



République Algérienne Démocratique Et Populaire

*Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La
Recherche Scientifique*

Université Saad Dahleb De Blida

Faculté De Technologie

Département Génie Des Procédés



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme Master

Option : Génie des procédés des matériaux

Thème

**Développement de fabrication d'un
comprimé Pergus ® 10 mg**

Présenté par :

M^{elle} Bachir Cherif Khadidja

M^{elle} Saoudi Roufaïda

Encadré par :

Mme ALLEL Nora

Mme BOUKERT Habiba

Mr Oukaci Omar

Année universitaire : 2022/ 2023

Remerciements

Nous remercions en premier lieu le bon DIEU qui nous a donné la force, le courage, la patience, la volonté, la santé, les moyens pour continuer et accomplir nos études et qui a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonnes mains, sans oublier nos parents qui ont veillé sur nous durant toute notre vie, et nous ont aidés beaucoup dans l'éducation de notre carrière. Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidés dans la réalisation de ce mémoire. Tout d'abord, nous remercions notre promotrice **Madame N. Allel** de nous avoir accordé l'honneur de bien vouloir accepter avec bienveillance et intérêt et de nous encadrer. Pour son implication, sa patience, son suivi, ses encouragements et ses précieux conseils durant notre préparation de ce mémoire. Nous avons eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et de votre grande expérience.

Nous remercions aussi, Madame **F. Zermane** chef d'option de spécialité génie des procédés des matériaux et Madame **Z. Chennouf** chef de département de génie de procédés.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury qui nous font le grand honneur d'évaluer, d'examiner et de juger notre travail. Un grand remerciement à toute l'équipe du laboratoire R&D et de la production à l'échelle pilote au sein de l'industrie pharmaceutique « **El-Kendi** ». En particulier Monsieur **Mahnaoui Abdelkader**, **Madame Alime Farah**, **Madame Habiba Boukert**, **Oukaci Omar**, **Zedam Reda**, **Yacine, Boualem, Benyahia ELmahdi** et son équipe de laboratoire, pour l'excellent accueil, leur disponibilité, leurs précieux conseils, leur gentillesse, ainsi que leur aide durant notre stage. Et tous les membres du groupe « **El-Kendi** » un par un, nous les remercions cordialement pour leur soutien pendant cette période. Nos plus sincères remerciements vont également à tous nos enseignants le long de notre parcours scolaire et universitaire, pour nous avoir fait profiter de leurs connaissances dans divers domaines scientifiques. Un grand merci à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

D'abord je remercie Allah de m'avoir donné le désir d'avancer et de surmonter tout obstacle. Merci de m'avoir montré du bien parmi tous les maux de m'avoir donné la force de continuer.

Un grand merci pour mes chers parents de m'avoir appris à surmonter mes peurs merci de m'avoir tant donné pour être reconnaissante.

*A ma **Mama** qui m'as donné l'espoir et le courage chaque instant. Merci d'être toujours là à mes côtés. A celle qui dans une parole comprend une symphonie, qui m'as entouré d'amour et d'affection. Je me sens tellement respecté et béni de vous avoir dans ma vie. Merci d'être la maman attentionnée, aimante et attentionnée que vous êtes.*

*A mon **papa** d'avoir toujours été mon allié, rien que je puisse dire ne peut vraiment exprimer ce que je ressens. Rien ne montrera toute la gratitude que j'ai pour vous.*

*A mes sœurs **Meriem** et **Sarah** et mes frères **Raouf**, **Oussama** et **Aymen** de prêter votre épaule quand j'en ai de besoin, pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble. Je vous remercie pour votre encouragement et votre aide.*

*A la mémoire de mes chers **Nawel** et **César**, paix à leurs âmes*

*A mes chers grands parents, **Dadda** et **Yemma***

A toute ma famille maternelle et paternelle.

*A mon amie **Fella** qui m'a toujours soutenu, avec qui j'ai passé des moments inoubliables et a*

Lamis** et **Khadidja

Sans oublier mon binôme Roufaïda pour son soutien moral, sa patience tout au long de ce projet

A tous ceux qui m'aime et que j'aime

Et surtout, Je dédie ce travail à moi-même d'avoir cru en moi, ne jamais baisser les bras et d'être juste moi à tout moment

Bachir Cherif Khadidja

DEDICACES

Au nom de dieu clément et miséricordieux

*Avant tout, je tiens à remercier le bon dieu, d l'unique qui m'offre le courage et l volonté
nécessaire pour affronter les durs moments de la vie.*

*A la femme la plus courageuse, sensible, généreuse, la plus belle à mes yeux, à celle qui a su
me donner amour et joie de vivre, à celle qui a toujours montré affection et compréhension à
mon égard, ma mère que j'adore.*

*A l'homme de courage et de force, à celui qui a toujours été présent, qui m'appris les vraies
valeurs de la vie à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances, mon père que j'aime.*

*A ceux qui m'ont donné joie et bonheur, amour et chaleur, ma grande mère, mes sœurs
Ahlem, Zahira et mes frères **Abdelkerim, Abdelali**.*

*A eux que j'ai eu la chance de connaître, dans meilleurs moments de ma vie, à mes amis les
plus fidèle.*

*A tous mes amis et mes collègues de la promotion 2023, et sans oublier bien sur mon binôme
Khadidja qui m'a supporté toute ces années.*

A aux ceux que j'aime, à tous ceux qui m'aiment, je dédie ce modeste travail.

SAOUDI Roufaida

الملخص

الهدف من هذا العمل هو التطوير الغالينوسي لدواء جنيس، بيرفوس® في شكل أقراص مغلقة فورية الاطلاق، يعتمد على پراسوفترال (العنصر النشط) بجرعات 10 ملغ. تم تنفيذ تطوير التصنيع على التوالي: بخلط المساحيق، التحبيب الجاف، ضغط الحبوب، الطحن والضغط وأخيرا طلاء الأقراص. تم تنفيذ مراقبة جودة المواد الوسيطة للإنتاج والمنتجات شبه المصنعة وفقا لمعايير دستور الأدوية الأوروبي. تحقيقا لهذه الغاية، أظهرت الاختبارات الدوائية والفيزيائية والكيميائية نتائج مرضية وفقا للمواصفات المطلوبة من قبل دستور الأدوية الأوروبي. تم تطوير الدواء الجنيس، بيرفوس® بنجاح، باستخدام عملية غالينوسية موثوقة وقابلة للتكرار وتقنيات تحليلية وصيدلانية حيوية.

Résumé :

L'objectif de ce présent travail est le développement galénique d'un médicament générique, PERGUS® sous forme de comprimés enrobés à libération immédiate, à base de Prasugrel (principe actif) dosé à 10mg. Le développement de fabrication a été effectué successivement sur le mélange pulvérulent, la granulation sèche, le compactage du grain, le broyage, la compression et enfin l'enrobage des comprimés. Le contrôle qualité des intermédiaires de production et des produits semi-finis ont été effectués selon des normes de la pharmacopée Européenne. A cet effet, des tests pharmaco techniques, physico-chimiques ont montré des résultats satisfaisants et conformes aux spécifications exigées par la pharmacopée européenne. Le médicament générique PERGUS® 10mg a été développé avec succès, selon un procédé galénique et des techniques analytiques et biopharmaceutiques fiables et reproductibles.

Mots clés : Développement galénique, granulation sèche, comprimés enrobés, médicament générique, contrôle qualité, pharmacopée.

Abstract:

The aim of this work is to develop the galenic form of a generic drug, PERGUS®, in the form of coated immediate-release tablets, based on Prasugrel (active ingredient) at a dose of 10mg. The manufacturing development was carried out successively on powder mixing, dry granulation, grain compaction, grinding, compression and finally tablet coating. Quality control of production intermediates and semi-finished products was carried out in accordance with European pharmacopoeia standards. Pharmaco-technical and physico-chemical tests have shown satisfactory results and compliance with the specifications required by the European Pharmacopoeia. The generic PERGUS® 10mg was successfully developed using a galenic process and reliable, reproducible analytical and biopharmaceutical techniques.

Key words: Galenic development, dry granulation, coated tablets, generic drug, quality control, Pharmacopoeia.

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Les Avantages Et Les Inconvénients D'un Comprimé	16
Tableau III.1 : Résumé des caractéristiques du principe actif	24
Tableau III.2 : Les Excipients Et Leurs Rôles	25
Tableau III.3 : Les Conditions Chromatographiques Du Test De Dissolution	40
Tableau III.4 : Les Conditions Chromatographiques Du Test Des Impuretés	42
Tableau IV.1 : Les Résultats De Dureté Et Epaisseur Du 2 ^{ème} Essai	43
Tableau IV.2 : Les Résultats De Dureté Et Epaisseur Du 3 ^{ème} Essai	44
Tableau IV.3 : Les Résultats De Dureté Et Epaisseur Du 4 ^{ème} Essai	44
Tableau IV.4 : Les Tests Physico-Chimique Des 5 Essais	45
Tableau IV.5 : Les Résultats De La Dissolution Du 2 ^{ème} Essai	46
Tableau IV.6 : Résultats De La Dissolution Du 3 ^{ème} Essai	47
Tableau IV.7 : Résultats Des Impuretés Du 4 ^{ème} Essai	48
Tableau IV.8 : Résultats De La Dissolution Du 5 ^{ème} Essai	49

Liste des figures

Figure II.1 : Des granulés	10
Figure II.2 : Granulation par voie humide	11
Figure II.3 : Granulation par voie sèche	11
Figure II.4 : Compactage	12
Figure II.5 : Cycle de compression d'un comprimé	14
Figure II.6 : Le processus de pelliculage des comprimés	15
Figure II.7 : Test de friabilité	17
Figure III.1 : Procédé de formulation des comprimés PERGUS® 10mg.	28
Figure III.2 : Mélangeur Bi-Cône.....	30
Figure III.3 : Pionçant.....	31
Figure III.4 : Comprimeuse alternative	31
Figure III.5 : Des Comprimés compactés.....	31
Figure III.6 : Des comprimés broyés.....	32
Figure III.7 : Broyeur	32
Figure III.8 : Comprimeuse rotative	33
Figure III.9 : Turbine de pelliculage.....	34
Figure III.10 : Pompe de pelliculage	34
Figure III.11 : Des comprimés pelliculés	34
Figure III.12 : Solution de pelliculage	34
Figure III.13 : Flacon HDPE	35
Figure III.14 : Friabilimètre	36
Figure III.15 : Duromètre	37
Figure III.16 : Désagrégation des comprimées	38
Figure III.17 : Appareille de désagrégation	38
Figure III.18 : Appareil de HPLC	39
Figure III.19 : Fonctionnement de l'HPLC	39
Figure III.20 : Dissolutest	40
Figure III.21 : Sonicateur	41

Figure IV.1 : Chromatogramme de test des impuretés (essai 4).....	48
Figure IV.2 : Chromatogramme de test de dissolution	49
Figure IV.3 : Chromatogramme de test des impuretés (essai 5)	50

Abréviations

AMM : Autorisation De Mise Sur Le Marché

A std : Surface standard

A sim : Surface simple

BPF : Bonne Pratique De Fabrication

CCM : Chromatographie Sur Couche Mince

Cp : Comprimé

CRD : Centre de Recherche et de Développement

CSP : Le Code De La Santé Publique

C S : Concentration De Chlorhydrate De Prasugrel USP RS Dans La Solution Etalon (Mg/MI)

C U : Concentration Nominale De Prasugrel Dans La Solution D'échantillon (Mg/MI)

DCI : Dénomination commune internationale

DMIM : Direction de Marketing et d'Informations Médicale

F : Facteur De Réponse Relatif

HPLC : Chromatographie liquide haut performance

ICH : Internationale Conférence Ou Harmonisation

M avant : Masse Initial

M après : Masse Final

M r1 : Poids Moléculaire Du Prasugrel ,373.44

M r2 : Poids Moléculaire Du Prasugrel Hydrochloride ,409.90

N : Newton

PA, API : Principe Actif

pH : Potentiel Hydrogène

r U : Réponse Maximale Du Prasugrel Diktone De La Solution D'échantillon

r S : Pic De Réponse Du Prasugrel Diktone A Partir De La Solution Standard

RPM : Rotation Par Minute

[std] : Concentration Standard (PA)

