

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Fabrication d'un comprimé pelliculé en industrie
pharmaceutique SOPHAL**

Présenté par :
Berroumane abdelali

Soutenu le
23 juin 2025

Jury

Président :

Dr ABBAD Sarra

Maître de conférences B en génie pharmaceutique

Membres :

Dr GUENDOZ Souheyla

Maître assistante en pharmacie galénique

Dr BOUYAKOUB Yasmina

Maître assistante en pharmacie galénique

Encadrant :

Dr BENATTA Dalila

Maître de conférences B en pharmacie galénique

Année universitaire : 2024-2025

الشكر

بسم الله الرحمن الرحيم و الحمد لله رب العالمين وصلى الله وسلم على محمد وعلى آله وصحبه أجمعين، أما بعد :

فعملا بقوله صلى الله عليه و سلم: "من لم يشكر الناس لم يشكر الله " فإنه كان لزاما علي أن أتقدم بالشكر لكل من كان سببا في إرشادي أو توجيهي لهذا العمل وتحريرى لمذكرة التخرج، وأول من أتقدم إليه بالشكر الأستاذة المشرفة بن عطة دليلة أستاذة محاضرة في قسم الصيدلة تلمسان، على ما قدمت لي من توجيهات وإرشادات، وما كان منها من بذل بعض وقتها في مراجعة ما كنت أحرر وأكتب.

وكذلك الشكر موصول إلى الشركة الصيدلانية الجزائرية صوفال، على استقبالهم لي، وعلى توفيرهم لي البيئة المناسبة لإجراء التربص.

وكذلك أتقدم بالشكر إلى أعضاء اللجنة المناقشة، لبذل بعض وقتهم لتقييم عملي، إلى الأستاذة رئيسة لجنة المناقشة عباد سارة وإلى باقي أعضاء اللجنة قندوز سهيلة وبوعقوب يسمينة.

وأخيرا لا يعني إلا أن أشكر من كان سببا في تعلمنا وتكويننا منذ السنة الأولى إلى سنة تخرجنا.

Remerciements

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont guidé dans ce travail et dans la rédaction de mon mémoire de fin d'études. Je tiens tout d'abord à remercier mon encadrante de mémoire, la professeure Benatta Dalila, maître de conférences en pharmacie galénique au département de pharmacie de Tlemcen, pour ses conseils et pour sa disponibilité et ses remarques précieuses durant la révision de ce travail.

Je remercie également la société pharmaceutique algérienne SOPHAL pour son accueil et l'environnement propice à mon stage.

Je remercie également les membres du jury d'examen pour le temps qu'ils ont consacré à l'évaluation de mon travail, ainsi que la maître de conférences ABBAD Sarra, présidente du jury, et les autres membres du jury, Guendouz Souhila et Bouyakoub Yasmina.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué à notre apprentissage et à notre développement de notre première année à notre année de fin d'études.

Table des matières

Remerciements	II
Table des matières	III
Liste des abréviations.....	VI
Liste des tableaux	VII
Liste des figures	IX
Introduction	1
PARTIE THÉORIQUE	4
1 Le médicament.....	4
1.1 Définition	4
2 Les phases de conception du médicament	4
2.1 La phase de pré-formulation	4
2.1.1 Les propriétés fondamentales	5
2.1.2 Les propriétés dérivées.....	14
2.1.3 Etude de stabilité.....	17
2.2 La phase de formulation.....	20
2.2.1 Définition	20
2.2.2 Le rôle de la formulation	20
2.2.3 Les étapes de la formulation.....	20
2.3 Optimisation de la formulation.....	24
3 Le comprimé	25
3.1 Définition	25
3.2 Les avantages et les inconvénients	25
3.3 Différents types de comprimé	26
3.4 Fabrication	27
3.4.1 Mélange des poudres.....	27
3.4.2 Granulation.....	28
3.4.3 Compression	31
3.4.4 L'enrobage.....	32
3.5 Essai.....	34
3.5.1 Sur les grains avant la compression	34
3.5.2 Sur le comprimé terminé	34
3.5.3 Qualité microbiologique.....	40
PARTIE PRATIQUE.....	42
Type de l'étude	42

Lieu.....	42
1 Matériels	44
1.1 Matériels de fabrication	44
1.2 Matériels de contrôle	44
1.3 Petits matériels	45
1.4 Matières premières de fabrication	45
1.4.1 La substance active	45
3.5.4 Les excipients	45
1.4.2 La matière de pelliculage	47
1.5 Matériaux de conditionnement.....	47
2 Méthode.....	48
2.1 La procédure de nettoyage	48
2.2 Méthodes de fabrication.....	48
2.2.1 Vérification des paramètres.....	48
2.2.2 Étapes de fabrication :.....	51
2.3 Le conditionnement	53
2.3.1 Le conditionnement primaire.....	53
2.3.2 Le conditionnement secondaire	55
2.4 Contrôles.....	55
2.4.1 Contrôles in process.....	55
2.4.2 Contrôles avant le pelliculage.....	56
2.4.3 Contrôle de l'opération de pelliculage	57
2.4.4 Contrôle de l'opération de conditionnement	58
2.4.5 Rendement.....	59
2.4.6 Contrôle produit fini.....	60
2.5 Stabilité	68
2.5.1 En condition réel :.....	68
2.5.2 En conditions accélérées :	68
2.5.3 Les paramètres vérifiés.....	68
3 Résultats	69
3.1 Résultats liés à la méthode de la fabrication :	69
3.1.1 Local nettoyé :	69
3.1.2 La mesure des paramètres environnementaux :	69
3.1.3 Paramètres d'équipement :	70
3.2 Résultats du contrôle in process.....	71
3.2.1 Le résultat des tests réalisés par l'assurance qualité en cours de production (IPQA)....	71

3.2.2	Le résultat des tests réalisés par les opérateurs.....	73
3.3	Résultats du contrôle avant le pelliculage.....	76
3.4	Résultats du contrôle pendant l’opération de pelliculage.....	77
3.5	Rendements.....	77
3.5.1	Rendement de mélange	77
3.5.2	Rendement de compression	78
3.5.3	Rendement de pelliculage.....	78
3.6	Résultats du contrôle du produit fini.....	78
3.6.1	Aspect.....	Error! Bookmark not defined.
3.6.2	Dosage par HPLC	Error! Bookmark not defined.
3.6.3	Identification par HPLC	Error! Bookmark not defined.
3.6.4	Uniformité de poids	Error! Bookmark not defined.
3.6.5	Uniformité des préparations unidoses (variation de masse)	Error! Bookmark not defined.
3.6.6	Test de dissolution par UV	Error! Bookmark not defined.
3.6.7	Dosage des substances apparentées par HPLC	Error! Bookmark not defined.
3.6.8	Contrôle microbiologique.....	Error! Bookmark not defined.
3.6.9	Récapitulatif des résultats.....	78
4	Discussion.....	79
	Conclusion	82
	Bibliographie	84

Liste des abréviations

BET: Brunauer, Emmett et Teller

BP : British Pharmacopoeia (Pharmacopée Britannique)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

DDL : Dossier de lot

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux

DLMT : Dénombrement des Levures et Moisissures Totales

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals

IPQA : In-Process Quality Assurance (Assurance Qualité en Cours de Production)

JP : Japanese Pharmacopoeia (Pharmacopée Japonaise)

PA : Principe Actif

PH EUR : Pharmacopée Européenne

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RPM : Revolutions Per Minute

SDA : Sabouraud Dextrose Agar

TSA : Tryptic Soy Agar

TSB : Tryptic Soy Broth

USP : United States Pharmacopeia

Liste des tableaux

Tableau I :Classification de la Solubilité en Fonction du Solvant	8
Tableau II échelle de fluidité	17
Tableau III : les avantages et les inconvénients de la granulation humide et sèche [16-18]	29
Tableau IV Critères de tolérance pour l'uniformité de masse des comprimés selon la Pharmacopée Européenne.	35
Tableau V : Critères d'acceptation du test de dissolution selon la Pharmacopée Européenne.[6]	40
Tableau VI : Limites microbiologiques selon la Pharmacopée Européenne pour les préparations par voie orale et buccale	41
Tableau VII : les matières premières nécessaires à l'obtention des comprimés nus du lexical. ..	46
Tableau VIII : La dénomination des excipients selon les pharmacopées	47
Tableau IX : les matériaux utilisés pour le conditionnement	47
Tableau X : Les paramètres environnementaux ont été vérifiés	49
Tableau XI : les différents paramètres contrôlés pour la comprimeuse.....	50
Tableau XII : le test de lancement de la compression	50
Tableau XV: Paramètres galéniques des comprimés de céfalexine 1 g.	52
Tableau XVII : les fréquences des tests effectués en cours de fabrication	55
Tableau XVIII Les paramètres contrôlés avant le pelliculage.....	57
Tableau XIX Gradient d'élution pour le dosage des substances apparentées.....	64
Tableau XX : Critères de Conformité Pharmaceutique	66
Tableau XXI Conditions et fréquence des essais de stabilité selon l'ICH Q1A.....	68
Tableau XXII : les résultats de la mesure des paramètres environnementaux	69
Tableau XXIII la dureté de 10 comprimés.....	70
Tableau XXIV : épaisseur de 10 comprimés	70
Tableau XXV : longueur de 10 comprimés	70
Tableau XXVI : Largeur de 10 comprimés.....	71
Tableau XXXII : La mesure de l'épaisseur par l'IPQA	72
Tableau XXXIV : la dureté effectué par l'IPQA.....	72
Tableau XXXVII : la mesure de l'épaisseur.....	74
Tableau XXXVIII les résultats du contrôle avant le pelliculage	76
Tableau XXXIX : le gain de poids (%) pendant l'opération de pelliculage	Error! Bookmark not defined.

Tableau XXXIII : récapitulatif des résultats du produit fini.....	78
--	-----------

Liste des figures

Figure 1 : Dispositif de tassement d'un échantillon de poudre	14
Figure 2 : Dispositif utilisé pour l'évaluation de la fluidité des poudres à travers un orifice	16
Figure 3: Appareil de détermination de la friabilité des comprimés	37
Figure 4 Appareil de désintégration A	38
Figure 5 Appareil de désintégration B	39
Figure 6 : Organigramme de la société sophal	43
Figure 7: carte de contrôle du poids moyens des comprimés	74

Introduction

Le médicament joue un rôle fondamental dans la préservation et l'amélioration de la santé humaine. Qu'il s'agisse de traiter des maladies, de prévenir des infections ou d'améliorer la qualité de vie, il constitue un outil indispensable dans le domaine médical moderne. Grâce aux avancées de la recherche scientifique et technologique, l'industrie pharmaceutique ne cesse d'évoluer afin de mettre à la disposition des patients des médicaments efficaces, sûrs et de qualité.

La production des médicaments est un processus complexe et rigoureux qui englobe plusieurs étapes : la recherche, la formulation, la fabrication, le contrôle qualité et la mise sur le marché. Ces étapes doivent être strictement encadrées pour garantir la sécurité du produit final.

En Algérie, l'industrie pharmaceutique a connu un développement significatif ces dernières années, visant à renforcer l'autosuffisance nationale dans le domaine pharmaceutique. De nombreuses entreprises locales, telles que SOPHAL, contribuent activement à cette dynamique en produisant une large gamme de médicaments destinés au marché national.

Parmi les différentes formes pharmaceutiques, les comprimés occupent une place prépondérante. Ils représentent environ 80 % de la production mondiale des médicaments[1], en raison de leurs multiples avantages : facilité d'administration, précision de dosage, bonne conservation ainsi qu'un faible coût de production. Toutefois, pour certains principes actifs sensibles à la lumière, à l'humidité ou au goût désagréable, il est nécessaire d'améliorer certaines propriétés grâce à un pelliculage.

Le comprimé pelliculé se distingue par l'application d'un film mince sur sa surface, souvent à base de polymères, ayant des fonctions esthétiques, protectrices ou technologiques. Ce pelliculage est essentiel pour améliorer la stabilité du principe actif, contrôler la libération du médicament ou masquer certaines caractéristiques organoleptiques indésirables.

Dans cette optique, le Lexinal 1 g, un comprimé pelliculé à base de céfalexine – un antibiotique de la famille des céphalosporines – constitue un excellent exemple. Étant donné la sensibilité de la céfalexine à la lumière, ce comprimé est pelliculé avec un film polymérique.

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un stage industriel au sein de la société SOPHAL, et a pour objectif principal de suivre les différentes étapes de fabrication et de contrôle qualité de ce médicament spécifique. La problématique centrale à laquelle cette étude expérimentale tente de répondre est la suivante : Quelle est l'approche adoptée pour la fabrication du Lexinal 1 g afin

de garantir sa conformité aux exigences de la réglementation pharmaceutique et de la pharmacopée européenne ?

Notre travail est structuré en deux parties principales : une partie théorique et une partie pratique. La partie théorique explorera les étapes de conception d'un médicament, en se concentrant sur la pré-formulation, la formulation, et l'optimisation, et consacrera un chapitre spécifique aux comprimés, détaillant leur définition, leurs avantages et inconvénients, ainsi que leurs processus de fabrication et de contrôle. Pour la partie pratique, les étapes de fabrication et de contrôle de Lexinal 1 g ont été suivies. La rédaction de cette partie est organisée en quatre chapitres : le premier décrira le matériel et les matières premières utilisées, le second exposera les méthodes de fabrication et de contrôle, le troisième présentera les résultats obtenus, et la discussion, pour en finir par une conclusion.

PARTIE

THÉORIQUE

1 Le médicament

1.1 Définition

Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit ainsi le médicament : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.»

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin[2].

La Composition des médicaments et les formes médicamenteuses :

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients[2].

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

- Les formes orales,
- Les formes injectables,
- Les formes dermatologiques,
- Les formes inhalées,
- Les formes rectales.

Les formes solides sont les plus utilisées. Elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques[1].

2 Les phases de conception du médicament

2.1 La phase de pré-formulation

Les études de pré-formulation peuvent être classées en deux grandes catégories : (i) les propriétés fondamentales et (ii) les propriétés dérivées. Les propriétés fondamentales de pré-

formulation sont spécifiques à la molécule de médicament et dépendent de la structure chimique de la molécule de médicament. En revanche, les propriétés dérivées de pré-formulation sont effectuées pour en savoir plus sur les problèmes liés au développement d'une forme posologique particulière comme la forme solide orale[3].

2.1.1 Les propriétés fondamentales

2.1.1.1 Les propriétés organoleptiques

Les propriétés organoleptiques sont des considérations importantes pour le développement d'une forme posologique orale solide qui peut influencer la préférence et l'observance du consommateur. Dans le cas des médicaments amers, le goût est l'un des paramètres les plus importants régissant l'observance du patient et l'administration orale de médicaments amers avec un degré acceptable d'appétence est une question clé pour les prestataires de soins de santé, en particulier pour les soins pédiatriques et gériatriques[4].

- La couleur : L'aspect visuel du produit ne doit pas être attrayant et doit être déterminé de manière objective, soit par des méthodes instrumentales, soit par une méthode visuelle reproductible d'un lot à l'autre. Il est essentiel d'enregistrer les caractéristiques des premiers lots afin d'établir des spécifications claires pour les productions suivantes. Si le revêtement coloré du corps s'avère problématique, il est possible d'envisager d'autres traitements de surface[5].
- L'odeur et le goût : Pour les médicaments non comestibles, utilisez des produits chimiques moins solubles peuvent être utilisés ou supprimés par des arômes, des excipients, un enrobage etc. Les substances médicamenteuses irritantes pour la peau doivent être manipulées avec précaution. Les arômes, colorants et excipients utilisés affecteront la stabilité et la biodisponibilité. La couleur peut être blanc cassé, jaune crème, brun clair, brillante. L'odeur peut être piquante, sulfureuse, fruitée, aromatique et inodore. Le goût peut être acide, amer, fade, intense, sucré et sans goût[5].

2.1.1.2 Les propriétés physico-chimiques

Sont les propriétés à l'échelle moléculaire ou les propriétés primaires[1].

- Structure cristalline

Les composés chimiques peuvent se présenter à l'état amorphe ou cristallin. Les formes amorphes se caractérisent par l'absence d'organisation des molécules ou atomes constitutifs alors que les formes cristallines présentent une organisation appelée structure cristalline[1].

Le polymorphisme est la capacité du composé à cristalliser sous la forme de plusieurs espèces cristallines distinctes avec différents réseaux internes et différentes formes cristallines (à différents états d'énergie libre) des mêmes composés. Ils ont des propriétés physicochimiques différentes (point de fusion, densité, couleur, forme cristalline, dureté, solubilité, taux de dissolution et biodisponibilité). Lors de la pré-formulation, il est important d'identifier le polymorphe qui est stable à température ambiante[5]. c'est-à-dire les polymorphes auront des propriétés physiques, chimiques et fonctionnelles différentes, ce qui justifie une caractérisation approfondie dès les phases initiales du développement du médicament[1].

Selon la pharmacopée européenne (Ph. Eur) 5.11 :

Sur une lame de verre propre, montez quelques particules de la substance à examiner dans de l'huile minérale. Examinez au microscope polarisant, Les particules cristallines présentent une biréfringence. Cela signifie que lorsque vous faites pivoter le porte-lame, vous observez des zones où les particules deviennent sombres ou invisibles (appelées taches d'extinction).[6].

Cette méthode est employée pour établir le caractère cristallin ou amorphe d'une substance.

➤ Solubilité

La solubilité, considérée comme un paramètre clé dans le choix des excipients et des principes actifs, se définit comme le volume de liquide nécessaire pour dissoudre une quantité déterminée de substance solide. Elle est mesurée en ajoutant progressivement le solvant jusqu'à obtenir une dissolution complète de la matière.[1]. La solubilité est affectée par les éléments suivants [1]:

- Constitution chimique : la solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant.
- Température : sauf indication particulière, la Pharmacopée européenne mentionne des solubilités pour une température de 25 °C. Dans la plupart des cas, La montée en température entraîne souvent une augmentation de la solubilité.

- PH : lorsqu'il s'agit de solubilité par ionisation, le pH du milieu affecte la solubilité. Le pH a une incidence considérable sur l'absorption des principes actifs, puisque seule la forme non ionisée et présentant une certaine hydrophobie pourra être absorbée.
- Polymorphisme : à une température donnée, c'est la forme cristalline la moins stable qui présente la solubilité apparente la plus grande. Ainsi, un produit présente une solubilité apparente supérieure à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.
- Substances additives : Les substances ajoutées au solvant, telles que les sels, les tensioactifs ou certains polymères, peuvent influencer la solubilité apparente d'un composé en modifiant l'environnement du système.

