

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Spécialité : Génie chimique

**Etude du problème d'homogénéité d'un principe actif dans une
forme galénique sèche : cas de la Trimébutine granulé pour sachets**

Présenté par :

ZERKOUK .Mohamed Islam

TIFOURA .Abdellatif Ayoub

Encadreurs:

AITMESBAH.Z

TALBI.M

Année universitaire 2016/2017

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| RÉSUMÉ..... | 01 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 02 |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX..... | 03 |
| INTRODUCTION..... | 05 |
| CHAPITRE I : FORMES GALÉNIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION..... | 07 |
| I.1. La pharmacie galénique..... | 07 |
| I.2. Formes pharmaceutique et voie d'administration | 10 |
| CHAPITRE II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES POUDRES ET LA GRANULATION..... | 20 |
| II.1. Définition des Poudres | 20 |
| II.2. Propriétés des poudres | 21 |
| II.3. Granulation des poudres | 22 |
| CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE..... | 29 |
| III.1. Introduction | 29 |
| III.2. Problématique et objectif | 29 |
| III.3. Matériels et méthodes | 30 |
| CHAPITRE VI : RÉSULTATSET DISCUSSION | 42 |
| VI.1. Résultats d'analyse de PA (Trimébutine -Base) | 42 |
| VI.2. Résultats de contrôles du PA dans le produit fini | 43 |
| VI.3. Résultats du dosage du PA dans la granulation humide polyphasique | 43 |
| VI4. Résultats de granulation monophasique | 45 |
| VI5. Résultats d'analyse des lots essais réalisés à l'échelle laboratoire | 46 |
| CONCLUSION..... | 49 |
| PERSPECTIVES | 50 |
| ANNEXE | 51 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 66 |

الملخص :

الهدف من هذا العمل هو دراسة أسباب عدم صلاحية المنتج: تريمبوتين-صيدال حبيبات® معبأ على شكل أكياس، لإيجاد الحل الأمثل تم درس العوامل التي لها تأثير قوي على عدم تجانس الحبيبات خاصة حجم المواد المضافة في هذه الحالة (السكروز) لأنه موجود بكمية معتبرة في الخليط وكمية من الحل الملطف. تم استبعاد عوامل أخرى مثل طبيعة العملية، (مرحلة واحدة ومتعددة المراحل) لأن كلاهما أظهرت عدم المطابقة بمساهمة الجرعات. بعد اختيار الحجم المناسب من السكروز وكمية السائل المميء، وجدنا تحسنا في تجانس المادة الفعالة.

RÉSUMÉ :

Le but de notre travail est d'étudier les causes de la non-conformité du produit : TRIMEBUTINE-SAIDAL® granulé pour sachet, et par la suite essayer de trouver le traitement nécessaire. Nous avons étudié les facteurs ayant une forte incidence sur la dés-homogénéité du grain à savoir la granulométrie de l'excipient (pour notre cas le saccharose) car il est présent majoritairement dans le mélange et la quantité de la solution de mouillage. Les autres facteurs ont été éliminés comme la nature du procédé (monophasique et polyphasique) car les deux ont présenté des non conformités par apport au dosage. Après avoir sélectionné la granulométrie adéquate du saccharose et la quantité du liquide de mouillage dans la granulation, nous avons constaté une amélioration de l'homogénéité du principe actif.

ABSTRACT:

THE PURPOSE OF OUR WORK IS TO INVESTIGATE THE CAUSES OF THE NON-CONFORMITY OF TRIMEBUTINE-SAIDAL® PRODUCT: GRANULATED FOR SACHET, AND THEN PROPOSE AN ADEQUATE SOLUTION. INFLUENCE OF FACTORS WITH STRONG IMPACT ON GRAIN DE-HOMOGENEITY WERE STUDIED, IN PARTICULARLY EXCIPIENT GRANULOMETRY (IN OUR CASE SUCROSE) BECAUSE IT IS PRESENT MAINLY IN THE MIXTURE AND IN THE QUANTITY OF THE WETTING SOLUTION. THE OTHER FACTORS WERE ELIMINATED SUCH AS THE NATURE OF THE PROCESS (MONOPHASIC AND POLYPHASIC) BECAUSE BOTH SHOWED NONCONFORMITIES BY DOSAGE. AFTER SELECTING THE APPROPRIATE GRANULOMETRY OF SUCROSE AND THE AMOUNT OF WETTING LIQUID IN THE GRANULATION, AN IMPROVEMENT IN THE HOMOGENEITY OF THE AP WAS CLEARLY OBSERVED.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

MG : mélangeur granulateur

MGS : mélangeur granulateur sécheur

LAF : lit d'air fluidisé

BPF : bonne pratique de fabrication

MP : matière première

PF : produit fini

PA : principe actif

QSP : quantité suffisante de procès

MM : mélangeur malaxeur

Mg : milligrammes

Kg : kilogrammes

HPLC : Chromatographie liquide haute pression

IM : intramusculaire

IV : intraveineux

S/C : sous-cutané

gr : grammes

mdts : médicaments

USP : united states pharmacopeia

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

| Numéro de figure ou tableau | Le titre | La page |
|-----------------------------|---|---------|
| Tableau I.1 | Forme galénique et action | 10 |
| Tableau I.2 | les formes solides | 11 |
| Tableau I.3 | Formes médicamenteuses non adhésives | 18 |
| Tableau III.1 | composition d'un sachet unitaire à 74.4 mg de PA | 32 |
| Tableau III.2 | formule de fabrication de 05.022 Kg | 37 |
| Tableau III.3 | méthode de contrôle de chaque paramètre | 39 |
| Tableau VI.1 | Teneur en trimébutine dans la spécialité | 43 |
| Tableau VI.2 | résultats d'analyse de la trimebutine obtenu par granulation polyphasique | 43 |
| Tableau VI.3 | résultats des analyses numériques | 44 |
| Tableau VI.4 | teneur en PA dans la TRIMEBUTINE-SAIDAL® fabriqué par voie humide monophasique | 45 |
| Tableau VI.5 | résultats d'analyse numérique | 46 |
| Tableau VI.6 | Les résultats d'analyse de mélange final du lot d'échelle laboratoire essai 1 | 47 |
| Tableau VI.7 | Les résultats d'analyse de mélange final du lot d'échelle laboratoire essai 2 | 48 |

| | | |
|---------------|---|--------|
| Tableau VI.8 | Les résultats d'analyse de mélange final du lot d'échelle laboratoire essai 3 | 48 |
| Figure. II.1 | MGS | Annexe |
| Figure.II.2 | pompe de pulvérisation | Annexe |
| Figure. II.4 | sécheur (LAF) | Annexe |
| Figure. II.3 | mélangeur granulateur | Annexe |
| Figure.II.5 | calibreur | Annexe |
| Figure. III.4 | balance analytique | Annexe |
| Figure. III.5 | cloche sous vide | |
| Figure. III.1 | TRIMZBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg | 30 |
| Figure. III.2 | TRIMEBUTINE-SAIDAL® 24 mg | 31 |
| Figure. III.3 | TRIMEBUTINE-SAIDAL® 12 mg | 31 |
| Schéma 01 | procédé de fabrication par voie humide | 23 |
| Schéma 02 | Schéma de fabrication | 35 |

INTRODUCTION

La forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale constitue 55 % des médicaments. Cette forme appelée aussi forme sèche englobent : les poudres, les comprimés, les gélules et les granulés. Cette forme est très répandue car la conservation du principe actif dans un milieu sec est meilleure par rapport à d'autres formes galéniques liquides ou semi-solides. La forme granulée qui est l'une des formes solides, elle sera étudiée dans ce travail.

Dans la fabrication de ce type des granulés, le mélange des matières premières poudres est une étape très sensible et de grande importance. La qualité du mélange conditionne la qualité du produit fini. Le mélange doit être homogène puisqu'il sera ensuite réparti en formes uni-doses ou multi dose (sachets, flacons...), qui doivent renfermer une quantité précise et uniforme du principe actif. Le principe actif dans ces formes est rarement utilisé seul, mais plutôt en association avec des excipients qui permettent d'améliorer les caractéristiques technologique (homogénéité, écoulement, remplissage) et biopharmaceutiques (pourcentage de dissolution du PA). [1]

Dans l'industrie pharmaceutique la granulation humide est l'une des techniques de choix pour obtenir un granulé aux propriétés bien spécifiques .Elle fait partie des techniques les plus utilisées pour la fabrication des formes sèches et notamment pour la fabrication des comprimés et des granulés en sachets pour suspensions buvables.

Par conséquent, l'homogénéité du granulé final pose souvent un problème très rencontré dans les unités de production pharmaceutique. Dans notre travail nous avons été confrontés une variabilité de la quantité du PA dans le mélange final et par voie de conséquence dans les doses unitaires, d'une forme galénique granulée pour sachet uni dose.

Il s'agit du produit TRIMEBUTINE-SAIDAL® dosé à 74.4 mg de PA, du groupe pharmaceutique SAIDAL qui est un générique du DEBRIDAT®.

Le PA qui est la trimebutine base est réparti de façon non homogène dans le mélange final. Ce qui a causé une perte importante dans le produit et le chiffre d'affaire de la société

puisque c'est un produit à forte rotation. Ce qui provoque l'arrêt de ce dernier dans les unités de production.

L'objectif de cette étude sera donc l'identification des causes d'hétérogénéité du produit TRIMEBUTINE-SAIDAL® puis le traitement de cette anomalie par la correction de certains paramètres de procédé ayant un impact directe sur l'homogénéité du produit

Le présent manuscrit sera organisé en deux principales parties ;

La première partie représentée par une étude théorique, répartie en deux chapitres I et II.

Le chapitre I, résume les différentes formes galéniques et voies d'administration et dans le deuxième chapitre nous représentons une synthèse bibliographique sur les poudres et la granulation.

La deuxième partie est pratique, dans laquelle nous étudierons tous les facteurs qui peuvent entraîner le problème d'homogénéité du produit et nous proposons des solutions à travers la réalisation de quelques essais laboratoires. La méthode suivie est celle appelée les 5M. Il s'agit d'éliminer étape par étape jusqu'à détermination définitive de la cause de la non-conformité puis procéder au traitement approprié.

Enfin nous concluons par une conclusion finale.

CHAPITRE I: FORMES GALÉNIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION

I.1. La pharmacie galénique

I.1.1. Définition

C'est la science qui étudie la préparation des médicaments ou plus complètement, selon le professeur Maurice Marie Janot « la science et l'art de préparer et conserver et présenter les médicaments ». [2] Elle tire son nom de Galien Claudius Galenus un médecin grec qui s'est intéressé à la préparation des médicaments.

I.1.2.Médicament

A-Définition

Loi n° 08-13 du 20 Juillet 2008 du code algérien de la santé modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé, définit le médicament comme suit :

« Article 4 - médicament : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animale en vue d'établir un diagnostic médicale ou de restaurer, corriger, modifier ses fonctions organiques... ». [3]

Ils sont aussi considérés comme médicaments les dispositifs médicaux :

Art. 6. Les dispositions de l'article 173 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

Art. 173. On entend par dispositif médical, au sens de la présente loi, tout équipement, appareil, instrument ou produit, à l'exception des produits d'origine humaine ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels

intervenant dans son fonctionnement destiné à être utilisé chez l'homme à des fins : de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ou d'une compensation d'une blessure ou d'un handicap, ou d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, de maîtrise de l'assistance médicale à la procréation .