[sim] : Concentration Simple (Echantillon)

HDPE : High Density Polyethylene

Table des matières

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Abréviations	
Introduction générale.....	1

Chapitre I : Les médicaments

I.1. Généralités sur les médicaments	3
I.2. Définition d'un médicament	3
I.3. Les différents types d'un médicament.....	3
I.4. Origine des médicaments	4
I.5. Différentes formes de médicaments	4
I.6. Composition d'un médicament	4
I.6.1. Principe actif	4
I.6.2. Les excipients	5
I.6.2.1. Rôle des excipients.....	5
I.6.2.2. Les différents types d'excipients	5
I.7. Les étapes du développement galénique	5
1.7.1. Préformulation	5
1.7.2. Formulation	6
1.7.3. Optimisation	6
I.8. Développement d'un médicament générique	6
1.8.1. Planification de la conception	6
1.8.2. Conception	6
A. Préformulation	7
B. Formulation	7
1.8.3. Développement	7
1.8.4. Demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	7
1.8.5. Production	7

1.8.6. Marketing	8
1.8.7. Commercialisation.....	8

Chapitre II : Fabrication de comprimés et Granulation

II.1. Définition d'un comprimé	9
II.2. Les étapes de fabrication d'un comprimé	9
II.2.1. La pesée	9
II.2.2. Le mélange	9
II.2.3. La granulation	9
II.2.3.1. La granulation par voie humide	10
II.2.3.2. Granulation par voie sèche.....	11
II.2.3.2.1. Étapes de la granulation sèche	12
a/ Distribution	12
b/ Mélange ou mélange à sec	12
c/ Compactage	12
d/ Broyage et tamisage	12
II.2.3.2.2. Paramètres de processus en granulation sèche	12
II.2.3.2.3. Facteurs affectant l'efficacité du compactage dans la granulation sèche	13
II.2.3.3. Avantages du procédé de granulation	13
II.2.4. Compression	13
II.2.4.1. Machines alternatives	13
II.2.4.2. Machines rotatives	14
II.2.5. Le processus de pelliculage des comprimés	15
II.2.6. Le conditionnement	15
II.3. Les avantages et les inconvénients des comprimés	16
II.4. Les contrôles qualité réalisés sur les comprimés	16
II.4.1. Les contrôles pharmaco-techniques	16
a/ Dureté ou résistance à la rupture	17
b/ Test de Friabilité	17
c/ Désagrégation ou temps de délitement	17
d/ Test de dissolution.....	18

II.4.2. Les contrôles physico-chimiques	18
a/ Aspect	18
b/ Dimension	18
c/ Perte à la dessiccation.....	18
d/ Uniformité de masse	18
e/ Identification	18
f/ Identification et dosage des produits de dégradation et impuretés	18
g/ Uniformité de teneur des préparations unidoses	18
II.5. Stabilité d'un médicament	19
II.5.1. Définition Selon l'Internationale Conférence on Harmonisation l'ICH	19
II.5.2. Objectif des études de stabilité	19
II.5.3. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées	19
II.6. Principe actif prasugrel Hcl	19
II.6.1. Les facteurs influençant la dissolution de l'actif	20
II.6.1.1. La solubilité	20
II.6.1.2. La taille des particules	20
II.6.1.3. Le pH gastrique	20
II.6.1.4. Les interactions médicamenteuses	20
II.6.1.5. La forme pharmaceutique	20
II.6.2. La conservation du principe actif prasugrel HCl	20
II.7. La conservation du Pergus	21

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1. Industrie pharmaceutique en Algérie	22
III.2. Présentation de l'entreprise « ELKENDI industrie des médicaments »	22
III.3. Introduction	23
III.4. Les excipients	25
III.5. Les matériels	26
III.6. Méthodes	27
III.6.1. Etude de préformulation	27
III.6.2. Procédé de formulation	27

III.6.3. Les différents essais de fabrication du Pergus ® 10mg	30
III.6.4. La formule finale	30
III.6.4.1 : Mélange des poudres	30
III.6.4.2 : Granulation par voie sèche	31
III.6.4.3 : Compression.....	32
III.6.4.4 : pelliculage	33
III.6.5. Les tests physico-chimiques	35
III.6.5.1. Aspect.....	35
III.6.5.2. Masse moyenne	35
III.6.5.3. Friabilité	36
III.6.5.4. Dureté	36
III.6.5.5. Epaisseur	37
III.6.5.6. Temps de désagrégation	37
III.7. Procédure Analytique	38
III.7.1. Testes de dissolution	38
III.7.2. Test des substances apparentées (les impuretés)	41
III.8. Conclusion	42

Chapitre IV Résultats et discussion

IV.1. Introduction	43
IV.2. Les résultats des tests physico-chimiques.....	43
IV.3. les Résultats procédures analytiques	46
Conclusion Générale	51

Introduction générale

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

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

Dans le cas du développement d'un médicament générique, la démarche repose au contraire presque exclusivement sur les développements galénique et analytique. En effet, il s'agit de mettre en forme un principe actif déjà commercialisé sous la forme d'un médicament princeps. Par conséquent, l'évaluation de la formule galénique se fait par comparaison à la spécialité de référence, et non par rapport à des résultats cliniques. Toutefois, dans le but de faciliter la formulation, il est tout de même nécessaire de passer par une étape de préformulation. [2]

Le développement galénique peut se situer au sein d'un centre de Recherche & Développement. Cela consiste donc à choisir la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, le procédé de fabrication, les articles de conditionnement et les conditions de conservation d'un médicament permettant de répondre aux besoins thérapeutiques en termes de site et de durée d'action, de tolérance mais aussi d'observance. [3]

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

Le but de ce travail est de réaliser les étapes du développement galénique, d'un comprimé générique, le Pergus, comprimés enrobés à libération immédiate, à base du PRASUGREL (principe actif) dosés à 10mg.

Notre travail est composé de 4 chapitres :

Le premier chapitre regroupe des généralités et des notions de base sur le médicament, la conception et le développement d'un médicament générique, les principaux éléments de la technologie des comprimés ainsi que les différentes étapes de contrôles qualité auxquels sont soumis les comprimés. Le deuxième chapitre est consacré au comprimé et le processus de la granulation, le troisième chapitre résume la partie expérimentale, le matériel et l'ensemble des méthodes utilisés pour la formulation galénique et la caractérisation pharmaco-technique des différents essais réalisés, et le dernier chapitre résume les résultats obtenus et leur discussion. Nous achèverons ce mémoire par une conclusion générale.

I.1. Généralités sur les médicaments :

Pour fabriquer un médicament, il faut d'abord isoler une substance active, puis, à l'aide d'excipients, lui conférer une forme galénique, par exemple comprimé ou pommade. Enfin, le médicament est conditionné mécaniquement, c'est-à-dire placé dans un emballage spécialement conçu à cet effet. Les médicaments sont fabriqués par lots. Des mesures de contrôle et d'assurance qualité assurent que seuls des médicaments de qualité irréprochable soient mis en vente. Si jamais un lot de médicaments présente un défaut, le numéro de lot permet de rappeler les médicaments en cause. Le consommateur doit avoir la garantie que la sécurité des médicaments est irréprochable. C'est pourquoi la fabrication est soumise à des contrôles officiels sévères. C'est Swissmedic qui en est responsable. Les cantons participent à cette mission de contrôle. [4]

I.2. Définition d'un médicament :

Un médicament est un mot masculin d'origine dans la première apparition date de 1314. Il est défini comme « une substance employée pour traiter une affection ou une manifestation morbide ». Le Code de la Santé Publique (CSP) nous donne une définition plus précise « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventive à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction organique ». [5]

I.3. Les différents types d'un médicament :

Il existe deux types de médicaments princeps et les génériques :

a) Princeps : ou médicament de référence est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 10 ans d'exploitation) selon l'AMM. (Autorisation de mise sur le marché)

b) Générique : Le médicament générique est un médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament de référence. Si nécessaire, une étude de bio équivalence sera élaborée pour s'assurer de l'équivalence thérapeutique du médicament. [5]

I.4. Origine des médicaments :

Les médicaments proviennent de diverses origines :

- Végétale (plante),
- Animale (tissus humains ou animaux),
- Microbiologique (vaccins),
- Minérale,
- Biotechnologique (génie génétique),
- Synthétique pour la grande majorité des matières premières. [6]

I.5. Différentes formes de médicaments :

On distingue trois formes pharmaceutiques :

- Formes liquides : suspensions, sirops, solutions...etc.
- Formes semi-solides : émulsions, crèmes, gels, pommades, suppositoires...etc.
- Formes sèches : comprimés, gélules, granulés. [6]

I.6. Composition d'un médicament :

Un médicament est un mélange de nombreuses espèces chimiques. Il contient au moins un principe actif, connu pour prévenir ou guérir une maladie, présent en faible proportion. Les autres espèces chimiques sont les excipients et sont souvent dépourvus d'activité thérapeutique.

I.6.1. Principe actif :

C'est le principal composant d'un médicament, c'est une espèce chimique utilisée dans un but thérapeutique ayant des effets biologiques, Substance connue pour prévenir ou guérir une maladie. Le principe actif est désigné par sa dénomination commune internationale (DCI). Il agit sur l'organisme humain de manière à guérir une maladie et la prévenir, à lutter contre un symptôme. Chaque médicament contient au moins un principe actif mais certains en combinent plusieurs par exemple le Co doliprane utilisé pour lutter contre les douleurs intenses, contient deux principes actifs qui sont le paracétamol et la codéine. Les principes actifs peuvent être extraits de plantes par des méthodes plus ou moins complexes : infusion, décoction, macération, hydro distillation, décantation. Cependant la majorité des principes actifs est obtenue par synthèse chimique c'est à dire en faisant appel à des réactions chimiques qui permettent de les synthétiser à partir de réactifs plus simples. [7]

I.6.2. Les excipients :

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament. Cette substance est souvent dépourvue d'activité thérapeutique. Son addition est destinée à conférer au médicament certain caractéristique particulier (physiques, gustatives, etc...). [7]

I.6.2.1 Rôle des excipients :

- ✓ Présenter le médicament sous une forme adaptée (comprimé, gélule, poudre, sirop, spray...) c'est ce qu'on appelle la forme galénique.
- ✓ Modifier le goût, l'odeur, la couleur du médicament.
- ✓ Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme.
- ✓ Améliorer la conservation du médicament. [7]

I.6.2.2. Les différents types d'excipients :

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent, on peut citer :

- **Les diluants** : ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue
- **Les liants** : ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.
- **Les lubrifiants** : ce sont des agents d'écoulement.
- **Les déliants** : appelés également désintégrant. 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.
- **Les édulcorants, les aromatisant ou /et les colorant** : ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés. [7]

I.7. Les étapes du développement galénique :

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

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

1.7.1. Préformulation :

Elle consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination de ses propriétés physiques et chimiques en vue de la

formulation d'une forme stable, efficace et sûre, dans le but de préparer l'étape de formulation. Elle commencerait par des études analytiques, et ensuite les études pharmaceutiques.[8]

1.7.2. Formulation :

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), dans l'objectif d'avoir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients. Il s'agit de la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication.[9]

1.7.3. Optimisation :

L'optimisation de la formulation a pour objectif d'aboutir à un degré de qualité acceptable quant aux objectifs de sécurité, d'efficacité et de qualité. Pour y arriver il faudra respecter certaines contraintes imposées aux niveaux de la fabrication par les bonnes pratiques de fabrication (BPF), du contrôle par le comportement in vitro et in vivo de la forme réalisée, du prix de revient, etc... La méthodologie d'optimisation dépend de l'approche utilisée pour la formulation. Optimiser une forme galénique concerne aussi bien la formulation que le procédé d'obtention.[10]

1.8. Développement d'un médicament générique :

Pour chaque médicament générique, une étude de marché est réalisée par la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM) avant de procéder à son développement d'un médicament générique pharmaceutique. Les étapes du projet de développement d'un médicament générique au Centre de Recherche et de Développement (CRD) se résument comme suit [11] :

1.8.1. Planification de la conception :

- Sélection de la gamme des produits à développer.
- Mise en place d'une équipe projet de développement d'un médicament générique.