Selon la Ph. Eur 5.11 : le mode opératoire est le suivant : Pour évaluer la solubilité d'une substance, on introduit 100 mg de poudre finement broyée dans un tube à bouchon rodé (dimensions : 16 mm x 160 mm), puis on y ajoute 0,1 mL de solvant.

Si la dissolution est immédiate et complète, la substance est qualifiée de très soluble.

Si ce n'est pas le cas, on ajoute successivement 0,9 mL, puis 2,0 mL, puis 7,0 mL de solvant, en observant à chaque étape si la dissolution devient totale.

Une dissolution complète à 1 mL indique une substance facilement soluble.

Une dissolution complète à 3 mL indique une substance soluble.

Une dissolution complète à 10 mL indique une substance assez soluble.

Si même à ce stade la dissolution reste incomplète, on réduit la masse testée :

On introduit 10 mg de la substance dans un nouveau tube et on ajoute 10 mL de solvant.

Une dissolution complète indique alors une substance peu soluble.

Si la dissolution reste incomplète, on teste 1 mg dans 10 mL de solvant. Si la dissolution s'effectue, la substance est considérée très peu soluble. [6].

Tableau I :Classification de la Solubilité en Fonction du Solvant

Terme descriptif	Volume approximatif de solvant en millilitres par gramme de soluté
Très soluble	Moins de 1
Facilement soluble	De 1 à 10
Soluble	De 10 à 30
Assez soluble	De 30 à 100
Peu soluble	De 100 à 1000
Très peu soluble	De 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

➤ Teneur en eau et hygroscopie

La teneur en eau d'adsorption est un facteur essentiel des propriétés d'une poudre : une humidité trop élevée peut être néfaste à l'écoulement, mais une quantité minimale d'eau peut agir à la manière d'un lubrifiant et permettre de limiter le laminage ou encore être favorable à la mouillabilité. Outre l'humidité résiduelle déterminée par la perte à la dessiccation, il faut évaluer l'hygroscopicité car elle détermine la stabilité des produits soumis à des humidités croissantes[1].

Selon la Ph. Eur 5.11 : Pour évaluer le caractère hygroscopique d'une substance, on utilise une boîte de pesée en verre (diamètre 50 mm, hauteur 15 mm) munie d'un couvercle.

Dans un premier temps, la boîte et son couvercle sont pesés ensemble pour obtenir la masse initiale m_1 .

Ensuite, on y introduit la quantité de substance définie pour l'essai (notamment pour la perte à la dessiccation ou la teneur en eau), puis on effectue une nouvelle pesée pour obtenir m_2 .

La boîte, laissée ouverte, est ensuite placée pendant 24 heures soit dans un dessiccateur contenant une solution saturée de chlorure ou de sulfate d'ammonium à 25 °C, soit dans une enceinte climatique réglée à 25 ± 1 °C avec une humidité relative de 80 ± 2 %.

Après cette période, on referme la boîte et on effectue une dernière pesée (m_3).

$$\text{La formule de calcul : } [(m_3 - m_2) / (m_2 - m_1)] \times 100$$

Interprétation des résultats :

Substance déliquescente : absorbe suffisamment d'humidité pour former une solution.

Très hygroscopique : gain en masse ≥ 15 %.

Hygroscopique : gain compris entre 2 % et 15 %.

Légèrement hygroscopique : gain compris entre 0,2 % et 2 %.[6].

➤ Masses volumiques vrais/pycnométrie

La masse volumique indique la quantité de matière contenue dans un volume donné. En d'autres termes, c'est un rapport entre la masse et le volume d'une substance.

Selon la Ph. Eur 2.9.23 : La détermination de la masse volumique par pycnométrie à gaz repose sur la mesure du volume qu'occupe une quantité connue de poudre, en évaluant le volume de gaz déplacé lorsqu'elle est introduite dans un pycnomètre à déplacement gazeux. Cette méthode permet de mesurer le volume réel de la matière, en excluant celui des pores ouverts, mais en tenant compte des pores fermés ou inaccessibles au gaz.

La valeur obtenue correspond à la masse volumique particulière, qui représente une moyenne pondérée par le volume des densités individuelles des particules. Elle se distingue de la masse volumique vraie (concernant le matériau solide sans porosité) ainsi que de la masse volumique apparente (ou en vrac) d'une poudre. Bien que l'unité SI soit le kilogramme par mètre cube (kg/m^3), cette mesure est couramment exprimée en grammes par centimètre cube (g/cm^3), selon l'équivalence : $1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$. [6].

2.1.1.3 Les texturales

Sont des propriétés au niveau particulaire, aussi appelées les propriétés secondaires, viennent compléter les caractéristiques physico-chimiques [1].

➤ Distributions granulométriques

Une poudre est essentiellement caractérisée par les dimensions de ses particules qui peuvent être contrôlées par différents procédés dont les plus utilisés en pharmacie sont les suivants : tamis et microscope.

Tamis superposé

Le tamis est constitué d'un réseau de fils entrecroisés, formant des ouvertures carrées appelées mailles. Dans le cadre du contrôle granulométrique, il est essentiel que ces mailles soient régulières et peu sujettes à la déformation. Les tamis utilisés à des fins de contrôle sont généralement fabriqués à partir de fils métalliques solidement fixés à un cadre cylindrique rigide. Les tamis dits « classiques » sont classés selon la taille de leurs ouvertures carrées, exprimée en micromètres. Chaque tamis est identifié par un numéro correspondant à la dimension du vide formé entre les fils. La Pharmacopée officielle établit une liste normalisée de ces tamis de contrôle, précisant les tolérances acceptées concernant à la fois l'ouverture des mailles et le diamètre des fils métalliques utilisés[7].

Selon la Ph. Eur 2.9.12 : Le degré de finesse d'une poudre peut être exprimé par rapport aux tamis qui sont conformes aux spécifications des tamis non analytiques.

Lorsque le degré de finesse des poudres est déterminé par tamisage, il est défini en fonction du ou des nombres du ou des tamis utilisé(s) soit en utilisant la classification suivante ou, lorsque cette classification ne peut être appliquée, en exprimant la finesse de la poudre en pourcentage m/m qui passe à travers le(s) tamis utilisé(s)

Aussi selon la Ph. Eur 2.9.12 : Les terminologies suivantes sont utilisées pour définir les poudres [6]:

- Poudre grossière. Poudre dont au minimum 95 pour cent en masse des particules passent à travers un tamis numéro 1400 et dont au maximum 40 pour cent en masse passent à travers un tamis numéro 355.

- Poudre modérément fine. Poudre dont au minimum 95 pour cent en masse des particules passent à travers un tamis numéro 355 et dont au maximum 40 pour cent en masse passent à travers un tamis numéro 180.
 - Poudre fine. Poudre dont au minimum 95 pour cent en masse des particules passent à travers un tamis numéro 180 et dont maximum 40 pour cent en masse passent à travers un tamis numéro 125.
 - Poudre très fine. Poudre dont au minimum 95 pour cent en masse des particules passent à travers un tamis numéro 125 et au maximum de 40 pour cent en masse passent à travers un tamis numéro 90.
- Si un seul numéro de tamis est indiqué, au moins 97 % de la poudre passe à travers le tamis de ce numéro, sauf indication contraire.
- Assemblez les tamis et opérez d'une manière appropriée jusqu'à ce que le tamisage soit pratiquement achevé. Pesez les fractions séparées de poudres[6].

Microscope

L'examen au microscope permet [7]:

Le but est de déterminer le pourcentage de particules correspondant à chaque classe dimensionnelle, puis de représenter graphiquement leur répartition. La taille des particules est mesurée à l'aide d'une échelle micrométrique, en suivant une méthode de mesure préalablement définie.

D'étudier la forme des particules, ce qui peut avoir son importance dans certains cas.

Selon la Ph. Eur 2.9.37 : Le microscope optique est généralement utilisé pour caractériser des particules de taille supérieure ou égale à 1 micromètre. La limite inférieure est imposée par le pouvoir de résolution du microscope. La limite supérieure est moins bien définie et dépend de plusieurs facteurs, notamment des difficultés liées à la mise au point et à l'obtention d'un champ d'observation homogène pour les particules de grande taille.

Il existe également d'autres procédés.

Compteur électronique de particules

Le compteur électronique détermine le nombre et la taille des particules en suspension dans une solution contenant un électrolyte. La suspension circule entre deux électrodes immergées. Le déplacement d'un volume déterminé de suspension est réalisé à l'aide d'une colonne de mercure

et d'une source de vide. Le passage de chaque particule entre les électrodes entraîne une modification du courant électrique qui est fonction du volume de la particule. Chaque impulsion est alors amplifiée puis enregistrée. Le domaine d'utilisation va jusqu'à 0,1 micron[8].

L'inconvénient principal est la recherche du milieu de suspension et les risques de dissolution des particules les plus fines[1].

Diffraction laser

La distribution granulométrique est déduite de l'interaction (absorption, diffusion, transmission, diffraction) entre un ensemble de particules et un rayonnement laser incident. L'angle de diffusion est d'autant plus grand que la particule est petite. En application de la théorie de Mie, la taille des particules est obtenue et exprimée en diamètre de sphère équivalent. Cette technique présente l'avantage d'être très rapide, de nécessiter peu de produit et de pouvoir être appliquée en voie sèche ou humide[1].

➤ Surface spécifique

La surface spécifique ou aire massique d'une poudre est la surface développée par gramme de produit. Selon la technique de mesure, on distingue la surface spécifique totale et la surface spécifique externe ou d'enveloppe. La méthode utilisée pour la détermination de la surface totale est l'adsorption gazeuse à température de l'azote liquide en appliquant la méthode de calcul Brunauer, Emmett et Teller (BET). Cet essai consiste à déterminer la quantité d'azote ou de krypton nécessaire pour former une couche monomoléculaire à la surface de la poudre. Les méthodes de perméamétrie permettent quant à elles de mesurer la surface externe, par mesure de l'écoulement d'un fluide à travers le lit de poudre[1].

➤ Porosité

La porosité pour être totalement définie doit exprimer, d'une part, le rapport entre le volume des vides et le volume total de la poudre et, d'autre part, la distribution des pores en fonction de leur dimension. La méthode de choix pour cette détermination est la porosimétrie par intrusion de mercure qui consiste en l'intrusion progressive de mercure (liquide non mouillant) dans les pores et vides d'une poudre sous l'effet d'une augmentation de pression. Le volume d'intrusion est enregistré en fonction de la pression. Les volumes poreux des vides interparticulaires et des pores intraparticulaires peuvent ainsi être déterminés, ainsi que la distribution de la taille des

pores, par application de l'équation de Laplace-Washburn qui relie de façon inversement proportionnelle la pression appliquée et la taille des pores[1].

➤ Masses volumiques apparentes

Selon la Ph. Eur 2.9.34 : La masse volumique (improprement appelée densité) vrac d'une poudre est le rapport de la masse d'un échantillon de cette poudre non tassée au volume qu'il occupe en comprenant la contribution des espaces inter-particulaires. Par conséquent, la masse volumique vrac dépend à la fois de la masse volumique des particules de poudre et de l'arrangement spatial des particules dans le lit de poudre. Elle est exprimée en grammes par millilitre bien que l'Unité Internationale soit le kilogramme par mètre cube ($1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$), puisque les mesures sont effectuées au moyen d'éprouvettes. Elle peut également être exprimée en grammes par centimètre cube.

Les propriétés de réarrangement d'une poudre dépendent de la préparation, du traitement et des conditions de conservation de l'échantillon, c'est-à-dire de la façon dont il a été manipulé. La masse volumique vrac peut prendre des valeurs variables selon l'arrangement des particules, et peut même changer sous l'effet de la plus légère perturbation du lit de poudre. Par conséquent, il est souvent très difficile de mesurer avec une bonne reproductibilité la masse volumique vrac d'une poudre. Il est donc essentiel de préciser comment a été effectuée la détermination lors de l'expression des résultats.

Méthode de mesure ÉPROUVETTE GRADUÉE selon la Ph. Eur 2.9.34 Pour évaluer la masse volumique apparente d'une poudre, on introduit, sans tasser, une masse connue (souvent 100 g) dans une éprouvette graduée sèche, après dispersion si besoin des agglomérats sur un tamis. Le volume occupé, lu directement, permet de calculer la masse volumique non tassée (masse/volume).

Ensuite, pour obtenir la masse volumique après tassement, on soumet cette même éprouvette à des séries de chutes contrôlées (par exemple 10, 500 puis 1250 chutes). Si le volume mesuré après tassement varie peu entre deux étapes (moins de 2 mL ou 1 mL selon le cas), on considère le volume stabilisé. La masse volumique tassée est alors calculée à partir du volume final.

Si le volume occupé est trop petit ou trop grand pour 100 g, on ajuste la masse de poudre utilisée tout en respectant les conditions de lecture et les dimensions de l'éprouvette.

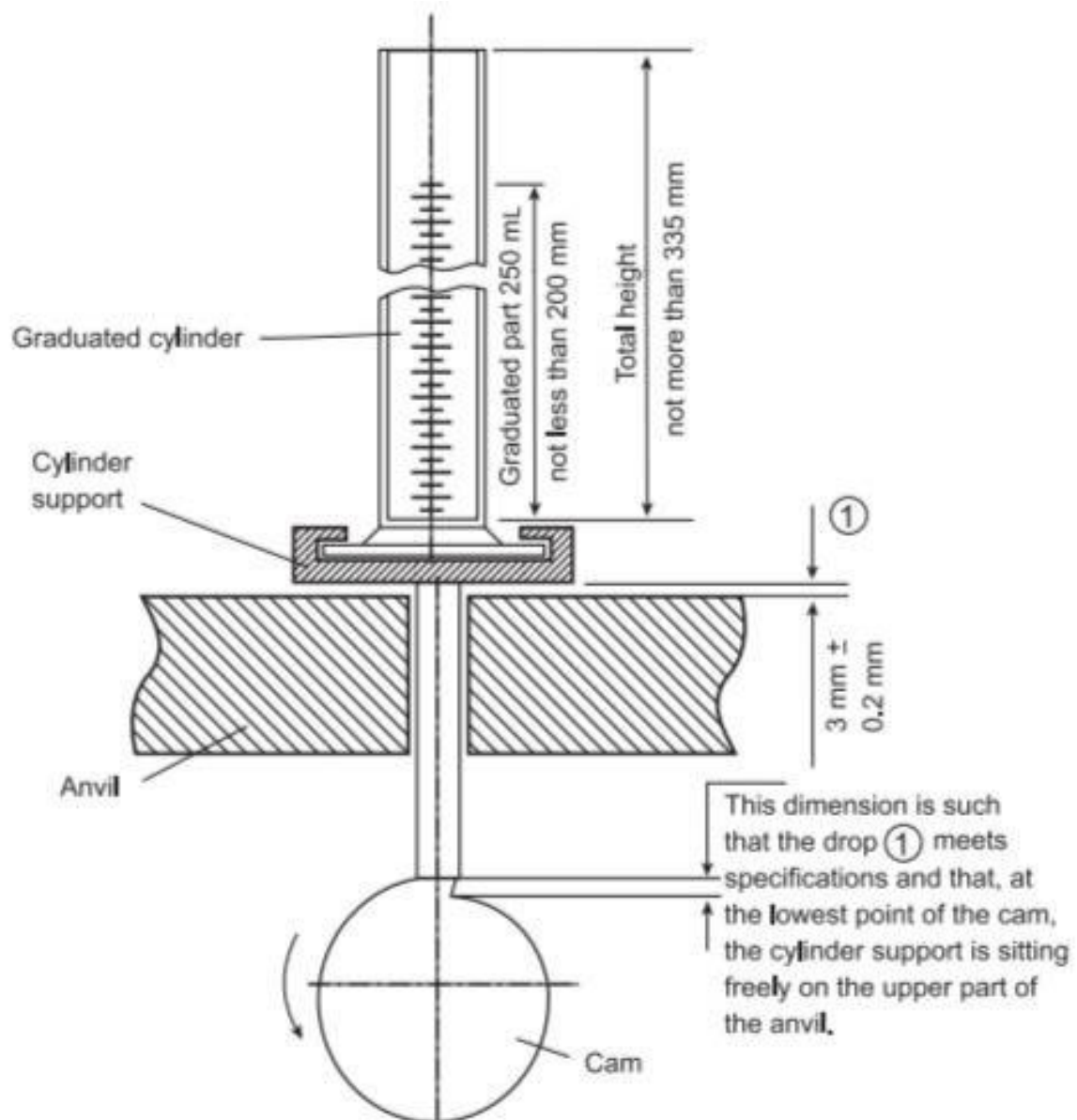


Figure 1 : Dispositif de tassement d'un échantillon de poudre[6]

2.1.2 Les propriétés dérivées

Ce sont des propriétés fonctionnelles

➤ Aptitude de l'écoulement

Selon la Ph. Eur 2.9.16 « L'essai de l'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés (poudres, granulés ...) à s'écouler verticalement »

Selon la Ph. Eur 2.9.36 : La mesure du débit d'écoulement à travers un orifice s'applique uniquement aux poudres ayant une bonne aptitude à l'écoulement, et non aux matériaux

cohésifs. Elle doit être réalisée dans un récipient cylindrique, sans vibrations, avec une hauteur de poudre suffisante (plus du double du diamètre de l'orifice), pour favoriser un écoulement « poudre sur poudre ». Les conditions idéales incluent :

Un orifice circulaire (diamètre $> 6 \times$ celui des particules),

Un cylindre de diamètre $> 2 \times$ celui de l'orifice.

L'utilisation de trémies est admise car elles reproduisent les conditions industrielles, contrairement aux entonnoirs à tige qui perturbent le débit. Le choix du matériau du récipient est crucial pour limiter les frottements poudre/paroi. La mesure du débit peut être ponctuelle ou continue (via balance électronique), cette dernière permettant de détecter les variations instantanées de débit.[6].

En général, plus la granulométrie augmente, plus le débit de poudre augmente. Cependant, l'écoulement est pratiquement nul si la granulométrie est inférieure à 50 μm ou supérieure à 1200 μm [9].