Selon l'origine du PA (principe actif), Il existe plusieurs catégories de médicaments :

- les médicaments à base substances chimiques : obtenus par synthèse ou héli synthèse exemple : acide salicylique, caféine, digitaline.
- Les médicaments à base de substances naturelles : extraites à partir des produits naturels: végétal : eucalyptus (feuilles) : antiseptique.

Animal : fils et ligatures issus de l'intestin de l'agneau ...

- Les médicaments de biotechnologie : vaccin et médicaments dérivés du sang.

I.1.3. Formes Galéniques

A-Définition

La forme galénique d'un médicament, est la forme sous laquelle il se présente comme :

- Comprimé.
- Gélule.
- Suppositoire.

Mais aussi son type d'absorption comme :

- Libération prolongée.
- Gastro résistant.

La forme galénique assure la présentation physique d'un médicament et sert de support à l'administration du PA (comprimés,...) [4]

B-Critères de choix de la forme galénique

- La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie mais aussi elle dépend de l'action attendue, comme suit :

-Action locale : exemple : désinfection d'une plaie par un médicament antiseptique.

-Action superficielle : exemple: traitement de l'hypertension artériel.

- Le choix de la forme galénique va dépendre de la voie d'administration et de l'action attendue mais aussi des propriétés physicochimiques du PA, comme :

- Lastabilité du PA: en fonction de la voie d'administration, La stabilité du PA va dépendre du milieu physiologique dans lequel il sera libéré: exemple : liquides du tube digestif (pH, enzymes...)

- Les barrières biologiques : Les propriétés physicochimiques du PA lui permettent en fonction de la forme galénique, de franchir les barrières biologiques pour arriver en concentration suffisante au site d'action.

- Le choix de la forme galénique va dépendre de la voie d'administration, l'action attendue et des propriétés physicochimiques du PA mais aussi du souhait d'atteindre un site spécifique de l'organisme (notion de ciblage du médicament...)
- Autres paramètres influençant le choix de la forme galénique : tels que le confort et l'âge du patient. [5]

I.2. FORMES PHARMACEUTIQUE ET VOIES D'ADMINISTRATION

Pour chaque voie d'administration on distingue plusieurs formes galéniques (Tableau I.1)

TABLEAU I.1: FORMES GALENIQUE ET ACTION [6]

| Mode d'administration | Forme galénique | Action thérapeutique |
|--|--|---|
| Voie orale (à avaler) | Formes sèches : comprimés gélules, poudre Formes liquides : sirops, suspensions | Le principe actif se libère plus ou moins rapidement selon la forme galénique. Certains médicaments agissent au niveau du tube digestif sans passer dans le sang et d'autres médicaments doivent rejoindre la circulation sanguine pour agir. |
| Voie rectale (par le rectum) | Suppositoires et crème locale | Le principe actif est libéré très rapidement pour une action locale ou systémique |
| Voie transcutanée (par la peau) | Pommades, gels, patchs | Application et action locale |
| Voie respiratoire | Inhalateur, compte-gouttes | Action locale utilisée pour les pathologies ORL et respiratoire |
| Voie parentérale (par aiguilles IM, IV, S/Cou par un cathéter) | Injection, perfusion, implant | Action rapide généralement en milieu hospitalier |
| Voie oculaire (à travers les yeux) | Collyre, pommade | Traitement local des pathologies ophtalmiques ou allergiques |




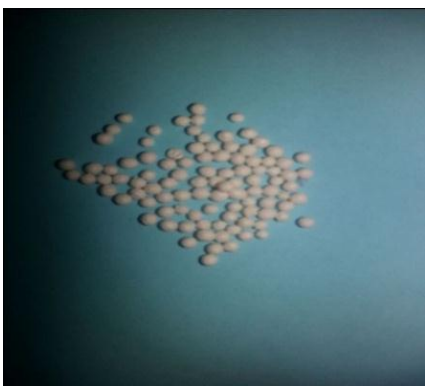
I.2.1. Voie orale

I.2.1.1. Le choix de la voie orale

La voie orale est la voie d'administration que la nature a destiné à toute substance devant être absorbée par l'organisme et résorbée dans le milieu intérieur, la fonction même de l'appareil digestif est l'absorption de la plupart des éléments nécessaires à l'entretien de la vie : c'est donc la voie la plus naturelle pour l'introduction d'une substance médicamenteuse dans l'organisme[7]

I.2.1.2. Les formes solides

TABLEAU I.2: LES FORMES SOLIDES [6]

| Formes destinées à la voie orale | Définition | Photo (1, 2, 3,4) |
|----------------------------------|--|---|
| Comprimé | Préparations de consistance solide obtenues en agglomérant par compression des particules de poudre renfermant une unité de prise de PA. |  |
| Les capsules molles | Forme ovoïde constituée d'une enveloppe épaisse à base de gélatine et glycérine et contenant à l'intérieur un liquide ou un produit pâteux. Elles permettent l'administration de liquides amers ou de liquides nécessitant un dosage précis. |  |
| Les gélules | Formé de deux capsules cylindriques de forme allongée s'emboitant une dans l'autre. leur contenu est pulvérulent ou granuleux, il est possible d'ouvrir la gélule. |  |
| Les granulés | Forme sèche principalement à base de sucre, constitué d'agrégats de particules de faibles dimensions. unidose et multidose. -Granulé à croquer. -Granulé à absorber après dissolution ou mise en suspension (granulés pour sirop) |  |

I.2.1.3. Les formes liquides

I.2.1.3.1. Sirops

Définition

Les sirops sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre (2 /3 en poids), celui-ci est généralement du saccharose rarement le glucose.

Les sirops permettent de masquer une saveur désagréable. Leur concentration élevée en sucre en facilite la conservation et leur goût sucré en facilite l'administration chez les enfants. [2]

I.2.1.3.2. Émulsions

Les émulsions sont formées de globules d'un liquide dispersé dans un autre un liquide non miscible.

I.2.1.3.3. Suspension

Les suspensions sont formées de très petites particules solides insolubles dispersées dans un liquide. Il est nécessaire d'agiter avant l'emploi pour homogénéiser le contenu.

I.2.1.3.4. Ampoules de solutés buvables

Les ampoules de solutés buvables sont intéressantes lorsqu'on a affaire à des liquides altérables tels que ceux à base d'extraits d'organes ou de vitamines car elles en permettent la conservation. Elles peuvent être remplies sous gaz inerte pour éviter l'action d'oxygène.

I.2.2. Voie parentérale

I.2.2.1. Définition

La voie parentérale est utilisée pour l'administration des médicaments dans les cas d'urgence ou lorsque les PA ne sont pas absorbés par les muqueuses gastriques et intestinales et où ils sont émétiques, détruits et inactivés par les sécrétions du tractus digestif. Les modes d'administration les plus utilisés sont : les injections par voie

intraveineuse pour laquelle la phase d'absorption est supprimée et par les voies sous cutanée et intramusculaire qui permettent d'obtenir des effets systémiques après résorption des substances actives par le sang.

Les autres modes d'administration : intradermique, intra-articulaire, intrarachidienne, intra-pleurale: qui sont d'utilisation moins courante et réservés à l'obtention d'effet localisé. [7]

I.2.2.2. Propriétés des préparations

Les préparations doivent être : limpides, neutres, isotoniques, stériles et apyrogènes.

I.2.3. Voie ophtalmique

Une voie ophtalmique ou voieculaire est une voie d'administration de médicaments au niveau de l'œil.

I.2.3.1. Collyres

Définition

« Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire. Dans des cas particuliers et compte tenu de la stabilité de la ou des substances actives dans la préparation finale, la ou les substances médicamenteuses stériles peuvent être présentées à l'état sec et être mises en solution ou suspension dans le liquide stérile approprié, immédiatement avant l'emploi.

Les collyres sont préparés avec des matières premières et par une méthode qui assurent leur stérilité et évitent l'introduction de contaminants ainsi que la croissance de microorganismes ». [8]

I.2.3.2. Propriétés des collyres

Les collyres doivent être : limpides, neutres, isotoniques et stériles.

I.2.3.3. Conditionnement

-Récipients multi-doses : de volume <10ml utilisation plusieurs jours contenant un conservateur antimicrobien.

-Récipient uni-dose : administration unique.

I.2.3.4. Indication

Antiseptiques, anesthésiques locales, antiinfectieux et traitement du glaucome.

I.2.3.5. Autres formes destinées à la voie oculaire

A. Les pommades ophtalmiques :

« Préparations semi-solides stériles destinées à être appliquées sur les conjonctives. Elles contiennent un ou plusieurs PA dissouts ou dispersés dans un excipient approprié. Elles présentent un aspect homogène » [8]

Les pommades ophtalmiques peuvent contenir des anti-oxygènes, des agents stabilisants et des conservateurs. Elles ont l'intérêt de prolonger le contact du PA avec les tissus oculaires externes et internes.

Elles sont conditionnées dans des tubes flexibles en aluminium vernis intérieurement ou en matière plastique muni d'une canule contenant au plus 5gr de produit.

B. Les bains oculaires :

Ce sont des solutions pour lavage oculaire, liquides aqueux stériles destinés à rincer ou baigner les yeux ou à imbiber les compresses oculaires.

C. Les nouvelles formes galéniques :

Permettent de prolonger la libération du PA pour avoir une action thérapeutique soutenue.

- les Hydrogels : le but est d'augmenter la viscosité pour prolonger le temps de contact avec la cornée. Exemple : Acide polyacrylique (Carbomere et Carbopol).

-Inserts : ce sont des dispositifs qui sont de petits réservoirs destinés à être placés dans le cul de sac conjonctival, libérant le PA pendant plusieurs heures voire plusieurs jours.

I.2.4. Voie rectale

I.2.4.1. Définition

« Les médicaments destinés à la voie rectale sont utilisés pour leur activité locale, ou par leur activité systémique lorsque les autres voies d'administration sont difficilement utilisables :

- Dans les cas, parexemple, de vomissements ou d'obstruction gastro-intestinale.
- Quand les PA risquent d'être inactivés par les sécrétions gastriques acides,...
- Lorsque le PA subit une forte altération lors du 1^{er} passage hépatique.

L'utilisation de la voie rectale présente cependant quelques inconvénients :

- Le début de l'activité thérapeutique est souvent plus tardif que par les autres voies.
- La quantité totale de PA absorbé est quelquefois inférieure à celle obtenue par les autres voies.

Les formes galéniques utilisés par cette voie sont essentiellement les suppositoires ». [4]

I.2.4.2. Formes galéniques destinées à la voie rectale

- **Les suppositoires**

Les suppositoires sont des préparations uni doses solides, leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par la voie rectale. Ils contiennent un ou

plusieurs PA dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé qui est, suivant le cas soluble ou dispersible dans l'eau ou qui fond à la température du corps. D'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs et des matières colorantes autorisées peuvent être utilisés. [9]

Autres formes d'administration par voie rectale :

Capsules rectales :

Ce sont des capsules molles de forme légèrement allongée, contenant le PA dispersé dans un excipient pâteux ou liquide. Leur avantage est de contenir le PA avec précision et de bien disséminer dans l'ampoule rectale.

Lavements :

Il existe 2 sorts : Lavement évacuateurs et lavement nutritifs.

I.2.5. Voie respiratoire

I.2.5.1. Définition

Les muqueuses des voies aériennes peuvent servir de voies d'absorption. Ces voies peuvent être subdivisées en :

-Voies aériennes supérieures pour lesquelles on distingue différents niveaux : Les fosses nasales et les sinus, la bouche et le pharynx et le larynx.