1.8.2. Conception :

C'est l'ensemble des opérations aboutissant à la définition d'une formule et de procédés des opérations. Cette étape représente l'étude de faisabilité ou étude de projet sur le plan scientifique et technologique.

A. Préformulation :

- Réalisation d'une recherche bibliographique.
- Établissement d'une fiche technique du produit.
- Caractérisation technique du produit de référence.
- Caractérisation technique des matières premières entrant dans la composition du produit à développer.

B. Formulation : En utilisant une planification expérimentale.

- Choix d'une formule (qualitative et quantitative).
- Choix d'un procédé de fabrication.

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

1.8.3. Développement :

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

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

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

1.8.4. Demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

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

1.8.5. Production :

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

1.8.6. Marketing :

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

1.8.7. Commercialisation :

La dernière étape est celle de la commercialisation du produit développé par les unités de commercialisation. Cette étape s'accompagne d'une campagne publicitaire de lancement et d'une grande information auprès des médecins, pharmaciens et autres membres des professionnels de la santé. [11]

II.1. Définition d'un comprimé :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par autre procédé de fabrication approprié tel l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou dispersés dans l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour libérer la substance active. [12]

II.2. Les étapes de fabrication d'un comprimé :

Pour pouvoir fabriquer un comprimé à partir d'une poudre, il faut que celle-ci ait des Propriétés physiques et mécaniques particulières :

- un bon écoulement.
- une agglomération sous pression.

Peu de principes actifs possèdent de façon spontanée ces deux propriétés et peuvent donc être comprimés directement [13]

II.2.1. La pesée :

La pesée et la répartition des solides et des liquides sont des opérations très courantes dans l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Généralement, les solides sont répartis par prélèvement à la main, et les liquides par versement (gravité) ou pompage (pompe à vide ou pompe à piston). Ces opérations sont souvent effectuées dans un atelier de stockage lors de la fabrication de produits chimiques de base ou dans une pharmacie lors de la mise en forme pharmaceutique.[13]

II.2.2. Le mélange :

Il y a toujours une ou plusieurs opérations de mélange dans la fabrication d'un comprimé, la première étant le mélange du PA avec l'excipient de dilution.

On effectue un échantillonnage en prélevant plusieurs charges du mélange (en haut, en bas, sur les parois, au centre) on dose le PA (écart type divisé par la moyenne et x100 pour obtenir l'erreur relative en %). Il faut faire attention au phénomène de dé mélange en mélangeant trop la solution (électrisation des parois due au frottement des particules).[13]

II.2.3. La granulation :

La granulation des solides secs ou humides a pour but d'en modifier les propriétés physiques. Les granulateurs peuvent avoir des caractéristiques différentes et assurent un confinement et

une maîtrise variables des risques mécaniques et des particules en suspension et des vapeurs [14].

Le procédé de fabrication des comprimés, effervescents ou non, fait souvent intervenir une étape de granulation dans le but d'améliorer les propriétés d'écoulement, de comprimabilité et de cohésion d'un mélange de poudres. Le terme de granulation ou d'agglomération désigne le mécanisme d'agrégation de fines particules entre elles afin de former de grosses particules appelées agglomérats. D'une manière générale, il existe différents types de granulation :

- La granulation thermique ou frittage.
- La granulation par voie sèche (compactage, briquetage).
- La granulation par voie humide.

Parmi ces différentes familles de procédés, celles les plus couramment employées dans l'industrie pharmaceutique sont les méthodes de granulation par voie sèche et par voie humide.



Figure II.1 : Des granulés

La granulation intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut aussi être utilisé directement soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires telles que gélules, sachets ou paquets [15]. La granulation comporte deux procédés :

II.2.3.1. La granulation par voie humide :

Il s'agit de la technique la plus courante et la plus efficace pour agglomérer les mélanges de poudres ayant des propriétés physico-chimiques favorables. Le mélange de poudres de principe actif et d'excipients est humidifié par une phase liquide afin d'obtenir une masse qui sera séchée et broyée par la suite ou tamisée avant d'être séchée selon l'équipement utilisé. Les phases liquides contiennent le plus souvent des solvants tels que l'eau, l'éthanol, l'isopropanol utilisés

seuls ou en association les uns avec les autres. La granulation humide est mise en œuvre grâce à quatre principaux procédés : le malaxage humide, l'utilisation du lit-d'air-fluidisé, l'atomisation, et l'extrusion. Les équipements usuels sont des mélangeurs-malaxeurs et des lits-d'air-fluidisés. [16]

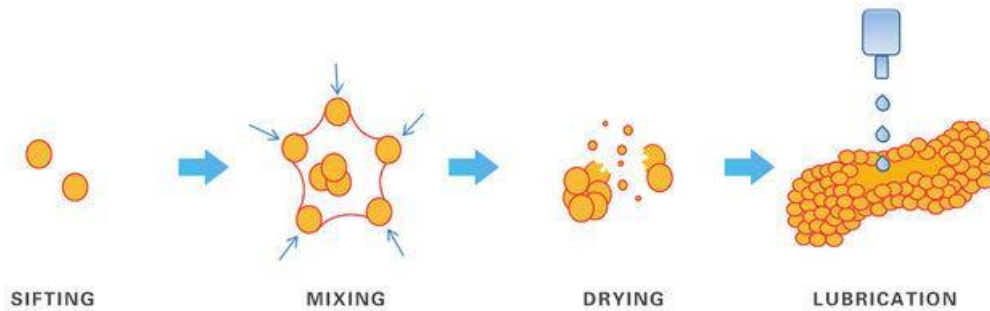


Figure II.2 : Granulation par voie humide

II.2.3.2. Granulation par voie sèche :

La voie sèche est utilisée lorsque le PA ne supporte ni l'humidité, ni la température de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, sous forme de poudres sèches.[17]

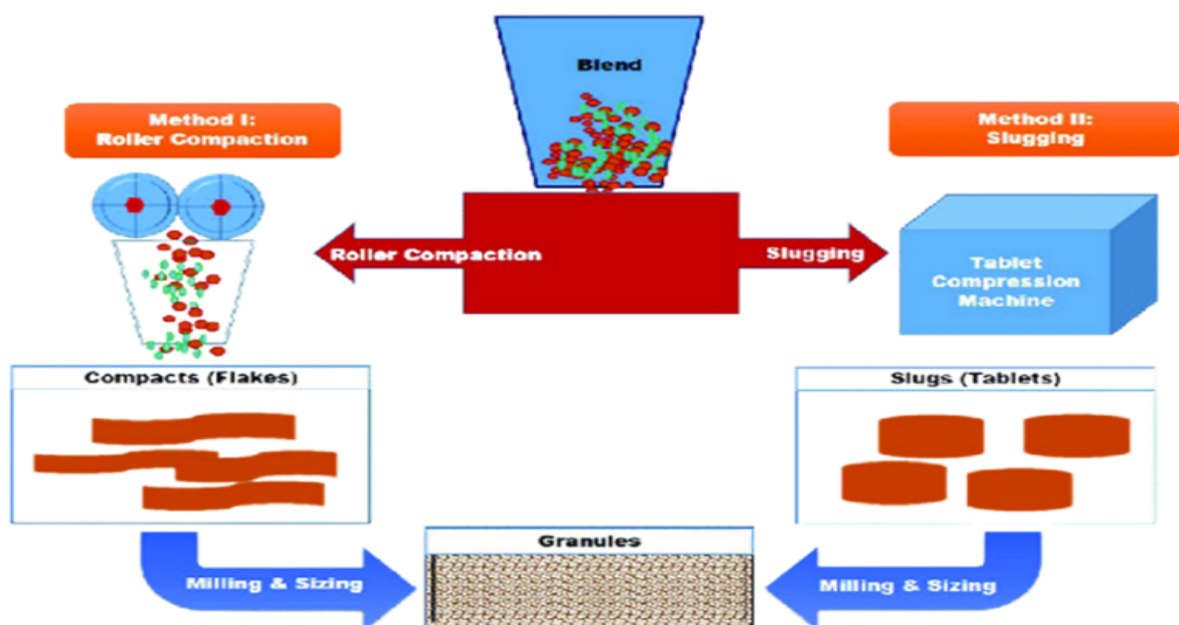


Figure II.3 : Granulation par voie sèche

II.2.3.2.1. Étapes de la granulation sèche :

a/ Distribution : La première étape de la granulation sèche est la distribution de l'API et des excipients utilisés, en quantités spécifiées.

b/ Mélange ou mélange à sec : Une fois les deux composants distribués, l'API et les excipients intra granulaires sont mélangés ensemble par mélange à sec.

c/ Compactage : Après le mélange à sec des matériaux, ils sont passés à travers des compacteurs à poudre à rouleaux pour le compactage. Il en résulte la formation de limaces. Les limaces sont la forme grossière des comprimés, généralement de grande taille.

d/ Broyage et tamisage : Les limaces sont ensuite broyées ou broyées jusqu'à obtention de la granulométrie requise. Selon les exigences du produit, des tamis sont utilisés pour obtenir des granulés de la bonne taille. À ce stade, un mélange supplémentaire est effectué avec l'ajout d'excipients extra granulaires.[18]

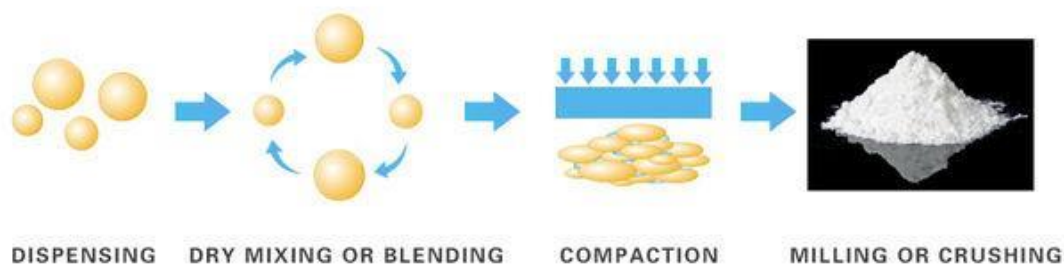


Figure II.4 : Compactage

II.2.3.2.2. Paramètres de processus en granulation sèche :

Les paramètres du processus de granulation à sec se réfèrent aux variables pouvant déterminer la qualité du produit final.

Par exemple, les éléments suivants jouent un rôle important dans la détermination du processus de granulation du compacteur à rouleau :

- vitesse de la vis d'alimentation
- Force de compactage de la poudre
- pression hydraulique sur les rouleaux
- Vitesse de rotation des rouleaux.[19]

II.2.3.2.3. Facteurs affectant l'efficacité du compactage dans la granulation sèche :

De manière générale, deux facteurs déterminent l'efficacité du compactage dans la granulation sèche. Ceux-ci inclus:

- Propriétés d'alimentation du matériau
- Caractéristiques de conception de la machine à frapper

Il existe un certain nombre de propriétés d'alimentation des matières premières qui déterminent le résultat final du processus - les granulés. Ceux-ci inclus:

- Cohésion
- Densité
- Caractéristiques de débit
- Répartition granulométrique.[19]

II.2.3.3. Avantages du procédé de granulation :

La granulation peut offrir les avantages suivants :

- Convient aux procédés de granulation dure et continue.
- Garantit des granulés de qualité.
- Offre un procédé de granulation économique.
- Améliore la désintégration des comprimés.[20]

II.2.4. Compression :

C'est une opération mécanique qui consiste à exercer ou appliquer sur un mélange pulvérulent ou sur un grain approprié, une forte pression destinée à agglomérer les particules constitutives sous forme de comprimés.

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction du volume du lit de poudre. Historiquement, la compression a d'abord été faite sur des machines alternatives puis presque exclusivement sur des machines rotatives.

II.2.4.1. Machines alternatives :

La compression a lieu entre deux poinçons (inférieur et supérieur) mobiles, au sein de la chambre de compression d'une matrice fixe. La chambre de compression est alimentée au moyen d'une trémie (réservoir en forme d'entonnoir) et d'un sabot mobile qui apporte, entre chaque compression, le grain au-dessus de la chambre de compression. Après compression, le comprimé est éjecté par le retour du sabot au-dessus de la chambre.