C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré, exprimée par le débit (g.s^{-1}). Un écoulement au travers d'un entonnoir normalisé en verre est considéré satisfaisant lorsque le temps est inférieur à 10 s pour 100 g de substance.[1]

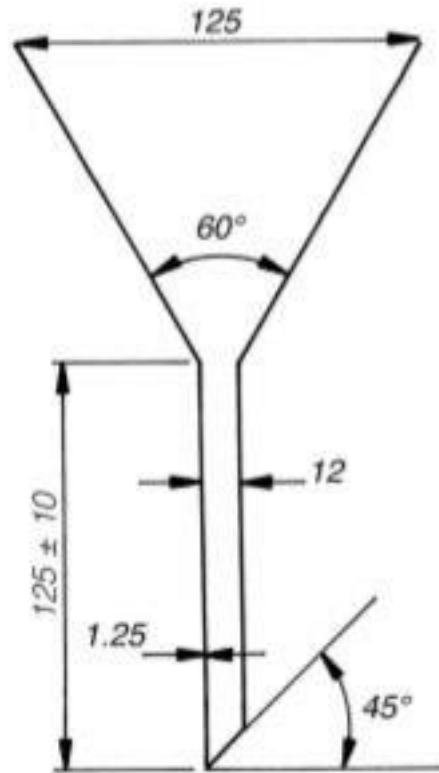


Figure 2 : Dispositif utilisé pour l'évaluation de la fluidité des poudres à travers un orifice [6]

➤ La compressibilité

La « compressibilité » d'une poudre peut être définie comme la capacité de réduction de volume sous pression et la compatibilité comme la capacité du matériau en poudre à être comprimé en un comprimé d'une résistance à la traction spécifiée (déformation plastique). Elle peut être utilisée pour prédire les propriétés d'écoulement des solides en se basant sur la mesure de la densité[10].

Selon la Ph. Eur 2.9.34 : indice de compressibilité :

Les interactions entre les particules influencent fortement le comportement d'une poudre, notamment son aptitude au foisonnement et à l'écoulement. Pour quantifier ces interactions, on compare la masse volumique avant et après tassement.

$$\text{Indice de compressibilité} = 100 (V_0 - V_f) / V_0$$

$$\text{Indice de Hausner} = V_0 / V_f$$

V_0 volume apparent avant tassement

V_f volume final après tassement

Tableau II échelle de fluidité[6]

Indice de compressibilité	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1-1.11
11-15	Bonne	1.12-1.18
16-20	Assez bonne	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Médiocre	1.35-1.45
32-37	Très médiocre	1.46-1.59
Plus de 38	Extrêmement médiocre	Plus de 1.6

➤ La comprimabilité

La comprimabilité, définie globalement comme l'aptitude d'un matériau à s'écouler dans les matrices, à se densifier sous la contrainte et à acquérir de la cohésion, est très souvent, faute de méthode prévisionnelle, évaluée a posteriori par l'exploitation des comprimés réalisés sur une machine à comprimer alternative, par l'uniformité de masse, l'exploitation des courbes résistance = f(pression) ou celles des données extenso-métriques. Elle peut utilement être caractérisée par l'exploitation des différentes énergies issues des cycles de compression et de rupture. L'utilisation d'une machine de traction/compression permet l'application de la méthode très tôt dans les premières phases d'un développement sur de faibles quantités de produit (environ 10 g) et quelles que soient les performances en compression. Le rendement total RT (%) quantifie l'aptitude du matériau à convertir l'énergie fournie pour la compression en cohésion[1].

2.1.3 Etude de stabilité

Importance des études de stabilité[11] :

- L'instabilité du produit du médicament actif peut conduire à une sous-médication en raison de la diminution de la concentration du médicament dans la forme posologique.
- Lors de la décomposition du médicament actif, des produits toxiques peuvent se former
- L'instabilité peut être due à un changement d'apparence physique, bien que les principes de la cinétique soient utilisés pour prédire la stabilité du médicament, il existe une différence entre la cinétique et l'étude de stabilité.
- Protéger la réputation du fabricant en garantissant que le produit conservera son aptitude à l'emploi en ce qui concerne tous les attributs fonctionnellement pertinents aussi longtemps qu'il sera sur le marché.

Type de stabilité de la substance médicamenteuse [11]:

- Stabilité physique : Les propriétés physiques d'origine, notamment l'apparence, l'appétence, l'uniformité, la dissolution et la suspension sont conservées. La stabilité physique affecte l'uniformité et la vitesse de libération du médicament, elle est donc importante du point de vue de la sécurité et de l'efficacité.
- Stabilité chimique : Chaque ingrédient actif conserve son intégrité chimique et sa puissance étiquetée dans les limites spécifiées. La stabilité chimique du médicament est d'une grande importance car il devient moins efficace lorsqu'il subit une dégradation. La décomposition du médicament peut également donner lieu à des sous-produits toxiques nocifs pour le patient.
- Stabilité microbiologique : La stérilité ou la résistance à la croissance microbienne est conservée conformément aux exigences spécifiées. Les agents antimicrobiens conservent leur efficacité dans les limites spécifiées. L'instabilité microbiologique d'un médicament stérile peut être dangereuse.
- Stabilité thérapeutique : L'effet thérapeutique reste inchangé.
- Stabilité toxicologique : Aucune augmentation significative de la toxicité ne se produit.

Les études de stabilité sont réalisées selon la conférence internationale d'harmonisation (ICH) (international conference harmonisation)

2.1.3.1 ICH Q1

Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteuses

2.1.3.1.1 Substance médicamenteuse [12]

Un test de stress permet d'identifier les produits de dégradation probables, mais uniquement ceux formés dans des conditions de stockage accélérées et à long terme. Il établit la voie de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule. Il valide le pouvoir indicateur de la procédure analytique, qui dépend de la substance médicamenteuse et du type de médicament, et est réalisée sur un lot unique.

Il doit inclure l'effet de :

- a) La température, par exemple 50 °C, 60 °C, 70 °C, etc.
- b) L'humidité, par exemple 75 % ou plus
- c) L'oxydation
- d) L'hydrolyse sur une large plage de pH
- e) La photostabilité, telle que décrite dans la norme ICH Q1B

2.1.3.1.2 Essais de stabilité du médicament [12]

La conception des études de stabilité formelles du médicament doit être basée sur la connaissance du comportement et des propriétés des substances actives, issues d'études de stabilité. La conception des études de stabilité doit être basée sur :

- a) la connaissance et les propriétés de la substance médicamenteuse ;
- b) l'expérience acquise lors d'études de formulation clinique.

2.1.3.2 ICH Q3

Tests de stabilité pour les nouvelles formes posologiques :

Une nouvelle forme galénique est définie comme un médicament d'un type différent, mais contenant la même substance active que le médicament existant approuvé par l'autorité réglementaire compétente.

Ces types de produits pharmaceutiques incluent des produits ayant des voies d'administration différentes (par exemple, de la voie orale à la voie parentérale), de nouvelles

fonctionnalités/systèmes d'administration spécifiques (par exemple, du comprimé à libération immédiate au comprimé à libération modifiée) et différentes formes galéniques ayant la même voie d'administration (par exemple, de la gélule au comprimé, de la solution à la suspension)[13].

Paramètres de test de stabilité pour le comprimé : Aspect, Couleur, odeur, dosage, désintégration/dissolution, humidité et tests de friabilité ou de dureté [12].

2.2 La phase de formulation

2.2.1 Définition

« Elle permet de fixer la composition qualitative et quantitative, ainsi que de définir le mode de fabrication et de choisir le conditionnement [8]»

2.2.2 Le rôle de la formulation[8]

La formulation permet de choisir la molécule active :

- La plus active thérapeutiquement.
- La moins toxique possible.
- La plus stable dans le temps.

2.2.3 Les étapes de la formulation

2.2.3.1 Choix de l'excipient

Un excipient pharmaceutique est défini comme toute substance autre que la substance active, ajoutée intentionnellement à une formulation médicamenteuse. Il s'agit de tous les composants qui ne possèdent pas d'activité thérapeutique[9].

Pour les comprimés : diluant, liant, délitant, lubrifiant, adjuvants divers[7].

- Diluant : Il agit comme un matériau de remplissage pour obtenir une taille convenable du comprimé.
- Liant : Ils sont utilisés à l'état sec ou en solution ou pseudosolution aqueuse ou alcoolique. Il agit en reliant les substances médicamenteuses entre elles.

- **Délitant** : Leur rôle est de favoriser la désintégration rapide du comprimé, permettant ainsi la libération et la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ces excipients peuvent être de deux types :

Des substances ayant une solubilité différente de celle du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble, et inversement),

Ou des agents capables de gonfler au contact de l'eau.

Ils facilitent la pénétration de l'eau dans le comprimé, provoquant ainsi la séparation des particules (ou grains).

Pour une efficacité optimale, ils sont généralement incorporés à sec à la granulation juste avant la compression, à une concentration comprise entre 2 % et 5 %.

- **Lubrifiant** : ils ont des propriétés différentes à savoir :

Les lubrifiants jouent un rôle essentiel dans le processus de fabrication des comprimés, offrant de multiples propriétés qui facilitent la production et améliorent la qualité du produit final.

Ces matériaux présentent les propriétés clés suivantes :

Amélioration du glissement et de l'écoulement : Les lubrifiants augmentent la fluidité des granulés ou de la poudre, assurant un remplissage uniforme de la cavité de la presse. Cela contribue à l'uniformité du poids et de la composition du comprimé final.

Propriétés antiadhésives : Ces matériaux réduisent l'adhérence des granulés aux surfaces et aux orifices de la matrice pendant le pressage, assurant une éjection en douceur des comprimés et prévenant leur endommagement.

Propriétés antifricition : Les lubrifiants contribuent à réduire la friction entre les particules elles-mêmes, ainsi qu'entre elles et les surfaces de la presse. Cela améliore la transmission de la force de compression à travers la poudre ou les granulés, garantissant ainsi la dureté du comprimé produit efficacement.

Outre ces fonctions, les lubrifiants confèrent aux comprimés un aspect brillant et sans poussière.

En règle générale, les lubrifiants sont ajoutés au mélange de poudre ou de granulés immédiatement avant le processus de compression (en particulier dans la méthode de compression directe), en petites quantités allant de 0,5 % à 2 % de la masse totale de poudre.

- **Adjuvants divers** : les mouillants, les substances tampons, les colorants, aromatisants, les absorbants et les adsorbants peuvent être ajoutés.

Les conditions pour l'utilisation des excipients[9] :

- Aucun effet nocif ou toxicologique.
- Les excipients utilisés dans la formulation doivent présenter une bonne stabilité physique et chimique, sans incompatibilité avec le principe actif ou les autres excipients, et être exempts de toute impureté pouvant altérer la qualité du produit fini.
- Ne doit pas influencer les résultats de la validation de la qualité et des tests analytiques.
- Satisfaction des questions réglementaires et des directives dans tous les pays où le produit doit être commercialisé.
- Aucune instabilité avec les matériaux d'emballage primaire.
- Facilité d'accès, de distribution et coût économique.
- Satisfaction des questions environnementales.
- Être physiologiquement inerte.
- Être physiquement et chimiquement compatible avec la substance active et les autres excipients de la formulation.
- Aucune charge microbiologique inacceptable.

Les excipients les plus utilisés dans la fabrication des comprimés sont comme suit [14]:

▪ Amidon : Diluant, liant.

L'amidon se présente sous la forme d'une poudre blanche à blanc cassé, sans odeur et sans goût.

▪ Talc : Agent antiagglomérant ; agent glissant, lubrifiant pour comprimés et gélules.

Le talc est une poudre cristalline très fine, blanche à blanc grisâtre, inodore. Elle adhère facilement à la peau et est douce au toucher et exempte de grains.

▪ Stéarate de magnésium : lubrifiant pour les comprimés. Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de gélules et de comprimés à des concentrations comprises entre 0,25 % et 5,0 %.

Le stéarate de magnésium est une poudre très fine, blanche et claire, précipitée ou broyée, impalpable, de faible densité apparente, ayant une légère odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse au toucher et adhère facilement à la peau.

▪ Carboxyméthylcellulose de sodium : Agent d'enrobage ; agent stabilisant ; agent de suspension ; désintégrant de comprimés et de capsules ; liant de comprimés ; agent absorbant l'eau.

La carboxyméthylcellulose sodique se présente sous la forme d'une poudre granuleuse blanche à presque blanche, inodore et sans goût. Elle est hygroscopique après séchage.

- Cellulose, microcristalline : Adsorbant ; diluant pour comprimés et gélules ; désintégrant de comprimés.
- Polyéthylène glycol : lubrifiant pour comprimés et capsules.
- Lactose anhydre : Excipient pour comprimés directement compressibles ; diluant pour comprimés et gélules ; agent de remplissage pour comprimés et gélules.

2.2.3.2 Choix du procédé de fabrication

Les procédés de fabrication des comprimés pharmaceutiques se répartissent principalement en trois procédés : compression directe, granulation humide et granulation sèche. La sélection du procédé le plus approprié est dictée par les caractéristiques physico-chimiques des ingrédients (excipients, principe actif). Une étude préformulation rigoureuse est nécessaire pour évaluer la compatibilité des composants et assurer la stabilité à long terme du produit fini[15].

2.3.2.3 Le conditionnement

Selon les définitions du dictionnaire, le conditionnement désigne généralement le processus de présentation des produits destinés à la vente.

Cependant, dans le secteur pharmaceutique, le rôle du conditionnement va bien au-delà de la simple présentation et de l'identification du produit. Il est principalement conçu pour protéger le médicament, un produit hautement sensible et spécifique qui nécessite des soins particuliers.[1]

Les rôles de conditionnement[7] :

- Rôle de protection : Le conditionnement doit garantir l'intégrité, la stabilité et l'efficacité du médicament jusqu'à son utilisation finale,
- Facilité d'utilisation : Le conditionnement doit être conçu de manière à faciliter l'utilisation du médicament par l'utilisateur. À ce titre, il doit comporter une étiquette claire mentionnant des informations essentielles telles que le mode d'emploi, les précautions d'usage, ainsi que le numéro de lot de fabrication.

Critères de qualité des matériaux et articles de conditionnement [8]:

- Imperméabilité aux agents extérieurs (lumière, oxygène, humidité atmosphérique) : susceptibles de provoquer une altération des matières qu'ils sont appelés à protéger de l'action de ces agents.
- Démunis de toute capacité d'absorption : vis-à-vis du médicament, afin d'éviter toute modification quantitative trop accusée des formes pharmaceutiques.
- La capacité des matériaux à céder : aux formes pharmaceutiques qu'ils sont destinés à protéger, certains de leurs constituants capables d'entraîner soit des modifications d'aspect ou d'activité, soit encore d'y provoquer l'apparition d'une certaine toxicité, doit être la plus faible possible (innocuité).
- L'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels qu'ils doivent subir en vue d'en confectionner des objets de conditionnement (moulage à chaud, thermosoudage, ...) doit être suffisamment prononcée.
- Le prix de revient doit être relativement bas

Types du conditionnement [1]:

- Le conditionnement primaire : est l'élément en contact direct avec la forme pharmaceutique. Il assure essentiellement un rôle de protection du médicament depuis sa dernière étape de fabrication, il peut également en faciliter son utilisation.
- Le conditionnement secondaire : le conditionnement secondaire n'est pas en contact avec la forme pharmaceutique. Il renferme la notice et peut contenir des accessoires tels que cuillère en matière plastique ou pipette graduée par exemple, il est constitué le plus souvent d'une boîte cartonnée. Il permet de communiquer la marque et comporte un étiquetage lisible indiquant notamment les mentions légales telles que forme galénique, dosage, volume ou nombre d'unités de prise [1].

L'un des critères de choix du conditionnement primaire est la nature du produit de santé qui sera au contact du conditionnement primaire (liquide, solide ou pâteux), et ce en termes de compatibilité contenant/contenu et de stabilité du produit fini[1].

2.3 Optimisation de la formulation

Formuler un médicament consiste à associer un ou plusieurs principes actifs à des excipients, en vue d'obtenir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie. Si le principe actif constitue l'élément essentiel, les excipients jouent un rôle fondamental : ils permettent non seulement la mise en forme du produit, mais aussi l'amélioration de certaines

propriétés comme la solubilité, l'absorption muqueuse, la stabilité, le goût ou encore la libération prolongée du principe actif.

L'optimisation de la formulation repose sur une compréhension fine des interactions physico-chimiques entre les composants. Elle tient compte de l'ensemble du cycle de vie du médicament, de sa fabrication à son stockage, en passant par son administration. Toute variation dans la composition ou la concentration des constituants peut impacter les caractéristiques du produit (stabilité, efficacité, sécurité), rendant l'optimisation indispensable pour garantir un médicament de qualité, efficace et bien toléré[1].

3 Le comprimé

3.1 Définition

Selon la pharmacopée « Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active » [6]

3.2 Les avantages et les inconvénients

Les avantages [7] :

- L'utilisation simple.
- Le volume réduit du comprimé et la solidité qui assurent les manipulations de conditionnement et de transport.
- Le dosage par unité de prise est précis.
- La conservation est facile.
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles.
- Fabrication à grande échelle d'où prix raisonnable.
- La possibilité de masquer le goût désagréable.

Les inconvénients [7] :

- Le En tant que forme galénique concentrée, le comprimé peut être agressif pour la muqueuse digestive si sa désintégration n'est pas suffisamment rapide après ingestion.
- Les substances liquides ou fortement hygroscopiques, à moins d'être présentes en très faible quantité, sont généralement inadaptées à la compression sous forme de comprimés.