-Voie pulmonaire : c à d les poumons avec aussi différents niveaux : la trachée, les bronches et les alvéoles pulmonaires. [9]

I.2.5.2. Formes galéniques destinées à la voie respiratoire

A-Liquide pour nébulisation

Ce liquide est représenté par des solutions, suspensions ou émulsions aqueuses destinées à être converties en aérosol au moyen de nébuliseur.

Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Présenté en Conditionnement uni doses.

B-Inhalateur de poudre sèche

C'est un Dispositif permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. On distingue :

Les Formes multi doses : ou la quantité de poudre mesurée à chaque utilisation est assurée par un système doseur intégré dans l'inhalateur

Et les Formes uni doses: ou la poudre est contenue dans une cupule portée par un disque qui est introduit dans l'inhalateur.

C-Inhalateur pressurisé à valve doseuse

Cet inhalateur est représenté par une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments sous forme d'aérosol quel que soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane.

I.2.6. Voie cutanée

I.2.6.1. Définition:

Selon la liste des termes normalisés de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament, la voie cutanée est une voie d'administration de médicaments au niveau de la peau, en vue d'une action locale. La voie permettant une action générale s'appelle voie transdermique. [10]

A-Pansements médicamenteux non adhésifs

Hydrogel : Polymères très absorbants, 1ère phase du traitement des plaies.





Pansements au charbon actif.

Lipido-colloïde.

B-Formes médicamenteuses non adhésives

C-Forme pâteuse et semi-solide

TableauI.3 : Formes médicamenteuses non adhésives [10]

| Formes médicamenteuses non adhésives | Définition | Photo (1, 2, 3, 4) |
|--------------------------------------|---|--|
| Pommade | Préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides leur consistance est semi solide, utilisé pour lésion sèche. |  |
| Crème | Préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide, utilisé pour lésion suintante. |  |
| Pâte | Pommade très épaisse, renferme beaucoup de PA sous forme de poudre. |  |
| Gel | Liquides gélifiés à l'aide d'un agent approprié, La consistance est visqueuse. |  |

I.2.7. Voies destinés à la sphère ORL

A-Voie perlinguale

Le PA est destiné à être Dissout dans la bouche. En raison de La vascularisation importante sous la langue on a une rapidité d'action de l'absorption du PA. Ce sont de petits comprimés destinés à se dissoudre sous la langue.

B- Application sur les muqueuses rhinopharyngées

-Collutoire : Préparations liquides destinées à être appliquées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge afin d'exercer une action locale.

-Bains de bouche.

C-Voie auriculaire

Ce sont des Préparations liquides, semi-solides ou poudres contenant un ou plusieurs PA dans un véhicule approprié destinés à l'instillation, à la pulvérisation, à l'insufflation ou à l'application dans le conduit auditif ou au lavage.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES POUDRES ET LA GRANULATION

Introduction :

La fabrication des formes solides peut présenter des difficultés inhérentes aux poudres à mélanger, à granuler ou à comprimer. Certaines substances actives poudres n'offrent pas d'aptitude particulière à la granulation; il est par conséquent nécessaire d'ajouter des excipients préalablement, bien choisis.

Pour réaliser un bon granulé, il faut choisir des excipients que l'on peut classer en catégories distinctes: diluants, liants, désintégrant, lubrifiants, arômes ou colorants.

L'obtention industrielle des granulés pour suspension buvables passe par des formulations complexes : mélange, granulation ; séchage.....

Les formulations dépendent en particulier des caractéristiques des poudres utilisées (PA et excipients).

II.1. Définition des Poudres:

Les poudres sont définies comme état, un ensemble de particules. Elles correspondent à l'état divisé de matière ou de substance solide. À partir de cet ensemble de particules, on aura un grand nombre de particularités et un grand nombre de propriétés.

Les poudres existent sous trois états suivants : [11]

- État amorphe,
- État cristallin,
- État intermédiaire.

- A. État amorphe : absence d'organisation des molécules. Une poudre amorphe est constituée de particules tellement réduites (très fines).
- B. État cristallin : organisation des molécules selon une structure cristalline bien déterminée.
- C. État intermédiaire : est appelé aussi état semi cristallin ou état semi amorphe. C'est l'état où on peut avoir présence de structure cristalline à peu près partiellement détruite. C'est une organisation partielle des molécules qui définissent le cristal.

Une poudre est donc un ensemble de particules qui se caractérise par des propriétés cristallines, une solubilité, une teneur en eau, une masse volumique.

Sur le plan structural ce qui caractérise une poudre c'est la taille, la morphologie et la forme de ses particules, la masse volumique apparente ... Cette poudre se caractérise par un comportement in vitro entre autres l'écoulement, densification, acquisition de cohésion, comprimabilité, ...

Les particules qui constituent une poudre sont liées entre elles par différents types de forces :

- Forces de liaisons non matérielles :
 - Enchevêtrement
 - Van Der Waals
 - Électrostatique
 - Isolant Frittage
 - Conducteur
- Forces de liaison matérielles :
 - Pont liquide
 - Capillarité liquide
 - pont solide
 - Frittage (par fusion)

II.2. Propriétés des poudres:

Les poudres composant les médicaments doivent être strictement étudiées avant leur utilisation. Chaque matière a une fiche de spécification détaillée.

Dans la fabrication des formes sèches, les propriétés physicochimiques et les propriétés structurales doivent être rigoureusement connues.

II.2.1. Propriétés physicochimiques :

- Structure cristalline
- teneur en eau : eau de constitution, eau d'adsorption et eau libre.
- masse volumique

II.2.2. Propriétés structurales :

- forme des particules
- taille des particules
- masse volumique apparente
- surface spécifique

II.3. Granulation des poudres:

C'est un procédé d'agglomération de particules visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que celle des particules initiales.

Elle est l'un des procédés de fabrication très importants dans l'industrie pharmaceutique. C'est un mélange du principe actif avec des excipients en poudres qui se transforment à un mélange granulé homogène après une série de traitements, d'une sorte que la concentration du PA est la même dans tout le mélange. Il existe deux types de granulation : la granulation par voie sèche et la granulation par voie humide.[12]

II.3.1. Granulation par voie sèche :

consiste en une compaction du mélange de poudres à très haute pression, de l'ordre de 50-80 MPa, suivie d'une réduction de taille par génération de force de cisaillement.

II.3.2. Granulation par voie humide :

Peut être séparée principalement en deux types de procédés de fabrication: par nucléation ou par procédé mécanique.

II.3.2.1. Granulation par Nucléation :

Peut aussi être définie par l'attrition des particules par contact entre elles, parfois appelée comminution.

II.3.2.2. Granulation humide par procédé mécanique :

Est effectuée par culbuteur, par agitateur ou encore par lit fluidisé en présence de solution liante. Les granulés obtenus par fluidisation sont en général de grandeur variable. Par la suite, ces particules sont séchées et éventuellement calibrées pour en

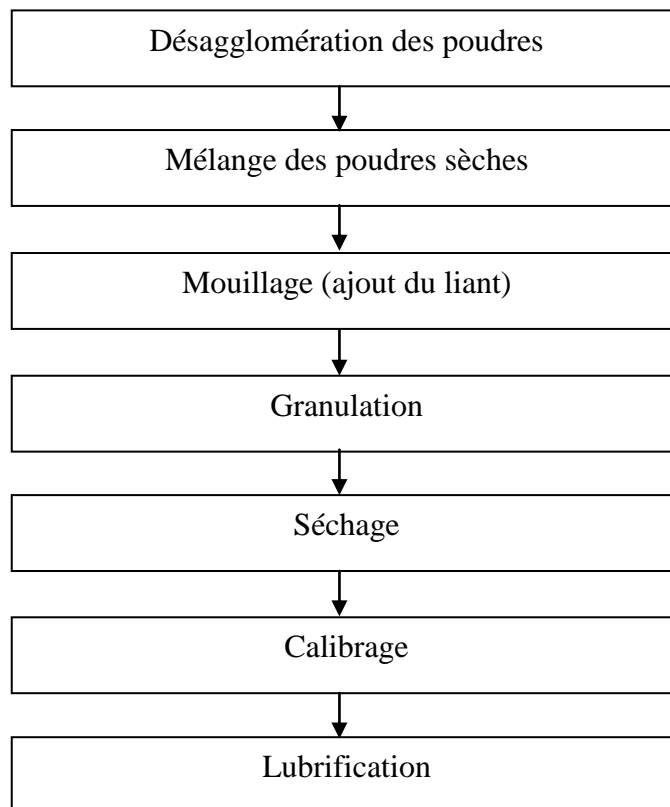
obtenir un granulé homogène.

La granulation humide est couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour densifier et ajuster la granulométrie des mélanges pulvérulents afin notamment d'assurer une meilleure homogénéité et d'améliorer la capacité d'écoulement du produit lors de conditionnement primaire.

La granulation humide est une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion. (Le schéma 01), présente les différentes étapes et opérations unitaires requises lors de l'exécution de procédé de fabrication par voie humide.

On distingue deux types de granulation humide : monophasique et poly-phasique. Les étapes de fabrication sont distinctes et effectuées dans des appareillages et équipements différents dans le cas de la granulation poly-phasique alors qu'elles sont plus ou moins simultanées et dans un seul et même appareil lors de la granulation poly-phasique.

SCHÉMA01: PROCÉDÉ DE FABRICATION PAR VOIE HUMIDE [13]



II.3.3. Équipements de la granulation:

II.3.3.1. Équipements de granulation humide monophasique :

Le mélange, la granulation et le séchage se font dans un seul équipement qui réalise toutes les opérations MGS (mélange, granulation et séchage) (voir figure .II.1).

L'introduction de la solution liante dans le MGS se fait par une pompe de pulvérisation avec agitateur (figure. II.2). Le mouillage se fait à faible pression.

I.2.3.2.Équipements de granulation humide poly-phasique :

C'est une chaîne d'équipements composée par :

- un MG (mélangeur, granulateur) pour le mélange et la granulation (figure. II.3),
- un sécheur du granulé (figure. II.4),
- un calibre des particules (figure. II.5).

II.3.4.Mise en œuvre de la granulation par voie humide :[13]

II.3.4.1.Mélange des MP :

Le mélange des MP est une opération de base dans l'industrie pharmaceutique. Cette étape a pour but de répartir le PA et les excipients pour avoir une homogénéité du PF à partir des différents composés initiaux .Quel que soit le prélèvement on doit trouver les memes pourcentages MP constituant le mélange en tout point de ce dernier.

II.3.4.2.Préparation d'une solution de liant :

générallement la solution de mouillage est composée d'un solvant ,un ou des liants et un colorant. Elle se prépare dans une petite cuve en inox équipée d'un agitateur est d'une pompe de pulvérisation. Il faut respecter le temps d'agitation pour assurer une dissolution complète des liants et du colorant dans le solvant.

II.3.4.3.Mouillage :

Il s'agit de l'introduction de la solution de liant par spray,dans le MM, MG ou MGS contenant le pré mélange (PA et excipients),en utilisant une pompe pulvériseuse.

La pression de mouillage et la position de spray doivent être contrôlés rigoureusement afin d'assurer le mouillage de tout le mélange d'une façon homogène.