Le rendement horaire (1500 à 6000) fait que les machines alternatives sont réservées à la fabrication de petites séries

II.2.4.2. Machines rotatives :

La compression, comme pour les machines alternatives, est réalisée entre deux poinçons, mais avec d'importantes différences : système de distribution fixe, série de chambres de compression (au lieu d'une seule en général) disposées sur un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe, jeux de poinçons supérieurs et inférieurs tournant en même temps que le plateau, compression progressive par les deux poinçons qui se rapprochent.

Le rendement horaire qui peut atteindre 1 000 000 en multipliant le nombre de chambres de compression et de poinçons fait que ces machines sont les seules utilisées pour la fabrication de séries importantes. Machine également utilisée pour la fabrication des comprimés à couches multiples parallèles ou concentriques.[21]

Un cycle de compression se décompose de la manière suivante :

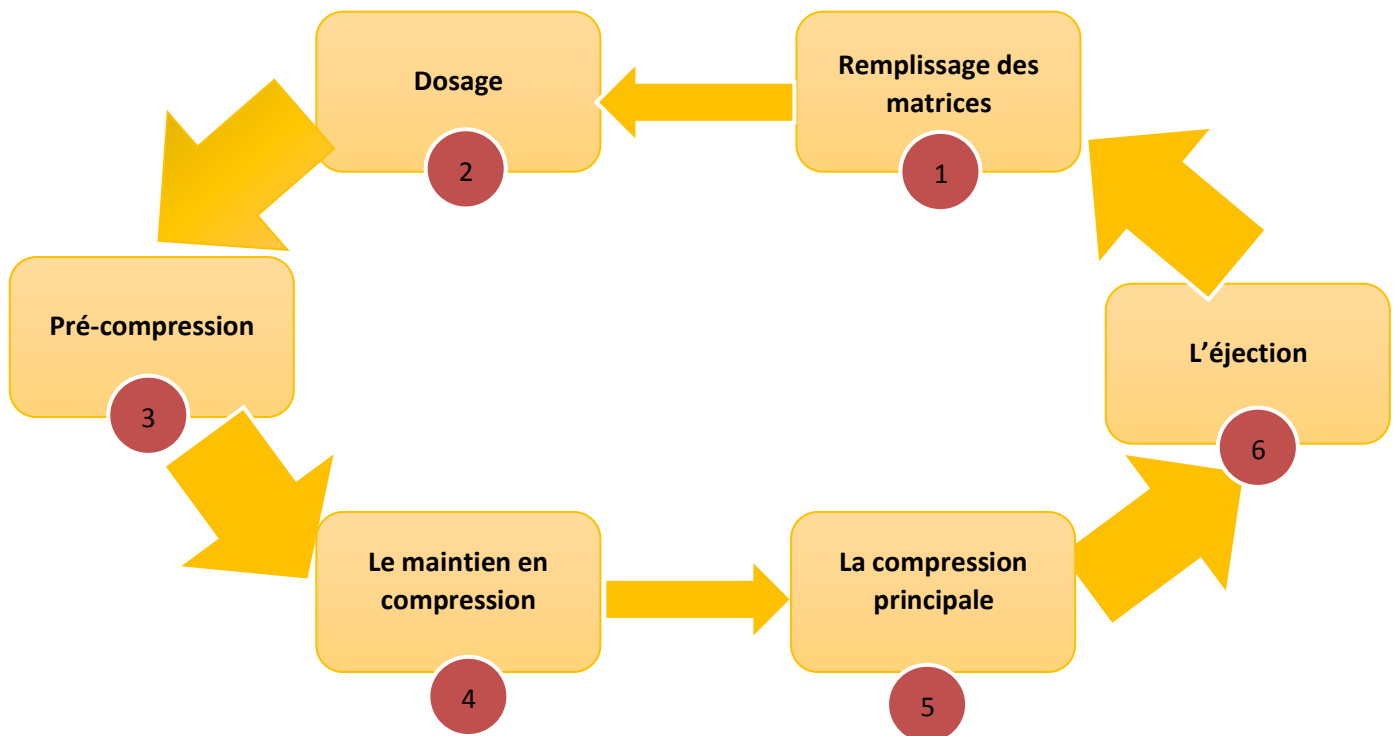


Figure II.5 : Cycle de compression d'un comprimé.[22]

II.2.5. Le processus de pelliculage des comprimés :

Le pelliculage est un processus aboutissant à la formation d'une fine couche de polymère autour du comprimé. Cette couche, de 20 à 100 μm d'épaisseur, représente environ 1 à 10% du poids initial du comprimé. Lors du pelliculage, la formulation du pelliculage est appliquée au comprimé nu dans un turbine de pelliculage.[23]

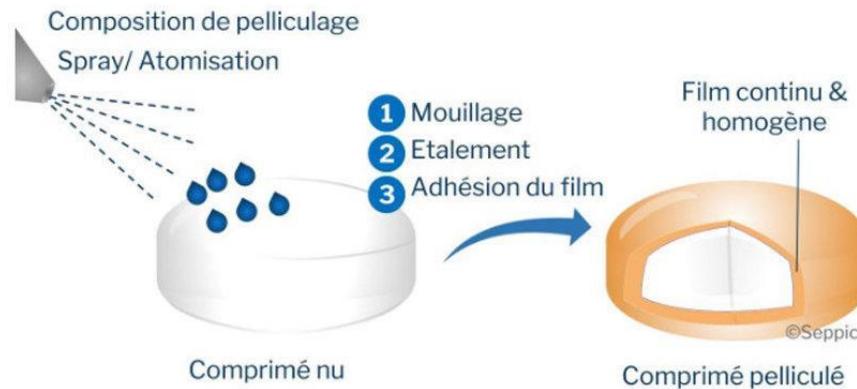


Figure II.6 : Le processus de pelliculage des comprimés

II.2.6. Le conditionnement :

Le conditionnement est l'opération complémentaire de la mise en forme, il consiste à enfermer la préparation dans une enveloppe, de forme et de matière variées, et à donner ainsi au médicament son aspect définitif, facilement utilisable par le malade. Le conditionnement d'un médicament comporte un conditionnement primaire et secondaire :

➤ Conditionnement primaire :

C'est la phase où le médicament est mis dans son enveloppe de protection. On assiste pour cela à une variété de conditionnement primaire selon la nature ou la forme médicamenteuse. Le conditionnement primaire doit au moins porter : la DCI, le numéro de lot et la date de péremption, le nom de l'entreprise et de l'exploitant du médicament et si nécessaire du fabricant.

➤ Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire est en général un étui dans lequel sont introduits un ou plusieurs conditionnements primaires avec une notice. [24]

II.3. Les avantages et les inconvénients des comprimés :

Dans chaque forme galénique, on a des avantages et des inconvénients voici quelques unes mentionnées dans ce tableau [25]:

Tableau II.1 : Avantages et les inconvénients d'un comprimé

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">▪ Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.▪ Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.▪ Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles.▪ Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.▪ La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage.▪ Possibilité de modifier la libération des principes actifs.▪ Dosage précis par unité de prise	<ul style="list-style-type: none">▪ Le comprimé constitue une forme concentrée, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.▪ La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.▪ Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.

II.4. Les contrôles qualité réalisés sur les comprimés :

II.4.1. Les contrôles pharmaco-techniques :

La pharmaco-technique est l'étude de la transformation des matières premières (principes actifs et excipients) en médicaments, au moyen de méthodes (opérations de fabrication) et d'appareillages appropriés. L'objectif des contrôles pharmaco-techniques est le contrôle biopharmaceutique des différentes formes galéniques.[26]

a/ Dureté ou résistance à la rupture :

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée à un newton près. Pour cet essai, il faut noter la position du comprimé par rapport à la direction de l'application de la force selon la forme, la barre de cassure et la gravure.[26]

b/ Test de Friabilité :

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de fissuration sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

Les comprimés sont placés dans un appareil (friabilimètre) qui va leur faire subir des collisions et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après traitement. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale. [26]

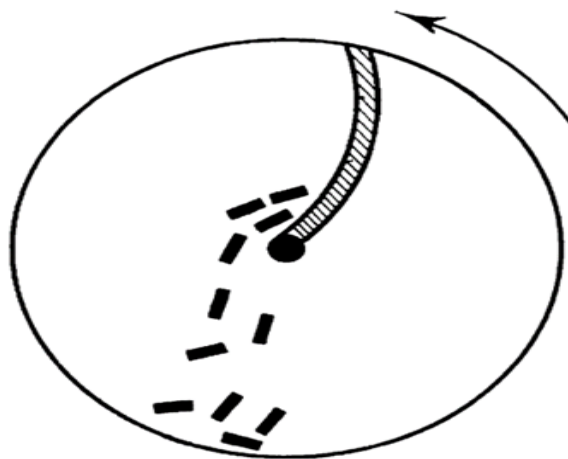


Figure II.7 : Test de friabilité

c/ Désagrégation ou temps de délitement :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies, cependant elle n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif, la désagrégation est considérée comme complète lorsqu'il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles de pelliculage, et s'il reste un résidu il ne doit pas contenir de noyau palpable.[27]

d/ Test de dissolution :

L'essai de dissolution est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage de principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. L'essai de dissolution est destiné au contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques solides. Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de production et la conformité du produit fini avec les lots précédents.

Pour faciliter la dissolution, on a recours à des mélangeurs ou agitateurs de différents types, le plus couramment utilisé est l'agitateur à palette [28].

II.4.2. Les contrôles physico-chimiques :

a/ Aspect :

Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage).

b/ Dimension :

Cet essai permet de vérifier la conformité de l'épaisseur et du diamètre des comprimés non enrobés, aux normes fixées. L'instrument de mesure des dimensions des

c/ Perte à la dessiccation :

La perte à la dessiccation est la perte de masse mesurée après dessiccation dans des conditions spécifiques, calculée en pourcentage m/m. L'instrument utilisé est le dessiccateur.

d/ Uniformité de masse :

S'effectuant à l'aide d'une balance analytique, elle permet de s'assurer que la masse moyenne des comprimés se trouve dans les limites exigées et donc que la répartition du mélange initial de granulés a été suffisamment précise pour garantir une même masse des comprimés dans chaque lot. [29]

e/ Identification :

Réalisé par HPLC, Chromatographie sur couche mince CCM ou Spectrométrie d'absorption IR (Infra Rouge) dans le but de confirmer l'identité d'une substance.

f/ Identification et dosage des produits de dégradation et impuretés :

Cet essai consiste à identifier et/ou doser les produits de dégradations des principes actifs et les impuretés dans les comprimés et permet de s'assurer que les teneurs se situent dans les normes de concentrations tolérées par les pharmacopées.

g/ Uniformité de teneur des préparations unidoses :

L'essai est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. [29]

II.5. Stabilité d'un médicament :

II.5.1. Définition Selon l'Internationale Conférence on Harmonisation l'ICH :

L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux température, humidité relative et lumière, d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement [30]

II.5.2. Objectif des études de stabilité :

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits.[Scodellaro,2013.][31]

II.5.3. Conditions pour lesquelles des études de stabilité sont exigées :

- Médicament nouveau.
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition.
- Modification du conditionnement primaire.
- Changement de site de fabrication.
- Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées.
- Prolongation de la durée de validité du produit. [Scodellaro, 2013.][31]

II.6. Principe actif prasugrel Hcl :

Le prasugrel HCl est un médicament (ou bien principe actif) antiplaquettaire utilisé pour prévenir les caillots sanguins chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires. Il est souvent utilisé chez les patients qui ont subi une intervention de cardiologie interventionnelle, telle qu'une angioplastie coronaire ou une pose de stent. Le prasugrel fonctionne en bloquant

l'activation des plaquettes sanguines, ce qui réduit le risque de formation de caillots dans les artères. Il est important de noter que le prasugrel HCl doit être utilisé uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, car il peut avoir des effets secondaires potentiellement graves.[32]

II.6.1. Les facteurs influençant la dissolution de l'actif :

La dissolution du prasugrel HCl peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment :

II.6.1.1. La solubilité :

La solubilité du prasugrel HCl dans le liquide gastrique est un facteur clé de la dissolution. Plus le médicament est soluble dans le liquide gastrique, plus il se dissoudra rapidement.