3.3 Différents types de comprimé

On distingue plusieurs catégories de comprimés :

Selon la Ph. Eur dixième édition :

- Comprimé non enrobé « Le comprimé non enrobé est une forme pharmaceutique solide obtenue par compression, soit en une seule couche (monocouche), soit en plusieurs couches (multicouche) issues de compressions successives de mélanges différents. Contrairement au comprimé enrobé, l'excipient utilisé ici ne vise pas à modifier la libération du principe actif dans les liquides digestifs. À l'examen de la surface de rupture à la loupe, ce comprimé présente soit une texture uniforme pour le monocouche, soit une structure stratifiée pour le multicouche, sans trace d'enrobage[6] »
- Comprimés enrobés : « Un comprimé enrobé est une forme pharmaceutique enrobée d'une ou plusieurs couches de divers matériaux. Ces matériaux comprennent généralement divers types de matériaux, tels que des résines (naturelles ou synthétiques), de la gélatine, des gommes, des charges insolubles, des sucres, des plastifiants, des cires, des polyols, des colorants approuvés et parfois des arômes, voire des principes actifs supplémentaires.[6]. »
- Comprimés gastro-résistants : « Les comprimés gastro-résistants sont des formes posologiques pharmaceutiques à libération modifiée conçues pour contourner l'environnement acide de l'estomac sans s'y dissoudre, assurant ainsi la libération de l'ingrédient actif dans l'environnement alcalin de l'intestin. [6]. »
- Comprimés à libération modifiée : « Les comprimés à libération modifiée sont des formes posologiques solides, enrobées ou non, fabriquées à l'aide d'excipients spécifiques ou de techniques de fabrication spéciales, ou d'une combinaison des deux, pour contrôler les propriétés de libération de l'ingrédient actif, que ce soit en termes de vitesse, de localisation ou de moment dans le tractus gastro-intestinal. [6]. »

- Comprimés effervescents : Les comprimés effervescents sont une forme galénique non enrobée qui réagit rapidement au contact de l'eau, libérant du dioxyde de carbone. Ces comprimés sont conçus pour se dissoudre ou se disperser complètement dans l'eau avant administration, facilitant ainsi l'absorption et offrant une solution pratique aux patients ayant des difficultés à avaler des comprimés solides.[6]. »
- Comprimés solubles : « Les comprimés solubles sont des formes galéniques solides, enrobées ou non, spécialement préparées pour se dissoudre complètement dans l'eau avant utilisation. Le liquide obtenu n'est généralement pas parfaitement limpide en raison de la présence d'additifs qui lui confèrent un aspect légèrement brillant. [6].»
- Comprimés dispersibles : « Les comprimés dispersibles sont des formes galéniques solides, non enrobées ou pelliculées, conçues pour se désintégrer rapidement après ajout à l'eau. Cette désintégration produit une dispersion uniforme, facile à prendre par voie orale. [6] »
- Comprimés orodispersibles : « Les comprimés orodispersibles sont des préparations pharmaceutiques non enrobées qui sont placées directement dans la bouche et se désintègrent rapidement en fines particules, ce qui permet de les avaler facilement sans avoir besoin d'eau. »
- Comprimés à croquer : « Les comprimés à croquer sont destinés à être mâchés avant d'être avalés [6] »
- Lyophilisats oraux : « Les lyophilisateurs oraux sont des formes galéniques solides à dose unique obtenues par séchage d'une formulation liquide ou semi-solide. Ces préparations se dissolvent rapidement dans la bouche, libérant le médicament dans la salive, puis avalées. Elles peuvent également être pré-dissoutes dans l'eau avant administration orale, si nécessaire. [6]»

3.4 Fabrication

3.4.1 Mélange des poudres

Le mélange représente une étape essentielle dans la fabrication des formes pharmaceutiques, car il intervient à toutes les phases de production. Il vise à obtenir une répartition aussi uniforme que possible des différents composants, qu'ils soient solides, pâteux, liquides ou gazeux. L'objectif est d'obtenir une préparation homogène, où chaque portion, prélevée de manière aléatoire, présente une composition identique à celle de l'ensemble du lot. Afin d'éviter toute

ambiguïté terminologique, certains préfèrent désigner cette opération sous le terme de « mélangeage[7].

Le mélange des poudres est constitué par le principe actif, diluant, liant, délitant, et des adjuvants divers.

On peut utiliser le mortier ou des boîtes fermées qui opèrent par retournement pour les petits volumes, et pour les grands volumes. on se sert de deux types d'appareils :Tambours mélangeurs et Mélangeurs malaxeurs[8].

3.4.2 Granulation

La granulation peut être définie comme un processus d'agglomération qui convertit des particules fines ou grossières en agglomérats plus gros, physiquement plus solides, présentant de bonnes propriétés d'écoulement, de meilleures caractéristiques de compression et une meilleure uniformité[16].

La granulation est le processus par lequel des particules de poudre primaires sont amenées à adhérer pour former des entités multi-particulaires plus grandes appelées granulés. Les granulés pharmaceutiques ont généralement une taille comprise entre 0,2 et 4,0 mm, selon l'utilisation ultérieure des granulés. Bien que les granulés utilisés dans l'industrie pharmaceutique aient une taille de particules comprise entre 0,2 et 4,0 mm, ils sont principalement produits comme intermédiaire avec une taille comprise entre 0,2 et 0,5 mm pour être soit conditionnés sous forme de dosage, soit mélangés avec d'autres excipients avant le compactage de comprimés ou le remplissage de capsules[17].

Le rôle de la granulation[16] :

- Amélioration des propriétés d'écoulement du mélange et donc de l'uniformité de la dose.
- Amélioration des propriétés de compression de mélange.
- Augmentation de la densité apparente d'un produit.
- Facilitation du dosage ou du dosage volumétrique.
- Contrôle de la vitesse de libération du médicament.
- Réduction de la génération de poussière et diminution de l'exposition des employés au produit médicamenteux.
- Amélioration de l'apparence du produit.

La technologie de granulation peut être classée en deux grandes catégories en fonction du type de traitement concerné[16] : la granulation par voie humide et par voie sèche.

- La granulation par voie humide : Le procédé de granulation humide consiste à mélanger par voie humide le mélange de poudre avec un liquide de granulation, à le calibrer par voie humide et à le sécher. Le fluide contient un solvant qui doit être volatil pour pouvoir être éliminé par séchage et être non toxique. Les liquides typiques comprennent l'eau, l'éthanol et l'isopropanol, seuls ou en combinaison[18].
- La granulation par voie sèche : La granulation sèche consiste en l'agglomération de particules de poudre sèches sans l'ajout d'un liquide liant. Cette méthode est particulièrement adaptée aux produits sensibles à l'humidité ou à la chaleur. Les granulés sont formés par compression mécanique[16].

Tableau III : les avantages et les inconvénients de la granulation humide et sèche [16-18]

Type de la granulation	Avantages	Inconvénients
Humide	• Il améliore les propriétés d'écoulement et les caractéristiques de compression et augmente la densité des granulés. • Meilleure répartition de la couleur et des médicaments solubles s'ils sont ajoutés à la solution de liaison. • Il réduit les risques de poussière. • Empêche la ségrégation des poudres. • Rend les surfaces hydrophobes plus hydrophile.	• Le procédé est coûteux en raison de la main-d'œuvre, de l'espace, du temps, des équipements spéciaux et des besoins énergétiques. • Les multiples étapes de traitement impliquées dans le procédé ajoutent à la complexité. • Perte de matière au cours des différentes étapes du traitement. • Les médicaments sensibles à l'humidité et thermolabiles sont de mauvais candidats. • Toute incompatibilité entre les composants de la formulation est aggravée pendant le traitement.

		• Il existe un risque de pertes de matière au cours du traitement, notamment lors des transferts entre les différentes unités, ainsi qu'un risque de contamination croisée.
Sèche	• Élimine l'exposition à l'humidité et au séchage. • Il utilise moins d'équipements et d'espace. • Il élimine le besoin de solution liante, d'équipement de mélange lourd et de l'étape de séchage coûteuse et longue requise pour la granulation humide.	• Il faut une presse à comprimés spécialisée et robuste pour former les comprimés. • Il ne permet pas une distribution uniforme des couleurs comme ce qui peut être obtenu avec la granulation humide où le colorant peut être incorporé dans le liquide liant. • Le processus a tendance à créer plus de poussière que la granulation humide.

Bien que ces méthodes soient courantes, il existe une multitude d'autres techniques :

- Granulation par frittage : méthode assez particulière utilise l'eau de cristallisation de certains cristaux pour réaliser l'agglomération. L'acide citrique, par exemple, contient une molécule d'eau de cristallisation. Si un mélange de poudres à granuler contient de l'acide citrique, il suffit de le porter à une température de 90–105 °C. La molécule d'eau est alors libérée et joue à la surface des particules le rôle d'un solvant qui assure leur agglomération[7].
- Granulation par nébulisation. La poudre à granuler est mise en suspension et traitée ensuite dans un séchoir par dispersion[7].
- Granulation par extrusion. Le principe est celui d'une presse à filer. Le fil obtenu à partir d'une poudre humide est fractionné et les fragments obtenus, arrondis par sphéronisation en sphères et séchés[7].
- Granulation thermoplastique. Elle consiste à utiliser comme liants des excipients généralement solides caractérisés par un point de fusion bas (40 °C-70 °C) tels que macrogols (polyoxyéthylèneglycols ou PEG), acides gras, glycérides, alcools gras, mélanges de glycérides et d'esters gras de PEG, huiles végétales hydrogénées.

L'agglomération intervient par chauffage et refroidissement sous agitation ou par pulvérisation à l'aide d'une buse, d'un liant préalablement fondu [1].

3.4.3 Compression

3.4.3.1 Compression direct

Pas de phase de la granulation.

Cette méthode est employée lorsque les ingrédients peuvent être directement mélangés et comprimés en comprimés, sans nécessiter de transformation préalable. Cependant, la compression directe n'est pas une méthode universelle, car de nombreux principes actifs pharmaceutiques ou excipients ne permettent pas d'obtenir des comprimés de qualité satisfaisante par cette voie. En effet, certains principes actifs peuvent être sensibles à la pression et se dégrader lors de la compression, tandis que d'autres peuvent avoir des propriétés physico-chimiques incompatibles avec une compression directe. De plus, la nature des excipients utilisés peut influencer considérablement la compactibilité du mélange et la qualité des comprimés obtenus[18].

Avantages de la compression directe[19] :

- Il nécessite moins d'opérations unitaires de production, ce qui signifie moins d'équipement et d'espace, des coûts de main-d'œuvre réduits, moins de temps de traitement et une consommation d'énergie moindre.
- L'élimination de l'étape de granulation humide augmente la stabilité des médicaments qui peuvent se dégrader par l'humidité et/ou la chaleur.
- Un autre avantage du compactage direct est que les comprimés se désintègrent généralement en particules primaires, plutôt qu'en granules. L'augmentation de la surface de dissolution peut entraîner une libération rapide du médicament pour certains médicaments et certains produits pharmaceutiques.

Le procédé de compactage direct présente également un certain nombre de limitations. Les comprimés contenant une dose élevée d'un principe actif présentant une faible compactibilité, de mauvaises propriétés d'écoulement et/ou une faible densité apparente ne peuvent pas être préparés par compactage direct, car les excipients ont un potentiel de dilution limité (capacité d'absorption), et la taille et le poids des comprimés sont limités. Cependant, si un principe actif

est plus compressible et plus fluide, une proportion plus importante peut être transportée avec succès par un excipient[19].

3.4.3.2 Compression indirect : après la granulation

Les principes actifs qui ont de mauvaises propriétés d'écoulement et/ou une faible densité apparente sont difficiles à traiter par compression directe[20].

La plupart des poudres ne peuvent pas être directement comprimées car elles manquent soit des propriétés d'adhésion nécessaires pour former un ensemble compact, soit des propriétés auxiliaires comme la lubrification et la désintégration requises pour la fabrication de comprimés. C'est pourquoi les médicaments doivent subir un prétraitement, appelé granulation, qui consiste à agglomérer les petites particules en grains plus gros[21].

3.4.4 L'enrobage

Le comprimé obtenu est ce que l'on appelle « comprimé nu » ou « noyau ». Dans certains cas, il est entouré d'une « couverture » appelée enrobage[8].

3.4.4.1 Intérêt

- La saveur désagréable peut être masquée par le film du pelliculage,
- Amélioration de l'aspect,
- Faciliter protection contre les agents externes de dénaturation : eau, air, microorganismes,
- Protéger le principe actif de la dégradation par le suc gastrique.,
- Prémunir la muqueuse contre un principe actif irritant,
- Permettre l'administration de deux principes actifs incompatibles qui se trouvent ainsi isolés dans le même comprimé[8].
- Prévenir certaines incompatibilités [7].
- Modification des profils de libération des PA à partir de leurs supports [1].

3.4.4.2 Types

- Dragéification : La dragéification consiste à enrober un noyau avec un sirop de sucre[22]. La dragéification a été le mode d'enrobage le plus classique et le plus ancien. Il est maintenant remplacé par le pelliculage (enrobage par film)

- Le pelliculage : Le pelliculage : Enrobage par film, procédé le plus utilisé [8]. L'épaisseur est comprise entre 20 et 100 μm . Les principaux avantages du pelliculage par rapport à la dragéification sont d'une part la simplification du procédé qui s'effectue en une seule étape, d'autre part la multitude de fonctionnalités qu'offrent les films déposés sur les supports en termes de modification des profils de mise à disposition des substances actives
Cette méthode est plus rapide, plus économique, l'enrobage représente à 3 à 5% du poids du noyau ce qui permet de réaliser le lot avec une seule turbine[22].

3.4.4.3 Le pelliculage

3.4.4.1.1 Formulation

Le pelliculage s'effectuant généralement en une seule étape, la formule qualitative du liquide d'enrobage intègre d'emblée tous les ingrédients nécessaires à l'édification du film.

Les agents filmogènes sont des polymères constitués d'unités répétitives, encore appelées motifs récurrents ou monomères.

Les solvants constituent le véhicule du polymère et permettent sa répartition sur le support. Les deux grands groupes de solvants sont d'une part l'eau purifiée et d'autre part les solvants organiques dont les produits autorisés sont de plus en plus restreints. L'éthanol, Tisopropanol, l'acetone et l'acétate d'éthyl sont encore acceptés comme solvants.

3.4.4.1.2 Classification des polymères filmogènes

Selon le devenir in vivo : gastro-solubles, gastro-résistants, insoluble aux PH acides et alcalins.

Classification chimique : polymères cellulosiques, acryliques et vinyliques.

3.4.4.1.3 Paramètres opératoires du procédé de pelliculage [1]

➤ Les paramètres de mouvement :

Dans les systèmes à turbine ou à lit fluidisé, il est essentiel d'ajuster la vitesse de rotation ou la hauteur de fluidisation en fonction du volume traité. Ceci permet d'assurer un déplacement fluide et non agressif du produit, tout en garantissant une exposition uniforme aux buses de pulvérisation

➤ Les paramètres de pulvérisations :

Les paramètres essentiels du procédé de pelliculage incluent le débit de pulvérisation, réglé par la vitesse de la pompe péristaltique, la pression de pulvérisation, ajustée via un manomètre situé

entre la source d'air comprimé et le pistolet, ainsi que le positionnement des buses de pulvérisation.

➤ Les paramètres de séchage :

Le séchage lors du pelliculage dépend de trois caractéristiques principales de l'air admis dans la cuve : le débit, la température et l'hygrométrie. Ces paramètres doivent être définis et surveillés en continu pour garantir un séchage efficace. La température de séchage est fixée en fonction du solvant à éliminer, mais aussi parfois en lien avec la température de transition vitreuse du polymère utilisé.

3.5 Essai

3.5.1 Sur les grains avant la compression

- Le dosage du principe actif sur une prise d'essai pour l'uniformité de la teneur [7].
- L'humidité résiduelle (4 à 5 %).
En cas de l'humidité est trop faible, cela pose le problème du clivage.
En cas de l'humidité est trop élevée, cela pose le problème du collage.
- Contrôle de la fluidité du grain : très important pour le remplissage de la chambre de la compression [7].

3.5.2 Sur le comprimé terminé

3.5.2.1 Uniformité des préparations unidoses

Pour garantir l'uniformité des unités posologiques, chaque unité d'un lot doit contenir une quantité de substance active très proche de celle indiquée sur l'étiquette. Une unité posologique est une forme galénique qui contient une dose unique ou une partie de dose de cette substance active.

Le terme "uniformité de l'unité posologique" fait référence à la cohérence de la quantité de substance active d'une unité à l'autre. Par conséquent, les exigences de cette section s'appliquent à toutes les substances actives présentes dans des unités posologiques, qu'elles en contiennent une ou plusieurs, sauf si la Pharmacopée indique le contraire.

Il existe deux méthodes pour prouver cette uniformité : l'uniformité de la teneur et la variation de masse.

3.5.2.2 Uniformité de masse

Selon la Ph. Eur 2.9.5 : Vingt unités sont pesées individuellement ou, dans le cas de préparations unidoses conditionnées dans des récipients séparés, le contenu de 20 unités choisis au hasard est pesé et la masse moyenne est calculée. La masse de deux unités au maximum peut s'écarter de la moyenne d'un pourcentage supérieur à celui indiqué dans le tableau, à condition que l'écart pour chaque unité ne dépasse pas le double de ce pourcentage[6].

Tableau IV Critères de tolérance pour l'uniformité de masse des comprimés selon la Pharmacopée Européenne.[6]

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10 %
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7.5 %
	250 mg ou plus	5 %

Selon la pharmacopée : Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40mg, la préparation n'est pas soumise à l'essai d'uniformité de masse, mais à l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses [6].

3.5.2.3 Uniformité de teneur :

Selon la Ph. Eur 2.9.6 :

Dix unités sont analysées aléatoirement.

Chaque unité doit représenter entre 85 % et 115 % de la teneur moyenne.

Si plusieurs unités se situent dans cette plage, ou si une unité dépasse la plage de 75 % à 125 %, la préparation est rejetée.

Si une seule unité se situe dans la première plage (85 % à 115 %), le test est répété sur 20 unités supplémentaires.

La préparation est considérée comme acceptable si 29 des 30 unités se situent dans la plage de 85 % à 115 % et qu'aucune unité ne dépasse la plage de 75 % à 125 %[6].

3.5.2.4 Friabilité

Selon la Ph. Eur 2.9.7 : La friabilité évalue la résistance des comprimés à l'usure, en complément des tests de rupture.

Préparation :

Si le comprimé pèse ≤ 650 mg : prendre des comprimés totalisant environ 6,5 g.

Si > 650 mg : prendre 10 comprimés.

Dépoussiérer soigneusement avant pesée.

Procédure :

Faire tourner les comprimés dans un tambour pendant 100 rotations.

Retirer, dépoussiérer à nouveau, puis ré-peser.

Critères d'acceptation :

Pas de comprimé fissuré, fêlé ou cassé.

Perte de masse $\leq 1,0$ % (d'un essai ou de la moyenne de 3 essais).

En cas de doute ou dépassement, refaire l'essai deux fois et prendre la moyenne des trois[6].

