée dans la production des formes sirops, solutions, comprimés et pommades.

2.2.6. Site de production de Cherchell :

L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production des formes sèches comprimés, gélules et sachets.

Unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée du contrôle physico technique, microbiologique et pharmacotoxicologique.

2.2.7. Site de production de Batna :

Spécialisé dans la production des suppositoires.

2.2.8. Site de production d'Annaba :

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).

2.2.9. Site de production de Constantine- unité d'Insuline :

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

2.3. Les centres de distribution:

Ces centres (centre, est, ouest) assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national.

2.4. Les filiales et les participations:

2.4.1. Les filiales :

2.4.1.1. SOMEDIAL :

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar.

L'unité de production SOMEDIAL est spécifique pour la fabrication des produits hormonaux, formes sèches (gélules, comprimés) et formes liquides (sirops, solutions buvables) [3].

2.4.1.2. IBERAL :

IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine (injectables, formes sèches)[3].

2.4.2. Les participations [3] :

WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS) :

L'unité de production W.P.S. située dans la zone industrielle d'Oued Smar est entrée en production en décembre 2000.

PFIZER SAIDAL MANUFACTURING (PSM):

Société conjointe créée en 1998 entre le Groupe SAIDAL et PFIZER Pharm-Algérie. Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, l'unité de production P.S.M. est entrée en production en février 2003.

SAIDAL-North Africa- Holding Manufacturing-FNI (SNM):

S.N.M. est le résultat d'un partenariat conclu, en septembre 2012, entre le Groupe SAIDAL (49%), la Société Koweïtienne North Africa Holding Company (49%) et le Fond National de l'investissement (02%), pour la création d'un centre spécialisé dans le développement, l'industrialisation et la commercialisation de médicaments anticancéreux.

TAPHCO (Tassili Pharmaceutical Company) :

Résultat d'un partenariat conclut, en 1999, entre le Groupe SAIDAL (44,51%), ACDIMA, SPIMACO et JPM pour la Fabrication, la commercialisation et l'importation des produits pharmaceutiques : injectables, liquides et collyres.

L'unité de production de TAPHCO localisée dans la zone industrielle de ROUIBA.

Le Groupe SAIDAL détient aussi des participations dans d'autres sociétés :

- ALGERIE CLEARING (Société financière) 6,67%
- NOVER (entreprise de production de verre) 4,46%
- ACDIMA (Arab Company for Drug Industries and Médical Appliance) 0,38 %.

1. Médicament :

1.1. Définition :

Le médicament est défini par la pharmacopée Européenne 9ème édition - comme «toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et/ou l'animal, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical » [11].

En Algérie, selon l'article 208 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 : « le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions physiologiques »[4].

1.2. Composition d'un médicament :

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant, plus ou moins complexe.

Il est constitué de substances actives combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté.

1.2.1. Principe actif (PA) (ou substance active) :

Selon la pharmacopée Européenne 9ème édition: « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » [11].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).

- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique.

1.2.2. Excipients et adjuvants :

En général, le ou les principes actifs sont associés à un ou plusieurs excipients.

Un excipient (du latin excipere: recevoir) est une substance dite auxiliaire, inactive par elle-même sur la maladie, qui facilite la préparation et l'emploi du médicament.

Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation [5].

1.3. Médicament princeps :

Un médicament princeps est défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général.

Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

1.4. Médicament générique :

En Algérie, selon l'article 210 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relatif à la définition de la spécialité générique : le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation »

1.5. Formes pharmaceutiques :

La forme pharmaceutique appelée aussi forme galénique est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament.

La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie.

Les formes pharmaceutiques les plus présentes dans les officines sont :

❖ **Les comprimés:** Ce sont des préparations de consistance solide, des formes inverses (ovales, ronds, enrobés ou non...).

❖ **Les gélules:** Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.

❖ **Les sirops:** Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.

❖ **Les suspensions:** Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

❖ **Les pommades:** Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses.

On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).

❖ **Les collyres:** Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires.

Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil.

Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.

❖ **Les préparations injectables** : Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient.

Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).

Comprimés et gélules	Sirop	Suspension
		
Solution injectable	Pommade	Collyre
		

Figure 2.1 : quelques formes galéniques.

❖ **Autres formes** : Les différentes voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes sont présentées à la **figure2.1** suivante.

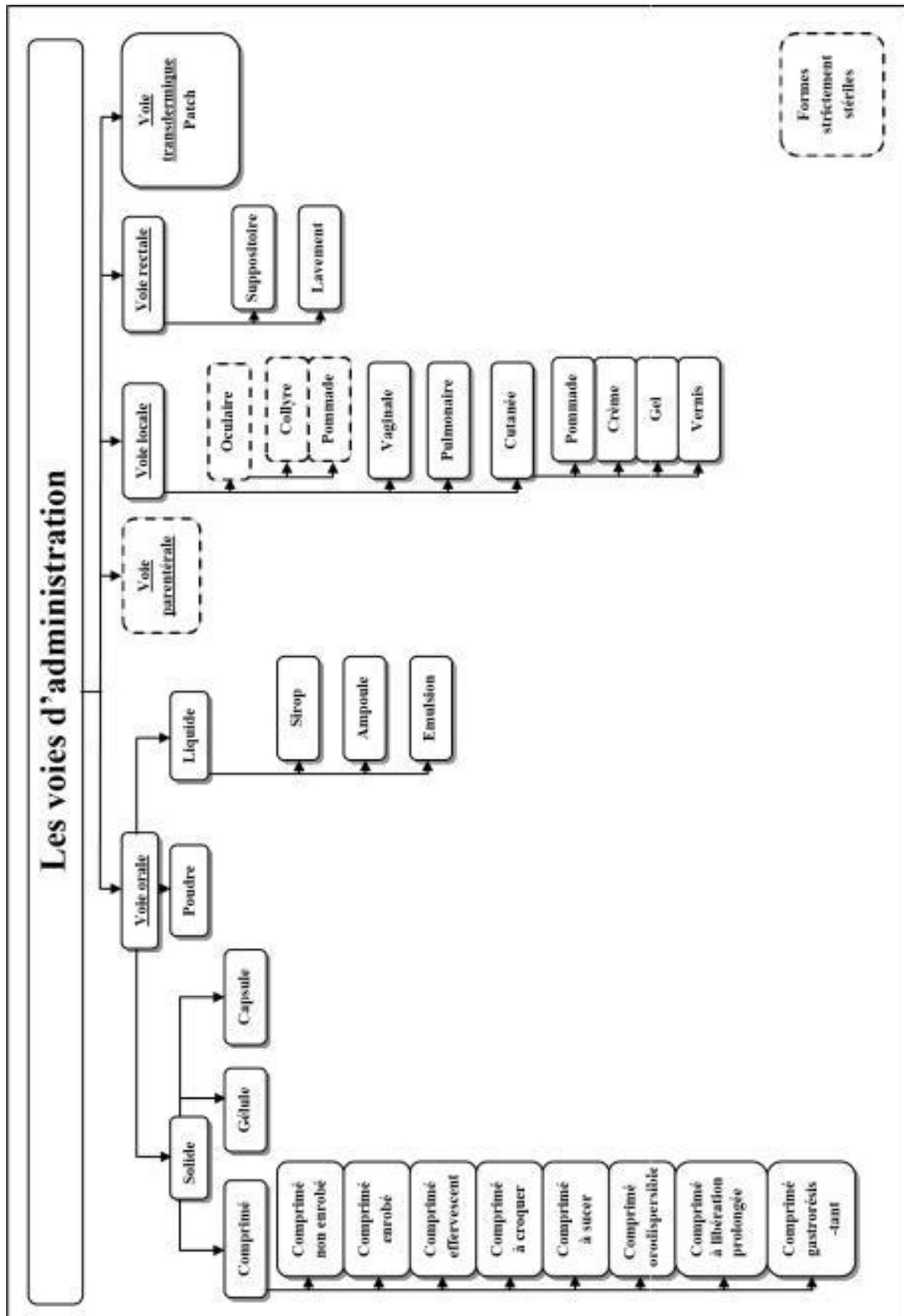


Figure 2.2 : Schéma représentant les voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes

1.6. Conditionnement d'un médicament :

Le conditionnement est destiné à contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur. Il en existe deux types [5].

1.6.1. Conditionnements primaires :

Élément en contact direct avec la forme pharmaceutique. Exemples: Blistères, ampoules, flacons ...etc, il peut être en verre, en matières plastiques, élastomères ou métallique [5].

C'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps.

Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.



Figure 2.3 : Exemples de conditionnement primaire.

1.6.2. Conditionnements secondaires :

Élément contenant le conditionnement primaire, sans contact direct avec la forme pharmaceutique, il permet la manipulation et le transport du médicament (le plus souvent constitué d'une boîte cartonnée) [5].

Renferme la notice et peut contenir des accessoires (cuillères, compte-goutte...)

Un rôle d'identification et d'information pour le malade.

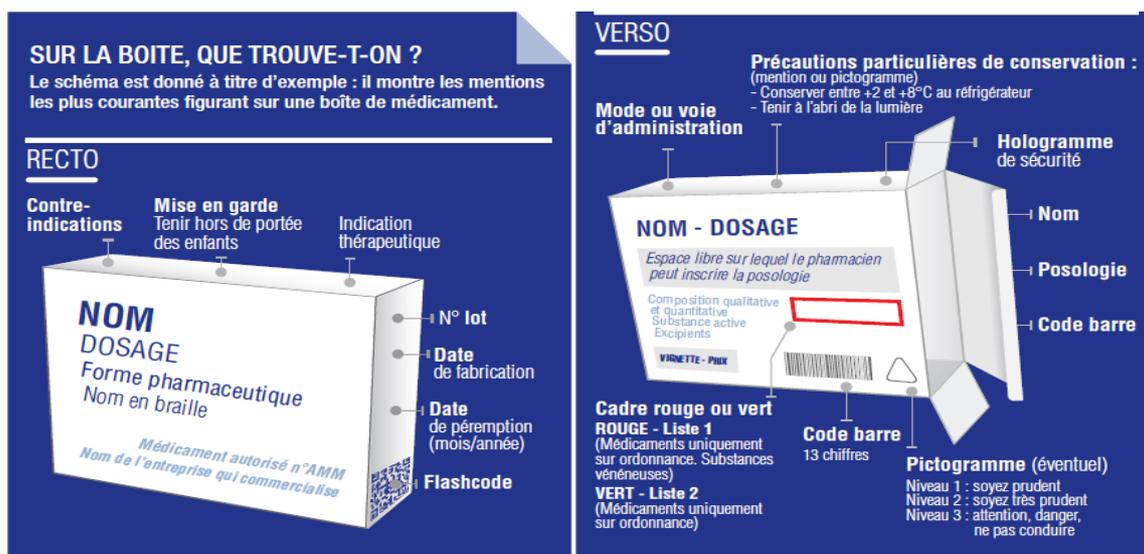


Figure 2.4 : Conditionnement secondaire.

1.7. Conservation des médicaments :

La conservation c'est-à-dire la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation.

Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à :

Des agents physiques : il s'agit surtout de la chaleur et/ou de la lumière qui peuvent dégrader les molécules.

Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides...).