II.3.4.4. Granulation proprement dite :

est une opération permettant la transformation des poudres en agglomérats solides de particules (granulés). Cette étape est composée de trois phases importantes :

- la Nucléation : apparition du nucléi sous effet de la répartition du liant pour augmenter la liaison entre les particules et de l'agitation mécanique.
- La Transition : phase de croissance contrôlée du grain.
- Le Grossissement : phase de réunion de plusieurs grains entre eux.

II.3.4.5. Le Séchage :

cette étape a pour but d'éliminer l'eau existant dans le mélange afin d'obtenir un produit sec.

Le séchage dépend de l'équipement utilisé. On distingue quatre types de séchage :

- Séchage par conduction ,
- Séchage par convection,
- Séchage par rayonnement
- Séchage par chauffage électrique

Dans la fabrication des granulés ,le séchage par convection qui est le plus répandu.

Le mélange pourra être séché en plusieurs techniques :

- Séchage dans des MGS(mélangeur-granulateur-sécheur) : dans ce cas le séchage se fait dans le même équipement où les autres opérations sont effectuées (figure II.1).
- Si le mélange, le malaxage et la granulation sont effectués dans un MG(mélangeur-granulateur) (figure. II.3), le granulé humide sera séché dans dans un LAF (figure.II.4) ou dans des étuves.

II.3.4.6. Le Calibrage :

Le but de cette étape est d' avoir des particules avec une granulométrie homogène.

II.3.4.7. La Lubrification :

L'ajout d'un lubrifiant est nécessaire. L'existence de ce dernier dans le produit facilite l'écoulement lors de conditionnement primaire.

II.3.5. Mécanisme de l'agglomération des particules : [14]

Pour comprendre le mécanisme de la granulation, il est utile de considérer les forces donnant naissance à la cohésion de particules humides et les phénomènes d'adhésion et de cohésion.

- Adhésion : liaison des matières différentes
- Cohésion : liaison des matières identiques

Les formes pharmaceutiques unitaires sont hétérogènes et contiennent des poudres aux propriétés physiques différentes. Les liens doivent être formés entre des particules de poudre de sorte qu'elles adhèrent entre elles pour former des granulés et ces liens doivent être suffisamment forts pour empêcher la rupture des granulés au cours de séchage. L'amplitude de ces forces de liaison sont déterminées par :

- La taille des particules
- La forme des particules
- La densité des particules
- Pourcentages des composants

- Taille des particules des différents composants :

Plus les tailles des différentes particules sont proche, plus le mélange sera homogène. Donc il est nécessaire quelques fois de broyer et/ou tamiser les différents produits afin d'obtenir un produit homogène.

- Densité des particules :

Les particules dont la densité est importante tendent à se retrouver au fond du récipient Inversement pour les particules peu denses qui tendent à se retrouver dessus.

La densité est une caractéristique difficilement changeable car dépend de la matière première. Si on a des densités qui sont très éloignées, on a un risque non négligeable de ségrégation des particules, et donc un mélange instable.

- **Forme des particules :**

Les particules se trouvent sous plusieurs formes ; sphères, cristaux, aiguille etc... La géométrie et la surface de la particule influencent de nombreux paramètres physicochimiques. Cet état de surface va avoir une influence énorme sur trois éléments :

- **La Solubilité :** pour une même particule pour une géométrie différente, on aura une solubilité différente. De plus, la solubilité va avoir une relation avec la biodisponibilité (le devenir de la molécule active dans le corps).
- **La Mouillabilité:** c'est la caractéristique qui fait qu'une poudre va avoir une grande interaction avec son solvant. On met une poudre dans un solvant, soit elle se mouille complètement avec des tensions de surface qui sont très faible soit on va avoir une mauvaise mouillabilité et on va avoir un produit qui n'est pas très « copain » avec le solvant.
- **L'Adhérence :** Si on a des particules sphériques elles ne vont pas avoir tendance à se coller tandis que si on a des particules plates avec des grandes surfaces, elles vont avoir tendance à se coller.

- **Pourcentage des composés dans le mélange :**

Il est difficile de mélanger des constituants dont certains constituent une très faible partie du mélange. Le composé présent en infime quantité doit être réparti dans toute la masse. On va mélanger entre eux les constituants des faibles % et on obtient un pré mélange et ensuite on peut le mélanger à une partie plus importante du mélange.

Ces quatre propriétés influencent la capacité d'écoulement des mélanges et l'uniformité des granulés obtenus. À la fin, le granulé qui sera conditionné dans des sachets, qui sont des doses unitaires pour le patient. Soit sur dosés ou sous dosés en PA ou autres excipients, ils peuvent être un danger pour le patient.

II.3.6. Phénomène de ségrégation :

La ségrégation appelée aussi dé-mélange, est le processus inverse du mélange. Les phénomènes de ségrégation apparaissent dans un mélangeur quand des différences de propriétés entre les particules imposent un mouvement préférentiel de certaines d'entre

elles dans une certaine partie du mélangeur. Les propriétés sont données par ordre décroissant suivant leur sensibilité au phénomène de ségrégation :

- Différence de taille des particules,
- Différence de forme,
- Différences de densité.

CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE

III.1. Introduction :

Les poudres et les granulés pharmaceutiques représentent des formes pharmaceutiques très intéressantes de plusieurs points de vue :

- Ce sont des formes qu'on peut présenter en forme uni dose et unitaire en sachet ou en gélules ce qui garantit une dose précise par prise de médicament
- Du point de vue biopharmaceutique et donc rapidité d'action ils sont classés en deuxième position après les solutions et avant les comprimés.
- On peut améliorer les propriétés technologiques des poudres en réalisant une granulation par voie sèche ou humide ce qui va donner un bon écoulement

Pour cela nous nous sommes intéressé à cette forme galénique très intéressante et comme exemple nous avons pris le produit TRIMEBUTINE –SAIDAL® 74.4 mg est un granulé pour suspension buvable fabriqué par l'usine de CHERCHELL appartenant au groupe pharmaceutique SAIDAL.

III.2. Problématique et objectif :

Le produit TRIMEBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg est fabriqué par l'usine Cherchell GROUPE SAIDAL, selon un dossier pharmaceutique issu d'un développement du princeps DEBRIDAT ®

Selon les directives des BPF et en conformité des monographies en vigueur (USP, Pharmacopée Européenne etc..).

Néanmoins un problème s'est présenté dans les derniers lots : il s'agit de la mauvaise homogénéité du mélange qui s'est traduite par la non-conformité du dosage in-process du PA dans le mélange et par voie de conséquence dans les présentations unitaires des sachets.

À cet effet nous avons essayé dans ce mémoire de comprendre ce problème de non homogénéité du mélange et les facteurs responsables et de proposer quelques solutions.

III.3. Matériels et méthodes:

III.3.1. Matériels:

III.3.1.1. Matières premières :

A. Présentation du produit

TRIMEBUTINE –SAIDAL® 74.4 mg est un granulé pour suspension buvable.

Ce produit est un générique du DEBRIDAT®. Il est fabriqué et mis dans le marché des médicaments par le groupe pharmaceutique SAIDAL. Ce dernier est un traitement symptomatique des :

- douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires,
- douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

La dénomination commune internationale du produit est la trimébutine. Il est conditionné dans des boîtes de trente sachets (figure. III.1).



Figure. III.1 : TRIMZBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg

De plus au dosage de 74.4 mg pour adultes, le Groupe Saidal a développé et mis dans le marché deux autres dosages de trimébutine : 24 mg et 12 mg destinés, respectivement, aux enfants et aux nourrissons, (voir figure III.2 et figure III.3). Les trois dosages sont à 100% remboursables.



Figure III.2:TRIMEBUTINE-SAIDAL® 24 mg



FigureIII.3:TRIMEBUTINE-SAIDAL® 12 mg

B. Composition du produit Trimébutine sachet :

Nous présentons la composition d'un sachet de TRIMEBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg. Sachant qu'un sachet représente une dose unitaire.

Tableau III.1 : composition d'un sachet unitaire à 74.4 mg de PA

| Désignation | Rôle | Quantité unitaire(par sachet) |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Trimébutine base | Principe actif | 74.40 mg |
| Gomme arabique | Agent liant | 151.33 mg |
| Gomme xanthane | Agent liant | 23 mg |
| Saccharose | Diluant | 3679.80 mg |
| Silice colloïdale anhydre | Agent désintégrant | 3.18 mg |
| Aspartam | Edulcorant | 13.54 mg |
| Polysorbate Tween 80 | Tensioactif (agent de dispersion) | 7.96 mg |
| Arome orange | Aromatisant | 167.26 mg |
| Jaune orangé s3 | Colorant | 0.16 mg |

***Toutes ces matières premières ont été analysées selon la pharmacopée européenne (résultats en annexe)

III.3.1.2.Équipement :

- Balances étalonnées pour la pesée des MP
- Dessiccateur à IR METTLER TOLEDO LP 16
- Une cuve en inox de pré mélange avec agitateur
- Un mélangeur granulateur à doubles pelles (MGS)
- Un Calibreur
- Séchoir à lit d'air fluidisé
- Cuves de stockage et de transfert en inox avec un fond perforé
- Ensacheuse et encartonneuse
- Cloche sous vide
- Balance analytique
- Mélangeur en V.

Équipement de contrôle :

- Chromatographie liquide haute pression (HPLC)
- Potentiomètre

III.3.2. Méthodes :

La fabrication de Trimébutine base sachet à l'échelle industrielle se fait selon deux procédés : procédés de granulation poly-phasique dans un mélangeur granulateur et procédé de granulation monophasique dans un mélangeur granulateur sécheur.

Dans cette partie nous allons suivre le procédé de fabrication selon les deux types d'équipements afin de savoir si la cause du problème d'homogénéité n'est pas d'ordre technologique.

III.3.2.1. Granulation humide poly-phasique :

C'est la méthode avec laquelle le produit était enregistré. La fabrication se fait sous environnement contrôlé avec des matériels et locaux conformes aux BPF (bonne pratique de fabrication). Ils doivent être validés et qualifiés. Les instruments de mesure de pression, de température, du débit des équipements de fabrication doivent être étalonnés.

A. Étapes de fabrication :

Les étapes de fabrication sont présentées ci-après :

Étape 1 : Pesée des matières

Peser exactement les quantités du PA et des excipients à mettre en œuvre.

Étape: Pré mélange 01

Dans le mélangeur granulateur, introduire le PA, le saccharose et l'aspartam puis laisser mélanger 10 à 15 minutes.

Étape 3 : Préparation de la solution liante

Dans une cuve en acier inoxydable avec agitateur, dissoudre les liants et le colorant dans l'eau purifiée.

Étape 4 : Mouillage

Sur le pré mélange de l'étape 2 en rotation, incorporer la solution de l'étape 3 doucement.

Étape 5 : Granulation

Incorporer au mélange de l'étape 4 le stabilisant et l'arôme. Laisser granuler à faible rotation jusqu'à obtention d'un grain homogène.

Étape 6 : Séchage

Mettre le mélange granulé de l'étape 5 dans un plateau mobile avec tamis et le transférer dans le séchoir à lit LM où la température est fixée à 60°C jusqu'à l'obtention d'un taux d'humidité inférieur à 1,0 %.

Étape 7 : Calibrage

Calibrer la totalité du granulé sur une grille de 1 mm.

Étape 8 : mélange final

Introduire le mélange de base récupéré de l'étape 7 dans le mélangeur et ajouter le lubrifiant. Mettre le mélangeur en rotation et laisser sous agitation lente environ 30 minutes.