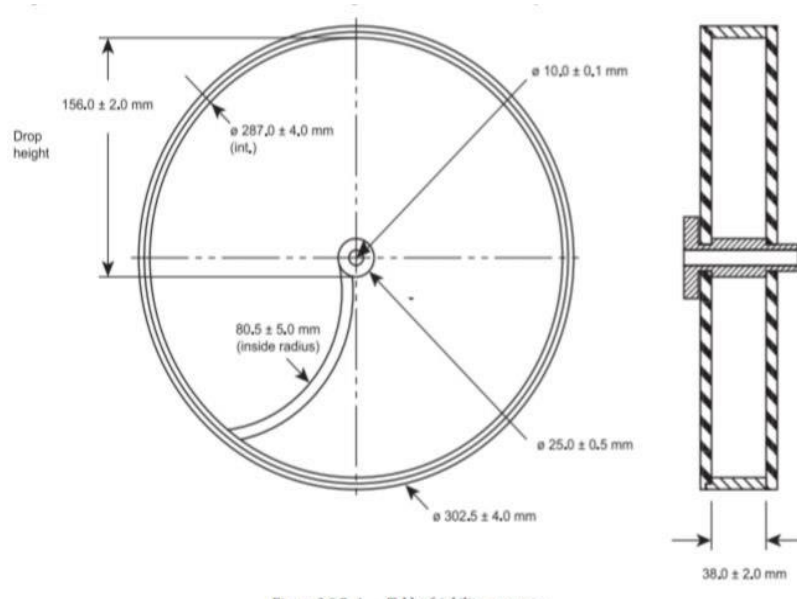


Figure 3: Appareil de détermination de la friabilité des comprimés[6]

3.5.2.5 Résistance à la rupture des comprimés

Selon la Ph. Eur 2.9.8 :

Cet essai permet d'évaluer la force requise pour casser un comprimé par écrasement, selon un protocole standardisé. Le test consiste à placer le comprimé entre deux mâchoires en respectant son orientation, notamment sa forme, ses rainures ou gravures, et à maintenir cette orientation constante pour tous les essais. L'opération est répétée sur 10 comprimés, en veillant à nettoyer les débris entre chaque mesure. Les résultats doivent inclure la force moyenne, la force minimale et la force maximale enregistrées, toutes exprimées en newtons (N).[6].

3.5.2.6 Temps de désagréation [6]

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication[7].

Pour l'appareillage A : les comprimés dont la dimension n'excède pas 18 mm

Mode opératoire. Placer une unité de dosage dans chacun des 6 tubes du panier et, si prescrit, ajouter un disque. Utiliser l'appareil en utilisant le milieu spécifié, maintenu à 37 ± 2 °C, comme liquide d'immersion. À la fin du temps spécifié, retirer le panier du liquide et observer les unités de dosage : toutes les unités de dosage sont complètement désintégrées. Si une ou deux unités de dosage ne se désintègrent pas, répéter l'essai sur 12 unités de dosage supplémentaires. Les

exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités de dosage testées se sont désintégrées.

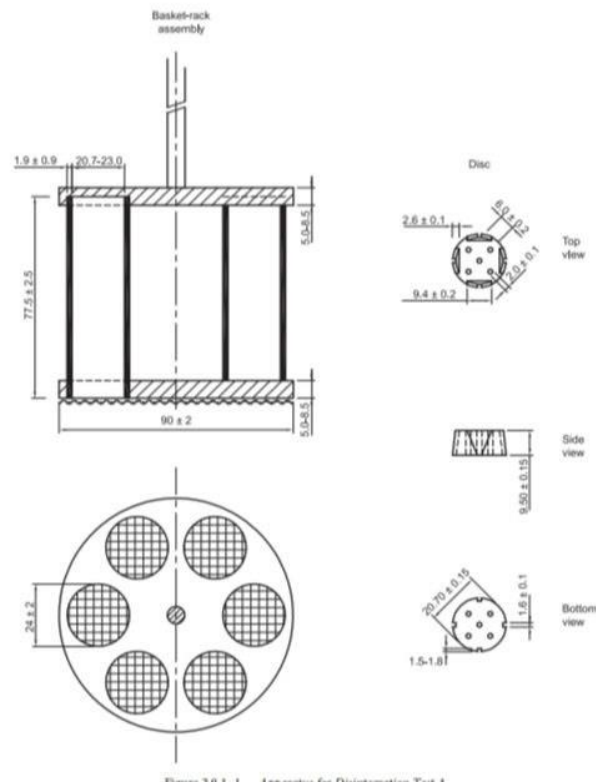


Figure 4 Appareil de désintégration A[6]

Pour l'appareillage B : dans le cas de comprimés plus grands c'est-à-dire plus de 18 mm.

Mode opératoire. Examinez 6 comprimés ou capsules, soit en utilisant 2 appareils en parallèle, soit en répétant l'essai. Dans chacun des 3 tubes, introduisez un comprimé ou une capsule, puis un disque s'il est prescrit, placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué. Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examinez l'état des comprimés ou des capsules. L'essai est satisfaisant si les 6 échantillons sont désagregés [6].

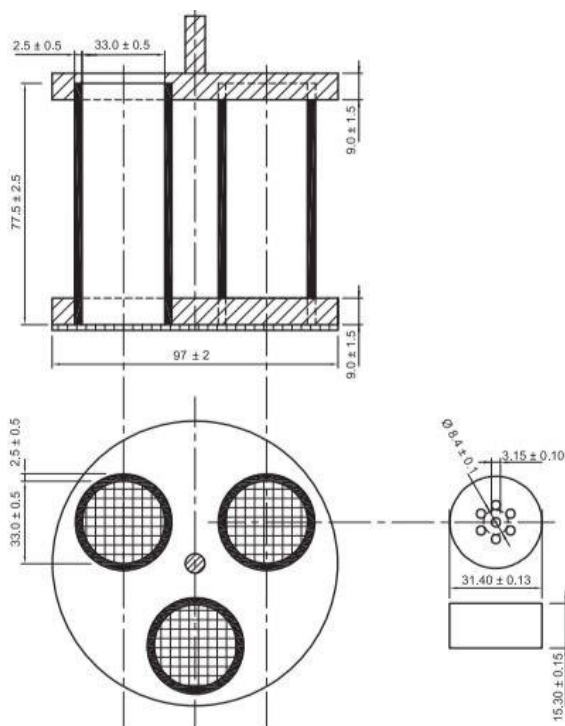


Figure 5 Appareil de désintégration B[6]

3.5.2.7 Vitesse de dissolution

Pour une nouvelle fabrication, un simple essai de délitement ne suffit pas. Il faut aussi déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs[7].

Pour l'essai de vitesse de dissolution des comprimés, la Pharmacopée propose quatre procédés : l'appareil à palette, l'appareil à panier, l'appareil à piston et la cellule à flux continu[7].

La Ph. Eur 2.9.3 décrit la méthode opératoire de l'essai de dissolution pour les appareils à palette et à panier. Le test s'effectue à $37 \pm 0,5$ °C avec un volume précis de milieu de dissolution. Après équilibre thermique, une unité de dosage est placée sans bulles d'air, et l'appareil fonctionne à la vitesse spécifiée. Les échantillons sont prélevés à mi-profondeur du liquide, à distance des parois, aux temps indiqués. Si plusieurs temps sont définis, les volumes prélevés doivent être remplacés ou corrigés. Le récipient est couvert durant le test, la température vérifiée régulièrement, et une méthode d'analyse appropriée est utilisée. Tout équipement automatisé ou modification doit prouver une équivalence des résultats. Le milieu de dissolution (tampon ou autre) doit être ajusté au pH requis, sans gaz dissous pour éviter les bulles. Le test peut être arrêté plus tôt si la quantité dissoute est suffisante, avec une tolérance de prélèvement de ± 2 %.

Interprétation

Sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau 5 (tableau 2.9.3.-1 dans la pharmacopée). Poursuivez l'essai jusqu'à trois niveaux sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux S_1 ou S_2 . La grandeur Q est la quantité spécifiée de substance active passée en solution, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette; les pourcentages (5 %, 15 %, et 25 %) figurant dans le tableau se rapportent également à la teneur indiquée sur l'étiquette, de sorte qu'ils sont exprimés dans les mêmes termes que Q [6].

Tableau V : Critères d'acceptation du test de dissolution selon la Pharmacopée Européenne.[6]

Niveau	Nombre de unités examinées	Critères d'acceptation
S_1	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent
S_2	6	La moyenne des 12 unités ($s_1 + s_2$) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
S_3	12	La moyenne des 24 unités ($s_1 + s_2 + s_3$) est égale ou supérieure à Q , au maximum 2 unités peuvent être inférieure à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

3.5.3 Qualité microbiologique

La contamination microbienne des médicaments non stériles peut nuire à leur efficacité et à la santé du patient. Il est donc essentiel de la maîtriser en appliquant strictement les Bonnes Pratiques de Fabrication à toutes les étapes de production et de distribution.[6].

Tableau VI : Limites microbiologiques selon la Pharmacopée Européenne pour les préparations par voie orale et buccale[6]

La voie	DGAT (UFC par g ou par ml)	DMLT (UFC par g ou par ml)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10^3	10^2	*Absence d'echerichia coli
Voie orale : préparation aqueuses	10^2	10^1	*Absence d'echerichia coli
Voie buccale	10^2	10^1	*Absence de staphylococcus aureus *absence de pseudomonas aeruginosa

DGAT : dénombrements des germes aérobies totaux

DMLT : dénombrements des moisissures/levures totales

10^{-1} UFC : nombre maximale acceptable = 20

10^{-2} UFC : nombre maximale acceptable = 200- 10^3 UFC = nombre maximale acceptable = 2000

PARTIE

PRATIQUE

Type de l'étude

L'étude est de type expérimentale et observationnelle.

Lieu

Le stage a été effectué à la société Sophal sur une période allant de 01 avril 2025 à 31 mai 2025.

Créée en 1994, SOPHAL spa est une entreprise pharmaceutique algérienne située à oran qui se consacre au développement, à la fabrication locale et à la vente de médicaments génériques

Organigramme

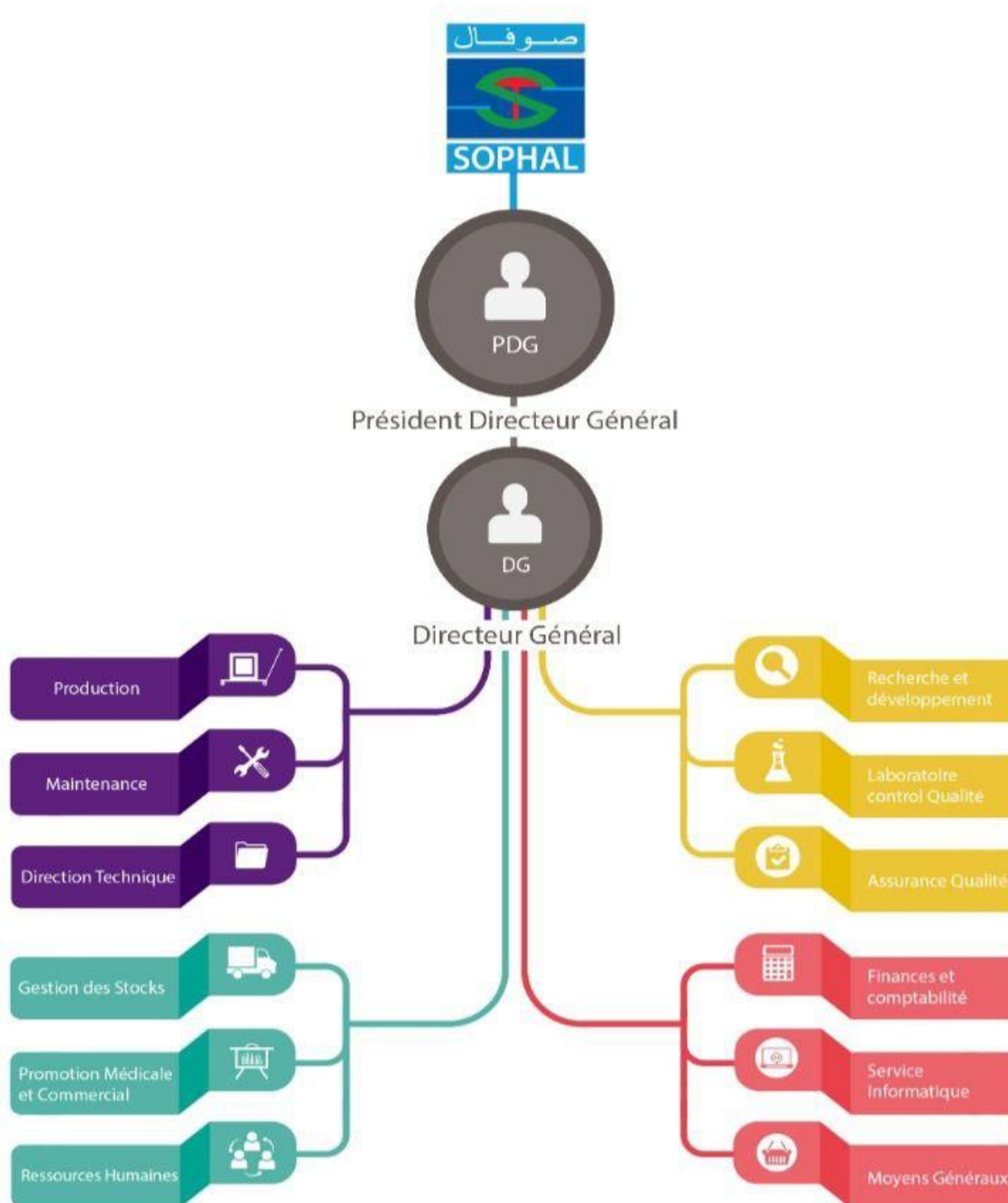


Figure 6 : Organigramme de la société sophal

1 Matériels

1.1 Matériels de fabrication

La production et le conditionnement impliquent l'utilisation de matériels spécifiques à chaque étape. Dans le cas de l'exinal 1 g, les équipements mis en œuvre sont ceux couramment employés pour la fabrication de comprimés par la méthode de compression directe.

- La pesée :
 - La balance industrielle.
 - Flux d'air laminaire.

- Le mélange des poudres :
 - Bin mélangeur.
 - Tamiseur.
- La compression :
 - La comprimeuse.
 - Le détecteur des métaux.
 - La dépoussiéreuse.
- Le pelliculage :
 - L'enrobeuse.
 - Agitateur.
- Le conditionnement :

La blistéreuse.

1.2 Matériels de contrôle

- Balance analytique.
- Friabilimètre.
- Durtémètre.
- Balance industriel.
- HPLC.
- Dissolu-test.
- Spectrophotomètre.
- Etuve.
- Bain marie.
- Hotte à flux laminaire.

1.3 Petits matériels

- Pipette graduées stériles.
- Pipeteur automatique.
- Boîtes de Pétri (90 mm de Ø).
- Flacon avec bouchons stériles.

1.4 Matières premières de fabrication

1.4.1 La substance active

Le céfalexine est un antibiotique antibactérien de la famille des bêtalactamines du groupe des céphalosporines de 1^{ère} génération [23]

Produit semi-synthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

Aspect : poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent[6].

Cette molécule est sensible à la lumière, d'où l'intérêt de la protéger par un pelliculage.

1.4.1.1 Propriétés pharmacocinétiques

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la Céfalexine : [23]

- Absorption : Pour une dose de 1 g, l'absorption est 75 %.
Une légère diminution de l'absorption en cas d'administration concomitante avec un repas.
- Distribution : La concentration plasmatique atteint environ 32 à 40 mg/L après 40 à 60 minutes, avec une liaison aux protéines plasmatiques de 6 à 10 %.
- Métabolisme : pas de métabolisme.
- Élimination : En général, l'élimination est rénale sous forme inchangée, avec une faible élimination biliaire. La demi-vie est de 45 à 70 minutes.

3.5.4 Les excipients

Lexinal 1g, comme tout médicament, ne se compose pas uniquement de son principe actif. Il intègre aussi d'autres composants essentiels aux rôles variés. Le tableau ci-dessous, numéro VII, détaille les matières premières nécessaires à l'obtention des comprimés nus du lexinal.

Tableau VII : les matières premières nécessaires à l'obtention des comprimés nus du lexical.

N°	Composant	Role	Quantité par comprimé
01	Microcristalline cellulose 102	Diluant	QSP 1 cp
02	Amidon de sodium glycolate.	Désintégrant	QSP 1 cp
03	Stearate de magnesium.	Lubrifiant	QSP 1 cp
04	Aerosil	Lubrifiant	QSP 1 cp
05	Cefalexine monohydrate compacté	Principe actif	1.053 g

QSP : Quantité Suffisante Pour

1.4.1.2 Microcristalline cellulose 102

Aspect : poudre blanche ou presque blanche, fine ou granuleuse, légèrement hygroscopique.

insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre, le toluène, les acides dilués et une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/L [24].

1.4.1.3 Le dioxyde de silicium colloïdal

Aspect : Poudre blanche ou presque blanche, inodore, insipide, légère, fine et amorphe, d'une granulométrie d'environ 15 nm.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique. Se dissout dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins[25].

1.4.1.4 Amidon de sodium glycolate

Aspect : Poudre blanche ou presque blanche, inodore, insipide, légère, fine et amorphe, d'une granulométrie d'environ 15 nm.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique. Se dissout dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins[26].

1.4.1.5 Stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium est une poudre très fine, blanc clair, précipitée ou broyée, impalpable, de faible masse volumique apparente, présentant une légère odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse au toucher et adhère facilement à la peau[27].

1.4.1.6 Les noms non propriétaires

La dénomination des excipients selon les pharmacopées est listée dans le tableau suivant :

Tableau VIII : La dénomination des excipients selon les pharmacopées [14]

L'excipient	BP	JP	Ph Eur	USP-NF
Cellulose microcristalline	Microcrystalline Cellulose	Microcrystalline Cellulose	Cellulose, Microcrystalline	Microcrystalline Cellulose
Amidon de sodium glycolate	Sodium Starch Glycolate		Sodium Starch Glycolate	Sodium Starch Glycolate
Le dioxyde de silicium colloïdal	Colloidal Anhydrous Silica	Light Anhydrous Silicic Acid	Silica, Colloidal Anhydrous	Colloidal Silicon Dioxide
Stéarate de magnésium	Magnesium Stearate	Magnesium Stearate	Magnesium Stearate	Magnesium Stearate

1.4.2 La matière de pelliculage

Le pelliculage était la dernière étape de fabrication effectuée au niveau de la salle de pelliculage qui utilisait les matières suivantes :

- Opadry : polymère dérivé cellulosique (coloration blanche).
- Eau purifiée.