Des agents chimiques : il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux, par exemple : l'air oxyde le médicament, la vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence.

Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans les tubes aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité.

1.8. Lot et numéro de lot :

1.8.1. Lot :

C'est la quantité de médicaments qui sont fabriqués au cours d'un cycle donné de fabrication.

La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

1.8.2. Numéro de lot :

C'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations, y compris celles de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa fabrication.

Le numéro de lot permet la traçabilité du médicament.

2. Règlementation pharmaceutique :

2.1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

L'AMM est un document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité [8].

2.2. Décision d'enregistrement (DE) :

Le processus d'agrément des produits en vue de leur mise sur le marché, comporte une série de procédures différentes mais complémentaires. Un système complet d'homologation des médicaments suppose la disponibilité de données adéquates sur les investigations pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, thérapeutiques et cliniques, ainsi que d'un personnel capable de les analyser

La décision d'enregistrement (DE) vise à éviter qu'un produit pharmaceutique ne puisse être commercialisé dans le pays avant l'octroi d'une autorisation délivrée à cet effet [6].

2.3. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) :

C'est une procédure française créée en 1986 et permettant à certaines catégories de malades d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore été mis sur le marché, elle est notamment destinée aux malades du cancer ou du SIDA en phase terminale, ou aux personnes atteintes de maladies rares.

Les médicaments à fournir sont des produits ayant fait l'objet d'un enregistrement conformément à la réglementation en vigueur ou de l'octroi d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par les services compétents du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

Leur conditionnement et leurs spécifications techniques doivent être conformes aux caractéristiques figurant sur leur décision d'enregistrement. [7]

2.4. Institutions en charge de l'activité pharmaceutique :

2.4.1. Institutions mondiales :

2.4.1.1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé. L'OMS, fondée le 7 avril 1948, a pour but d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible. L'OMS est dirigée par les 192 Etats Membres réunis à l'Assemblée mondiale de la Santé. Cette assemblée est composée des délégués représentant les Etats Membres. [9]

2.4.1.2. Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux Food and Drug Administration (FDA) :

La FDA est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Créé en 1906, sous la présidence de Théodore Roosevelt, ce service du gouvernement américain, est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments après leur commercialisation.

Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis. [10]

2.4.2. Institutions européennes :

2.4.2.1. Agence Européenne des Médicaments (EMA) :

L'agence européenne des médicaments est une agence de l'Union européenne créée en 1995, elle a pour but d'évaluer, de coordonner et de superviser le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'union européenne.

2.4.3. Institutions nationales :

2.4.3.1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) :

L'agence nationale des produits pharmaceutiques est une autorité administrative indépendante. Elle a été introduite dans la loi 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi 85-05 relative du 16 février 1985 à la protection et à la promotion de la santé, portant création de l'ANPP. [30]

Ella a pour principales missions :

- Enregistrement et homologation des produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- Délivrance des visas pour l'importation des produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- Contrôler la publicité et de veiller à une information médicale fiable relative aux produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine. [12]

❖ Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) :

Le LNCPP a été créé en 1995, il a pour mission le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques qui comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les dispositifs médicaux.

Actuellement le LNCPP est dissout, il est une partie intégrante de l'ANPP.

2.5. Bases réglementaires :

2.5.1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [10]

Le guide est scindé en trois parties :

Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments cette partie comporte 9 chapitres dont :

– Chapitre 5 régit la production pharmaceutique, les directives de ce chapitre décrivent les différentes opérations pharmaceutiques, les équipements, les installations, le personnel, la validation, les matières premières et les produits finis.

– Chapitre 6 régit le contrôle qualité, dans ce chapitre, sont décrites les bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité : la documentation, l'échantillonnage, les contrôles, programme de suivi de la stabilité et le transfert technique des méthodes d'analyse.

Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières.

Partie III regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires. [13]

2.5.2. GMP AMERICAINE :

Les GMP d'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (ou Good Manufacturing Practices) sont des normes de qualité définies par OMS.

Le premier projet de texte de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été préparé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de l'assemblée mondiale de la Santé. Il a ensuite été soumis à l'Assemblée mondiale de la santé sous le titre projet de bonnes pratiques de fabrication dans la fabrication et le contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques et a été accepté. Le texte révisé a été examiné par le Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Le texte a ensuite été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième édition de La Pharmacopée Internationale.

En 1969, lorsque l'assemblée mondiale de la santé a recommandé la première version du schéma de certification de l'OMS sur la qualité des produits pharmaceutiques transportés dans le commerce international dans la résolution, elle a accepté en même temps le texte des BPF comme partie intégrante du schéma. Les versions révisées du régime de certification et du texte sur les BPF ont été adoptées en 1975. [13]

2.5.3. Bonnes pratiques du laboratoire (BPL) :

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques. [13]

2.5.4. Le PIC/S :

Le PIC (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) fut fondé par l'European Free Trade Association (EFTA) (MC Cormick K., 2009), sous le titre de « Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques ». Les membres initiaux du PIC comprenaient les 10 pays membres de l'EFTA à cette époque, c'est-à-dire l'Autriche, le Danemark, la Finlande, l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège, le Portugal, la Suède, la Suisse et le Royaume-Uni. Les membres du PIC ont ensuite été augmentés par l'entrée de la Hongrie, l'Irlande, la Roumanie, l'Allemagne, l'Italie, la Belgique, la France et l'Australie.

Le PIC/S a pour but de :

- faciliter la gestion de réseaux entre les autorités participantes,
- faciliter le maintien de la confiance mutuelle,
- faciliter l'échange d'informations et de l'expérience, dans le domaine des GMP et des secteurs liés,
- et de faciliter la formation mutuelle des inspecteurs GMP.

2.6. Pharmacopées :

2.6.1 Pharmacopée Européenne :

La pharmacopée européenne (Ph. Eur) est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé.

Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité. [11]

2.6.2. Pharmacopée américaine :

United States Pharmacopeia (USP) est une pharmacopée pour les États-Unis publiée annuellement par la « United States Pharmacopeia » convention.

Cette dernière est une organisation à but non lucratif qui est propriétaire de la marque et détient les droits d'auteur sur la pharmacopée elle-même.

L'USP est publiée dans un volume combiné avec le « National Formulary » (un formulaire) comme l'USP-NF.

Les médicaments assujettis aux normes de l'USP comprennent les médicaments pour usage humain (sur ordonnance, en vente libre ou autrement) et les médicaments à usage vétérinaire. [19]

2.6.3. Pharmacopée Britannique :

La Pharmacopée Britannique est publiée par le ministre de la Santé du Royaume-Uni ; sur recommandation de la commission des médicaments à usage humain.

L'édition actuelle (BP 2021) de la pharmacopée britannique comprend six volumes, qui contiennent près de 4000 monographies de substances actives, d'excipients et de préparations pharmaceutiques, ainsi que des chapitres généraux et des spectres de référence.

2.7. International Conference on Harmonisation (ICH) :

L'ICH (ou conférence internationale pour l'harmonisation) est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats-Unis, le Japon et l'Union Européenne. [14]

Le rôle de l'ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directives (guidelines) reprenant les thématiques Qualité (guideline Quality (Q)), Sécurité (guideline Safety (S)), Efficacité (guideline Efficacy (E)) et Multidisciplinaires (guideline Multidisciplinary (M))

La ligne directive Qualité (Q) comporte plusieurs lignes de Q1 à Q14:

L'ICH Q8 : Une approche systématique au développement, basée sur la science et la gestion du risque qualité, qui débute par des objectifs prédéterminés et souligne la compréhension du produit, du procédé de fabrication et du processus de contrôle.

L'ICH Q9 : définit les principes de la gestion des risques.

L'ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui ne s'appliquent pas développement d'un produit. Les spécifications qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.

L'ICH Q11 : encadrent les activités de développement du principe actif.

1. Définitions :

1.1. Fabrication :

Est un ensemble d'opérations couvrant l'achat des matières et des produits de départ, la production, le contrôle qualité, la libération, le stockage et la distribution des produits finis, ainsi que les contrôles correspondants. [13]

1.2. Procédé de fabrication :

Un procédé de fabrication correspond à une succession d'étapes déterminées qui vont permettre d'obtenir un produit « *output* » à partir de différents éléments entrants « *inputs* ».

Dans le domaine pharmaceutique, les « *inputs* » sont les matières premières, les équipements de production et le personnel aussi, et l'« *output* » correspondent au produit fini, c'est-à-dire médicament.

Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé (vitesse d'agitation, débit de pulvérisation, etc.) et intervenant lors des différentes étapes de celui-ci. [13]

1.3. Validation du procédé de fabrication :

La validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée.

- Selon les instances européennes du médicament, la validation est « l'évidence documentée qu'un procédé, opérant sous des paramètres établis, est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise », c'est-à-dire la conformité du médicament aux spécifications prédéterminées et aux attributs qualité. Un procédé validé est capable de produire successivement un produit fini de qualité prédéterminée [15].
- Selon les instances américaines (U.S. Food and Drug Administration), un procédé validé est un procédé qui assure la qualité du produit, par la preuve d'une « évidence scientifique que le procédé de fabrication délivre de manière cohérente et systématique un médicament de qualité exigé ».[16]
- Selon le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme), la validation du procédé de fabrication est « l'action de prouver, en accord avec les principes des BPF, que toutes les procédures, procédés, matériaux ou systèmes amènent aux résultats attendus ».[16]

La preuve de la validation est obtenue par la collection et l'évaluation de données, compilées depuis le début de la phase de développement jusqu'à la phase de production.

La validation inclut nécessairement la qualification du procédé (qualification du matériel, équipements, systèmes, bâtiments, personnel), mais cela inclut également le contrôle du procédé entier pour la fabrication de lots identiques (répétabilité des lots).

2. Types de validation du procédé de fabrication :

2.1. Validation prospective :

C'est une validation de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit, elle est effectuée préalablement à l'étape de production, de distribution et de vente de médicaments.

Cette validation doit être complète et doit se conformer aux différentes réglementation et exigences propre à chaque entreprise.

Voici les différents éléments qui peuvent apparaitre dans les documents de validation :

- Une brève description du procédé.
- Un résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier.
- La liste des équipements et installations destinés à être utilisés assortie de leur statut d'étalonnage.
- Les spécifications du produit fini en vue de la libération.
- La liste des méthodes analytiques.
- Les contrôles en cours de fabrication proposés. Les essais supplémentaires à pratiquer.
- Le plan d'échantillonnage.
- Les méthodes d'enregistrements et d'évaluation des résultats. Les fonctions et responsabilités.
- Une proposition de calendrier.

2.2. Validation concomitante (ou simultanée) :

La validation concomitante ou simultanée ne peut être réalisée qu'à titre exceptionnel et doit être justifié, documenté et approuvé par le personnel autorisé.

La validation concomitante ne peut être appliquée que dans certaines circonstances :

- Un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament Orphelin
- Les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée ou d'un procédé complexe multi-étapes et long ;
- Les lots sont produits par un procédé modifié (par exemple, un procédé validé dérive à l'extérieur des critères d'acceptation pour un paramètre critique donné et le lot est soumis à des tests analytiques intensifs).

Cette validation requiert les mêmes exigences réglementaires que la validation prospective.