II.6.1.2. La taille des particules :

La taille des particules du prasugrel HCl peut également affecter sa dissolution. Des particules plus petites ont une surface spécifique plus grande, ce qui peut accélérer la dissolution.

II.6.1.3. Le pH gastrique :

Le pH gastrique peut avoir un impact sur la dissolution du prasugrel HCl. Des niveaux de pH élevés ou bas peuvent ralentir la dissolution en réduisant la solubilité.

II.6.1.4. Les interactions médicamenteuses :

Certains médicaments peuvent affecter la dissolution du prasugrel HCl en modifiant le pH gastrique ou en interférant avec l'absorption.

II.6.1.5. La forme pharmaceutique :

La forme pharmaceutique du prasugrel HCl, telle que la formulation de comprimé, peut également influencer sa dissolution.

Il est important de noter que la dissolution est un facteur important dans l'absorption et l'efficacité du médicament, il est donc essentiel de prendre en compte les facteurs qui peuvent affecter la dissolution lors de la fabrication et de la prescription de médicaments contenant du prasugrel HCl. [33]

II.6.2. La conservation du principe actif prasugrel HCl :

Le prasugrel HCl, en tant que principe actif, est utilisé pour fabriquer des médicaments antiplaquettaires tels que l'Efient. Si vous cherchez à conserver le prasugrel HCl en tant que principe actif pour une utilisation future, il est important de prendre les précautions nécessaires pour garantir sa stabilité et sa pureté. Voici quelques recommandations générales pour la conservation du prasugrel HCl en tant que principe actif :

- Stockez le prasugrel HCl dans un conteneur hermétique et étanche à la lumière, de préférence en verre ou en plastique ambré pour le protéger de la lumière.

- Conservez le prasugrel HCl à une température inférieure à 25°C (77°F) et à l'abri de l'humidité pour éviter toute dégradation.
- Évitez d'exposer le prasugrel HCl à des conditions extrêmes de température, de lumière ou d'humidité, car cela peut affecter la stabilité du produit.
- Évitez également tout contact avec des substances incompatibles ou des agents oxydants, tels que les acides forts, les bases fortes, les peroxydes ou les sels de métaux lourds.
- Assurez-vous de conserver le prasugrel HCl hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Il est important de noter que la stabilité du prasugrel HCl peut varier en fonction de sa qualité et de la manière dont il a été préparé. Si vous avez des doutes sur la qualité du produit ou sur les conditions de stockage appropriées, consultez un professionnel de la santé ou un pharmacien pour obtenir des conseils spécifiques. [34]

II.7. La conservation du Pergus (Produit fini) :

Le Pergus doit être conservé conformément aux instructions du fabricant et aux directives de votre professionnel de la santé. Voici quelques consignes générales pour sa conservation :

- Stockez le médicament dans son emballage d'origine à température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil, de l'humidité et de la chaleur.
- Évitez de stocker le médicament dans une salle de bain ou une autre pièce humide.
- Gardez le médicament hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.
- Ne pas utiliser le médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.
- Si le médicament n'est pas utilisé conformément aux instructions du fabricant ou de votre professionnel de la santé, il peut être endommagé ou perdre de son efficacité. [34]

III.1. Industrie pharmaceutique en Algérie :

Le marché pharmaceutique en Algérie est en constante évolution. L'industrie pharmaceutique en Algérie est un secteur important de l'économie nationale, le gouvernement a encouragé le développement de l'industrie pharmaceutique locale pour répondre aux besoins de la population en médicaments abordables et de qualité. L'industrie pharmaceutique en Algérie présente de nombreux avantages pour les investisseurs locaux et étrangers. Ces avantages font de l'Algérie un marché attractif pour les entreprises pharmaceutiques à la recherche de nouvelles opportunités de croissance.

La liste des médicaments en Algérie comprend des médicaments et des formulations pharmaceutiques. Ce sont tous des médicaments génériques, produits localement selon la formulation originale conçue par des laboratoires internationaux, accompagnés de plans de traitement. Ces dernières font partie d'un suivi de divers médicaments pour des maladies chroniques ou non, en plus des solutions et du matériel d'injection [35].

Parmi les industries pharmaceutiques les plus connus en Algérie, nous mentionnons la firme "EL KENDI industrie des médicaments ", là où nous avons effectué notre stage.

III.2.Présentation de l'entreprise « ELKENDI industrie des médicaments » :

Société algéro-saoudienne, implantée dans la région de Sidi Abdellah (Zéralda). El Kendi a, rappelons-le, consenti l'un des plus grands investissements industriels dans le domaine de la pharmacie avec un montant global de 30 millions de dollars USD. Construite sur une surface utile de 8000 m² et dotée d'une capacité de production de 280 millions d'unités par an, ce qui représente, selon les experts, 65% du marché national, cette usine la première en Algérie à recevoir l'agrément de la prestigieuse agence américaine du médicament, la FDA [36]

EI KENDI, Opérationnelle depuis 2009, toutes les formes usuelles y sont fabriquées, elle a son compte 192 variétés de produits de la forme sèche, liquide crème et gels. Produits principalement dédiés aux traitements des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, système nerveux central, diabète métabolisme, appareil urinaire et appareil respiratoire). Pour cela elle emploie pratiquement 1100 personnes travaillant jour et nuit pour assurer le bon fonctionnement de la fabrication et la bonne qualité de ses produits grâce à des moyens humains et matériel destinés à cette société au rang d'acteur important sur le marché Algérien. Donc EL KENDI est dans le top 3 des entreprises pharmaceutiques et première entreprise de génériques en Algérie.

EL KENDI investit beaucoup dans la qualité des produits et s'engage à respecter les normes ISO, elle est certifiée ISO14001. EL KENDI a récemment intégré le groupe régional MS pharma qui est une plateforme lui permettant un accès rapide aux marchés voisins comme le Maroc, la Tunisie et les pays d'Afrique francophone.

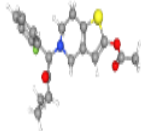
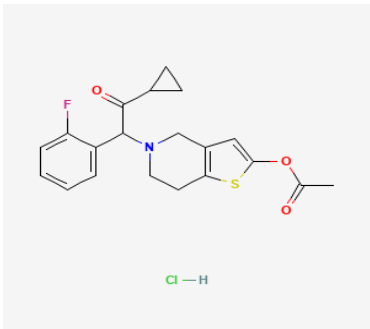
La machinerie dont est dotée l'usine EL-KENDI représente ce que la technologie offre de plus performant, les marques les plus prestigieuses en matière d'outil de production de médicaments et d'installations annexes ont été acquises [37].



III.3. Introduction :

Dans ce chapitre, on va parler de la préformulation, l'étape cruciale dans le développement de médicaments, qui consiste à caractériser les propriétés physiques et chimiques d'un principe actif, afin de déterminer les conditions optimales de fabrication d'un produit pharmaceutique final. Cette étape est essentielle pour garantir l'efficacité, la sécurité et la stabilité du médicament, ainsi que pour répondre aux exigences réglementaires en matière de qualité et de sécurité. [37]

Tableau III.1: Résumé des caractéristiques du principe actif [38] [39] [40] [41]

Nom	Chlorhydrate de prasugrel
Formule moléculaire	$C_{20}H_{21}ClFN O_3S$
Classe	thiénopyridines,
Apparence :	Le chlorhydrate de prasugrel est un solide cristallin blanc à brun clair, légèrement hygroscopique [1].
Structure	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"><div style="text-align: center;"> 3D</div><div style="text-align: center;"> 2D</div></div>
Masse moléculaire	409,9 g/mol
Spécialités pharmaceutiques	Effient, Efient, Prasita (Daiichi Sankyo Co.) [5].

III.4. Les excipients :

Ce médicament contient également des excipients qui sont des ingrédients inactifs utilisés pour aider à la fabrication, la stabilité et l'administration du médicament.

Les excipients de Pergus comprennent :

Tableau III.2 : Les excipients et leur rôle [38]

L'excipient	Le Rôle
Cellulose microcristalline	Diluant pour comprimés
Mannitol	Diluant ; plastifiant ; agent édulcorant ; diluant pour comprimés ; agent thérapeutique ; agent tonique.
croscarmellose sel de Na	Désintégrateur de comprimés
Magnésium stéarate	Lubrifiant pour comprimés
HydroxyPropylMethyl Cellulose E5	Agent de libération contrôlée
Colorant (pelliculage) :	
Titane dioxyde	Colorant
fer rouge oxyde	Colorant
fer jaune oxyde	Colorant
Pelliculage	
triacétine	Humectant ; plastifiant ; solvant.
Talc	Antiagglomérant ; glissant ; diluant pour comprimés ; lubrifiant pour comprimés
Excipients à effet notoire	Support pour inhalateur de poudre sèche aide à la lyophilisation ; liant pour comprimés ; diluant pour comprimés ; agent de remplissage pour comprimés
EEN sans dose seuil : lactose monohydrate	Support pour inhalateur de poudre sèche ; aide à la lyophilisation ; liant pour comprimés ; diluant pour comprimés et gélules ; agent de remplissage pour comprimés et gélules.

III.5.Le matériel :

- Balance galénique.
- Les Tamis.
- Mélangeur-Malaxeur (Bi-cône).
- Calibreur.
- Compresseuse alternative.
- Compresseuse rotatif.
- Agitateur.
- Friabilimètre.
- Appareil de désagrégation – délitement.
- Pied à coulisse (épaisseur).
- Duromètre.
- Balance de précision.
- Dissolutest.
- pH-mètre.
- Sonicateur.
- Appareille HPLC.
- Fioles jaugées (10,20, 25, 50, 100, 200) mL ;
- Pipettes jaugées 5 mL, 10 mL ;
- Erlenmeyer.
- Béchers (50, 500, et 2000) mL ;
- Eprouvette de 2000 mL ;
- Pro-pipette ;
- Seringues ;
- Vials ;
- Mortier ;
- Papier ;
- Filtre

III.6. Méthodes :

III.6.1. Etude de préformulation :

L'étude de préformulation permettra la réalisation d'une recherche bibliographique et l'établissement d'une fiche technique du produit à développer PERGUS ® dosés à 10 mg. Lors de cette étude une analyse complète du produit de référence EFIENT ® dosé à 10 mg ainsi que la caractérisation technique des matières premières entrant dans la composition du produit à développer seront effectuées.