1.5 Matériaux de conditionnement

Une fois le processus de fabrication terminé, un processus d'emballage sera réalisé, dans lequel les matériaux utilisés sont présentés dans le tableau numéro IX :

Tableau IX : les matériaux utilisés pour le conditionnement

N°	Matière	Type de conditionnement
----	---------	-------------------------

01	Aluminium	Primaire
02	PVC/PVDC	Primaire
03	ETUI	Secondaire
04	Notice lexical	Secondaire
05	Vignette	Secondaire
06	Carton marron	Secondaire
07	Etiquette carton	Secondaire

2 Méthode

De manière générale, un médicament suit un processus rigoureux de la matière première au produit fini. Ce processus inclut la fabrication, le conditionnement, le contrôle qualité et les études de stabilité.

2.1 La procédure de nettoyage

Avant de lancer toutes les étapes de fabrication, un nettoyage local était nécessaire, qu'il s'agisse de la salle d'opération ou du nettoyage des équipements. Cette tâche était effectuée par un opérateur, avec une vérification simultanée par le chef d'équipe et une validation par Assurance Qualité en Cours de Fabrication (IPQA).

Il existait deux types de nettoyage : partiel et total.

- Le nettoyage partiel était réalisé pour le même médicament, soit pour le même dosage, soit lorsque le dosage du premier lot était inférieur à celui du lot suivant.
- Le nettoyage total, quant à lui, était effectué en cas de changement de médicament ou lorsque, pour le même médicament, le dosage du premier lot était supérieur à celui du deuxième.

2.2 Méthodes de fabrication

Pour le médicament en question, la méthode de fabrication consiste à transformer les matières premières – c'est-à-dire le principe actif (PA) et les excipients – en comprimés pelliculés.

2.2.1 Vérification des paramètres

Pour garantir la qualité du produit fini, une vérification rigoureuse des paramètres est exigée avant le début de chaque étape de fabrication. Il s'agit d'une précaution fondamentale et

obligatoire, car toute déviation des paramètres normaux est susceptible d'affecter le produit fabriqué.

2.2.1.1 Les paramètres environnementaux

Dans l'unité de production, chaque étape de fabrication effectuée dans une salle séparée. Pour commencer chaque étape, le shift leader de fabrication effectuait une vérification des paramètres environnementaux, et l'IPQA vérifiait également.

Cette vérification a été réalisée au niveau des salles suivantes :

La salle de pesée, la salle de mélange, la salle de compression et la salle de pelliculage.

Dans toutes les étapes de fabrication, les mêmes paramètres étaient exigés dans le dossier de lot et étaient mentionnés dans le tableau X suivant :

Tableau X : Les paramètres environnementaux ont été vérifiés

Le paramètre	Selon le DDL
La température	[15-25]C°
L'humidité	≤65°HR
ΔP	≥ 15Pa

2.2.1.2 Paramètres d'équipement

La calibration des équipements est une opération de routine essentielle et obligatoire à chaque étape de fabrication. Néanmoins, pour certains équipements critiques, cette seule calibration ne suffit pas à garantir la conformité et la robustesse du processus. Une vérification approfondie des paramètres spécifiques de ces appareils est également impérative avant le démarrage de la production, assurant ainsi la fiabilité des opérations et la qualité du produit pharmaceutique.

2.2.1.2.1 Paramètres de la comprimeuse :

La régulation de nombreux paramètres est nécessaire, car ils dépendent à la fois du type de médicament produit et des ajustements simultanés requis sur la machine.

Cette régulation devait être vérifiée toutes les heures. Le tableau numéro XI suivant montre les différents paramètres contrôlés

Tableau XI : les différents paramètres contrôlés pour la comprimeuse.

Le paramètre	Limite
Vitesse de sabot d'alimentation	x Tr/min
Vitesse d'alimentation	x Tr/min
Profondeur de remplissage	x mm
Épaisseur pré-compression	X
Épaisseur compression	X

Les paramètres des équipements ne sont pas détaillés dans ce mémoire en raison de la confidentialité imposée par la société

Il y avait aussi un test de réglage et un test de lancement. Cela se faisait comme c'est décrit dans le tableau numéro XII suivant :

Tableau XII : le test de lancement de la compression

Paramètre	Limite standard
Poids de 20 comprimés	≈ 25 g
Poids moyen des comprimés	≈ 1.2 g
Dureté de 10 comprimés	≈170 -250
Épaisseur de 10 comprimés	≈ 6.5 mm
Longueur 10 comprimés	≈ 22 mm
Largeur 10 comprimés	≈ 10 mm
Friabilité de 10 comprimés	≤ 1 %
Temps de désintégration de 6 comprimés	≤ 15 min

2.2.1.2.2 Paramètres de l'enrobeuse :

Le pelliculage des comprimés est un processus délicat qui repose sur la maîtrise de plusieurs paramètres critiques. La vitesse de rotation de la turbine (Pan RPM) assure un mouvement homogène des comprimés pour une exposition uniforme. La pression et la température de l'air d'atomisation contrôlent la finesse des gouttelettes de solution, tandis que la température du produit est essentielle pour équilibrer le séchage et éviter les défauts. La pression différentielle (Pan DP) régule l'évacuation de l'humidité, et la pompe péristaltique garantit un débit de pulvérisation précis et constant. La surveillance de ces paramètres est fondamentale pour obtenir des comprimés pelliculés de haute qualité.

Les paramètres de l'équipement présentent des limites standard qui peuvent varier. Cette variabilité dépend de la phase spécifique du processus de pelliculage.

2.2.2 Étapes de fabrication :

Après avoir terminé la vérification de tous les paramètres environnementaux et techniques, la fabrication est lancée, en commençant par la pesée jusqu'au pelliculage.

2.2.2.1 Pesée

Pour la fabrication de céfalexine 1g, il était impératif de préparer un bon de commande détaillé pour l'approvisionnement en matières premières.

En amont de toute activité, il fallait s'assurer que la salle de pesée était méticuleusement nettoyée, et qu'il n'y avait absolument aucune trace de produit précédemment manipulé, afin de prévenir toute contamination croisée. Parallèlement, il était crucial de vérifier que la fiche de vide de ligne et le registre de nettoyage du local étaient dûment enregistrés et validés par l'assurance qualité (IPQA).

En complément, il fallait s'assurer que tout l'équipement de pesée – incluant les pelles, les sacs en polyéthylène et les fûts – était dûment nettoyé et, si applicable, neuf. Cette exigence était primordiale pour préserver la qualité et l'intégrité des matières premières, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Avant toute opération, on activait la hotte à flux laminaire pour une zone de travail propre, et on vérifiait l'état et le fonctionnement de la balance.

La réception des matières premières se déroulait ainsi :

Le magasinier enclenchait une alarme, puis déposait les produits dans le sas de décontamination.

Ces matières étaient ensuite vérifiées par le chef d'équipe et l'opérateur avant d'être introduites en salle de pesée. Un accord de l'IPQA était requis avant de démarrer.

La pesée débutait par l'ingrédient ayant la plus grande quantité et progressait vers celui ayant la plus petite quantité, une pratique clé pour la précision.

Remarque : Il était impératif de ne commencer la pesée d'une nouvelle matière première qu'une fois que la quantité nécessaire de la précédente avait été mesurée pour tous les lots planifiés.

2.2.2.2 *Le mélange des poudres*

Les matières premières avaient été pesées. Donc, pour commencer l'étape de mélange, il fallait faire un transfert de la poudre à la salle de mélange. Avant de commencer le mélange, il y avait deux obligations très importantes :

- Confirmation de l'identité des produits généralement fait par le chef d'équipe.
- Réception des produits dans la salle de mélange.

Une fois le processus de pesée terminé, le produit a été transféré dans la salle de transit.

La céfalexine monohydrate est d'abord mélangée avec des excipients tamisés (cellulose, sodium starch glycolate). Après homogénéisation, un pré-mélange de stéarate de magnésium et d'Aerosil tamisés est ajouté. L'ensemble est ensuite mélangé pour obtenir une poudre homogène prête à la compression.

2.2.2.3 *La compression*

Le transfert du mélange dans la salle de compression avait déjà été effectué après que les paramètres environnementaux et les équipements avaient été vérifiés pour commencer la compression. Ceci afin de donner un comprimé nu avec les spécifications mentionnées dans le tableau XV suivant :

Tableau XIII: Paramètres galéniques des comprimés de céfalexine 1 g.

Forme	Comprimé pelliculé
Dimension (mm)	X
Barre de cassure	Non
Épaisseur (mm)	≈ 6.5mm
Poids moyen des comprimés (mg)	X
Uniformité de poids	Dans les normes de la pharmacopée
Dureté (N)	X
Friabilité	≤ 1%
Temps de désagréation (min)	≤ 15 min.

Remarque : Avant de commencer la compression, certains défauts doivent être absents du mélange pour pouvoir lancer la compression :

- Points noirs.
- Présence de corps étrangers.

- Morceaux de poudre.
- Homogénéité de la couleur.

2.2.2.4 Le pelliculage :

Quand la compression de mélange de poudre était terminée, les comprimés étaient transférés à la salle de pelliculage pour commencer la dernière opération de fabrication. Avant de lancer ce pelliculage, il y avait plusieurs tests qui seraient mentionnés dans le chapitre "contrôle".

Le pelliculage débute par la préparation de la turbine et le réglage des buses de pulvérisation. Une fois les comprimés introduits et la température du lit atteinte (30–42 °C), la pulvérisation de la suspension est lancée sous agitation continue. L'uniformité du gain de poids est contrôlée toutes les 20 minutes, puis un refroidissement final est assuré après l'arrêt du chauffage.

2.3 Le conditionnement

Lorsque la fabrication des comprimés pelliculés est finalisée, une étape ultérieure de conditionnement a été réalisée.

Il y a deux types de conditionnement : primaire et secondaire. Pour le conditionnement primaire, l'équipement individuel de protection est identique à celui de la fabrication, mais le secondaire est différent.

2.3.1 Le conditionnement primaire

Après avoir terminé l'enrobage, les comprimés pelliculés passaient ensuite vers la salle de conditionnement primaire pour être conditionnés. Mais cette opération nécessitait plusieurs étapes pour commencer.

Après vérification des paramètres environnementaux, certaines étapes sont nécessaires avant de lancer le conditionnement, parmi lesquelles :

2.3.1.1 Vérification du local

La vérification du local s'effectuait en répondant aux questions suivantes : l'existence d'une fiche de nettoyage était-elle confirmée ? L'état de propreté du local, de la machine et des accessoires était-il satisfaisant ? Et l'absence de toute trace du produit précédent était-elle assurée, car obligatoire ?

Pour les fiches de nettoyage, il y a deux types : partielle et générale, comme pour le nettoyage du local de fabrication. Cette opération était vérifiée par le chef d'équipe.

2.3.1.2 Réception des articles :

Avant le lancement des opérations de conditionnement, tous les articles de conditionnement sont réceptionnés dans la salle de conditionnement conformément à l'ordre de fabrication.

Cette étape était validée par l'IPQA.

2.3.1.3 Transfert des comprimés pelliculés vers la salle de conditionnement

Après la fin du pelliculage et l'acceptation du lot selon les critères de qualité établis, les comprimés pelliculés sont transférés vers la salle de conditionnement primaire.

Cette étape de transfert est vérifiée par le chef d'équipe, qui s'assure de la conformité des contenants, de l'étiquetage et de l'intégrité des comprimés.

2.3.1.4 Vérification de la machine de blistérage

La vérification de la machine se faisait par le chef d'équipe à travers la vérification de trois éléments suivants

- Plaque de thermoformage supérieure.
- Plaque de thermoformage inférieure.
- Plaque de scellage inférieure.

2.3.1.5 Test de détection de la fonction caméra

La machine de blistérage était équipée d'une caméra dont la fonction était d'identifier les blisters ne répondant pas aux normes. Il était donc nécessaire de réaliser des tests pour détecter si la caméra fonctionnait correctement. Cela se faisait de la manière suivante :

- Une alvéole vide sur deux blisters successifs.
- Une alvéole avec un comprimé cassé sur deux blisters successifs.
- Le résultat devait être comme suit :
- Rejet deux blister.
- Cette opération était vérifiée par le chef d'équipe.
- Cette étape était validée par l'IPQA.

2.3.1.6 Opération de blistérage

Cette étape concernait la vérification des paramètres suivants avant de lancer les blisters.

- Cadence de la machine.
- La température du thermoscellage.

➤ Forming pling.

Cette opération était vérifiée par le chef d'équipe, et validée par l'IPQA.

2.3.2 Le conditionnement secondaire

La vérification et la réception locales des articles ont été passées selon les mêmes conditions que le conditionnement primaire.

2.4 Contrôles

Le contrôle qualité est une opération capitale pour fabriquer un médicament de bonne qualité, et il est absolument obligatoire. Il existe plusieurs types de contrôles, effectués dès la première étape de la fabrication et ce, jusqu'au produit fini.

2.4.1 Contrôles in process

Un petit laboratoire au niveau de l'unité de production était disponible pour effectuer les tests en cours de fabrication. Ces tests étaient réalisés par les opérateurs et l'IPQA.

Ces tests étaient effectués avec la fréquence mentionnée dans le tableau numéro XVII suivant :

Tableau XIV : les fréquences des tests effectués en cours de fabrication

Test	Fréquence du test (production)	Fréquence du test réalisé par (IPQA)
Épaisseur	1 H	2 H
Poids moyen des 10 comprimés	10 min	-
Uniformité de poids	30 min	2 H
Dureté	1 H	2 H
Friabilité	1 H	2 H
Temps de désagréation	1 H	2 H

Et pour la forme de comprimé, dimension, barre de cassure et la couleur, ce sont des tests qui n'ont lieu qu'au début du processus.

Ces de tests de production sont effectués sur le comprimé nu.

Après la fin complète de la compression, un formulaire d'acceptation des comprimés nus est rempli par l'assurance qualité. Ce formulaire contient une liste de défauts dont l'absence est nécessaire pour accepter les comprimés.

Les défauts critiques à vérifier avant l'acceptation des comprimés nus comprennent :

- Le non-respect de l'uniformité de poids,
- La contamination croisée ou particulière,
- L'absence de sécabilité lorsque celle-ci est exigée.

Les défauts majeurs à vérifier avant l'acceptation des comprimés nus comprennent :

- Lamination : séparation en couches du comprimé,
- Cassure des comprimés,
- Collage : adhérence entre comprimés ou aux outils de compression,
- Variation de couleur,
- Ébréchures : bords cassés ou endommagés.

Le défaut mineur est : le comprimé non lisse.

2.4.1.1 Les normes des tests et sa référence

La friabilité : Pour les comprimés d'une masse unitaire supérieure à 650 mg, la procédure implique de prélever un échantillon de 10 comprimés. Ces derniers sont ensuite soumis à une rotation de 100 tours dans le tambour, après quoi ils sont retirés pour être pesés. Suite à cette étape, une perte de masse maximale inférieure ou égale à 1,0 % est généralement considérée comme acceptable pour la plupart des produits.[28]

Uniformité de poids : Pour contrôler l'uniformité de masse des comprimés, 20 unités sont prélevées au hasard. Chaque comprimé est ensuite pesé individuellement afin de déterminer la masse moyenne de l'échantillon. Concernant les critères d'acceptation, il est stipulé que deux masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 5 %. Cependant, il est impératif qu'aucune de ces masses individuelles ne s'écarte de plus de deux fois ce pourcentage, c'est-à-dire de plus de 10 %[29].

La dureté, l'épaisseur, le temps de désagréation doivent suivre les normes décrites dans le dossier technique

2.4.2 Contrôles avant le pelliculage

Les comprimés nus qui devaient être pelliculés subissaient des tests avant le démarrage de l'opération de pelliculage.

Les tests étaient faits selon la limite standard mentionnée dans le tableau XVIII suivant :

Tableau XV Les paramètres contrôlés avant le pelliculage

Paramètre	Limite standard
Poids de 20 comprimés	≈ 25 g
Poids moyen de comprimés	≈ 1.2 g
Dureté de 10 comprimés	≈170 -250
Epaisseur de 10 comprimés	≈ 6.5mm
Largeur de 10 comprimés	≈ 10 mm
Longueur de 10 comprimés	≈ 22 mm
Friabilité de 10 comprimés	≤ 1 %
Temps de désagréation	≤ 15 min

2.4.3 Contrôle de l'opération de pelliculage

L'opérateur qui faisait le pelliculage devait assister l'opération complètement pour le calcul du gain de poids chaque 20 min.

Toutes les vingt minutes, cinquante comprimés étaient prélevés et pesés. La masse moyenne de ces cinquante comprimés était ensuite calculée, puis le pourcentage de gain de poids du pelliculage. L'ensemble de cette procédure durait approximativement quatre heures.

À la fin du pelliculage, certains défauts doivent impérativement être absents pour que les comprimés pelliculés soient acceptés.

Les défauts critiques :

- Contamination.
- Pelliculage incomplet ou non terminé.

Les défauts majeurs :

- Peeling : décollement du film de pelliculage,
- Capping : séparation ou soulèvement du sommet du comprimé,
- Cracking : fissures visibles dans le pelliculage,
- Répartition inégale de la couleur.
- Présence de petites particules sur la surface du comprimé.

Les défauts mineurs :

- Collage léger entre comprimés,
- Surface rugueuse ou granuleuse.

2.4.4 Contrôle de l'opération de conditionnement

Puisqu'il y a deux types de conditionnement, un contrôle spécifique est appliqué à chaque méthode.

2.4.4.1 Conditionnement primaire

2.4.4.1.1 Test réalisé par l'assurance qualité

Ce test était fait par l'IPQA et vérifiait les points suivants :

- Formation des alvéoles : Les alvéoles étaient-elles correctement formées (bien formées ou non) ?
- État du blister : Quel était l'état général du blister ?
- La date de péremption (DDP).
- Découpe : La découpe des blisters était-elle nette et conforme ?
- Étanchéité : Les blisters étaient-ils étanches ?

Cette vérification n'était effectuée qu'au commencement de l'opération de conditionnement.

2.4.4.1.2 Contrôle en cours

Ce test est réalisé par l'opérateur.

Le contrôle en cours se passe comme le contrôle de l'IPQA, mais il y a une différence : Le test d'IPQA est un test de démarrage, mais les tests réalisés par l'opérateur sont effectués toutes les 15 minutes.

2.4.4.2 Conditionnement secondaire

2.4.4.2.1 Test d'IPQA

Ce test a été effectué au cours du conditionnement primaire et au début du conditionnement et consiste à vérifier les points suivants :

- Aspect de l'étui.
- Présence de la notice.
- Vignette.

- Numéro de lot.
- Date de fabrication.
- Date de péremption.
- Blisters (avec 6 comprimés par blister).