2.3. Validation rétrospective :

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable, par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective.

Cette validation n'est applicable que pour les procédés bien établis et qui n'ont subi aucun changement important, elle se fait dans le cas où il y'a suffisamment de lots fabriqués ainsi qu'un historique suffisant du produit, Cette revue de toute la fabrication antérieure évalue les données dans le but de prouver que le processus est toujours sous contrôle.

Ainsi constitue la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend à faire, « sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot ».

Enfin, la validation rétrospective pourrait aussi être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats.

La validation rétrospective n'est plus une approche acceptable maintenant [17].

3. Approches de validation :

3.1. Approche traditionnelle de validation :

L'approche traditionnelle de validation du procédé décrit les étapes de vie d'un médicament en 4 parties ; en commençant par la phase du développement jusqu'à la production commerciale du produit en passant par son industrialisation, selon le schéma de la **figure 3.1**.

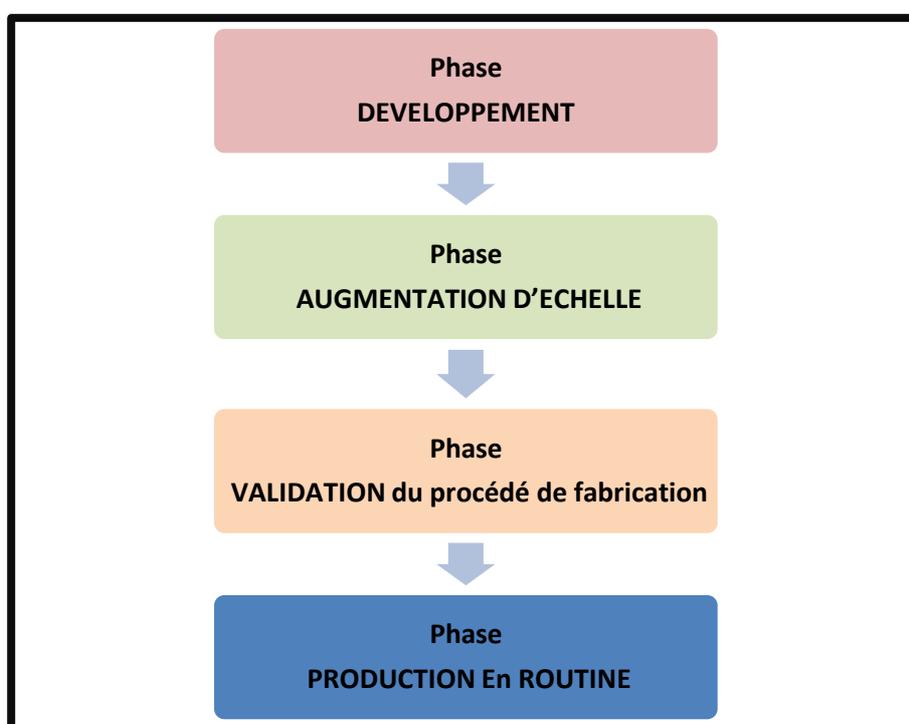


Figure 3.1 : Représentation des différentes étapes de la vie d'un médicament selon une approche traditionnelle de validation.

3.1.1. Phase du développement :

Les études de développement d'un médicament sont réalisées afin d'établir que la forme pharmaceutique, la formulation et le procédé proposés permettent d'obtenir un produit performant.

En général, les activités de développement d'un produit peuvent être subdivisées en :

❖ Développement de la formule :

Le développement de la formulation va fournir les informations de base concernant :

Le profil de formulation regroupant les caractéristiques physico-chimiques requises pour les matières premières ainsi le produit fini, les études de compatibilité principe actif-exciipients et l'effet de la formule sur la dissolution in vitro.

Effet des variables de la formule (propriétés physico-chimiques des matières premières, composition du produit fini, conditions opératoires, etc...) sur la biodisponibilité du produit.

Spécificité des méthodes analytiques.

La formulation optimale et les spécifications du produit.

❖ Développement du procédé de fabrication :

Dans la majorité des cas, la deuxième phase de développement concerne le procédé. Cependant, la formulation et le procédé peuvent être développés simultanément.

Le programme de développement du procédé a pour objectif de :

- Mettre au point un procédé approprié respectant les spécifications du produit, les contraintes industrielles et les BPF.
- Identifier les paramètres clefs du procédé affectant les attributs du produit.
- Déterminer les spécifications en cours de fabrication et mettre au point les méthodes d'analyse.
- Identifier les potentiels équipements de fabrication.

Le développement de procédé peut être divisé en plusieurs étapes résumées dans le **tableau 3.1** avec les points clés pour chaque étape :

Tableau 3.1: Enchaînement des étapes clé du développement d'un procédé de fabrication.

Etapes	Point critique
1-Conception	Préparation des organigrammes Mise en place des procédures d'expériences Mise en place des critères Préparation des plans d'étude et du protocole
2-Mise en jeu des paramètres critiques	Identification des variables critiques Définition des tolérances maximales des variables du procédé
3-Caractérisation du procédé	Modification du plan d'étude et du protocole Définition des valeurs nominales pour les variables critiques Définition des tolérances des variables critiques
4-Vérification du procédé	Modification du plan d'étude et du protocole Détermination des variables du produit sous des conditions constantes du procédé Préparation des documents de transfert du procédé Finalisation des spécifications du produit

3.1.2. Phase d'Augmentation d'échelle (*Scale up*) :

La phase de *Scale-up* correspond au processus de transposition de la taille de lot afin de transférer les résultats de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle dans les meilleures conditions.

Pour cela, une étape faisant intervenir des lots pilotes va être mise en œuvre, à une échelle intermédiaire.

Celle-ci a pour but de réaliser une investigation plus approfondie du produit et du procédé, fournissant ainsi des informations prédictives sur le comportement du produit et du procédé à l'échelle de la production (sans perte de qualité).

De plus, ces lots vont pouvoir être utilisés dans le cadre des études cliniques et permettront de fournir des échantillons pour le marketing.

La taille des lots pilotes doit représenter au moins 10% de la taille du lot de production.

La finalité de cette phase est de fournir aux autorités un schéma de validation du procédé (exigence réglementaire) comportant les éléments suivants :

-
- Une description du procédé, avec les étapes critiques, ou les paramètres critiques, devant être suivis lors de la validation
 - Les spécifications du produit fini (tests à libération)
 - Les IPC (In Process Control) avec leur critère d'acceptation
 - Le plan de prélèvement (où, quand et comment réaliser les prélèvements)
 - Le détail des méthodes analytiques
 - La description des méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats
 - Un délai indicatif pour la réalisation de la validation.[16]

3.1.3. Phase de validation du procédé de fabrication :

La phase de validation rassemble tous les éléments pré établis (paramètres, contrôles,..) et les appliques en rajoutant les équipements prévus afin de réaliser les lots à l'échelle finale qui sont en nombre de trois (lots de validation) et de taille équivalente aux futurs lots commerciaux.

Cette phase peut se dérouler en plusieurs étapes décrites brièvement comme suit :

1) Etablissement de l'analyse de criticité des paramètres de contrôles des paramètres de procédé et des IPC ; l'analyse de criticité aboutit à définir des niveaux de criticité pour chaque paramètre du procédé et les IPC à mettre en place.

2) Définition du plan de validation du procédé et des critères d'acceptation, en y intégrant les paramètres issus de l'analyse de criticité.

3) Définition et justification des plans d'échantillonnage qui seront appliqués dans le protocole de validation correspondant, selon les modes opératoires en vigueur.

4) Définition des différents types de traitement des données recueillies lors de la validation.

5) Rédaction du protocole de validation, réalisation des lots de validation et rédaction du rapport de validation.[16]

3.1.4. Phase de production en routine :

Tout au long de la phase de production commerciale du produit, un système permettant de suivre et de contrôler le comportement du procédé et la qualité du produit doit être mis en place.

Pour cela, une **Revue Qualité Produit (RQP)**, encore appelée **PQR (Product Quality Review)** ou **APR (Annual Product Review)**, est rédigée afin de répertorier les résultats de cette étape.

Ce document a pour objectif de vérifier la répétabilité du procédé, d'évaluer ses tendances, de mettre en évidence la nécessité de modifier certains éléments tels que les spécifications ou les contrôles, de revalider le procédé, et de favoriser la mise en place d'améliorations.

Les RQP doivent être rédigées chaque année, pour chaque produit, et tenir compte des revues précédentes. En tenant compte tous les lots produits, y compris les lots rejetés ou détruits

Selon les BPF, une RQP se compose au minimum de la revue des éléments suivants :

- Les matières premières et les articles de conditionnement utilisés pour le produit;
- Les contrôles au cours de fabrication les plus critiques et les résultats de contrôle des produits finis ;
- Toutes les déviations significatives et les non-conformités, les investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises ;
- Tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
- Les résultats du programme de suivi de stabilité;
- Tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes ;
- Le statut de qualification des principaux équipements (tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc...). [16]

3.2. Approche de vérification en continue des procédés :

«**Continuons Process Verification**» ou couramment appelée la vérification en continue des procédés, constitue la nouvelle approche de validation des procédés de fabrication intégrant le concept de « life cycle ».[16]

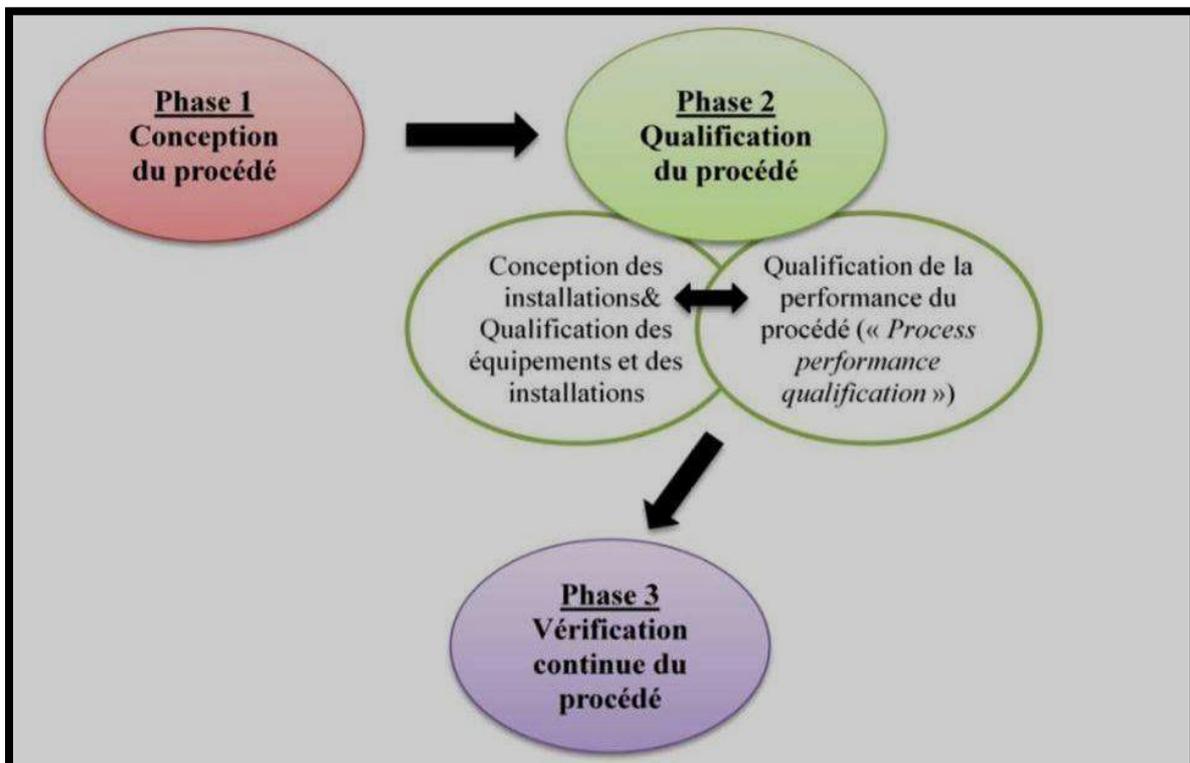


Figure 3.2: Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament selon une approche de Vérification en Continu du Procédé.[16]

3.2.1. Conception du procédé (process design) :

Cette phase englobe les activités relatives au développement et au scale up.