III.6.2. Procédé de formulation :

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

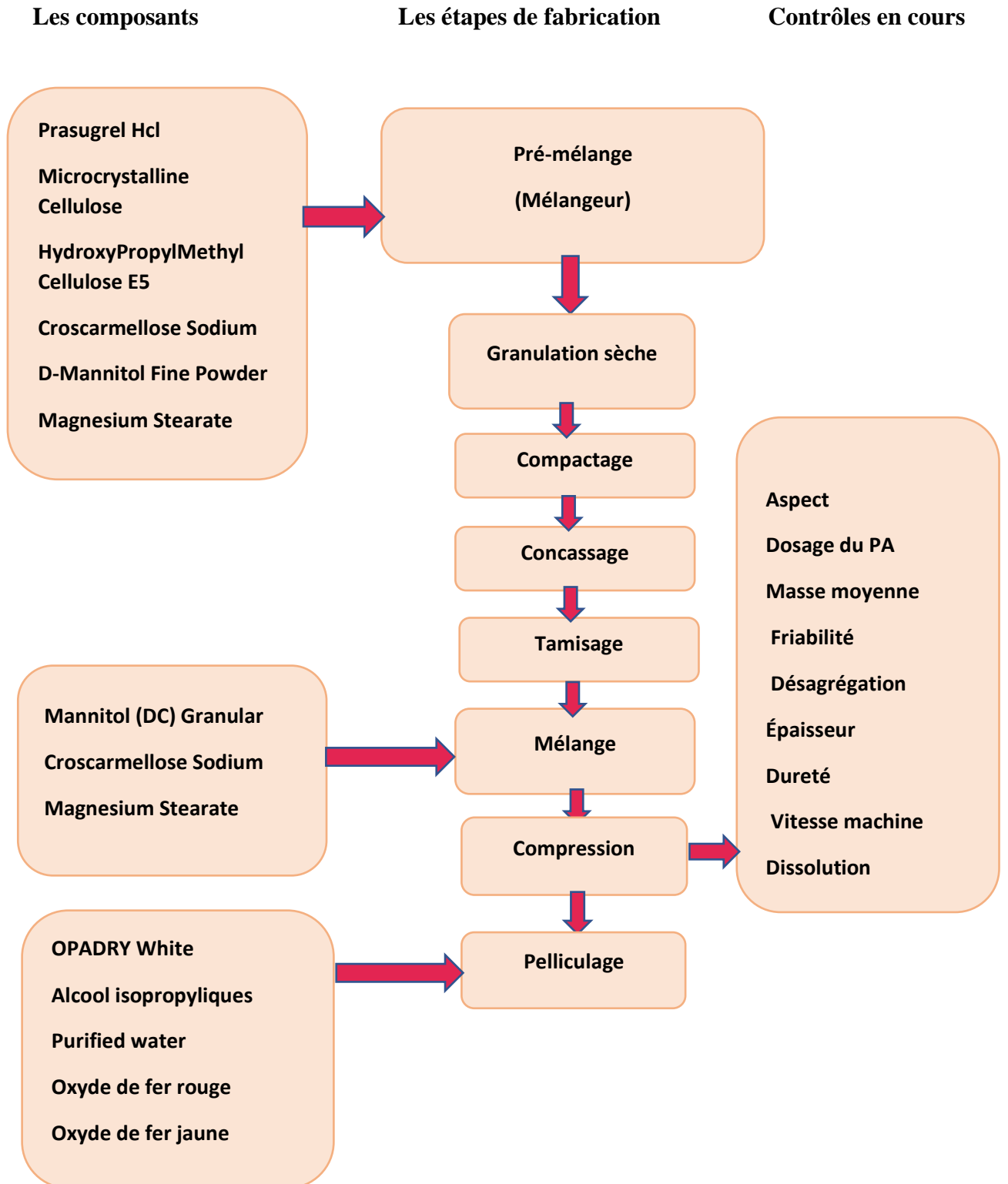


Figure III.1 : Procédé de formulation des comprimés PERGUS® 10mg.

III.6.3. Les différents essais de fabrication du Pergus ® 10mg :

a/ Essai 1 :

La quantité du prasugrel HCl poudre a été mélangée avec les excipients (Microcrystalline cellulose tamisée) sur un tamis de 30 mesh, Une quantité de(HydroxyPropylMethyl Cellulose E5 (HPMC E5)) et une quantité de (mannitol (DC)) granulaire ont été mélangées, en ajoutant une quantité de (Croscarmellose Sodium et de Magnesium Stearate)à la phase enterre. Le tout a été mis dans un mélangeur Bi-cône pendant 3 min, le mélange obtenu a été compacté sur une presse rotative, puis broyé avec une grille de 5 mm .Une quantité de lubrifiant (Magnesium Stearate, Croscarmellose Sodium et du mannitol DC) à la phase externe ont été ajouté puis on passe à l'étape de compression, où on a utilisé une presse rotative avec un format rond (8,2 mm).

b/ Essai 2 :

On refait la même formule du mélange essai 1 en remplaçant le lubrifiant 'mannitol (DC) granular' par le mannitol fine powder en interne. Dans la compression on a utilisé une presse rotative avec un format rond (7 mm).

c/ Essai 3 :

La même formule d'essai 2, une compression avec la presse rotative et un pelliculage +6% de la couche de L'OPPA DRY

d/ Essai 4 :

La même formule du mélange essai 3, on diminue la quantité du Magnesium Stearate à la phase externe. Dans la compression on a utilisé une presse rotative avec un format (8.5 mm)

Pour le conditionnement on a utilisé un blister (emballage) **Alu\ Alu**

e/ Essai 5 :

On refait le même essai 4 et on remplace le blister Alu\Alu par un flacon HDPE

III.6.4. La formule finale :

III.6.4.1 : Mélange des poudres

C'est la première étape pour la fabrication du médicament :

- Peser les quantités relatives du principe actif et des excipients
- Étiqueter les contenants des matières premières pesées
- Transférer dans un sac en PE et mélanger manuellement pendant 1 min

- Prasugrel hydrochloride powder
- Microcrystalline cellulose
- Tamiser le contenu du sac à travers une grille de 30 mesh
- Transférer dans le sac à travers une grille de 20 mesh
 - HydroxyPropylMethyl Cellulose E5 (HPMC E5)
 - D-Mannitol Fine Powder
- Mélanger pendant 8 min
- Transférer dans le sac à travers une grille de 30 mesh
 - Croscarmellose Sodium
- Mélanger pendant 4 min
- Transférer dans le sac à travers une grille 60 mesh
 - Magnesium Stearate
- Mélanger manuellement pendant 3 min
- Réaliser des tests sur le produit semi-fini : test de dosage



Figure III.2 : Mélangeur Bi-cône

III.6.4.2 : Granulation par voie sèche

a/ compactage :

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une compresseuse rotative
- Mesurer le poids et la dureté de chaque échantillon de comprimés

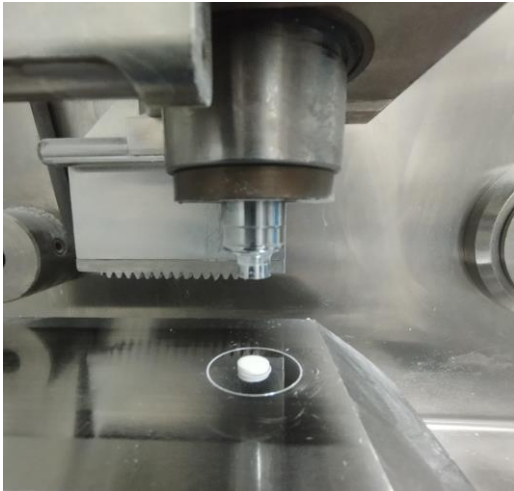


Figure III.3 : Pionçant



Figure III.4 : Comprimeuse alternative



Figure III.5 : Des comprimés compactés

b/ Broyage et calibrage :

- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un calibre pour effectuer une calibration des grains au diamètre de maille désiré (grille 5,00 mm)
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à notre mélange
- Transvaser le mélange dans le mélangeur Bi-cône puis mélanger à une vitesse de 12 (RPM) tours/min pendant 2min
- Réaliser des tests sur le produit semi-fini : test de dosageetc.



Figure III.6 : Des comprimés broyés



Figure III.7 : Broyeur

III.6.4.3 : Compression

La deuxième étape de fabrication se fait selon :

- Réaliser une 2^{ème} compression sur le blende obtenue à l'aide d'une compresseuse rotative
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytiques et biopharmaceutiques.
- Régler les différents paramètres de la compresseuse.
- Comprimer le mélange obtenu afin d'avoir des comprimés selon les spécifications nécessaires : masse moyenne, épaisseur, friabilité, temps de délitement et aspect afin d'effectuer les contrôles in process suivant la procédure.



Figure III.8 : Comprimeuse rotative

III.6.4.4 : pelliculage

On prépare notre solution de pelliculage comme suit:

- L'eau purifiée
- OPPA DRY
- Alcool
- Transférer un bécher une quantité d'eau purifiée
- Ajouté l'oppa dry
- Laisser sous agitation
- Ajouter dans un autre bécher une quantité d'eau purifiée
- Ajouter l'oxyde de fer rouge
- Ajouter l'oxyde fer jaune
- Laisser sous dispersion pendant 15 min
- Rincer le bécher avec une quantité d'eau purifiée jusqu'à le volume nécessaire



Figure III.9 : Turbine de pelliculage

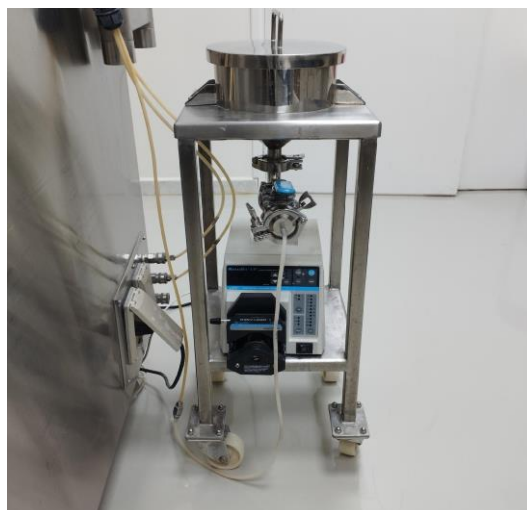


Figure III.10 : Pompe de pelliculage



Figure III.11 : Des comprimés pelliculés



Figure III.12 : Solution de pelliculage

III.6.4.5 : Conditionnement

Le Pergus 10 mg était conditionné dans des flacons HDPE

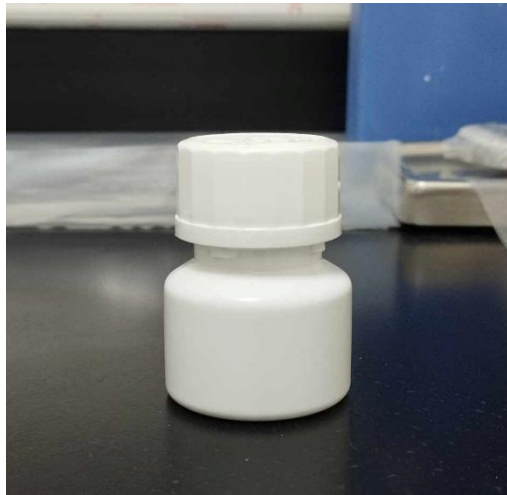


Figure III.13 : Flacon HDPE

III.6.5. Les tests physico-chimiques :

III.6.5.1. Aspect :

- Les comprimés ont été examinés visuellement à la lumière du jour en vérifiant la couleur, la forme, les gravures sur les comprimés ainsi que l'homogénéité d'aspect.
- Comprimés nus : contrôle à l'œil nu de 20 comprimés prélevés chaque 15 minutes pendant la compression. Les critères d'acceptation sont : comprimé blanchâtre à blanc cassé, rond
- Comprimés pelliculés : contrôle à l'œil nu de 20 comprimés toutes les 15 minutes pendant le pelliculage avec un dernier contrôle après le refroidissement. Les critères d'acceptation sont : comprimé de couleur jaune foncé, rond

III.6.5.2. Masse moyenne :

Les comprimés ont été pesés individuellement puis on détermine la moyenne. L'essai a été réalisé sur comprimés nus, la détermination des masses moyennes de 20 comprimés prélevés chaque 15 minutes pendant la compression. Les critères d'acceptations sont : toutes les masses moyennes doivent être comprises dans l'intervalle 171 mg à 189 mg ; avec une moyenne cible à $180 \pm 2\%$.

III.6.5.3. Friabilité :

L'essai est réalisé par le friabilimètre en pesant de manière précise 6,5 g de comprimé, puis placer les comprimés dans le tambour et retirer les comprimés après 4 min. de rotation à 25 tours / min.

Enfin éliminer toutes les particules non adhérentes comme indiqué plus haut et retirer tous les comprimés cassés et peser le reste des comprimés, Si les résultats sont incertains ou si la perte de poids est supérieure à 1%.

Calcul :

$$\% \text{ de friabilité} = (M \text{ avant} - M \text{ Après}) \times 100 / M \text{ avant}$$



Figure III.14 : Friabilimètre

III.6.5.4. Dureté :

L'essai est effectué sur 10 comprimés nus prélevés chaque 15 minutes, il consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide de duromètre, en indiquant la valeur moyenne et la valeur minimale et maximale. Les critères d'acceptation sont :

Dureté moyenne [20– 40] N



Figure III.15 : Duromètre

III.6.5.5. Epaisseur :

L'essai est effectué à l'aide d'un pied à coulisse en mesurant l'épaisseur des comprimés et la détermination de la moyenne. L'essai a été réalisé sur :

- Comprimé nu : la moyenne de 10 comprimés prélevés chaque 30 minutes pendant la compression, le critère d'acceptation : la moyenne d'épaisseur ne dépasse pas 4,5mm.