2.4.4.2.2 Contrôle en cours de conditionnement

Ce test est réalisé par l'opérateur.

Le contrôle en cours se passe comme le contrôle de l'IPQA, mais il y a une différence : Le test d'IPQA est un test de démarrage, mais les tests réalisés par l'opérateur sont effectués toutes les 15 minutes.

2.4.5 Rendement

Il est impératif de calculer le rendement à l'issue de chaque étape de fabrication pharmaceutique. À titre d'illustration, le rendement doit être déterminé une fois le mélange achevé, puis à nouveau après la compression, le pelliculage et enfin le conditionnement. La présentation de ces calculs devrait être la suivante :

2.4.5.1 Rendement après l'opération de mélange

$$\text{Rendement} = (B/A) \times 100\%$$

$$\text{Rendement final} = [(B+C+D) / A] \times 100\%$$

A : Poids théorique du mélange.

B : Poids final du mélange.

C : Quantité prélevée par l'IPQA / CQ.

D : Déchets.

CQ : contrôle qualité

2.4.5.2 Rendement après l'opération de compression

$$\text{Rendement de comprimé} = (B/A) \times 100\%$$

$$\text{Rendement final} = [(B+C+D+E+F+G)/A] \times 100 \%$$

A : Quantité de mélange.

B : Quantité des comprimés obtenus.

C : Déchets poudre.

D : Contrôle IPC.

E : Déchet comprimés non conforme.

F : Quantité prélevée par IPQA/QC.

G : Quantité de comprimés rejetés par le détecteur de métaux.

2.4.5.3 Rendement après l'opération de pelliculage

Rendement de pelliculage = $(B/A) \times 100\%$

Rendement final = $[(B+C+D)/A] \times 100\%$

A : Nombre de comprimés nus

B : Nombre de comprimés pelliculés

C : Perte de comprimés

D : prélèvement QA/QC

A = (poids des comprimés nus / poids moyen)

B = (poids des comprimés pelliculés / poids moyen)

2.4.5.4 Rendement après l'opération de conditionnement

Rendement = $(B/A) \times 100\%$

Rendement final = $[(B+C+D)/A] \times 100\%$

A : Nombre théorique de blisters

B : Nombre réel de blisters

C : Quantité non conforme

D : Quantité prélevée par AQ/CQ.

Le résultat de rendement doit être compris entre 98 % et 102 % : Cette norme concerne toutes les étapes de fabrication, et ce, selon le dossier de lot de fabrication.

2.4.6 Contrôle produit fini

Une fois le processus de production terminé, un échantillon est envoyé au laboratoire de contrôle qualité pour effectuer plusieurs tests sur le comprimé fini (comprimés pelliculés et conditionnés)

2.4.6.1 Aspect

Dès que l'échantillon parvenait au laboratoire de contrôle qualité, la première étape consistait en un examen visuel. Cet examen, effectué à l'œil nu, vise à vérifier que l'aspect correspondait aux critères décrits dans le dossier technique : Comprimé oblong pelliculé blanc à blanchâtre.

2.4.6.2 Dosage par HPLC

Dans chaque lot de production, il faut réaliser une uniformité de teneur, c'est-à-dire un dosage du principe actif. Ce dosage est réalisé par HPLC dans le laboratoire de contrôle qualité.

Ce dosage se fait premièrement par la préparation des solutions : solution standard mère et solution échantillon mère, solution standard, solution échantillon, ainsi que la phase mobile.

- Pour la préparation de la phase mobile : On pesait 0,985 g de sodium 1-pentanesulfonate dans un litre de mélange d'acétonitrile, de méthanol, de triéthylamine et d'eau pure. Ensuite, on ajustait le pH à 3 avec de l'acide phosphorique.
- Pour la solution standard mère : On préparait une solution ayant une concentration de 1 mg/ml de céfalexine standard dans l'eau.
- Pour la solution standard : On prélevait 4 ml de la solution standard mère et on les diluait dans 10 ml de phase mobile (pour obtenir une concentration de 0.4 mg/ml).
- Pour la solution échantillon mère : Transférer une quantité de poudre de comprimés (pas moins de 20 comprimés) équivalente à 25 mg de céfalexine dans 25 ml d'eau pure sonifier et agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre, filtrer pour avoir une solution claire.
- Pour la solution échantillon : On prélevait 4 ml de la solution échantillon mère et on les diluait dans 10 ml de phase mobile (pour obtenir une concentration de 0.4 mg/ml).

La procédure se faisait par l'injection séparée de la solution standard et de la solution échantillon, et on mesurait les pics obtenus, avec les conditions chromatographiques suivantes :

RSD : de plusieurs injections de la solution standard est $\leq 2.0 \%$

Le calcul de la céfalexine (c'est-à-dire le pourcentage de céfalexine dans la portion de lexinal) se faisait selon la formule suivantes :

$$(A_{\text{éch}}/A_{\text{et}}) (C_{\text{et}}/C_{\text{éch}}) \times P$$

Où :

$C_{\text{éch}}$: concentration en mg /ml de céfalexine dans la solution échantillon.

C_{et} : concentration en mg /ml de céfalexine dans la solution standard.

$A_{\text{éch}}$: la surface de pic de céfalexine obtenu avec la solution échantillon.

A_{et} : la surface de pic de céfalexine obtenu avec la solution standard.

2.4.6.3 Identification par HPLC

L'identification du principe actif dans la solution échantillon est réalisée par comparaison du temps de rétention de son pic majeur avec celui obtenu pour la solution standard dans les mêmes conditions chromatographiques. La substance est considérée comme identique si le temps de rétention du pic principal de l'échantillon correspond à celui du pic principal de la solution standard, tel qu'observé lors de l'essai du dosage.

2.4.6.4 Uniformité de poids

Sur 20 comprimés de l'échantillon à analyser, ils déterminaient la masse de chacun d'eux.

Ils calculaient la masse moyenne des 20 comprimés puis déterminaient la masse maximale et la masse minimale.

Pas plus de 2 comprimés ne doivent s'écarter de la masse moyenne de $\pm 5\%$. Aucun comprimé ne doit s'écarter de la masse moyenne de $\pm 10\%$.

2.4.6.5 Uniformité des préparations unidoses

L'uniformité des préparations unidoses était évaluée par la variation de masse : 10 comprimés étaient pesés individuellement avec précision. La teneur en substance active de chaque comprimé était calculée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette, à partir de la masse individuelle et du résultat du dosage global.

Les exigences d'uniformité sont considérées comme satisfaites si la valeur d'acceptation des 10 premières unités analysées est inférieure ou égale à L1. Si cette valeur dépasse L1, l'essai est poursuivi sur 20 unités supplémentaires, et une nouvelle valeur d'acceptation est calculée. Les exigences d'uniformité sont satisfaites si la valeur d'acceptation finale, calculée sur les 30 unités, est inférieure ou égale à L1, et si aucune teneur individuelle : N'est inférieure à $(1-0,01 \times L1) * M$

Ni supérieure à $(1+0,01 \times L2) * M$

Où :

M est la teneur nominale (100 %),

L1 est la limite pour la valeur d'acceptation (15%)

L2 est la limite de variation individuelle (25%).

2.4.6.6 Test de dissolution :

Le test de dissolution était effectué dans un volume de 900 ml d'eau pure avec une vitesse de rotation de 100 tr/min pendant 30 min en utilisant une tige de type Panier rotatif.

Une solution standard a été préparée avec une concentration de 0.02 mg/ml de céfalexine standard dans l'eau.

Puis ils préparaient des échantillons pour avoir une concentration de 0.022 mg/ml, par filtration de 20 ml de chaque de chaque cuve de dissolution, ils prélevaient puis faisaient une dilution de 1 ml dans 50 ml d'eau.

Ils déterminaient la quantité de céfalexine dissoute en utilisant l'absorption UV à une longueur d'onde de 262 nm, en comparant les solutions échantillons filtrées avec la solution standard.

Puis ils calculaient le pourcentage de libération à l'aide de la formule suivant :

$$(Do_{\text{éch}}/Do_{\text{et}}) (C_{\text{et}}/C_{\text{éch}}) \times p$$

$Do_{\text{éch}}$: l'absorbance de la solution échantillon.

Do_{et} : l'absorbance de la solution standard.

$C_{\text{éch}}$: Concentration en mg / ml de céfalexine dans la solution échantillon.

C_{et} : Concentration en mg / ml de céfalexine dans la solution standard.

2.4.6.7 Dosage des substances apparentées (HPLC)

➤ Conditions chromatographiques :

La résolution entre l'impureté A et l'impureté B dans la solution de référence (c) est ≥ 2.0 et entre la céfalexine et la céfotaxime dans la solution de référence (F) est $\geq 1.5\%$.

➤ Mode opératoire :

- Solution tampon PH 7 : On dissolvait 28,4 g de Na_2HPO_4 dans environ 800 ml d'eau pure. On ajustait le pH à 7,0 avec de l'acide phosphorique (H_3PO_4) à 30 % v/v, puis on complétait au volume de 1000 ml avec l'eau purifiée.
- Tampon phosphate ph 5 : On dissolvait 2,72 g de KH_2PO_4 dans environ 800 ml d'eau purifiée. On ajustait le pH à 5,0 avec de la KOH 1M (hydroxyde de potassium 1 Molaire), puis on complétait au volume de 1000 ml avec l'eau.
- Phase mobile A : Tampon phosphate pH 5.

- Phase mobile : méthanol.

Tableau XVI Gradient d'élution pour le dosage des substances apparentées

Temps (min)	Phase mobile A %	Phase mobile B %
0-1	98	2
1-20	98-70	2-30
20-23	70-98	30-2
23-30	98	2

- Solution échantillon : On transférait dans une fiole de 10 ml une quantité de comprimés équivalente à 10 mg de céfalexine et on complétait au volume avec la phase mobile A.
- Solution de référence (a) : On dissolvait 10 mg de D-phénylglycine dans la phase mobile A et on complétait à 10 ml avec la même phase mobile A.
- Solution de référence (b) : On dissolvait 10 mg de l'acide 7-amino-désacétoxy-céphalo-sporonique dans la solution tampon phosphate pH 7 et on complétait à 10 ml avec la phase mobile A.
- Solution de référence (c) : On prélevait 1 ml de solution de référence (a) et 1 ml de solution de référence (b) et on complétait à 100 ml avec la phase mobile A.
- Solution de référence (d) : On dissolvait 10 mg de diméthylformamide dans la phase mobile A et on complétait à 10 ml avec le même milieu. On prélevait 1 ml de cette solution et on complétait à 100 ml avec la phase mobile A.
- Solution de référence (e) : On prélevait 1 ml de solution de référence (c) dans 20 ml de la phase mobile A.
- Solution de référence (f) : On dissolvait 10 mg de céfotaxime sodium standard dans la phase mobile A et on complétait à 10 ml avec la phase mobile A. On prenait 1 ml de cette solution, on ajoutait 1 ml de la solution échantillon et on complétait à 100 ml avec la phase mobile A.
- Solution placebo : On transférait dans une fiole de 10 ml une quantité de placebo équivalente à 10 mg de céfalexine et on complétait au volume avec la phase mobile A.

➤ La procédure :

On injectait séparément le même volume (20 µl) de la solution échantillon, des solutions de référence (c), (d), (e) et (f), et de la solution de placebo.

Le pourcentage de l'impureté B était calculé par la formule suivante :

$$(A_{\text{imp B}} / A_{\text{et}}) \times 100$$

Où :

$A_{\text{imp B}}$: la surface du pic de l'impureté B obtenu avec la solution échantillon.

A_{et} : La surface du deuxième pic obtenu avec la solution de référence (c).

Le pourcentage de toute autre impureté était calculé par la formule suivante :

$$(A_{\text{imp}} / A_{\text{et}}) \times 100$$

Où :

A_{imp} : La surface du pic de toute autre impureté obtenue avec la solution échantillon.

A_{et} : La surface du deuxième pic obtenu avec la solution de référence (c)

Le pourcentage total des impuretés était calculé par la formule suivante :

$$(A_{\text{total}} / A_{\text{et}}) \times 100 + \text{imp B}$$

Où :

A_{total} : la surface de total des impuretés obtenu avec la solution échantillon.

A_{et} : La surface du premier pic obtenu avec la solution de référence. (c).

imp B : le pourcentage de l'impureté B.

2.4.6.8 Contrôle microbiologique

Après avoir terminé les analyses physico-chimiques, un autre échantillon est envoyé au laboratoire de microbiologie pour déterminer sa qualité microbiologique.

La préparation des échantillons pour le contrôle microbiologique est la suivante :

Dilution au 1/10^{ème} : on dissolvait 10 g du produit à examiner dans 90 ml du diluant neutralisant.

On agitait manuellement pendant 30 secondes.

Ils ajoutaient 1ml de Loclamator (Mélange de cephalosporinase et pénicillinase). Le temps de contact était de 1 heure à température ambiante (Solution A).

Pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et dénombrement des levures et moisissures totales (DLMT) : essais réalisés en double.

Mode opératoire de DGTA : 1 ml de la solution A était déposé dans une boîte de Pétri, puis ils homogénéisaient avec 15 à 20 ml de gélose Trypticase Soy Agar (TSA) en surfusion à 45°C. L'incubation durait 3 à 5 jours à 30-35°C et ils dénombraient les colonies.

Mode opératoire de DLMT : 1 ml de la solution A était déposé dans une boîte de Pétri, puis on homogénéisait avec 15 à 20 ml de gélose Sabouraud dextrose agar (SDA) en surfusion à 45°C. L'incubation durait 5, 6 ou 7 jours à 20-25°C et on dénombrait les colonies.

Recherche d'Escherichia coli : 10 ml de la solution A étaient ajoutés à 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséines et de soja (TSB). L'incubation durait 18 à 24H à 30-35°C.

Puis 1 ml étaient ajoutés dans 100 ml de milieu liquide MacConkey. L'incubation durait 24 à 48 H à 42-44°C.

Puis isolaient sur milieu gélosé Mac Conkey. L'incubation durait 24 à 72 H à 30-35 C°.

Une fois le processus d'incubation terminé, les résultats sont analysés comme suit :

Ils prenaient la moyenne arithmétique par milieu du dénombrement et ils calculaient le nombre d'UFC par g/ml de produit. (DGAT et DLMT)

L'absence d'E. coli est confirmée s'il n'est observé aucune poussée bactérienne sur le milieu gélosé de MacConkey ou si les tests d'identification biochimiques sont négatifs. (E.coli)

2.4.6.9 Résultats

Les résultats d'analyse physico-chimique et microbiologique doivent répondre aux normes requises. Le tableau XX suivant indique la valeur requise et sa référence

Tableau XVII : Critères de Conformité Pharmaceutique

Le test	La spécification ou la valeur requise
Aspect	Comprimé oblong pelliculé blanc à blanchâtre.
Identification par HPLC	Positif

Uniformité du poids	Au maximum 2 unités sur 20 peuvent s'écarter du poids moyen de $\pm 5\%$ mais aucune de $\pm 10\%$
Uniformité des préparations unidose	La valeur d'acceptation $VA \leq L1$ $VA \leq 15\%$
Test de dissolution par UV	$\geq 80\%(Q)$ en 30 min
Dosage par HPLC	$[90.0-120.0]\%$
Dosage des substances apparentées	
-Impureté B	$\leq 1.0\%$
-Toute autre impureté	$\leq 1.0\%$
-Total des impuretés	$\leq 3.0\%$
-DGAT	$\leq 10^3 \text{ UFC/1g}$
-DLMT	$\leq 10^2 \text{ UFC/1g}$
-Echerichia coli	Absence totale/1g

2.4.6.9.1 Les normes selon la pharmacopée européenne :

Uniformité de teneur : Pour réussir le test, chaque teneur individuelle doit se situer entre 85 % et 115 % de la teneur moyenne. La préparation échoue si plus d'une teneur individuelle se trouve en dehors de cette plage de 85-115 %, ou si une seule teneur individuelle dépasse la plage plus large de 75-125 % de la teneur moyenne.

Si une teneur individuelle est en dehors de la plage de 85-115 % mais reste dans la plage de 75-125 %, 20 unités de dosage supplémentaires sont testées. Pour que la préparation soit alors conforme, au plus une teneur individuelle parmi les 30 unités au total ne doit pas être en dehors de la plage de 85-115 %, et aucune ne doit être en dehors de la plage de 75-125 % de la teneur moyenne.[30]

Uniformité des préparations unidoses : la valeur maximale d'acceptation autorisé est 15 % pour 10 comprimés, si le résultat de la valeur d'acceptation $> 15\%$, effectuez l'essai sur 20 unités suivantes et calculer la VA. $VA(30 \text{ cp}) \leq 25\%$ [31].

Qualité microbiologique : Dénombrement des germes Aérobie Totaux (DGAT) doit être inférieur ou égal à 10^3 UFC, Dénombrement des Levures et Moisissures Totales (DLMT) doit être inférieur ou égal 10^2 UFC et aussi il doit y avoir une absence d'Escherichia coli.[32]

2.5 Stabilité

Une fois le médicament fabriqué et validé à toutes les étapes de contrôle qualité, il est apte à être commercialisé. Cependant, une autre étape obligatoire doit être menée tout au long de sa commercialisation : les études de stabilité. Ces études sont réalisées sur des échantillons du médicament prélevé directement des lots produits.

Tableau XVIII Conditions et fréquence des essais de stabilité selon l'ICH Q1A

Le test	Les conditions	La fréquence des tests
Le temps réel	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 mois
La temps accélérer	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	0, 3, 6 mois.

2.5.1 En condition réel :

- Les conditions : sont définies selon le protocole de stabilité de la société.

La température : 30±2 C°, L'humidité : 65% ± 5% RH.

- Fréquence des tests : sont définies selon le protocole de stabilité de la société.
- 3, 6, 9, 12, 18, 24,36 mois.

2.5.2 En conditions accélérées :

- Les conditions : sont définies selon le protocole de stabilité de la société.

La température : 40±2 C°, L'humidité : 70% ± 5% RH

- Fréquences des tests : sont définies selon le protocole de stabilité de la société.
- 3, 6,9 moins.

2.5.3 Les paramètres vérifiés

- Aspect du comprimé.
- Uniformité de poids.
- Test de dissolution.
- Uniformité des préparations unidoses.
- Identification par HPLC.
- Dosage de céfalexine par HPLC.
- Substances apparentées.
- Analyses microbiologiques.