Elle est appliquée lors du développement de nouveaux produits ou quand des changements importants sont effectués sur des produits déjà existants.

Elle a pour but d'obtenir des connaissances concernant le procédé et le produit ainsi qu'établir une stratégie de contrôle du procédé.

Afin d'obtenir les résultats escomptés, l'ICH Q8 a décrit une démarche de développement « **Quality by Design** ». [16]

Un développement de produit selon le quality by design (QbD) doit contenir des outils appliqués à la gestion du risque, et qui sont représentés dans le schéma (**figure 3.3**) suivant :

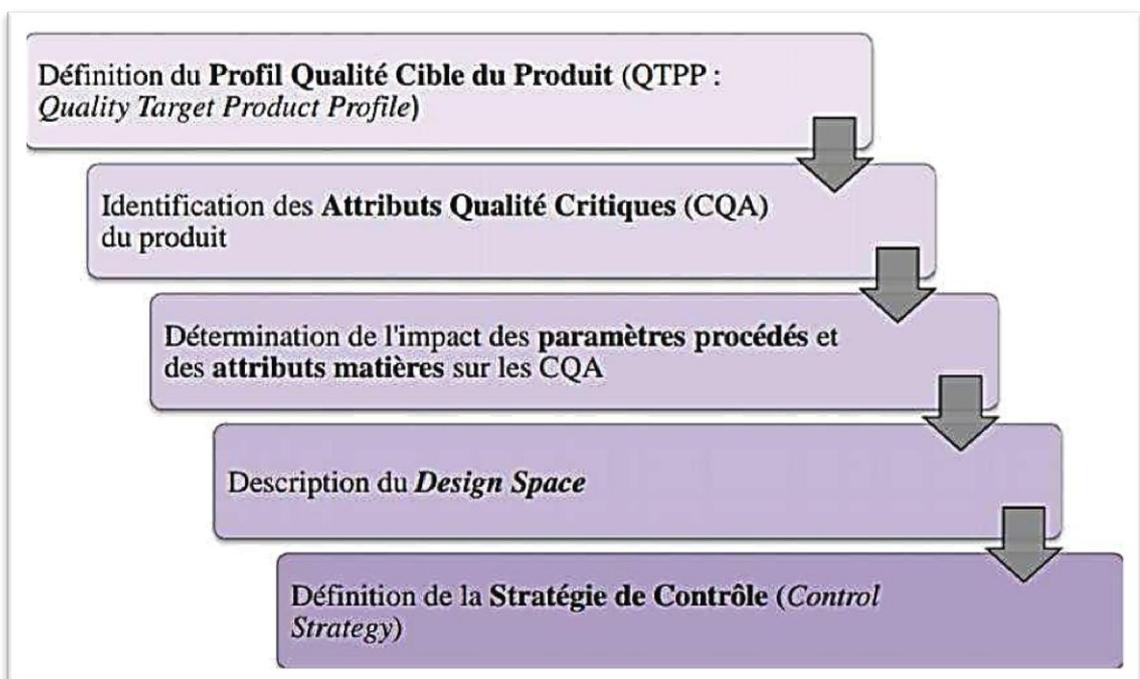


Figure 3.3 : Succession des différentes étapes de la démarche QbD.[16]

3.2.2. Qualification du procédé (process qualification) :

La process qualification correspond à l'étape de validation dans l'approche classique. Cette étape évalue le process design pour vérifier si le procédé sera capable de produire de manière reproductible un produit de qualité requise.

Et pour cela un protocole de validation sera rédigé puis vérifié et approuvé par la qualité.

Les résultats obtenus seront analysés dans le rapport de validation qui devra être approuvé avant la production des lots commerciaux. [16]

3.2.3. Vérification continue du procédé (Continued Process Verification) :

La vérification en continue de procédé consiste à effectuer un suivi suite à la phase de processus qualification afin d'accroître le niveau dans le procédé et de vérifier qu'il existe dans un état de contrôle durant la production de routine.

Pour cela un programme de suivi doit être mis en place pour évaluer la capabilité du procédé et continuer à analyser l'impact des variations sur le procédé, les matières, les équipements et tous les autres éléments entrants participant ainsi à l'augmentation et la connaissance du procédé.[16]

- **L'étude des capabilités :**

Lors de l'étude d'un procédé, le terme capabilité désigne son aptitude.

L'étude de capabilité permet de vérifier si un procédé est apte à produire les performances compatibles avec la qualité attendue.

Pour un procédé, l'étude de capabilité compare l'intervalle de tolérance à la dispersion, c'est-à-dire la performance demandée à la performance réellement obtenue.

- **L'intervalle de tolérance :** est défini par la distance comprise entre les tolérances supérieure et inférieure.

Si les valeurs obtenues à partir des échantillons dépassent ces tolérances, les échantillons sont considérés comme non-conformes.

Cet intervalle théorique dans lequel le paramètre doit évoluer, est le plus souvent déterminé par le service de développement lors de la mise au point galénique et des études de faisabilité.

Par exemple, l'intervalle de tolérance correspond aux normes figurant dans le dossier d'AMM.

3.3. Comparaison entre « l'approche traditionnelle » et « L'approche QbD » :

Tableau 3.2 : Comparaison entre l'approche traditionnelle et L'approche QbD.

Aspect	Approche traditionnelle	Approche QbD
Développement pharmaceutique	Méthode empirique : variation d'un seul paramètre par essai de formulation	Elaboration d'un espace de conception dans lequel plusieurs paramètres peuvent varier (par expérience)
Procédé de fabrication	Fixe	Ajustable
Procédé de contrôle	Analyse du procédé hors ligne de Production⇒Temps d'attente du résultat	Analyse du procédé sur ou dans la ligne de production⇒Résultat en temps réel
Spécifications du produit	Moyens primaires de contrôle basés sur les données de lots disponibles	Stratégie de contrôle globalisée, basée sur la qualité désirée du produit.
Stratégie de contrôle	Contrôles sur les produits intermédiaires puis sur le produit fini	Stratégie de contrôle basée sur le risque⇒Libération en temps réel ou réduction des tests sur le produit fini
Gestion du cycle de vie du produit	Réactive : ⇒Résolution de problèmes ⇒Action corrective	Préventive : ⇒Amélioration continue

1. Définition:

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules de poudre.

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

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les formes inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque, ils peuvent également être enrobés [20].



Figure 4.1 : Les différentes variétés de comprimés [20].

2. Catégories de comprimé [20] :

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées:

- Comprimés non enrobés
- Comprimés enrobés (cela facilite la déglutition)
- Comprimés effervescents (se désintègrent suite à un dégagement de CO₂ au contact de l'eau)
- Comprimés solubles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution)
- Comprimés dispersibles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension)
- Comprimés orodispersibles (placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés. Ils sont utilisés par voie orale, sublinguale ou perlinguale).
- Comprimés gastro-résistants (ce sont des comprimés pelliculés: ils résistent au pH acide de l'estomac et la désintégration du comprimé se fait au niveau de l'intestin. lors de la délivrance de cette forme, le conseil associé est de rappeler au patient qu'il ne faut pas croquer le comprimé).
- Comprimés à libération modifiée : il y aura différents profils de libération possibles.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (ces comprimés séjournent dans la bouche: ce sont les comprimés à sucer, les tablettes, les comprimés à croquer).
- Lyophilisats oraux (pour fabriquer cette forme il n'y a pas de compression des particules de poudre, ils sont surtout utilisés pour la voie sublinguale).
-

3. Composition d'un comprimé :

3.1. Principe actif :

Selon la pharmacopée Européenne 9ème édition: « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » [11].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique.

3.2. Excipients :

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

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.[21]

3.1. Les diluants :

Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue.[22]

3.2. Les liants :

Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.[22]

3.3. Les lubrifiants :

Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifricition ou anti-adhérents.[22]

3.4. Délitants ou désintégrants:

Les délitants sont généralement appelés désintégrants (parfois même super désintégrants) ou désagrégeants. Ce sont, le plus souvent, des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement.[22]

3.5. Edulcorants, aromatisants ou/et colorants :

Ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés.[22]

4. Méthodes de fabrication des comprimés :

Il existe trois méthodes de fabrication des comprimés.[1]

Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée des mêmes adjuvants de fabrication. La différence entre ces modes provient au moment de l'introduction de ces adjuvants.[1]