Étape 9 : Calibrage

Calibrer la totalité du granulé sur une grille de 1 mm.

Étape 10 : Transfert

Vidanger le mélangeur en mettant le produit fini dans des futs en inox.

Étape 11 : Conditionnement

Mise sous sachets thermo soudés. Au cours de l'opération, il sera nécessaire d'effectuer les contrôles de poids et d'étanchéité des sachets, en utilisant une balance analytique (figure.III.4) et une cloche sous vide (figure.III.5).

Mise sous étuis des sachets (étui de 30 sachets) et adjonction de la notice.

B. SCHÉMA 02 : SCHÉMA DE FABRICATION

| Opération | Phase | Contrôles |
|--|-----------|---|
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Pesée des matières premières</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 1 | Conformités des MP- propreté des locaux, matériel et équipements - étalonnage des balances –les pesée. |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Pré mélange 1</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 2 | Homogénéité et durée des mélanges. |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Préparation de la solution liante</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 3 | Dissolution totale des poudres dans le solvant et durée de la dissolution. |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Mouillage</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 4 | Position du spray et débit de mouillage - débit de mouillage |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Granulation</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 5 | Temps de mélange |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Séchage</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 6 | Temps de séchage – T° de séchage – homogénéité du grain – taux d’humidité du granulé. |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Calibrage</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 7 | Ouverture du tamis 1 mm |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Mélange final</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 8 | Homogénéité du mélange – temps de mélange – taux d’humidité |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Calibrage</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 9 | Ouverture du tamis 1 mm |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Transfert</div> <div style="text-align: center;">↓</div> | 10 | Pesée du produit granulé – propreté des futs de stockage. |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Conditionnement</div> | 11 | Propreté des équipements - formats et poinçons – poids des sachets chaque 30 minutes (le poids doit être $4.00 \pm 7.5\%$ g) - l’étanchéité toutes les 30 dans la cloche sous vide à bain coloré. |

III.3.2.2. Granulation humide monophasique :

A. Étapes de fabrication :

- Peser soigneusement les MP.
- Introduire les MP dans le MGS.
- Préparer la solution liante.
- Mouiller avec la pompe de pulvérisation.
- Séchage de produit semi fini.
- Transférer le produit lorsque l'humidité sera inférieure à 1% vers un mélangeur V.
- Ajouter la silice colloïdale et laisser en rotation pendant 30 min.

III.3.4. Essai réalisé à l'échelle laboratoire :

Après avoir examiné les deux procédés réalisés à l'échelle industrielle nous avons tenté de réaliser des essais à l'échelle laboratoire afin de corriger le problème de non homogénéité du grain. Pour cela nous avons réagi sur deux paramètres :

- **La granulométrie du saccharose :** un grand écart entre la quantité de PA faiblement dosé et le diluant majoritaire peut provoquer des problèmes de dés-homogénéité de la poudre par un phénomène de ségrégation.
- **La quantité de la solution liante :** nous avons remarqué dans le grain formé, la présence d'un taux de poudre fines important, cette poudre fine peut être constituée de PA non granulé et donc va se sédimenter vu sa faible granulométrie.

À cet effet nous avons réalisé trois essais de 5 kg de taille pour lesquels nous avons fait les changements suivant :

- 1^{er} essai : Nous avons modifié la granulométrie du saccharose : par tamisage nous avons sélectionné le saccharose ayant une granulométrie entre 1 et 0.8 mm avec les mêmes masses des excipients et la quantité de la solution liante
- 2^{ème} essai : Nous avons augmenté la quantité de la solution liante pour favoriser la formation du grain avec la même granulométrie du saccharose (n'est modifié) et les mêmes masses des excipients
- 3^{ème} essai : Nous avons combiné les deux facteurs en même temps (la quantité

de la solution liante augmentée et la granulométrie du saccharose modifié)

Selon le tableau suivant :

A. formules des 3 Essais a réalisés :

Pour les 3 essais, nous avons utilisés les mêmes masses des excipients indiquées dans le tableau des formules.

TABLEAU III.2:FORMULE DE FABRICATION DE 05.022 Kg

| Désignation | Quantité (kg) |
|----------------------|---------------|
| Trimébutine base | 0.093 |
| Saccharose(*) | 4.62 |
| Aspartam | 0.017 |
| Arome orange | 0.21 |
| Gomme xanthane | 0.029 |
| Gomme arabique | 0.019 |
| Jaune orangé S | 0.0002 |
| Polysorbate tween 80 | 0.01 |
| Silice colloïdale | 0.004 |
| Eau purifiée (**) | 0.093 |

(*) : Est le saccharose tamisé ($0.8 < d < 1$ mm)

(**) : Quantité d'eau est modifiée 0.093 litres au lieu de 0.075 litres

B. Équipement utilisés:

- Balances
- Étuve
- Calibreur
- Petit mélangeur
- Plateau en inox
- tamiseur,
- grille de tamisage de 1 mm de diamètre
- grille de tamisage de 0.8 mm de diamètre
- compresseur d'air

Équipement de contrôle :

- Chromatographie liquide haute pression (HPLC)
- Potentiomètre

C. Méthode : Le procédé utilisé repose sur le procédé indirect puisqu'il nous permet d'intervenir séparément dans chaque étape s'il y a un problème. Et aussi nous avons constaté que le problème d'homogénéité n'est pas dû au type du procédé.

1. Tamisage de saccharose : le saccharose utilisé est le sucre de table (alimentaire) avec une granulométrie déterminée par le fournisseur CEVITAL, mais nous avons besoin ici à un saccharose homogène.
 - Tamiser en utilisant la grille de 1 mm dans le tamiseur. Le sucre qui traverse (passe) la grille est de diamètre < 1 mm.
 - Changer la grille de 1 mm par la grille de 0.8 mm
 - Introduire le saccharose de diamètre < 1 mm
 - Le saccharose retenu par la grille de 0.8 mm est de diamètre variant entre 0.8 à 1mm. C'est le saccharose voulu.
2. Pesée des MP : Suivant la formule donnée dans le tableau (III.2), peser soigneusement les MP pour le produit (taille de lot est de 05 kg).
3. Pré mélange 1 : mélange à sec le saccharose, l'aspartam et la triméthutine base pendant 20 minutes puis prélever un échantillon pour analyse pour vérifier si le problème ne se pose pas dans cette étape.
4. Préparation de la solution des liants : dissoudre la gomme arabique, polysorbate tween 80 et le jaune orangé S dans l'eau purifiée. Laisser en agitation jusqu'à dissolution totale des liants et de colorant.
5. Mouillage : mouiller le pré mélange 1 contenant le saccharose, le PA et l'aspartam par la solution liante.
6. Granulation : ajouter l'arôme orange poudre et la gomme xanthane et laisser granuler en mettant le mélangeur à faible vitesse de rotation.
7. Séchage : répartir en couche mince le mélange dans un plateau en inox perforé. Mettre le plateau sur une source d'air comprimé (20°C à 25°C) pendant 30 min. Introduire le plateau dans l'étuve pour séchage définitif à 60°C. Contrôler l'humidité du mélange (H doit être inférieur à 1 %).
8. Calibrage : calibrer le granulé sec à 1 mm.
9. Lubrification : introduire le mélange dans le mélangeur puis ajouter la silice colloïdale anhydre. Laisser se mélanger pendant 30 min.
10. Calibrage : refaire le calibrage à 1 mm.
11. Échantillonnage : prélever des échantillons de produit vrac pour analyse.

D. Contrôle du produit fini :

L'ensemble des contrôles réalisés sur le PF des différents essais sont résumés dans le tableau :

TABLEAU III.3: MÉTHODE DE CONTRÔLE DE CHAQUE PARAMÈTRES

| Contrôle | Méthode |
|-----------------|-------------------|
| Aspect | Contrôle physique |
| pH | Potentiomètre |
| Identification | HPLC |
| Dosage | HPLC |

1- contrôle de l'aspect : le contenu d'un sachet ou environ 4,00 g est dispersé dans 50 ml d'eau purifiée. La suspension obtenue doit être opalescente de couleur orangée et à odeur d'orange.

2-Détermination du pH : Le pH est déterminé sur la solution reconstituée précédemment. Il doit être entre 5,5 et 7,5.

3- Identification et dosage de triméthylaminebase: est identifiée lors du dosage de sorte que les temps de rétention obtenus sur les témoins et les solutions d'essai sont comparables.

- **Matériel :**
- **Chromatographie liquide haute pression :**

Colonne :

Type de colonne : Merck Lichrospher 60 RPSelect B ou équivalent C18.

Longueur : 125 mm

Diamètre intérieur : 4 mm

Granulométrie : 5 microns

Phase mobile :

Mélange tampon phosphate / acétonitrile (70 / 30) (V/V)

Tampon phosphate

Solution aqueuse de phosphate monopotassique 0,05 M soit 6,8 g de KH_2PO_4 / additionnée de 1,8 ml d'acide phosphorique à 85 % par litre de solution.

Protocole de contrôle analytique :

- Préparation des solutions des témoins « T₁, T₂ et T₃ » : dans 3 fioles jaugées de 100 ml, placer respectivement des prises d'essai de trimébutine de référence, exactement pesées, voisines de 60, 75 et 90 mg. Dissoudre et ajuster au volume avec l'acétonitrile. Homogénéiser puis diluer ces 3 solutions au 1/5^e dans l'acide chlorhydrique 0,1 N (10 ml q.s.p. 50 ml). Soient les solutions T₁, T₂ et T₃ de titre théorique 120, 150 et 180 mcg /ml.
- Préparation de la solution d'échantillon « E » : placer une prise d'essai exactement pesée voisine de 4,00 g en fiole jaugée de 100 ml. Ajouter 80 ml d'acétonitrile et maintenir sous agitation magnétique 15 mn. Ajuster au volume avec le même solvant, homogénéiser, laisser décanter. Prélever 10 ml de surnageant, le placer en fiole jaugée de 50 ml et ajuster au volume avec l'acide chlorhydrique 0,1 N. Homogénéiser. Soit la solution E de titre théorique 150 mcg / ml.
- Injection : 10 µl des solutions T₁, T₂, T₃ et E.
- Caractéristiques du chromatogramme : Solvant # 0,5 min et Trimébutine # 4 min.
La teneur en trimébutine pour masse de 4 g doit être comprise entre 68,82 mg et 79,98 mg (74,40 mg ± 7,5 %).

$$T = \frac{A_E}{A_S} \times \frac{P_{ES}}{P_{EE}} \times PM \times t$$

Avec :

A_E : Surface des pics de la solution à examiner.

A_S : Surface des pics de la solution standard.

P_{ES}: Prise d'essai du standard.

P_{EE}: Prise d'essai de la solution à examiner.

PM : Poids moyen d'un sachet.

t : Titre de la matière première.