III.6.5.6. Temps de désagrégation :

L'essai est basé sur la mise en évidence de l'aptitude des comprimés à se désagréger, Dans chaque tube de l'appareil de désagrégation, on introduit un comprimé puis un disque ; les 6 tubes sont placés ensuite dans le vase cylindrique contenant de l'eau à $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. L'essai a été réalisé sur :

Comprimés nus : la détermination de temps de délitement de 6 comprimés prélevé chaque 30 minutes pendant la compression, l'essai est satisfaisant si tous les comprimés se dissout au bout de 5 min.



Figure III.16 : Désagrégation des comprimés



Figure III.17 : Appareil de désagrégation

III.7. Procédure Analytique :

III.7.1. Tests de dissolution :

III.7.1.1. Mode opératoire :

Les solutions doivent d'abord être préparées dans les proportions correctes pour des résultats satisfaisantes

- **Buffer** : 1L d'eau ultra purifiée avec 1mL de triméthylamine et on ajuste le pH à 3 ± 0.05 avec l'acide phosphorique.
- **Phase mobile** : buffer / Acétonitrile (60/40)

Pour préparer 1L de la phase mobile, on mélange 600 mL buffer avec 400mL Acétonitrile

- **Diluent** : buffer /Acétonitrile (50/50)
- **Dissolution d'échantillon** :
- **Solution standard** : (0.25mg/mL prasugrel HCl)

Transférer 25 mg de prasugrel HCl dans une fiole de 100 ml, on complète jusqu'à le trait de jauge, ensuite on met la fiole dans un sonicateur pour assurer la dissolution du principe actif

- **Préparation de medium pH 4** :

On pèse 2,315 g de dibasique phosphate monohydrate et 2,415 g d'acide citrique dans un bécher de 1L l'eau

Le test de dissolution se fait à l'aide d'un appareil, « Dissolutest » en travaillant dans les conditions suivantes :

- ✚ On prend 06 comprimés nus, on les mettant dans les vaiselles contenant 900 ml de milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dont la vitesse d'agitation est à 75 ± 2 RPM,
- ✚ Actionnez immédiatement l'appareil pour lancer l'opération.
- ✚ Après 30 minutes, on fait un prélèvement d'échantillon,
- ✚ Filtrée immédiatement les échantillons dans les vials puis ont les mis dans HPLC,



Figure III.18 : Appareil de HPLC

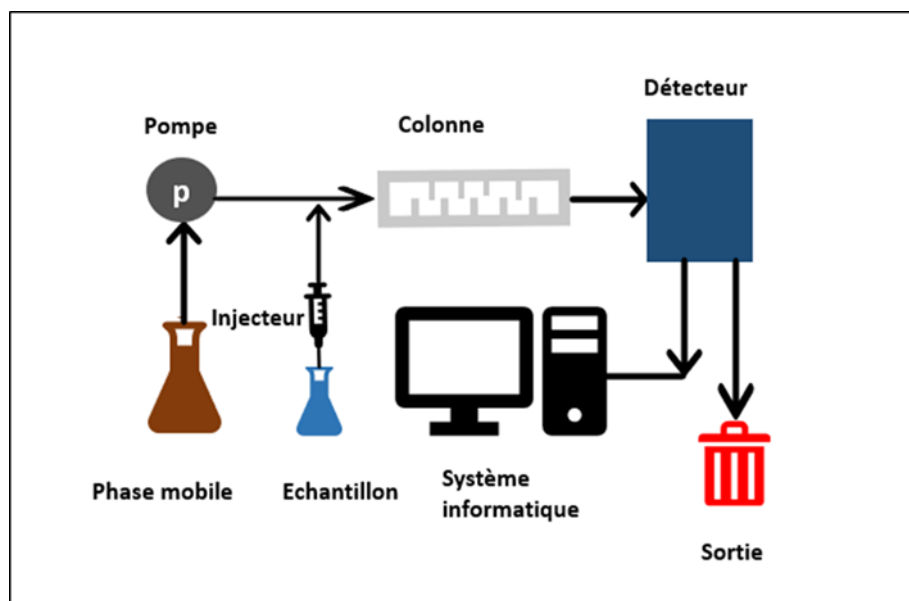


Figure III.19 : Fonctionnement de l'HPLC

✚ Les critères d'acceptation sont :

- Niveau 1 sur 6 comprimés : chaque comprimé $\geq 80\%$ (Q + 5%)

Tableau III.3 : les conditions chromatographique du test de dissolution

Mode	Chromatographie liquide
Détecteur	Ultra-violet 220 nm
Colonne	(CN 252)YMC Pack C8 150*4.6mm,5 μ m
Température de colonne	50°C
Débit	1.5 mL/min
Volume d'injection	50 μ L

• Les calculs :

$$Q = \frac{([\text{std}] * A_{\text{simpl}})}{([\text{sim}] * A_{\text{std}})} * 100$$



Figure III.20 : Dissolutest

III.7.2. Test des substances apparentées (Les impuretés) :

III.7.2.1. Mode opératoire :

Les solutions doivent d'abord être préparées dans les proportions correctes pour des résultats satisfaisantes

- **Phase mobile :**

Solution A : 2,72 g de monobasic potassium phosphate dans 1000 mL de 0,1% de phosphoric acid

Solution B : Acétonitrile et méthanol (90/10)

- **Diluant :** Acétonitrile et l'eau ultra purifier (50/50)

- **Solution standard :** (0.011 mg /mL prasugrel)

On transfère 22 mg de USP prasugrel hydrochloride RS dans une fiole jaugée de 200 ml et on complète avec le diluent jusqu'à le trait de jauge ensuite on met la fiole pendant 5 min dans un sonicateur pour assurer la dissolution.



Figure III.21 : Sonicateur

- **Solution d'échantillon (Simple) :** (1 mg/mL prasugrel)

On pèse 20 comprimés après en les broyant en une poudre finale utilisant un mortier, on transfère une quantité appropriée équivalente 25 mg de prasugrel dans une fiole jaugé de 25 mL, ensuite on ajoute 15 mL de diluent et on le met dans un sonicateur pendant 10 min en gardant une température froide, on complète jusqu'à le trait de jauge

On réalise une filtration avec le filtre 0.45 µm pore size et on met la solution dans une vial

On met tous les vials qu'on a déjà préparés dans l'HPLC et on va lancer la séquence sous les conditions mentionnées dans le **tableau**

Tableau III.4 : Les conditions chromatographique du test des impuretés

Mode	Chromatographie liquide
Détecteur	Ultra violet 220 nm
Colonne	Zorbax Eclipse XDB-C18
Température de colonne	35 C
Débit	1.6 mL/min
Volume d'injection	20 µL

Les calculs :

$$\text{Résultat} = (r_U / r_S) \times (C_S / C_U) \times (1 / F) \times (M_{r1} / M_{r2}) \times 100$$

III.8. Conclusion :

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

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

IV.1. Introduction :

Dans ce présent chapitre, nous allons présenter l'ensemble des résultats obtenus ainsi que l'interprétation des contrôles effectués sur le comprimé PERGUS® 10mg. Les résultats obtenus sont comparés aux normes de la Pharmacopée Européenne. Le contrôle de la qualité a été effectué à l'aide de plusieurs techniques d'analyse physico-chimiques et pharmaco-techniques.

IV.2. Les résultats des tests physico-chimiques :

Les contrôles physico-chimiques ont été effectués sur le grain et les comprimés nus.

Essai 1 :

Discussion des résultats :

La compression de cette formule n'a pas abouti, impossibilité d'obtention d'un comprimé nu
Suit à cette impossibilité, le mannitol (DC) granulaire a été remplacé par le mannitol fine powder

Tableau IV.1 : Résultats de dureté et épaisseur du 2^{ème} essai

Comprimé	Epaisseur (mm)	Dureté(N)
1	2.47	24
2	2.46	18
3	2.45	19
4	2.46	31
5	2.52	24
6	2.49	30
7	2.49	29
8	2.46	29
9	2.50	23
10	2.49	31

Tableau IV.2 : Résultats de dureté et épaisseur du 3^{ème} essai

Comprimée	Epaisseur (mm)	Dureté(N)
1	2.51	21
2	2.52	19
3	5.52	19
4	2.57	22
5	2.54	25
6	2.56	23
7	2.56	24
8	2.53	31
9	2.55	30
10	2.54	36

Tableau IV.3 : Résultats de dureté et épaisseur du 4^{ème} essai

comprimé	Epaisseur (mm)	Dureté(N)
1	3.51	30
2	3.53	31.6
3	3.52	29
4	3.51	22.5
5	3.53	30
6	3.54	25
7	3.53	25.5
8	3.54	27
9	3.53	36
10	3.53	37

Discussion :

Selon les résultats obtenus, l'épaisseur des 10 comprimés prélevés au hasard ne dépasse pas 4.5mm et même la dureté des 10 comprimés prélevés au hasard ne dépasse pas 40N. Ceci indique que les résultats sont conformes selon les normes de la Pharmacopée Européenne

Tableau IV.4 : les Tests physico-chimique des 5 essais

Test	Critère d'acceptation	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5
Aspect	Comprimé blanchâtre à blanc	/	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	180mg [171-189]	/	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Friabilité	Max 1%	/	0.12	0.16	0.12	0.14
Temps de désintégration	Max 5 min	/	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Discussion :

- La friabilité des échantillons des comprimés prélevés au hasard est inférieure aux normes (c'est 1%) de la Pharmacopée Européenne[43]. Les comprimés sont donc bien conformes et peuvent par conséquent résister à toutes les opérations d'enrobage, de conditionnement et de transport.
- Le test de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps inférieur à 5 minutes, en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.

IV.3. les Résultats procédures analytiques :

Essai 2 :

Résultats :

Tableau IV.5 : les Résultats de la dissolution du 2^{ème} essai

Product Name	Pergus 10 mg FC Tablets
Description	Prasugrel
Batch #	Trial 02
Stage	Compression
Test	Dissolution
Specifications	Q =75 %
	Results (%)
	Trial 01
V1	77
V2	73
V3	76
V4	72
Mean Content (%)	75
Minimum Content (%)	72
Maximum Content (%)	77

Discussion des résultats :

Le comprimé était conforme dans les normes de notre formulation,

Les résultats des tests de dissolution étaient non concluants

Suite aux résultats obtenus on diminue la quantité de Magnesium Stearate adopté dans la phase externe

Essai 3 :

Pelliculage + 6%

Résultats :

Tableau IV.6 : Résultats de la dissolution du 3^{ème} essai

Product Name	Pergus 10 mg FC Tablets
Description	Prasugrel
Batch #	Trial 03
Stage	Compression
Test	Dissolution
Specifications	Q =75 %
	Results (%)
	Trial 03
V1	79
V2	84
V3	88
V4	89
Mean Content (%)	85
Minimum Content (%)	79
Maximum Content (%)	89

Discussion des résultats :

On a eu un problème de dissolution

On est revenu à l'essai où le pourcentage de l'OPPA DRY était 3%

Essai 4 :

Résultats :

Tableau IV.7 : Résultats des impuretés du 4^{ème} essai

Product name	Pergus 10 mg FC Tablets				
Name	Acceptance Criteria, NMT (%)	T0		Trial 04 (15D Alu Alu)	
Prasugrel diketone	Not more than 0,4%	Not Detected		0,01	
Acetylthienotetrahydropyridine	Not more than 0,3%	Not Detected		Not Detected	
Desacetyl hydroxyprasugrel	Not more than 0,4%	0,1		0,65	
Prasugrel thiol analog	Not more than 0,33%	0,12		0,320	
Desacetyl prasugrel diastereoisomer 1	Not more than 1,5%	0,05		0,75	
Desacetyl prasugrel diastereoisomer 2	Not more than 1,8%	0,08		1.1	
Any individual unknown impurity	Not more than 0,2%	Not Detected		0.03	
Total impurities	Not more than 3,5%	0,3		2.2	