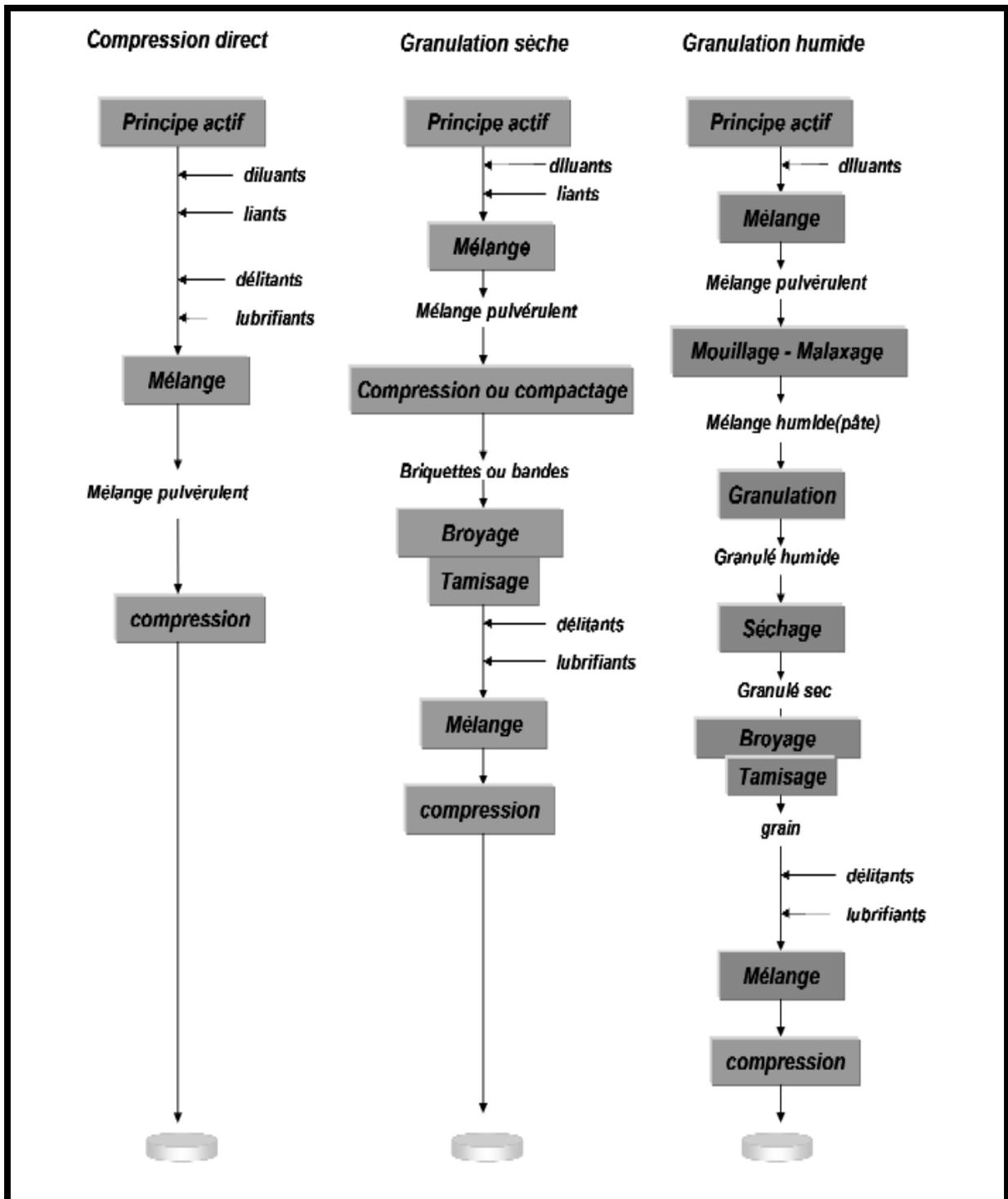


Figure 4.2 : Schématisation de la fabrication des comprimés.[1]

4.1. Compression directe :

Jusqu'en 1960, la fabrication des comprimés était surtout réalisée à l'aide des techniques nécessitant une granulation humide ou sèche des ingrédients avant la compression afin d'améliorer la fluidité et la comprimabilité du mélange.

Ces deux techniques de granulation exigent plusieurs opérations ce qui suppose beaucoup de temps, d'espace et un équipement diversifié.

Jusqu'au milieu du siècle dernier, la compression directe restait applicable uniquement à un nombre restreint de produits.

Ce n'est qu'à partir de 1960 que cette technique a connu un grand essor avec l'introduction des excipients conçus spécifiquement pour la compression directe.[23]

La compression directe comporte deux étapes :

4.1.1. Le mélange :

Le mélange de poudre est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits.

Cette opération est réalisée dans des mélangeurs à chute libre (Tambours mélangeurs).

Les mélangeurs tournent sur eux-mêmes pour assurer le mélange. Ils peuvent être de formes très diverses (cylindriques, cubiques, en V ou en Y).

4.1.2. La compression :

Cette opération consiste en une agglomération des grains par le biais d'une force exercée sur la poudre par la machine dans le but de former le comprimé.

Il existe plusieurs types de machines à comprimer (alternative et rotative).

-Machine à comprimer alternative :

La machine à comprimer alternative est constituée d' :

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

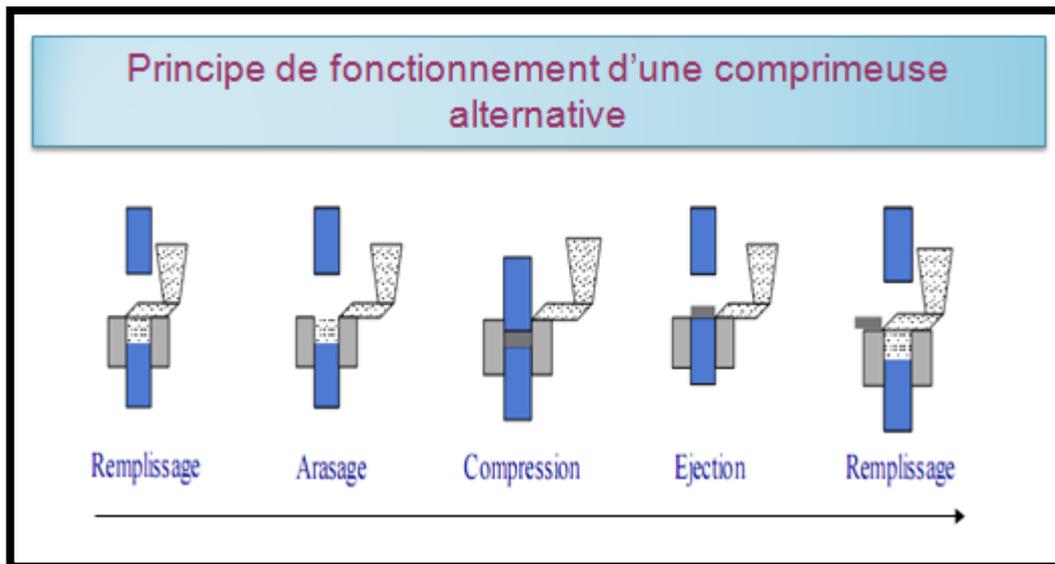


Figure 4.3 : Différentes phases de la compression sur machine alternative.

- **Machine à comprimer rotative :**

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

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre.

À chaque matrice correspond un jeu de poinçon supérieur et inférieur qui tourne en même temps qu'elle.

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

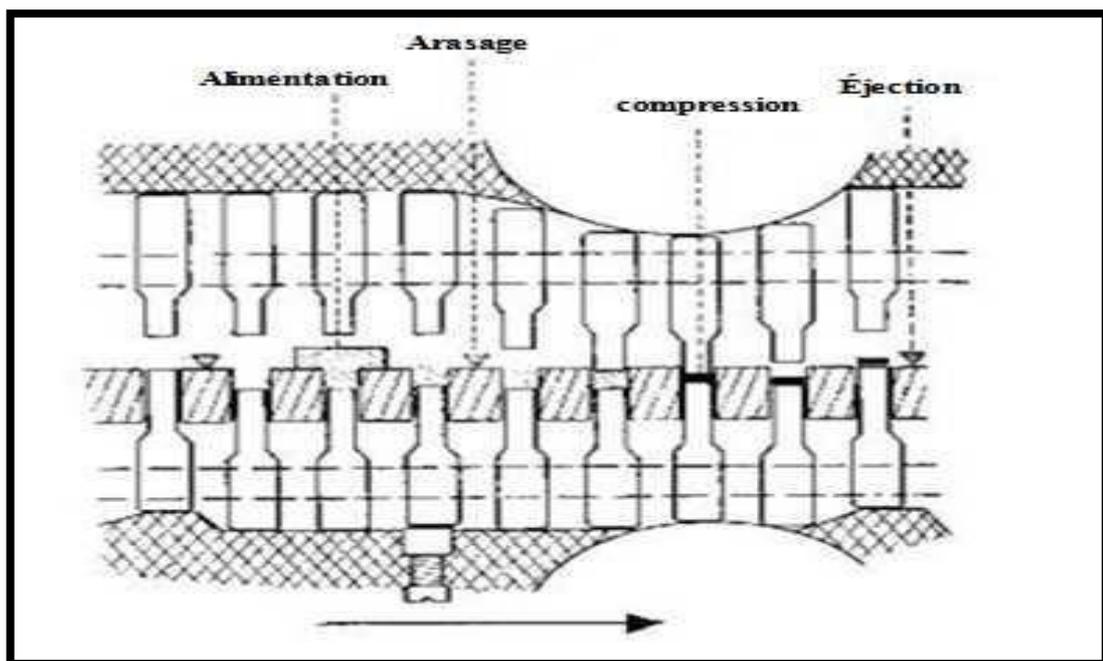


Figure 4.4 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative.[1]

4.2. Procédé de fabrication par granulation humide :[1]

C'est une opération longue, et consiste en quatre phases successives :

4.2.1. Humidification ou mouillage :

Le mélange médicamenteux est transformé en masse apte à la granulation par apport d'un liquide de mouillage (eau, alcool éthylique dilué) ou d'un liquide liant qui permet l'agglutination des particules entre elles (solution de gommes, de dérivés cellulose, de polyvinylpyrrolidone, etc.).

Ce mouillage est réalisé dans un mélangeur type pétrin, planétaire, à bras ou à socs.

4.2.2. Granulation proprement dite :

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

4.2.3. Séchage du granulé :

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

4.2.4. Calibrage :

Il est nécessaire pour obtenir un granulé de taille homogène.

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

La granulation humide peut être aussi effectuée directement dans des appareils de séchage comme les séchoirs par fluidisation munis d'une buse de pulvérisation qui permet la distribution du liquide de mouillage sur les particules de poudre en suspension à l'intérieur.

En réglant, la température de l'air, son débit, le débit de pulvérisation, on assure simultanément en une seule opération, le mélange, la granulation, le séchage du granulé. De même, il est possible d'obtenir un granulé dans un nébuliseur à partir d'une solution ou suspension de PA correctement formulée. Enfin, il existe des dispositifs permettant l'ensemble de ces opérations successives pour éviter les transferts.

4.2.5. Lubrification :

Cette méthode nécessite l'ajout de lubrifiant.

4.2.6. Compression :

Ce type de compression se fait de la même manière que la méthode précédente.

4.3. Procédé de fabrication par granulation sèche:

Elle est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA qui ne supportent ni la chaleur (thermolabiles) ni l'humidité (hydrolysables).

Elle peut être obtenue par briquetage ou compaction : le mélange médicamenteux (PA + excipients) est comprimé de façon à obtenir des gros comprimés grossiers, appelés briquettes (de 2 à 5 cm de diamètre) qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage.

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

Le médicament étudié se présente en comprimés blancs bombés sécables, d'un diamètre de 11mm avec une dose unitaire est 250 mg.

Sa classe pharmaco-thérapeutique est un antifongique oral.

1. Composition :

Tableau 5.1: Composition des comprimés.[1]

Matières premières	Rôles	Quantité
Terbinafine chlorhydrate	Principe actif	250 mg
Cellulose microcristalline (Avicel PH101)	Diluant	QSP/ cp
Hydroxy propyl méthyle (hypromellose)	Liant	QSP/ cp
Carboxy méthyl amidon sodique	Désintégrant	QSP/ cp
Silice colloïdale anhydre (Aérosil)	Agent d'écoulement	QSP/ cp
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	QSP/ cp
Talc	Lubrifiant	QSP/ cp

2. Description de la molécule de Terbinafine :

2.1. Structure :

La formule moléculaire du chlorhydrate de terbinafine est : $C_{21}H_{26}NCl$ de masse moléculaire de 327,90 g/M.

La structure chimique est présentée dans la **figure (4.2)** suivante.