**Les résultats de la validation analytique de la méthode de dosage est donnée dans l'annexe.

CHAPITRE VI : RÉSULTATS ET DISCUSSION

VI.1. RÉSULTAT D'ANALYSE DE PA (TRIMEBUTINE-BASE):[15]

| Tests | Normes | Résultats |
|--|--|-----------|
| Aspect | Poudre blanche, cristalline, inodore. | Conforme |
| Solubilité à 20°C | Très soluble dans le dichlorométhane, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau. | Conforme |
| Point de fusion | 78°C à 83°C | 81,4°C |
| Spectrophotométrie d'absorption UV (ultraviolet) | Le spectre obtenu doit être comparable à celui de la substance de référence. | Conforme |
| Spectrophotométrie d'absorption IR (infrarouge). | Le spectre obtenu doit être comparable à celui de la substance de référence | Conforme |
| Chromatographie sur couche mince. | La solution E doit avoir un Rf =0,7 comparable à celui de la solution T (Trimébutine), noter la présence éventuelle de taches parasites | Conforme |
| Coloration | à 380 nm, Do ≤ 0,15 | 0,042 |
| Perte à la dessiccation | ≤ 0,5% | 0,209% |
| Teneur en eau | ≤ 1,0% | 0,2016% |
| Cendres sulfuriques | ≤ 0,10% | 0,00% |
| Métaux lourds | ≤ 20 ppm | <20 ppm |
| Recherche des impuretés par CCM | Les taches correspondantes aux impuretés éventuellement présentes dans le chromatogramme de la solution à examiner ne doivent pas être plus importantes en intensité que celles présentes dans le chromatogramme de la solution témoin T2. | / |
| Dosage : titrage par l'acide perchlorique 0,1 N | 98,5 % - 101,0 % | 99,55% |

Le principe actif est conforme aux normes. Il est donc valable pour une éventuelle utilisation pour la fabrication de la TRIMEBUTINE.

VI.2. Résultats de contrôles du PA dans le produit fini (TRIMEBUTINE) :

Sont présentés dans le tableau (VI.2) et les chromatogrammes sont donnés dans l'annexe.

TABLEAU VI.2:TENEUR EN TRIMEBUTINE DANS LA SPÉCIALITÉ(SAIDAL)

| Echantillon | Date de contrôle | Teneur en trimébutine base dans la spécialité (mg) | Normes (mg) |
|-------------|------------------|--|---------------|
| N° :01 | 10/05/2017 | 74.835 | 68.82 à 79.98 |
| N° :02 | 16/05/2017 | 75.540 | |
| N° :03 | 24/05/2017 | 71.361 | |

Suite aux résultats obtenus des tests de validation spécialité, on peut conclure que la méthode de contrôle de la trimébutine base dans le produit fini TRIMEBUTINE-SAIDAL[®] granulé pour suspension buvable dosé à 74,4 mg est valide.

VI.3. Résultats du dosage du PA dans la granulation humide poly-phasique (saidal) :

On a suivi 4 lots différents qu'ont été fabriqués par SAIDAL (à dar El-Beida) afin de déterminer la teneur de PA dans PF ; pour chaque lot on fait 3 prélèvements.

TABLEAU VI.3: RÉSULTAT D'ANALYSE DE LA TRIMEBUTINE OBTENUE PAR GRANULATION POLYPHASIQUE

| N° de lot | d ₁ (mg) | d ₂ (mg) | d ₃ (mg) | Normes (mg) |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| 01 | 75.125 | 94.845 | 78.22 | 68,82 à 79,98 |
| 02 | 84.02 | 81.452 | 71.96 | |
| 03 | 85.224 | 110.56 | 83.015 | |
| 04 | 66.406 | 82.170 | 76.94 | |

Taille du lot : 120 kg

d_1 : teneur en trimebutine base dans le 1^{er} prélèvement.

d_2 : teneur en trimebutine base dans le 2^{ème} prélèvement.

d_3 : teneur en trimebutine base dans le 3^{ème} prélèvement.

VI.3.1. Analyse des résultats :

VI.3.1.1. Concentration moyenne en PA :

$$D_{\text{moy}} = (1/n) \sum_{i=1}^n D_i$$

$$\text{Avec : } D_i = (1/n) \times \sum_{i=1}^n d_i$$

VI.3.1.2. Écart type :

$$\sigma = \left[\sqrt{(1/n) \sum (D_i - D_{\text{moy}})^2} \right]$$

VI.3.1.3. Coefficient de variation :

$$Cv = \sigma \times (100 / D_{\text{moy}})$$

L'analyse des résultats obtenus (voir tableau VI.3) montre que la trimébutine est totalement instable dans le PF.

TABLEAU VI.4: RÉSULTAT DES ANALYSES NUMÉRIQUES

| N° de lot | d_1 (mg) | d_2 (mg) | d_3 (mg) | D_1 (mg) | D_{moy} (mg) | Σ | Cv (%) |
|-----------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 01 | 75.125 | 94.845 | 78.22 | $D_1= 82.73$ | 81.66 | 7.57 | 9.27 |
| 02 | 84.02 | 81.452 | 71.96 | $D_2=79.144$ | | | |
| 03 | 85.224 | 110.56 | 83.015 | $D_3=92.933$ | | | |
| 04 | 66.406 | 72.170 | 76.94 | $D_4=71.838$ | | | |

$$D_{\text{moy}} = 81.66 \text{ mg} \quad D_{\text{théorique}} = 74.4 \text{ mg}$$

$$((D_{\text{moy}} - D_{\text{théorique}}) / D_{\text{théorique}}) \times 100 = 9.758 \% > 5\%$$

$$\text{Normes : } \lim_{\text{inf}} = 68,82 \text{ mg} \quad , \quad \lim_{\text{sup}} = 79,98 \text{ mg}$$

$$((\lim_{\text{sup}} - D_{\text{moy}}) / \lim_{\text{sup}}) \times 100 = -2.10 \%$$

Commentaire : Il est bien clair d'après les résultats ci-dessus que la teneur en PA dans le PF est non conforme selon le procédé poly-phasique.

VI.4.Résultats de granulation monophasique :

Le tableau (VI.4) présente les résultats du dosage de PA dans le PF granulé par voie humide monophasique pour 4 lots différents.

Avec :

Taille du lot : 120 kg

d_1 : teneur en trimebutine base dans le 1^{er} prélèvement.

d_2 : teneur en trimebutine base dans le 2^{ème} prélèvement.

d_3 : teneur en trimebutine base dans le 3^{ème} prélèvement.

**TABLEAU VI.5:TENEUR EN PA DANS LA TRIMEBUTINE-SAIDAL®
FABRIQUE PAR VOIE HUMIDE MONOPHASIQUE**

| Lot | d_1 (mg) | d_2 (mg) | d_3 (mg) |
|-----|----------------|---------------|---------------|
| 05 | 112.959 | 78.738 | 85.580 |
| 06 | 78.776 | 98.080 | 72.681 |
| 07 | 81.724 | 74.303 | 79.032 |
| 08 | 66.915 | 68.437 | 70.401 |

VI.4.1. Analyse des résultats :

VI.4.1.1. Concentration moyenne en PA :

$$D_1 = (d_1 + d_2 + d_3)/3$$

$$D_{moy} = (D_5 + D_6 + D_7 + D_8)/4$$

VI.4.1.2. Calcul de l'écart type :

$$\sigma = \left[\sqrt{(1/n \sum (D_i - D_{moy})^2)} \right]$$

VI.4.1.3. Calcul de coefficient de variation:

$$Cv = \sigma \times (100 / D_{moy})$$

TABLEAU VI.6: RÉSULTAT D'ANALYSE NUMÉRIQUE

| Lot | d ₁ (mg) | d ₂ (mg) | d ₃ (mg) | D ₁ (mg) | D _{moy} (mg) | Σ | Cv(%) |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--------|-------|
| 05 | 112.959 | 78.738 | 85.58 | 92.425 | 76.59 | 10.119 | 13.21 |
| 06 | 78.776 | 98.080 | 72.68 | 67.02 | | | |
| 07 | 81.724 | 74.303 | 79.03 | 78.35 | | | |
| 08 | 66.915 | 68.437 | 70.4 | 68.58 | | | |

- D₅ = 92.425 mg ≡ surdosage
- D₆ = 67.02 mg ≡ sous dosage
- D₇ = 78.35 mg ≡ conforme
- D₈ = 68.58 mg ≡ sous dosage

Commentaire : Les résultats des analyses du principe actif dans le PF fabriqué par granulation humide monophasique sont non conformes.

VI.5. Résultats d'analyse des lots essais réalisés à l'échelle laboratoire :

VI.5.1. Résultats d'analyse de pré mélange :

- Le résultat du dosage de PA : La teneur du PA donné par HPLC sur un échantillon du pré mélange T. Le chromatogramme est donné dans l'annexe.

T : teneur en Trimébutine base

$$T = 82.17 \text{ mg}$$

Dans le cas d'un pré mélange les normes (limites) sont différentes à celles appliquées dans le contrôle de PF ou mélange final.

Détermination des limites d'acceptation :

$$M_T = m_{\text{saccharose}} + m_{\text{aspartam}} + m_{\text{trimebutine base}}$$

$$M_T = 4.62 + 0.017 + 0.093 = 4.73 \text{ kg}$$

Donc une prise de 4 g contient 78.98 mg de trimébutine base au lieu de 74.4 mg dans le cas d'un mélange final composé de toutes les MP.

Les limites sont donc $78.98 \text{ mg} \pm 7.5 \%$

$\text{Lim}_{\text{inf}} = 73.06 \text{ mg}$

$\text{Lim}_{\text{sup}} = 84.90 \text{ mg}$

Où :

Lim_{inf} est la limite inférieure

Lim_{sup} est la limite supérieure

La teneur en Trimébutine base qui est 82.17 mg est dans les normes. Le PA est bien réparti dans le pré mélange contenant du saccharose et l'aspartam. Le pré mélange est donc homogène.

VI.5.2. Résultats d'analyse du PA dans le PF à l'échelle laboratoire :

Les résultats d'analyse de mélange final de l'essai 1 ou nous avons modifié la granulométrie du saccharose sont donnés dans le tableau (VI.7)

TABLEAU VI.7: LES RÉSULTATS D'ANALYSE DE MÉLANGE FINAL DU LOT D'ÉCHELLE LABORATOIRE (ESSAI 1)

| Contrôles | Normes | Résultats |
|------------------|---|----------------------|
| Aspect | Granulé jaune à jaune orangé à odeur d'orange | Conforme |
| pH | 5.5 - 7.5 | 6.35 6.39 6.37 |
| Dosage par HPLC | 68.82 - 79.98 mg | 82.79mg |

Les résultats d'analyse de mélange final de l'essai 2 ou nous avons modifié la quantité de la solution liante, sont donnés dans le tableau (VI.8).

TABLEAU VI.8:LES RÉSULTATS D'ANALYSE DE MÉLANGE FINAL DU LOT D'ÉCHELLE LABORATOIRE (ESSAI 2)

| Contrôles | Normes | Résultats |
|------------------|-----------------|----------------------|
| Aspect | Granulé jaune | Non Conforme |
| Ph | 5.5 - 7.5 | 6.60 7.50 7.30 |
| Dosage par HPLC | 68.82 -79.98 mg | 84.36mg |

Les résultats d'analyse de mélange final de l'essai 3 ou nous avons modifié la granulométrie du saccharose et la quantité de la solution liante, sont donnés dans le tableau (VI.9).

TABLEAU VI.9:LES RÉSULTATS D'ANALYSE DE MÉLANGE FINAL DU LOT D'ÉCHELLE LABORATOIRE (ESSAI 3)

| Contrôles | Normes | Résultats |
|------------------|---|----------------------|
| Aspect | Granulé jaune à jaune orangé à odeur d'orange | Conforme |
| Ph | 5.5 - 7.5 | 6.35 6.39 6.37 |
| Dosage par HPLC | 68.82 -79.98 mg | 72.64mg |

Commentaire : Les résultats des essais sont conformes aux normes et la teneur en Trimébutine base dans le mélange final est stable, le mélange est donc homogène. Nous pouvons dire que les hypothèses que nous avons émises à savoir la granulométrie du saccharose et la quantité de la solution liante nous a permis de corriger le problème de dés-homogénéité du grains .