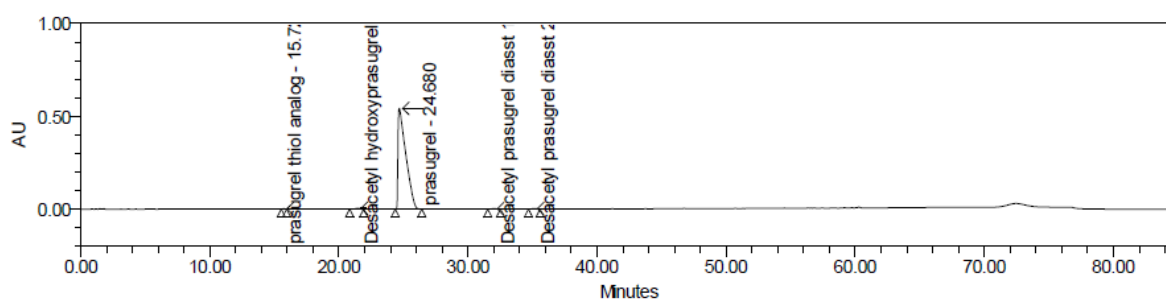


Figure IV.1 : Chromatogramme de test des impuretés

Discussion des résultats :

Les résultats des tests de dissolution sont conformes, on remarque une apparition des impuretés donc on a changé le conditionnement par un flacon HDPE

Essai 5 :

Résultats :

Tableau IV.8 : Résultats de la dissolution du 5^{ème} essai

Product Name	Pergus 10 mg FC Tablets
Description	Prasugrel
Batch #	Trial 5
Stage	Compression
Test	Dissolution
Specifications	Q =75 %
	Results (%)
	Trial 5
V1	95
V2	98
V3	101
V4	102
V5	99
V6	99
Mean Release (%)	99
Minimum Content (%)	95
Maximum Release (%)	102

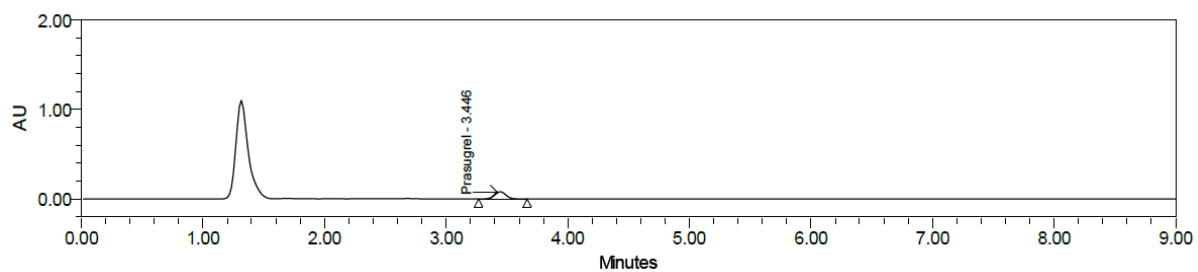


Figure IV.2 : Chromatogramme de test de dissolution

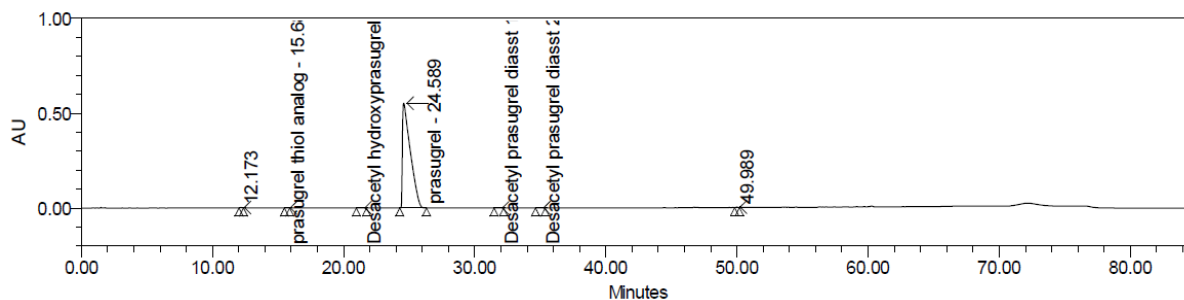


Figure IV.3 : Chromatogramme de test des impuretés

Discussion des résultats :

Les résultats du tableau (4.5) montrent qu'aucune valeur n'est inférieure à la norme citée dans l'USP (Q+5%) donc les résultats sont admissibles, Les tests physique et chimique sont conformes pour passage à l'étape d'enregistrement

Tous les résultats obtenus lors des contrôles pharmaco-techniques et physico-chimiques ont été donnés pour confirmer la conformité du produit PERGUS ® 10mg, comprimés pelliculés.

Conclusion Générale

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, nous nous sommes intéressées à la formulation galénique et le contrôle qualité d'un médicament générique sous forme de comprimés enrobés à libération immédiate, le **PERGUS® 10 mg**, à base de PRASUGREL (principe actif) dosé à 10mg.

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de **PERGUS® 10 mg** et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Ce travail a permis également de mettre le point sur les essais pour améliorer la formule du **PERGUS 10 mg** et ainsi fabriquer un médicament générique similaire au princeps **EFIENT 10 mg**, au niveau du département recherche et développement ELKENDI.

Tout au long de cette étude, nous avons examiné les différentes étapes clés de la fabrication d'un comprimé pelliculé, notamment la formulation du médicament, la granulation, le mélange, le pressage, le revêtement et le contrôle qualité. Les comprimés obtenus quant à eux ont présenté un aspect homogène, sans collage ni défauts, avec une épaisseur qui ne dépasse pas 4.5 mm et un poids de 171 mg -189 mg. Le test de friabilité a montré des comprimés résistants à toutes les opérations d'enrobage, de conditionnement, de transport et présentant une dureté moyenne de 40 N et un temps de désagrégation ne dépassant pas 5 min. Le dosage du principe actif par HPLC dans le mélange pulvérulent et les comprimés indique une parfaite homogénéité dans la répartition du principe actif dans les intermédiaires et les comprimés et des teneurs en principe actif entre 95% - 102%. Tous les résultats sont donc conformes.

Nous avons également discuté les défis et les solutions possibles rencontrés tout au long de ce processus, tels que la stabilité du médicament, la conformité aux réglementations et aux bonnes pratiques de fabrication, ainsi que la qualité du produit final.

Références Bibliographiques

- [1] Véronique.M : « Sous-Traitance et Développement Pharmaceutique d'un médicament : Application à la conception d'un comprimé à croquer », Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Bordeaux, 2015.
- [2] Caroline Viault : « Développement galénique d'un médicament générique : de la preformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate », Thèse de doctorat, Université de Nantes, 2006.
- [3] Becourt.P : « A-t-on besoin de référentiel qualité en recherche et développement galéniques », STP Pharma Pratiques, 6, 5, pp 397-400,1996.
- [4] *Fabrication des médicaments* (2022) *Interpharma*. Available at : <http://www.interpharma.ch/themen/der-patient-im-mittelpunkt/fabrication-des-medicaments/?lang=fr> (Accessed: 20 June 2023).
- [5] Revue Dawafric, « Des prestataires et fournisseurs de l'officine »2007.
- [6] : Alain le HIR ; pharmacie galénique BPF (bons pratiques de fabrication des médicaments) 8 -ème Edition, Masson : Paris, 2002.
- [7], AMRAOUI F, HAFIS M, Département Génie Des Procédés Industriels Filière Science Technologie, Thème Contrôle qualité d'un médicament générique anti- inflammatoire non stéroïdien « CLOGEL®1% », Boumerdes
- [8] Djiane. A, BensoudaY., Bettevy.V, Bourgeois.V, Combes. A, P. Duchêne.P, et al. 2001, Formulation et génériques. I. Aspects généraux., STP pharma pratiques. ;11(6) :305-12.
- [9] Bühler.V. Generic Drug Formulations. Chemicals BF. 1998.
- [10] Pascal.W, Valérie.L.B. Pharmacie Galénique : Formulation et Technologie Pharmaceutique. Maloine ed. Paris : Maloine. 2007
- [11] Le Hir. A, « Pharmacie galénique », 9ème édition, édition Masson, Paris, 1992.
- [12] M. VO, "Les comprimés, une forme d'avenir ?" UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE, 2015.
- [13] <https://docplayer.fr/172785939-Process-de-fabrication-de-neurovit-mg-et-l-influence-des-conditions-de-stockage.html>
- [14] Keith D. Tait, Perry ;Swarbick et Boylan,1996 Chapitre 79 – l'industrie pharmaceutique ; Encyclopédie de sécurité et de santé de travail ,1984.
- [15] Dr BENABDALLAH-KHODJA.A, Page 1, Pharmacie galénique 2021-2022
- [16] Aïchatou Reihana Ouattara. Étude des spécifications de rendement d'un comprimé. Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2017. ffdumas-01803360f
- [17] <https://www.ipharmachine.com>

[18] www.capsuletabletmachine.com/news/granulation-process-in-pharmaceutical-manufact-32158

[19] <https://www.cofpack.com/info/dry-granulation-the-definitive-guide-39877228.html>

[19] <https://www.cofpack.com/info/dry-granulation-the-definitive-guide-39877228.html>

[20] Cofpack.com/info/dry-granulation

[21] A Le Hir, J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édit. ELSVER MASSON.

[22] POURCHAYRE Justine, “LE PAT (Process Analytical Technology) ET SES PERSPECTIVES D’APPLICATION EN COMPRESSION A L’ECHELLE INDUSTRIELLE,” Université de Picardie Jules Verne UFR DE PHARMACIE, Comprimeuse,” le dictionnaire de l’Académie nationale de Pharmacie.2016.

[23] Pascal WEHRLE, pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique, 2ème édit. Maloine, 2012

[24] M. Le moniteur de l’internat. Tome 4. Médicaments. p 183-187. Ed: Wolters Kluwer. (2007)

Le Hir, Pharmacie galénique – Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8 e édition, Paris, Masson, 2001

[25] Thomas Boulanger, Les Formes Pharmaceutiques et les voies d’administration 1 PHARMACIE GALENIQUE, septembre 2014

[26] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édit. ELSVER MASSON.

[27] DÉSAGRÉGATION DES COMPRIMÉS ET DES CAPSULES,” no. 1, pp. 321–323.

[28] Pascal WEHRLE, pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique, 2ème édit. Maloine, 2012.

[29] Pascal WEHRLE, pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique, 2ème édit. Maloine, 2012.

A Le Hir, J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édit. ELSVER MASSON ; Pharmacopée 10.0. 2020

[30] Chavass et Al.2001.

[31] Scodellaro, 2013

[32] Haute Autorité de Santé. EFIENT (prasugrel (chlorhydrate de)). Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2009.

[33] Al Omari, MMH, Qinna, NA, Rashid, IS, Al-Sou'od, KA et Badwan, AA (2015). Chlorhydrate de prasugrel. Profils des substances médicamenteuses, excipients et méthodologie connexe, 195–320.

[35] G. KAMRAOUI, " *l'industrie pharmaceutique algérienne est dans la bonne galerie*", magazine EL HIWAR.dz ; Algérie, 2018.

[36]. Industrie pharmaceutique : El Kendi en phase de production. Disponible sur :

<http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=6113> (09/04/2008) 13:30 30/04/2023

[37]. Laboratoire Pharmaceutique El KENDI – Algérie. Disponible sur :

<https://www.eldjazaircom.dz/2020/08/03/laboratoire-pharmaceutique-el-kendi-algerie/> (août 3, 2020) 15:36 30/04/2023

[38] Paul j,sheskey, the Handbook of pharmaceutical excipients,2020

[39] CHMP/EMA assessment report for Efient, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf, 2014 (accessed June 2014).

[40] Calculé par PubChem 2.1 (version PubChem 2021.05.07)

[41] Fabrication des médicaments (2022) Interpharma. Available at :

<http://www.interpharma.ch/themen/der-patient-im-mittelpunkt/fabrication-des-medicaments/?lang=fr> (Accessed: 2 June 2023).

[42] Traduit avec www.DeepL.com/Translator (version gratuite)

[43] pharmacopée européenne 10^{ème} édition.