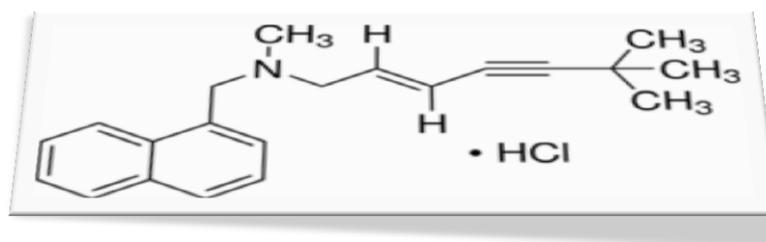


Figure 5.1 : Structure chimique de chlorhydrate de Terbinafine.

La nomenclature de la Terbinafine peut être commune et symbolisée par : DCI **chlorhydrate de terbinafine**, ou alors chimique comme suit : **chlorhydrate de (E)-N-(6,6 – diméthyle-2-hepten -4-ynyl)-N-méthyl-1-naphtalène-méthanamine**.

2.2. Propriétés physicochimiques de Terbinafine :

Point de fusion : Il est d'environ 195 à 205C°

pKa : 7.10

La solubilité: peu soluble ou très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

3. Pharmacocinétique:

La présence de nourriture affecte modérément la biodisponibilité de la terbinafine (ASC augmente de moins de 20 %), ce qui ne nécessite aucune adaptation de posologie. Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 µg/ml) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre, ce pic de concentration augmente d'environ 25 %, et l'ASC plasmatique progresse d'un facteur 2,3 par comparaison à une dose unique. Dans ces conditions, on peut estimer la demi-vie d'accumulation ou demi-vie effective à environ 30 heures.

La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et se concentre dans le stratum corneum. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux. La terbinafine est aussi présente dans l'ongle, dès les premières semaines de traitement.

La terbinafine est métabolisée rapidement et en quantité importante par au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), dont principalement les CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. Les métabolites formés ne possèdent pas d'activité antifongique. Leur excrétion est principalement urinaire.

L'excrétion est majoritairement urinaire (70 %), obéissant à un processus pluri-exponentiel qui se caractérise par une demi-vie terminale d'élimination plasmatique de l'ordre de 400 heures. L'âge ne semble pas modifier de manière importante la pharmacocinétique de la terbinafine.

Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, on peut observer une baisse d'environ 50 % de la clairance de la terbinafine. Dans ces conditions, une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire.[24]

4. Pharmacodynamie:

Agent oral antifongique, la terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines, elle est active sur les dermatophytes (trichophyton, microsporum, épidermophyton), sur les levures (candida, pityrosporum), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.

Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène-époxydase.

L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.

La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P450).[24]

5. Indication thérapeutique :

Ce médicament est indiqué dans le traitement de certaines infections provoquées par de champignons de la peau et des ongles tels que les Onychomycoses, Dermatophytes cutanées, Candidoses cutanées. [24]

6. Contre- Indications:

- Hypersensibilité connue à la Terbinafine ou à l'un des excipients contenus dans le comprimé.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min).
- Allaitement. [24]

7. Effets Indésirables:

- Troubles digestifs (perte d'appétit, nausées, diarrhée, douleurs, abdominales, dyspepsie, gênes abdominales) ;
- Réactions cutanées (rash, urticaire).
- Altération réversible du gout. [24]

1. Prérequis du procédé de fabrication :

1.1. Habilitation du personnel :

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel impliqué. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées.

Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée [18].

1.2. Qualification des locaux et équipements :

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou des alèthes et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits [18].

➤ Le nettoyage des équipements:

Avant de commencer la préparation :

Il faut d'abord assurer un bon nettoyage des locaux et des équipements de fabrication afin de minimiser la contamination microbienne.

Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.

Les ports des gants et des masques sont obligatoires lors de la manipulation du produit.

2. Procédé de fabrication :

Les matières premières correspondant à la fabrication sont représentées dans le **tableau 6.1** :

Tableau 6.1 : les matières premières correspondant à la fabrication. [1]

Matières premières	Nom
Excipient pour la préparation de solution de mouillage	Hypromellose
Principe actif	Terbinafine HCl
Phase interne	Cellulose microcristalline PH101 (Avicel)
Phase externe	Carboxy méthyle sodique type A
	Silice colloïdale inhydre 200 (Aérosil)
	Stéarate de Magnésium
	Talc

Les étapes de fabrication des comprimés de chlorhydrate de terbinafine 250 mg sont illustrées dans **la figure 6.1** :

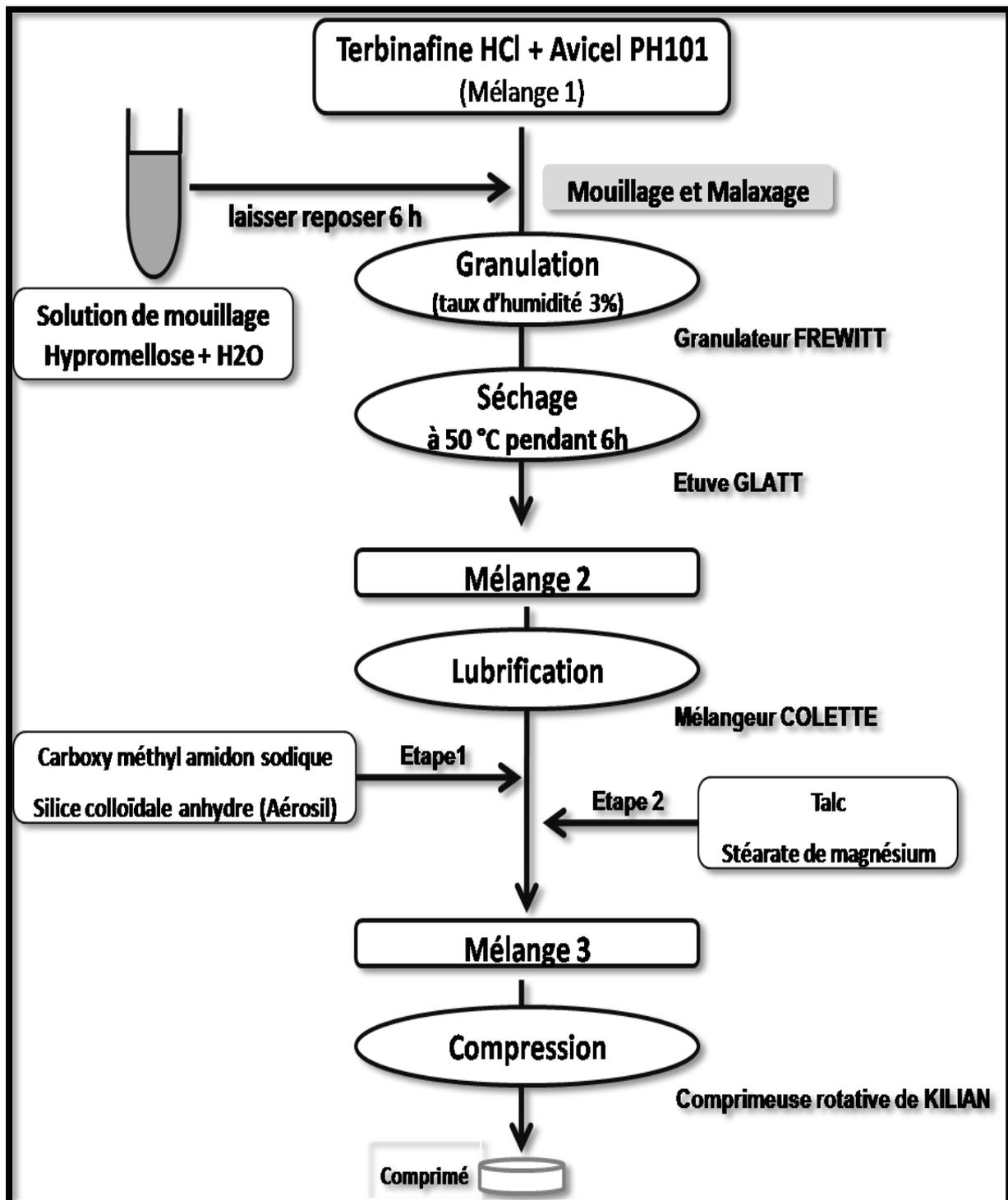


Figure 6.1 : Les étapes de fabrication de Terbinafine 250mg comprimé.

2.1. Préparation de la solution liante (solution de mouillage) :

Dans le cuiseur à vapeur, introduire à froid l'eau purifiée et ajouter sous agitation manuelle l'hypermellose,

Enclencher l'agitation électrique jusqu'à l'obtention d'une solution homogène (soit 3 heures) et laisser reposer 6 heures. [1]

2.2. Mélange des poudres à sec :

Dans le mélangeur graduateur introduire respectivement :

- Terbinafine HCl.
- Avicel PH101 (cellulose microcristalline).

Mélanger pendant 10 min.

2.3. Granulation par voie humide :

Dans un mélangeur graduateur, incorporer la solution liante au mélange sec, mélanger pendant 3min, continuer le mouillage avec de l'eau purifiée, jusqu'à l'obtention d'une masse granlable (mélanger 2 min).

Passer la masse obtenue dans le granulater oxillant sur une grille de 3 mm de maille.

2.4. Séchage :

Etaler le grain obtenu sur un plateau en inox recouvert de papier kraft sans trop charger. Sécher le grain à l'étuve à une température de 50 °C jusqu'à obtention d'un taux d'humidité résiduelle du grain compris entre 2 % et 3 %, soit environ 6 heures. [1]

2.5. Lubrification :

Cette étape se devise en deux étapes, l'une complétant l'autre [1] :

-1^{ère}étape :

Mettre le mélange séché dans la cuve principale et ajouter les lubrifiants d'écoulements qui améliorent la fluidité du grain qui sont le carboxyle méthyle amidon et aérosol. Laisser le tout mélanger pendant 4 min.

-2^{ème}étape:

Ajouter le talc et le stéarate de magnésium qui sont des lubrifiants antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Laisser ces excipients disperser sur les surfaces des grains pendant 3 min.

En général ces excipients sont intégrés dans le mélange avant compression. Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.

2.6. Compression :

Après réception de bulletin d'analyse en cours de fabrication « conforme » du LCQ et avant de commencer l'étape de compression, on pèse la quantité obtenue après l'étape de lubrification pour calculer le nombre de comprimés obtenus puis le rendement de ce produit.

La compression des grains du produit se fait à l'aide d'une machine à comprimer rotative (**Comprimeuse rotative de KILIAN**) : Sur ce type de machine, le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle.

Le grain est comprimé sur une machine rotative équipée de 32 poinçons de diamètre 11 mm de fond bombés sécables.[1]

2.7. Conditionnement :

Le conditionnement protège le médicament dès sa mise à disposition dans le circuit pharmaceutique. Les industriels conscients de son impact sur le bon usage du médicament ont multiplié les initiatives pour améliorer les conditionnements de leurs produits et l'information qu'ils transmettent aux patients.

Le conditionnement d'un médicament n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (conditionnement primaire) : il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice. Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires, la boîte étant le premier support d'information tandis que le conditionnement primaire vise à protéger le médicament, des chocs, de la lumière ou des écarts de température.[1]

2.7.1. Conditionnement primaire :

Il se fait automatiquement par mise en pilulier, ou autre blister- aluminium, cette dernière méthode est détaillée comme suit :

Passage de film blister sur un moule à alvéole (blistérisation). Remplissage des comprimés dans les alvéoles.