A la lumière de cette modeste étude nous avons proposé une nouvelle formulation qualitative par le changement de la qualité du saccharose (granulométrie précise) et la quantité de la solution liante qui a permis d'améliorer la granulation et la formation d'un grain plus homogène.

CONCLUSION

L'étude réalisée sur la TRIMEBUTINE-SAIDAL[®] avait pour but de localiser les causes de la non-conformité de produit ainsi de trouver le traitement nécessaire. Initialement, nous avons ignoré les facteurs qui ont entraîné le fameux problème de non homogénéité.

Nous avons étudié les facteurs ayant une forte incidence sur la dés-homogénéité du grain à savoir la granulométrie PA et excipient (pour notre cas le saccharose) car il est présent majoritairement dans le mélange. Les autres facteurs ont été éliminés comme la nature du procédé (monophasique et poly-phasique) car les deux ont présenté des non conformités par apport au dosage.

Les résultats des deux lots d'échelle industrielle étaient non conformes. Ils nous ont permis d'écarter deux paramètres de la liste des causes de problème étudié :

- Le Matériel : les deux types d'équipements ont donné les mêmes résultats non conformes.
- Milieu : était aussi écarté puisque les deux lots ont été lancés dans deux unités de production différente (unité de Dar El Beida et l'unité d'El Harrach).

Les matières premières utilisées sont conformes puisque les certificats d'analyses des MP ont montré que ces dernières ne sont pas hors spécifications et elles correspondent à celles utilisées pour la fabrication du DEBRIDAT[®]

- Les tests de validation de la méthode de contrôle de produit ont montré que cette dernière est validée pour l'analyse de la TRIMEBUTINE-SAIDAL[®] 74.4 mg pour suspension buvable.
- La fabrication à l'échelle laboratoire d'un lot de 5 kg avec la modification des paramètres proposés a abouti à un résultat conforme qu'il faut transposer à l'échelle industrielle pour valider ces changements et apporter les modifications dans le dossier de fabrication.

PERSPECTIVES :

- Il Reste à valider ces changements à l'échelle industrielle pour apporter les modifications dans le dossier pharmaceutique.

ANNEXE



Figure.II.2 : pompe de pulvérisation



Figure. II.1 : MGS



Figure. II.4 : sécheur (LAF)



Figure. II.3: mélangeur granulateur



Figure. II.5 : calibreur



Figure. III.4 : balance analytique



Figure. III.5 : cloche sous vide

Résultats d'analyse des MP

1. Gomme arabique [16]

| Tests | Normes | Résultats |
|--------------------------|---|---|
| Caractères : | <p>La gomme arabique est presque complètement, mais très lentement soluble dans 2 fois sa masse d'eau (après 2 h environ) et ne laisse qu'un résidu minime de particules végétales.</p> <p>Le liquide obtenu est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide, faiblement acide au papier tournesol bleu. La gomme arabique est pratiquement insoluble dans l'alcool</p> | <p>Conforme</p> <p>Conforme</p> |
| Identifications : | | |
| A | <p>La gomme arabique est constituée par des masses (larmes) sphéroïdales, ovales ou réniformes, d'un diamètre de 1 cm à 3 cm environ, blanc-jaune, jaunes ou faiblement ambrées, teintées quelquefois en rose, friables, opaques, à surface fréquemment crevassée, se brisant facilement en fragments à cassure conchoïdale, anguleux, irréguliers, blanchâtres ou légèrement jaunâtres, d'éclat vitreux et transparent. Les larmes entières présentent parfois en leur centre une petite cavité.</p> | Conforme |
| B | <p>La poudre est blanche ou blanc-jaune, La poudre présente des fragments anguleux, irréguliers, incolores et transparents. Seules des traces d'amidon ou de tissus végétaux sont visibles. La poudre ne contient pas de membrane stratifiée, La poudre ne contient pas de membrane stratifiée.</p> | Conforme |
| C : CCM | <p>Le chromatogramme obtenu de la solution à examiner présente 3 bandes dues au galactose, à l'arabinose et au rhamnus. Il n'apparaît pas d'autres bandes importantes en particulier dans la partie supérieure du chromatogramme.</p> <p>Formation d'un gel blanc consistant. Après ajout d'eau R. Le mélange redevient fluide.</p> | Conforme |

| | | |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|
| Essais : | | |
| Matières insolubles | $\leq 0,5 \%$ | 0,073% |
| Glucose et fructose | Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande grise ni de bande vert-gris entre le galactose et l'arabinose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. | Conforme |
| Amidon, dextrine et agar-agar | Pas de coloration bleue ou brun-rouge | Conforme |
| Gomme de sterculia | A- le volume du gel qui peut se former n'est pas supérieur à 1,5 ml B- le virage ne nécessite pas plus de 5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M. | 1,2 ml 3,6 ml |
| Tanins | Il se forme un précipité gélatineux mais ni le précipité ni le liquide ne sont coloré en bleu foncé. | Conforme |
| Gomme adragante (CCM) | Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande gris-vert à gris-jaune correspondant à la bande de la xylose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. | Conforme |
| Perte à la dessiccation | $\leq 15,0 \%$ | 6,41% |
| Cendres totales | $\leq 4,0 \%$ | 3,20% |

2. Gomme xanthane [17]

| Tests | Normes | Résultats |
|--------------------------------|---|------------------|
| <u>Caractères :</u> | | |
| Aspect | Poudre blanche à blanc-jaune, à écoulement fluide. | Conforme |
| Solubilité | Soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse, pratiquement insoluble dans les solvants organiques. | Conforme |
| <u>Idendificaion:</u> | | |
| A. | Il apparait une turbidité blanche dans la solution d'hydroxyde de baryum. | Conforme |
| B. | Il ne se forme pas de gel | Conforme |
| <u>ESSAIS :</u> | | |
| Détermination du pH | 6,0 – 8,0 | 7,36 |
| Viscosité à 24 ±1°C | ≥ 600 mPa·s | 1500mPa·s |
| 2-Propanol (CPG) | ≤ 750 ppm | 467 ppm |
| Autres polyosides par (CCM) | Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux bandes correspondant aux bandes dues au glucose et au mannose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. il peut en outre présenter une bande rougeâtre et deux bandes gris-bleu de faible intensité juste au dessus de la ligne de départ. une ou deux bandes gris-bleu peuvent également être visibles dans le quart supérieur du chromatogramme. Aucune autre bande n'est détectée. | Conforme |
| Perte à la dessiccation | | |
| Cendres totales | ≤ 15,0 % | 7,62% |
| <u>DOSAGE :</u> par UV- | 6,5 % - 16,0 % | 6,92% |
| Visible | ≥ 1,5 % d'acide pyruvique. | 4,68% |

3. Polysorbate tween 80 : [18]

| Tests | Normes | Résultats |
|-------------------------------------|--|-----------------|
| <u>Caractères :</u> | | |
| Aspect | Liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, jaunâtre ou jaune brun. | Conforme |
| Solubilité | Dispersible dans l'eau, l'éthanol anhydre, acétate d'éthyle et le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide. | Conforme |
| Densité | ≈ 1.10 | 1,074 |
| Viscosité mPa.s à 25 °C | ≈ 400 | 423 |
| <u>Identifications :</u> | | |
| Première identification : A, D | | |
| Seconde identification : B, C, D, E | | |
| A-Spectrophotométrie (IR) | Comparable au spectre de référence de la Ph.Eur. | Conforme |
| B-Indice d'hydroxyle | 65 à 80 | 68,97 |
| C-Indice de saponification | 45 à 55 | 48,04 |
| D-Composition en acide gras. | (voir essais) | Conforme |
| E-réaction de coloration | 3 solutions deviennent bleues | Conforme |
| <u>Essais :</u> | | |
| Indice d'acide | ≤ 2.0 | 0,72 |
| Indice d'hydroxyle | 65 à 80 | 68,97 |
| Indice de peroxyde | Au maximum 10.0 | 4,4 |
| Indice de saponification | 45 à 55 | 48,04 |
| Composition en acide gras : | | |
| - Acide myristique : | ≤ 5,0% | 1,9% |
| - Acide palmitique | ≤ 16,0 % | 11,4% |
| - Acide palmitoléique | ≤ 8,0% | 5,8% |
| - Acide stéarique | ≤ 6,0 % | 5,1% |
| - Acide oléique | ≥ 58,0 % | 69,7% |
| - Acide linoléique | ≤ 18,0 % | / |
| - Acide linoléique | ≤ 4,0 % | / |
| Oxyde d'éthylène | ≤ 1 ppm | 0,15 ppm |
| Oxyde de dioxane | ≤ 10 ppm | 3,11 ppm |
| Métaux lourds | ≤ 10 ppm | Conforme |
| Eau | ≤ 3,0 % | 2,295% |
| Cendres totale | ≤ 0,25 % | 0,023% |

4. Saccharose : [19]

| Tests | Normes | Résultats |
|---|---|---|
| <u>Caractères :</u> | | |
| Aspect | Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs. | Conforme |
| Solubilité | Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 % et pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre. | Conforme |
| <u>Identification :</u> | | |
| Première identification : A Seconde identification : B, C | | |
| A. Spectrophotomètre I.R. | Comparable au spectre de référence. | Conforme |
| B. CCM | La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). | Conforme |
| C-Réaction colorée | Il se forme immédiatement un précipité orangé | Conforme |
| <u>Essais :</u> | | |
| Aspect de la solution | La solution S est limpide. | Conforme |
| Conductivité | $\leq 35 \mu\text{S/cm}$ | 17,3 $\mu\text{S/cm}$ |
| Pouvoir rotatoire spécifique | + 66,3 à + 67,0. | + 66,47° |
| Indice de couleur | ≤ 45 | Conforme |
| Dextrines | La solution reste jaune | Conforme |
| Sucres réducteurs | Pas de disparition complète de la couleur bleue | Conforme |
| Sulfites (exprimés en SO ₂) | $\leq 10 \text{ ppm.}$ | Conforme |
| Plomb | $\leq 0,5 \text{ ppm.}$ | / |
| Perte à la dessiccation. | $\leq 0,1 \text{ \%}$. | 0,029% |

5. Jaune Orangé S : [20]

| Tests | Normes | Résultats |
|--|--|-----------------|
| <u>Caractères :</u> | | |
| Aspect | Poudre de teinte orangée rougeâtre plus ou moins soutenue | Conforme |
| Solubilité : | | |
| Eau | Pas de dépôt appréciable | Conforme |
| Ether | ≤ 02 mg | 1,9 mg |
| <u>Identifications :</u> | | |
| A- Réaction avec les acides forts | Coloration sensiblement inchangée | Conforme |
| B- Oxydant et réducteurs : | | |
| - Chlorure stanneux | Coloration inchangée immédiatement mais décoloration dans les 2 min | Conforme |
| - Perborate de sodium | Orangé plus foncé | Conforme |
| - Acide ascorbique | Coloration inchangée | Conforme |
| <u>ESSAIS :</u> | | |
| C.C.M | La migration doit être la même pour l'essai et pour le jaune orangé S SCRfr. | Conforme |
| Spectrophotométrie UV | La courbe d'absorption devra présentée un ressaut vers 400 nm | Conforme |
| <u>Dosage:</u> d'hydroxy -2 (sulfonato- 4 phénylazo)-1 naphtalènesulfonate-6 disodique (1) | ≥85% | 118,97 % |