Passage sur mini balais, et apposition de plaque d'Al au-dessus.

Mise du N° du lot, date de fabrication et d'expiration, puis scellage. Refroidissement, étirage, découpage et ébarbage.

Cette machine est dotée d'un programme, qui commande la température des différents compartiments et leur vitesse de réalisation.[1]

2.7.2. Conditionnement secondaire :

Addition de la notice et mise en étui (semi- automatiquement).

Vignettage et transcription à l'aide d'une cellule photoélectrique du N° de lot, date de péremption et fabrication.[1]

2.7.3. Conditionnement tertiaire: la mise en carton.[1]

1. Matériels :[1]

1.1. Verreries et autres :

- Tubes à essais.
- Pipettes graduées et jaugées classe A (1 ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 25ml, 50ml).
- Pipettes pasteurs.
- Pissette (eau distillé).
- Fioles jaugées classe A (25ml, 50ml, 100ml, 1000ml).
- Papiers filtres.
- Béchers.
- Creusets en silice.
- Flacons en verres.
- Capsules en verre.
- Erlenmeyers.
- Burettes.
- Parafilms.
- Porte tubes.

1.2. Milieu de culture:

Les milieux de culture utilisés lors du contrôle microbiologique.

1.3. Matériel biologique :

Comporte les animaux utilisés lors du contrôle de la toxicité anormale (souris)

1.4. Produits et réactifs :

Matière première (Chlorhydrate de terbinafine)

Échantillon : **Chlorhydrate de Terbinafine** comprimé 250mg.

Acide sulfurique (H₂SO₄)

Acide chlorhydrique (HCL) 0,01 M

Hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1M

1.5. Appareillage :

- Plaque chauffante.
- Four à moufle.
- Bain marie.
- Dessiccateur.
- Etuve.
- Balance analytique.
- Appareil de délitement.
- Agitateur magnétique.
- pH mètre.

-
- Dissolu test.
 - Spectrophotomètre IR.
 - Chromatographe phase liquide à haute performance (HPLC).
 - Seringues à usage unique.

2. Échantillonnage :

Afin de mener à l'opération et pour s'assurer de la qualité des analyses, il faut que l'échantillonnage doit être représentatif et effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour éviter toute source de contamination :

- Veiller à la présentation de l'échantillon à analyser plus particulièrement le produit fini. Les prélèvements sont fait après homogénéisation : en surface, en profondeur, et sur les côtés ;

- Subdiviser le prélèvement en deux conteneurs l'un à utiliser pour les analyses et l'autre à archiver en tant qu'échantillon en cas de contamination ;

- Bien fermer l'emballage à l'aide d'un ruban adhésif après avoir terminé le prélèvement des échantillons ;

- Etiquetage des échantillons prélevés qui doit comporter toutes les informations nécessaires pour avoir une bonne exploitation des résultats de l'analyse (La date de prélèvement, numéro de lot et la date de fabrication).

Pour les grains : on prélève 20g.

Pour le produit en cours de fabrication : on prélève 30 comprimés en vrac.

Pour chaque lot du produit fini : on prélève 03 boites du produit fini pour le contrôle microbiologique, 03 boites pour le contrôle physico chimique et une boite pour le contrôle toxicologique.

3. Contrôle qualité :

3.1. Contrôles physicochimiques :

Ils consistent à l'étude des propriétés physicochimiques du principe actif et de l'article de conditionnement.

Le but de ces contrôles est de s'assurer que la matière première et le produit fini sont conformes aux normes sur le plan physicochimique.

Les procédures utilisées et les normes à suivre, concernant cette partie de contrôle sont inspirées à partir de la pharmacopée Européenne 9^e édition.

3.1.1. Contrôles physicochimiques de la matière première chlorhydrate de Terbinafine :

1) Caractère organoleptique :

➤ Principe :

Tout contrôle de matière première devrait débiter par une reconnaissance du produit c.à.d. par l'observation de ses caractères organoleptiques (aspect, forme, couleur).

Il s'agit d'une première approche qui peut être très pertinente en cas d'erreur de produit ou d'anomalie grossière.[1]

➤ Mode opératoire:

Ce test consiste à déterminer ces caractères à l'œil nu et à travers une lumière blanche naturelle à une distance de 25 cm.[11]

Normes

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

2) Identification par spectrophotométrie d'absorption par l'infrarouge (IR) :

➤ Principe :

La spectrophotométrie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des groupements fonctionnels des molécules organiques dans un domaine spectrale [780nm, 2mm].

Elle consiste à une comparaison entre le spectre (IR) du chlorhydrate de terbinafine (témoin) et celui du chlorhydrate de terbinafine (essai).[1]

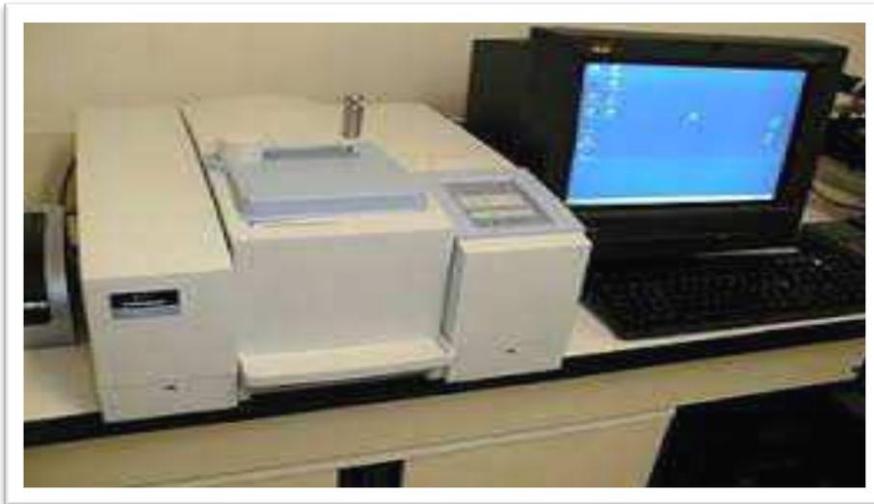


Figure 7.1 : Spectrophotométrie d'absorption Infrarouge (IR).

3) Perte à la dessiccation :

La perte à dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage (m/m).

➤ Principe :

Il consiste à placer la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner.

La dessiccation de la substance se fait à l'étuve avec indication d'un intervalle de température jusqu'à une masse constante pendant la durée prescrite.[1]

➤ Mode opératoire :

- Mettre dans le dessiccateur une capsule vide en verre puis peser ;
- Remplir la même capsule par 1,000 g avec la matière (Terbinafine) puis la sécher dans l'étuve à $105 \pm 2^\circ\text{C}$ pendant 4 heures ;
- Mettre la capsule dans le dessiccateur pendant 15 à 20 min ;
- Peser à nouveau la capsule.[11]

➤ Formule de calcul :

$$\% = \frac{(P1 + P2) - P3}{P2} * 100$$

P1 : Poids de la capsule en verre vide (g).

P2 : Prise d'essai (Terbinafine) (g).

P3 : Poids final de la capsule en verre (g).

Norme

Le pourcentage doit être inférieur ou égale à 0,5%.

4) Cendre sulfurique :

Il s'agit de mettre en évidence la présence des cendres qui peuvent être obtenus par une simple calcination au four à moufle à $600 \pm 25^\circ\text{C}$ jusqu'à poids constant pendant 30 min.

➤ **Mode opératoire:**

- Chauffer un creuset en platine ou en silice à $600 \pm 50^\circ\text{C}$ pendant 30 min.
- Laisser refroidir dans le dessiccateur sur du gel de silice ensuite peser ;
- Introduire dans ce creuset la prise d'essai qui est de 1,0g de terbinafine ;
- Chauffer l'ensemble doucement jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon, puis laisser refroidir ;
- Humecter le résidu avec 1 à 2 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) ;
- Chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches ;
- Calciner à $600 \pm 50^\circ\text{C}$ jusqu'à incinération complète du résidu ;
- Laisser refroidir le creuset dans le dessiccateur ;
- Peser à nouveau le creuset et calculer le pourcentage du résidu;[11]

➤ **Formule de calcul :**

Le pourcentage des cendres sulfurique est calculé comme suit :

$$\% = \frac{P3 - P1}{P2} * 100$$

P1 : Poids du creuset vide (g).

P2 : Poids d'essai (g).

P3 : Poids final du creuset (g).

Norme

Le pourcentage doit être inférieur ou égal à 0,1%.

5) Dosage du principe actif :

➤ **Mode opératoire [11]:**

- Dissoudre 0,250g de chlorhydrate de terbinafine dans 50 ml d'éthanol (96%);
- Ajouter 5ml d'acide chlorhydrique (HCL) 0,01 M,
- Titrer la solution par l'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1M;
- *Déterminer le point de fin de titrage par potentiomètre* en mesurant le volume utilisé entre les deux points d'inflexion.

➤ **Formule de calcul :**

$$\text{Dosage}\% = \frac{(Ve - Vt) * 0,1 * 32,79}{Pe * (100 - \text{La perte à la dessiccation})} * 100$$

Ve : Volume d'essai (NaOH) trouvé par titrimétrie (ml).

Vt : Volume du témoin (chlorhydrate de terbinafine) (ml).

Pe : Prise d'essai de matière première (chlorhydrate de terbinafine) (g).

1ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 32,79 mg de C₂₁H₂₆CLN.

Norme

Le pourcentage entre 99,0 et 101,0%.

3.1.2. Contrôles physicochimiques du produit fini :

1) Caractère organoleptique :

L'essai consiste à déterminer les caractères des comprimés à l'œil nu

Norme : Comprimés ronds bombés sécables de couleur blanche.

2) Poids moyen :

➤ **Principe :**

Le calcul de la masse moyenne permet de vérifier d'abord entre la valeur de la masse réelle du comprimé et sa valeur théorique.

L'essai qui sert à vérifier l'uniformité de masse consiste à peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard.

➤ **Formule de calcul :**

$$PM = \frac{PR}{N}$$

PR : Poids des 20 comprimés.

N : Nombre de comprimés pesés. (20)

Norme

La valeur théorique est égale à 410mg ± 5%.

La valeur de la masse moyenne doit être comprise entre 389,5mg et 430,5mg.

3) Uniformité de masse :

La masse individuelle de 2 au plus 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'en écarter de plus de 10%.

4) Friabilité :

➤ **Mode opératoire :**

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant à une prise d'essai précisée selon le dossier technique du fabricant;

- Mettre les comprimés dans un Friabilimètre pendant 4min ;

- Peser le poids final des comprimés.

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse et calculée en pourcentage de masse initiale.[11]

➤ **Formule de calcul :**

$$F\% = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$$

Pi : Poids initial de comprimés.

Pf: Poids final de comprimés.

Norme

Le pourcentage doit être inférieur ou égal à 1%.

5) Temps de délitement (désagrégation) :

➤ **Principe :**

Le temps de désagrégation est l'aptitude du comprimé à se désagréger en milieu liquide dans un temps prescrit.

➤ **Mode opératoire :**

Pour déterminer le temps de délitement, on procède par un test de désagrégation qui consiste à étudier la première phase de libération du principe actif sur 06 comprimés ;

- Remplir le bécher en verre de 800 ml d'eau distillée ;
- Régler la température à 37°C ± 2°C et on met le système en marche ;
- Introduire dans chacun des 06 tubes de panier un comprimé à tester ;
- vérifier au moyen du thermomètre la température du milieu de désagrégation ; Les comprimés sont à un mouvement d'agitation régulier.

Norme :

Le temps doit être inférieur ou égal à 15 min.

6) Test de dissolution :

➤ **Principe :**

Selon la Pharmacopée Européenne, il s'agit de mesurer la dissolution d'un comprimé, il se fait sur 6 comprimés. Les conditions opératoires doivent également être précisées (conditions analytiques).[11]

Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante (**Figure 6.2**). Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un bécher en verre borosilicaté à fond hémisphérique et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient.

➤ **Appareillage :**

Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS.



Figure 7.2 : Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS (A palette).

Norme :

Le pourcentage doit être supérieur à 80% (>80%) en 30 minutes.

7) Dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance:

➤ **Appareillage :**

Chromatographe Liquide à Haute Performance (HPLC).



Figure 7.3 : Chromatographe Liquide à Haute Performance (HPLC).

➤ **Principe :**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique.

Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

Les différents solutés sont caractérisés par un pic, l'ensemble des pics est appelé chromatogramme.[1]

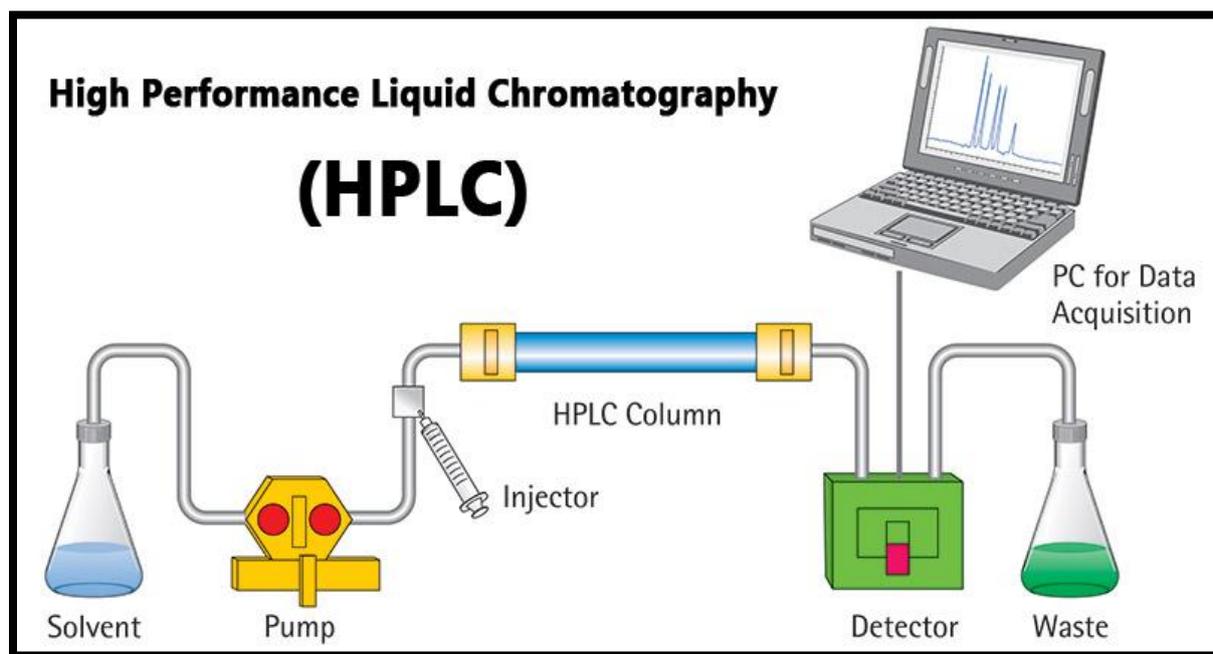


Figure 7.4 : Schéma de l'appareil de l'HPLC.

➤ **But :**

Cette technique permet l'identification du Chlorhydrate de Terbinafine vis-à-vis de sa référence, ainsi la séparation et la quantification de la substance active.

Cette technique aussi permet la séparation et la quantification de ses substances apparentées.

Norme :

Le pourcentage entre 95%-105%.

3.2. Contrôles microbiologiques :

Le contrôle microbiologique fait partie intégrante du contrôle qualité, dans la fabrication d'un produit pharmaceutique il est réalisé tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini.

Une analyse microbiologique doit permettre d'isoler et d'identifier un microorganisme spécifique (méthode qualitative) ou de quantifier une flore particulière dans un échantillon (méthode quantitative) [11].

3.2.1. Contrôles de la pureté microbienne du produit fini :

Le but est d'assurer que le produit fini en comprimé est conforme aux normes du point de vue microbiologique.

Les procédures utilisées et les normes à suivre concernant cette partie de contrôle sont inspirées à partir de la pharmacopée Européenne (9^e Edition)

Le contrôle de pureté microbienne des comprimés consiste en :

- ❖ Un dénombrement des germes viables totaux ;
- ❖ Recherche de micro-organismes spécifiés:

Entérobactéries

Escherichia coli

Staphylococcus aureus

Salmonelle

• Limites d'acceptation :

Les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée Européenne sont données dans le **tableau 7.1**.

Tableau 7.1 : Les limites d'acceptation prescrites dans la Ph.Eur 9^e édition.

Test	Norme
Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT (U.F.C /g)	≤ 1000
Dénombrement des moisissures et levures totaux DMLT (U.F.C /g)	≤ 100
Dénombrement des entérobactéries autres qu' <i>Escherichia coli</i> et <i>Salmonelle</i> (U.F.C /g)	≤ 100
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence
Recherche de <i>Salmonelles</i>	Absence
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence

3.3. Contrôles toxicologiques :

3.3.1. Contrôles toxicologiques du produit fini : [11]

Ce test appelé aussi test de l'innocuité d'un médicament par voie orale.

L'objectif est révéler par méthode biologique la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée du produit fabriqué.

➤ **Principe :**

Le contrôle consiste en l'administration à des souris dans des conditions définies, une dose unique et adéquate de comprimés produits par voie orale.

Aucune anomalie ni mortalité ne doivent être constatées après une période d'observation de 48 heures.

CONCLUSION

Dans ce travail nous avons étudié le procédé de fabrication **des comprimés de Chlorhydrate de Terbinafine 250mg**, dans son volet théorique, et qui est nécessaire pour le traitement des maladies infectieuses.

Dans une première étape, nous avons présenté le processus de fabrication de ce médicament. Une attention particulière a été accordée aux précautions de production rigoureuses suivies lors des différentes étapes de fabrication ainsi la maîtrise et la connaissance de ce procédé sur la qualité du produit pharmaceutique destiné aux patients.

Dans une deuxième étape et afin d'assurer la conformité de ce médicament avec les normes exigées, un contrôle de qualité doit être effectué sur la substance active ainsi le produit fabriqué au niveau du laboratoire de contrôle physico-chimique et microbiologique du groupe SAIDAL.

REFERENCIBIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : HAMDACHE Djamila ; LAIFAOUI Fatma zohra. ; « Procédure de fabrication et contrôle qualité d'un médicament antifongique sous forme d'un comprimé LAMIDAZ[®] 250mg ». (2016), Mémoire de master. Université A. M. OULHADJ – Bouira, Algérie.
- [2] : Historique de groupe SAIDAL, www.saidalgroup.dz. Consulter le 15/06/2020[En ligne].
- [3] : OUNISSI A. ; « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». (2014), Mémoire de master. Université Abou bakr belkaid. Tlemcen, Algérie.
- [4] : « article 208 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 ».
- [5] : AIACHE J.M, AIACHE S et RENOUX R, «Initiation à la connaissance des médicaments» Masson, Paris ,2e édition, 1995.
- [6] : «Homologation et enregistrement des médicaments-legal doctrin, article publié le 14/05/2018, legal-doctrin.com,».
- [7] : « Article 2 : Caractéristiques Des Produits .Cahier des charges type ayant pour objet la conclusion d'un marché à commandes portant sur la fourniture de médicaments site Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière Algérie ».
- [8] : Organisation mondiale de la santé (OMS). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève ;
- [9] : Site web de l'Organisation mondiale de la santé <https://www.who.int/fr/>. Consulter le 15/07/2020[En ligne].

-
- [10]: Site web de Food and Drug Administration www.FDA.gov. Consulter le 10/08/2020 [En ligne].
- [11] : pharmacopée Européenne 9ème édition, 2018.
- [12] : Loi 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi 85-05 relative du 16 février 1985.
- [13] : **Hamza RAGUED ; Abderrahim GUERCH** ; Mémoire de doctorat(2019) : «Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan / Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication». Université de Saad Dahleb-Blida, Algérie.
- [14] : P.Wehrlé. Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. In: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2007.
- [15]: Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions 2016.
- [16] : (2016) LES APPROCHES DE VALIDATION DE PROCÉDES DE FABRICATION ET LEURS APPLICATIONS SUR LES FORMES SECHES ORALES. *UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT*, Marocco.
- [17] : Annexe 15 de GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (ANSM 2019)
- [18] : GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION 2019
- [19] : «Medical Definition of National Formulary, www.medicinenet.com». Consulter le 30/07/2020 [En ligne].

-
- [20]** : THIBAUT C., EMMANUEL J.; « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». *Pharmacologie et thérapeutiques*, **(2015)**.
- [21]** : DENINE R.; « Pharmacie galénique ». 1ère édition, Masson, **(2002)**.
- [22]** : RIEG F.; « Nouvelles formes médicamenteuse ». 2ème édition, Lavoisier, **(2004)**.
- [23]** : NDINDAYINO F.; « ISOMALT comme excipient dans la fabrication des comprimés ». **(2002)**, Thèse de doctorat. Université de Gand, France.
- [24]** : <http://www.saidalgroup.dz>. Consulter le 15/06/2020 [on ligne].
- [25]** : <https://sante-dz.blogspot.com/2019/12/classement-des-laboratoires.html>. Consulter le 25/07/2020 [on ligne].

RESUME

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique sur le procédé de fabrication d'un comprimé antifongique **Terbinafine 250mg**, une forme médicamenteuse qui exige durant tous les stades de son élaboration une rigueur particulière dans l'application des règles de BPF et/ou BPL. Des analyses de contrôle qualité physicochimique et microbiologique ainsi toxicologique doivent effectuer sur la matière première entrant dans la composition de ce médicament, sur le produit en cour de fabrication et le produit fini. Une fois les résultats de ces tests sont conformes aux normes exigées donc ce médicament est prêt pour la commercialisation.

Mots clés : comprimé, procédé de fabrication, contrôle, normes.

ABSTRACT

In this work, we conducted a general study on the manufacturing process of the tablet antifungal **Terbinafine 250mg**, a drug form that demands during all steps of its production a very particular rigor in the application of the rules of BPF or BPL. Aanalyzes physicochemical, microbiological and toxicological realized on the raw material for the product, on the product during manufacture and finished product. When the results obtained conform to standard norms required so this drug is ready for **commercialization**.

Keywords: tablet, manufacturing process, check, standards.