6. Aspartam : [21]

| Tests | Normes | Résultats |
|---|--|-----------------|
| <u>Caractères :</u> | | |
| Aspect | Poudre blanche, inodore, cristalline, ayant un gout sucré. | Conforme |
| Solubilité | Peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool. | Conforme |
| Point de fusion | Environ 246°C | 242,1°C |
| pH de la solution | Environ 5 | 5,24 |
| <u>Identification :</u> | | |
| Spectrophotométrie IR (sur une matière non desséché) | Le spectre de la substance à examiner obtenu par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge est identique au spectre de référence | Conforme |
| <u>Essais :</u> | | |
| Transmittance | ≥ 95 % | |
| Absorbance | ≤ 0,022 | 96,76% |
| Pouvoir rotatoire spécifique | + 14,5° à + 16,5° | 0,0143 |
| | | + 14,87° |
| Perte à la dessiccation | ≤ 4,5 % | 2,52% |
| Cendres sulfuriques | ≤ 0,2 % | |
| Métaux lourds | ≤ 10 ppm | 0,05% |
| Limite de 5-benzyl-3,6-dioxo- 2-piperazineaceticacid (HPLC) | ≤ 1,5 % | Conforme |
| Pureté chromatographique (HPLC) | ≤ 2 % | / |
| | 98,0 % - 102,0 % | 99,51% |

7. Eau purifiée : [22]

| Tests | Normes | Résultats |
|--|--|--|
| <u>Caractères :</u> Aspect | liquide limpide, inodore et incolore | Conforme |
| <u>Essais :</u> Conductivité | $\leq 4,3 \mu\text{S cm}^{-1}$ | 4,20 $\mu\text{S cm}^{-1}$ |
| Nitrates | S'il apparaît une coloration bleue ; celle-ci n'est pas plus intense que celle du témoin ($\leq 0,2$ ppm) | Conforme |
| Métaux lourds | $\leq 0,1$ ppm | Conforme |
| Substances oxydables | La solution reste légèrement colorée en rose. | Conforme |

8. Arôme orange : [23]

| Tests | Normes | Résultats |
|--|--|-----------------|
| <u>Caractères :</u> Aspect | Poudre de couleur crème à forte odeur d'orange | Conforme |
| Solubilité | Partiellement soluble dans l'eau | Conforme |
| <u>Identifications:</u> Maltodextrines | Il se développe une coloration rouge violacée | Conforme |
| Huile essentielle d'orange par CPG | Le chromatogramme obtenu présente des pics caractéristiques et compatibles à celui de l'essence d'orange | Conforme |
| <u>Essais ;</u> Teneur en eau | La teneur en eau n'est supérieure à 8,0% | 2,73% |
| Cendres totales | Le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 2,0% | 0,029% |
| Arsenic (procédé A) | ≤ 10 ppm | Conforme |
| Métaux lourds | ≤ 30 ppm | Conforme |

9. Silice colloïdale anhydre : [24]

| Tests | Normes | Résultats |
|-------------------------------------|---|-----------------|
| Caractères ; | | |
| Aspect | Poudre amorphe, légère, fine, blanche. | Conforme |
| Solubilité | Pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique ; soluble dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins. | Conforme |
| Identification : | | |
| Réaction des silicates | Il se forme un anneau blanc | Conforme |
| Essais : | | |
| pH | 3,5 à 5,5 | 4,67 |
| Chlorures | ≤250 ppm | Conforme |
| Métaux lourds | ≤ 25 ppm | Conforme |
| Perte à la calcination | ≤ 5% | 3,095 |
| Dosage : | | |
| Déterminé sur la substance calcinée | 99,0 % - 100,5 % | 99,17 |

Les matières premières sont conformes aux normes .elles sont donc valables pour une éventuelle utilisation pour la fabrication de la TRIMEBUTINE.

Empower 3

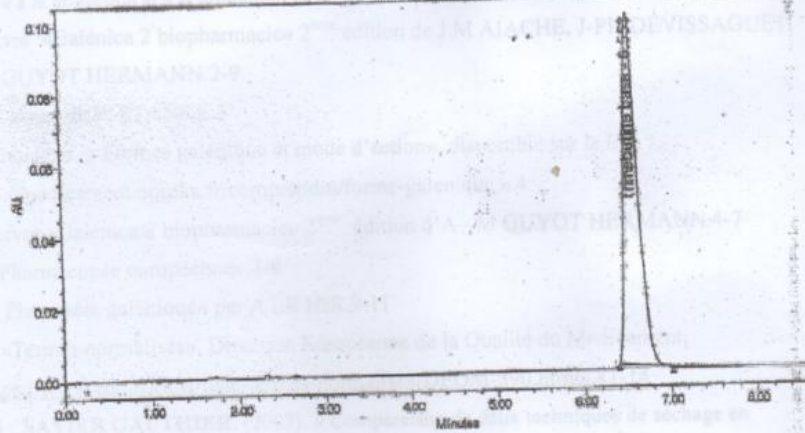
Default Individual Report

SAMPLE INFORMATION

Sample Name: trimébutine spécialité PF
Sample Type: Unknown
Vial: 7
Injection #: 1
Injection Volume: 10.00 µl
Run Time: 9.0 Min. 38s

Acquired By: System
Sample Set Name: trimébutine
Acq. Method Set: trimébutine.m
Processing Method: trimébutine15.m
Channel Name: W2489 ChA
Proc. Chnl. Desc: W2489 ChA 254nm

Date Acquired: 20/5/2017 1:07:38 PM CET
Date Processed: 20/5/2017 1:49:26 PM CET



| Peak Name | RT | Area | % Area | Height | Amount | Units |
|--------------------|-------|---------|--------|--------|--------|-------|
| 1 Trimébutine base | 6.553 | 1069782 | 100.00 | 98186 | 74.351 | mg |

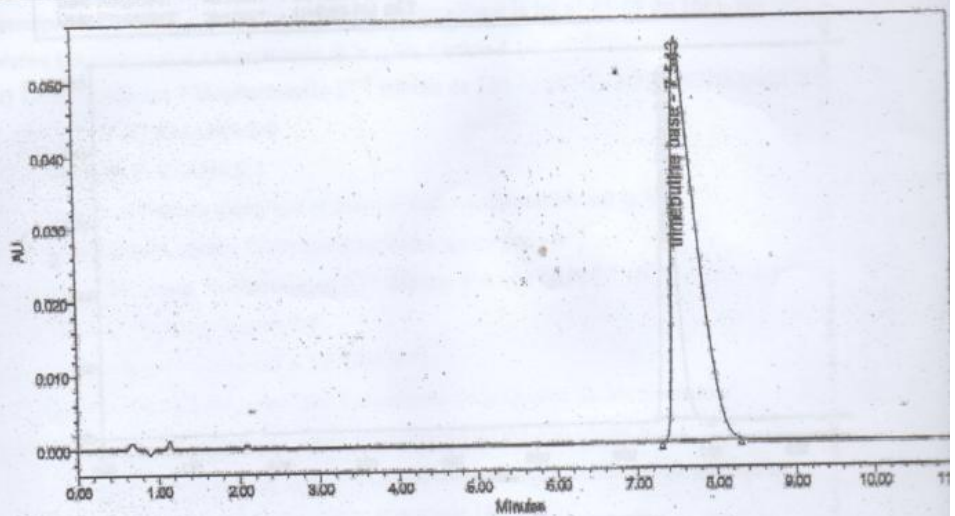
Reported by User: System
Report Method: Default Individual Report
Report Method ID: 5676
Page: 1 of 1

Project Name: trimébutine-1
Date Plt: 20/5
1:48:57 PM Africa/A

SAMPLE INFORMATION

Sample Name: trimébutine 74.4mg spécialité PF Acquired By: System
Sample Type: Unknown Sample Set Name: trimébutine
Vial: 5 Acq. Method Set: trimébutine.ms
Injection #: 1 Processing Method: trimébutine 23mp
Injection Volume: 10.00 ul Channel Name: W2489 ChA
Run Time: 11.0 Minutes Proc. Chnl. Descr.: W2489 ChA 254nm

Date Acquired: 4/14/2017 12:15:38 PM CET
Date Processed: 4/14/2017 1:10:55 PM CET



| Peak Name | RT | Area | % Area | Height | Amount | Units |
|--------------------|-------|---------|--------|--------|--------|-------|
| 1 trimébutine base | 7.543 | 1140031 | 100.00 | 55137 | 76.249 | mg |

Reported by User: System
Report Method: Default Individual Report
Report Method ID: 5878
Page: 1 of 1

Project Name: trimébutine-sal
Date Print: 4/14/2017
1:37:58 PM Africa/Alg

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : **David GUERI N.** (2006). «La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique »: revue Bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide. Thèse de docteur en pharmacie.
- [2] Livre : «cours de pharmacie galénique» de RACHID DENINE.1-7
- [3]A. Journal Officiel de La République Algérienne, n° 44, Loi n° 08-13 du 17Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16Février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, l'article 4.1-2
- [4] Livre «Galénica 2 biopharmacie» 2^{ème} édition de J.MAIACHE, J-PH DEVISSAGUET, A-M GUYOT HERMANN.2-9
- [5] cf. cours de F. STANKE.3
- [6] Anonyme. « Formes galénique et mode d'action», disponible sur le lien :
«<http://medicament.ooreka.fr/comprendre/forme-galenique>».4
- [7] Livre «Galénica 2 biopharmacie» 2^{ème} édition d'A - M GUYOT HERMANN.4-7
- [8]«Pharmacopée européenne».7-9
- [9] « Pharmacie galénique» par A.LEHIR.9-11
- [10]«Termes normalisés», Direction Européenne de la Qualité du Médicament,
« <https://www.edqm.eu/fr/liste-termes-normalises-DEQM-590.html>».11-14
- [11] : **XAVIER GAUTHIER.** (2003). « Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide». Thèse de docteur en pharmacie.14-16
- [12] : **CEDRIC BODSON.** (2006-2007). « Application de la technologie analytique des procédés dans l'étude de l'homogénéité de mélanges de poudres pour compression directe». Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques.16-18
- [13]: **JEAN FRANCOISDEMEYRE.** (Avril 2004). « Mécanismes et dynamique du mélange des poudres et caractérisation de l'homogénéité de mélanges de poudres». Ecole des Mines d'Albi –Centre Poudres et Procédés.18-20
- [14]: **AMAL TITA-GOLDSTEIN.** (2013). « Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage». Thèse de doctorat. Université de LORRAINE. Spécialité: Génie des Procédés et des Produits, 20-34

- [15] : «monographie interne»,34-40
- [16]: « Pharmacopée Européenne» 6^{ème} Edition, 2008, annexe
- [17]: « Pharmacopée Européenne» 6^{ème} Edition, 2008, annexe
- [18]: « Pharmacopée Européenne »6^{ème} Edition, 2008, annexe
- [19]: «Pharmacopée Européenne» 6^{ème} Edition, 2008, annexe
- [20] : « Pharmacopée Française» IX^{ème} Edition 1990, annexe
- [21]: «United States Pharmacopeia »35 National Formulary 30, 2012, annexe
- [22]: « Pharmacopée Européenne» 6^{ème} Edition, 2008, annexe
- [23] : « monographie interne», annexe
- [24]: « Pharmacopée Européenne» 6^{ème} Edition, 2008, annexe