3 Résultats

Remarque : La plupart des résultats sont soit mentionnés avec une valeur approximative, soit non mentionnés, en raison de la confidentialité imposée par la société.

3.1 Résultats liés à la méthode de la fabrication :

3.1.1 Local nettoyé :

- La salle de pesée :
 - Désignation du produit précédent : lexinal sophal 1g.
 - Type de nettoyage : partiel
 - Détergeant utilisé : Surfanios.
- La salle de mélange :
 - Désignation du produit précédent : lexinal sophal 1g.
 - Type de nettoyage : partiel
 - Détergeant utilisé : Surfanios.
- La salle de compresion :
 - Désignation du produit précédent : lexinal sophal 1g.
 - Type de nettoyage : partiel
 - Détergeant utilisé : Surfanios.
- La salle de pelliculage :
 - Désignation du produit précédent : lexinal sophal 1g.
 - Type de nettoyage : partiel
 - Détergeant utilisé : Surfanios.

3.1.2 La mesure des paramètres environnementaux :

Les résultats de mesure des paramètres de température de l'humidité et de la différence de pression dans les différentes salles sont démontrés dans le tableau numéro XXI :

Tableau XIX : les résultats de la mesure des paramètres environnementaux

	La température	L'humidité	ΔP
La salle de pesée	20 C°	58 HR°	15 Pa
La salle de mélange	22 C°	38 HR°	15 Pa
La salle de compression	24 C°	49 HR°	07 Pa

La salle de pelliculage	23 C°	52 HR°	15 Pa
-------------------------	-------	--------	-------

3.1.3 Paramètres d'équipement :

3.1.3.1 Paramètres de la comprimeuse :

Les résultats du test de lancement de la compression étaient les suivants :

- Le poids de 20 comprimés : 25.4600 g.
- Le poids moyen des comprimés : 1.2730 g.
- La dureté des 10 comprimés :

Tableau XX la dureté de 10 comprimés

Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160

- Epaisseur de 10 comprimés (en mm) :

Tableau XXI : épaisseur de 10 comprimés

Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Epaisseur (mm)	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5

- Longueur de 10 comprimés :

Tableau XXII : longueur de 10 comprimés

Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Longueur (mm)	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- **Largeur de 10 comprimés :**

Tableau XXIII : Largeur de 10 comprimés

Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Largeur (mm)	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10

- La friabilité de 10 comprimés :
0.06 % (Ce test est réalisé sur 10 comprimés. Il consiste à les peser, à effectuer un test de friabilité, puis à les peser à nouveau pour calculer le pourcentage de perte de poids)
- Temps de désintégration de 6 comprimés :
01 min et 15 sec (Le temps de désintégration du dernier comprimé)

Les paramètres de la comprimeuse sont vérifiés au début de la production, puis toutes les heures. Toutefois, les résultats ne sont pas mentionnés dans ce mémoire en raison de la confidentialité imposée par la société.

3.1.3.2 Paramètres de l'enrobeuse :

Tous les paramètres sont vérifiés environ toutes les 15 minutes, avec des valeurs mesurées conformes au dossier technique, mais non mentionnées en raison de la confidentialité de la société.

3.2 Résultats du contrôle in process

Tous les résultats dans ce procédé sont approximatifs en raison de la confidentialité.

3.2.1 Le résultat des tests réalisés par l'assurance qualité en cours de production (IPQA)

Les tests réalisés par l'IPQA au cours des fabrications sont les suivants :

La mesure de l'épaisseur, l'uniformité du poids, la dureté, la désagregation et la friabilité, elles sont vérifiées toutes les deux heures.

3.2.1.1 La mesure de l'épaisseur

La mesure de l'épaisseur a été effectuée sur 10 comprimés.

La fréquence de test est deux heures.

Tableau XXIV : La mesure de l'épaisseur par l'IPQA

Le temps	Résultats										
Deux heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Epaisseur (mm)	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5
Quatre heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Résultat	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5

3.2.1.2 L'uniformité du poids

Ce test a été effectué sur 20 comprimés.

On pesait individuellement 20 comprimés, puis on calculait la masse moyenne. Ensuite, on définissait la masse maximale et minimale, et on calculait le pourcentage d'écart à la moyenne.

Chaque prélèvement de 20 comprimés répond à la norme d'uniformité de masse, sans mentionner les résultats exacts en raison de la confidentialité.

3.2.1.3 La dureté :

Ce test a été effectué sur 10 comprimés.

La fréquence de test est deux heures

Tableau XXV : la dureté effectué par l'IPQA

Le temps	Résultats										
Deux heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

	Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160
Quatre heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160

3.2.1.4 La désagrégation

Ce test a été effectué sur 06 comprimés.

Le temps de désagrégation correspond au temps du dernier comprimé désintégré.

- Le résultat obtenu après deux heures : 1min 15 sec.
- Le résultat obtenu après quatre heures : 1min 10 sec.

3.2.1.5 La friabilité

Ce test a été effectué sur 10 comprimés.

- Le résultat obtenu après deux heures : 0.07 %.
- Le résultat obtenu après quatre heures : 0.09 %.

3.2.2 Le résultat des tests réalisés par les opérateurs

3.2.2.1 La masse moyenne des 10 comprimés

Toutes les dix minutes, ce test consistait à peser 10 comprimés, puis à diviser leur poids cumulé par dix afin d'obtenir la masse moyenne.

Chaque masse moyenne de 10 comprimés se situe dans l'intervalle conforme à la norme, sans présentation des détails en raison de la confidentialité.

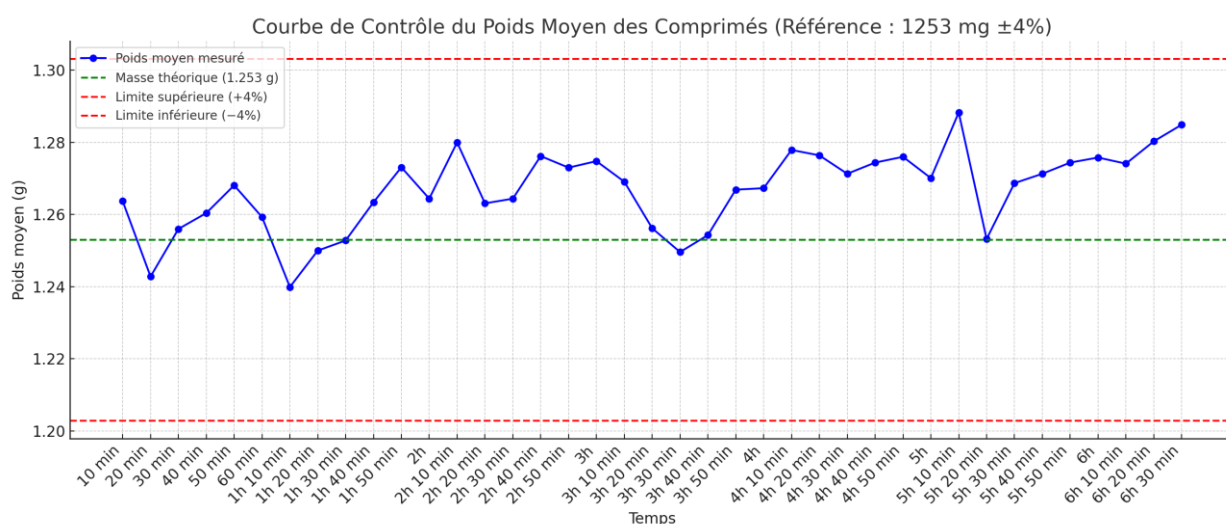


Figure 7: carte de contrôle du poids moyens des comprimés

3.2.2.2 L'uniformité de poids

Ce test a été effectué par l'opérateur de production toutes les 30 min sur 20 comprimés :

Chaque prélèvement de 20 comprimés répond à la norme d'uniformité de masse, sans mentionner les résultats exacts en raison de la confidentialité.

3.2.2.3 La mesure de l'épaisseur :

La mesure de l'épaisseur a été effectuée par l'opérateur de production toutes les heures sur 10 comprimés.

Tableau XXVI : la mesure de l'épaisseur

le temps	Résultats										
1 heure	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Epaisseur (mm)	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5
2 heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5
3 heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

	Epaisseur (mm)	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5
4 heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Epaisseur (mm)	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5

3.2.2.4 La dureté

La mesure de l'épaisseur a été effectuée par l'opérateur de production toutes les 2 heures sur 10 comprimés.

Le temps	Résultats										
1 heure	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160
2 heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160
3 heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160
4 heures	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Dureté (N)	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160

3.2.2.5 La désagrégation

La mesure de l'épaisseur a été effectuée par l'opérateur de production toutes les heures sur 6 comprimés.

Le temps de désagrégation correspond au temps du dernier comprimé désintégré.

- Après 1 heure : 1min.
- Après 2 heures : 1min 05 sec.
- Après 3 heures : 1min 30 sec.
- Après 4 heures : 1min 20 sec.

3.2.2.6 La friabilité

La mesure de l'épaisseur a été effectuée par l'opérateur de production toutes les heures sur 10 comprimés.

- Après 1 heure : 0.08 %
- Après 2 heures : 0.07 %
- Après 3 heures : 0.06 %
- Après 4 heures : 0.09 %

3.3 Résultats du contrôle avant le pelliculage

Les tests étaient faits selon la limite standard mentionnée dans le tableau suivant :

Tableau XXVII les résultats du contrôle avant le pelliculage

Paramètre	Résultats										
Poids de 20 comprimés	Environ de 25g.										
Poids moyen de comprimés	Dans les normes.										
Dureté de 10 comprimés (N)	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Dureté	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160

Épaisseur de 10 comprimés (mm)	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Epaisseur	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5	≈6.5
Largeur de 10 comprimés (mm)	Nombre de 10 comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Largeur	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10	≈10
Longueur de 10 comprimés (mm)	Nombre de comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Longueur	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22	≈22
Friabilité de 10 comprimés	0.07 %										
Temps de désagréation	1min 15 sec										

3.4 Résultats du contrôle pendant l'opération de pelliculage

En raison de la confidentialité de la société, la valeur exacte du pourcentage de gain de poids n'est pas mentionnée.

3.5 Rendements

3.5.1 Rendement de mélange

On a :

A : Poids théorique du mélange = 181.65 kg

B : Poids final du mélange = 181.50 kg

C : Quantité prélevée par l'IPQA / CQ : non applicable.

D : Déchets. : non applicable.

- Rendement : $(181.50/181.685) \times 100\% = 99.89 \%$
- Rendement final : $(181.50/181.685) \times 100\% = 99.89 \%$

3.5.2 Rendement de compression

On a :

A : Quantité de mélange = 181.50 kg

B : Quantité des comprimés obtenus = 180.22

C : Déchets poudre = 0.50 kg

D : Contrôle IPC = 0.38 kg

E : Déchet comprimés non conforme = 0.10 kg

F : Quantité prélevée par IPQA/QC = non applicable

G : Quantité de comprimés rejetés par le détecteur de métaux = 0 kg

➤ Rendement : $(180.22/181.50) \times 100\% = 99.29 \%$

➤ Rendement final : $(181.20/181.50) \times 100\% = 99.83 \%$

3.5.3 Rendement de pelliculage

On a :

A : Nombre de comprimés nus = $(180220/1.2589) = 143156$

B : Nombre de comprimés pelliculés = $(185310/1.2884) = 143829$

C : Perte de comprimés = 30.

D : prélèvement QA/QC = non applicable.

➤ Rendement : $(143829/143156) \times 100\% = 100.47\%$

➤ Rendement final : $(143859/143156) \times 100\% = 100.49\%$

3.6 Résultats du contrôle du produit fini

3.6.1 Récapitulatif des résultats

Tableau XXVIII : récapitulatif des résultats du produit fini

Test	Résultat
Aspect	Conforme
Identification par HPLC	Positif
Uniformité de poids	Cette uniformité de poids est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne
Uniformité des préparations unidoses	$\leq 15 \%$.
Test de dissolution	Dans les normes de la pharmacopée.
Dosage par HPLC	Dans les normes de la pharmacopée.
Dosage des substances apparentées	Conforme

Contrôle microbiologique :	Conforme
-DGAT	<10 ³ UFC/1g
-DLMT	<10 ² UFC/1g
-recherche E.coli.	Absence totale/1g

4 Discussion

La production du lexinal 1g implique une série d'étapes de fabrication et de contrôle qualité, des matières premières au médicament fini. Cette étude a consisté en l'observation détaillée de ces différentes phases. La méthode de fabrication principale est la compression directe, ce qui exclut l'étape de granulation. Parallèlement, des tests de contrôle rigoureux sont mis en œuvre depuis la production jusqu'à la commercialisation. Le produit final est un comprimé d'une dose théorique de 1,053 g, caractérisé par une dureté excédant 160 N, un temps de désagréation pour le comprimé nu de moins de 15 minutes, et un profil de dissolution démontrant une libération de plus de 80 % en 30 minutes.

Les paramètres environnementaux, de fabrication et de conditionnement ainsi que les procédés de nettoyage ont été vérifiés conformément aux exigences de dossier technique (dossier de lot de fabrication).

Les étapes de pesée des matières premières et de mélange des poudres ont été effectuées conformément au dossier technique.

Pour la pesée, ils respectaient le mode opératoire normalisé (SOP) de la pesée [33].

Cependant, nous avons observé que le mélange a débuté par l'ingrédient en plus grande quantité, avant l'ajout des autres. Cette approche pourrait potentiellement poser problème en termes d'homogénéité, car la littérature spécialisée conseille généralement de commencer par la plus faible quantité avant d'incorporer progressivement les autres composants pour garantir une meilleure dispersion [7]. Cependant, Dans les formulations où le principe actif (PA) constitue le composant principal, comme c'est le cas de ce comprimé, il forme la majeure partie du mélange de poudres et agit ainsi comme une matrice de base dans laquelle les autres composants (excipients) sont incorporés. En commençant le mélange par le PA, cela permet de faciliter la dispersion homogène des excipients minoritaires [34]. En effet, lorsque le PA est la fraction

majoritaire, cette approche réduit les risques de ségrégation et favorise une meilleure uniformité de contenu dans le mélange final [35].

Quant à l'étape de compression, elle se déroulait conformément aux directives de la littérature : la machine était réglée, puis les tests de contrôle en cours de fabrication étaient effectués. Chaque test possédait sa propre fréquence définie.

Il arrivait parfois que l'uniformité de poids varie et ne soit plus conforme à la norme. Dans de tels cas, le réglage de la machine était répété. Si la quantité de comprimés produits pendant cette période de variation dépassait les limites acceptables, un triage comprimé par comprimé était alors réalisé pour écarter les unités non conformes[7]

La dernière étape de fabrication consistait en le pelliculage. Le médicament était pelliculé avec un polymère de dérivé cellulosique gastrosoluble.

Une fois pelliculé, le produit était conditionné sous blister, généralement à l'aide de matériaux comme l'aluminium et le PVDC.

Après cette étape de fabrication, le rendement a été calculé à chaque phase (mélange, compression et pelliculage). Tous les rendements obtenus sont restés dans l'intervalle spécifié de 98 à 102 % mentionné dans le dossier de lot. Par conséquent, les rendements sont conformes[36].

Concernant les étapes de contrôle, le contrôle en processus (IPC) était effectué conjointement par l'IPQA et les opérateurs. La principale différence entre leurs interventions résidait dans la fréquence des contrôles ; de plus, la mesure du poids moyen n'était pas réalisée par l'IPQA. Ensuite, une fois le produit fini obtenu, certains échantillons étaient transférés vers le laboratoire de contrôle qualité pour y subir des analyses physico-chimiques et microbiologiques approfondies. Ainsi, tous les tests étaient menés en stricte conformité avec les exigences de la Pharmacopée, c'est-à-dire selon les protocoles de réalisation définis.

Les résultats obtenus sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne [6]. Concernant l'Uniformité de Masse, l'écart ne dépasse pas 5 % [29]. Pour l'Uniformité des Doses Unitaires (Uniformité de Teneur), les résultats se situent dans l'intervalle de 80 % à 115 % de la teneur revendiquée [30]. De plus, pour l'uniformité des préparations unidose, la Valeur d'Acceptation (VA) calculée, incluant la variation de masse puisque la dose dépasse 25 % de l'unité de dosage, est inférieure à 15 %, ce qui valide la conformité [31]. La friabilité aussi < 1 %, donc ne dépasse pas la norme [28].

La qualité microbiologique est conforme aux normes de la Pharmacopée. Il n'y a pas de détection d'*Escherichia coli*, et les dénombrements pour les germes aérobies totaux (DGAT) et les Levures et Moisissures Totales (DLMT) respectent les limites établies [32]. La qualité microbiologique est donc jugée bonne

En conclusion, et au vu de l'ensemble des résultats, le médicament respecte les normes de la Pharmacopée et les spécifications du dossier technique.

Conclusion

Un stage en industrie pharmaceutique représente une pierre angulaire dans le parcours professionnel d'un pharmacien. Il transforme les connaissances académiques en compétences pratiques et directement applicables. Cette immersion permet au futur professionnel d'acquérir une compréhension holistique et concrète des multiples facettes de la production et du contrôle des médicaments, des étapes initiales de la matière première au produit fini prêt pour le patient. Le stagiaire y apprend la rigueur scientifique, l'importance de la traçabilité, les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et la nécessité d'un contrôle qualité irréprochable à chaque phase du processus. C'est une plongée au cœur de l'excellence opérationnelle, essentielle pour garantir que chaque médicament administré est efficace.

Après avoir exploré l'importance capitale d'un stage pour un pharmacien au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment pour comprendre les rouages de la fabrication et du contrôle qualité, il est essentiel de souligner que cette industrie, en particulier à travers le développement et la production des médicaments génériques, joue un rôle socio-économique absolument vital. Ce rôle s'inscrit en parfaite cohérence avec la mission fondamentale du pharmacien, qu'il exerce en officine ou en milieu industriel : garantir l'accès aux soins de santé pour tous.

Le rôle socio-économique des médicaments génériques est d'abord et avant tout une question d'accessibilité et de soutenabilité des systèmes de santé. Lorsque le brevet d'un médicament princeps (original) expire, la porte s'ouvre à la concurrence des génériques. Cette compétition a un effet direct et considérable : une baisse drastique des prix. Pour les patients, des médicaments plus abordables signifient que davantage de personnes peuvent se permettre les traitements dont elles ont besoin, améliorant ainsi l'équité en matière de santé. C'est particulièrement crucial pour les maladies chroniques qui nécessitent un traitement à long terme et pour les populations à faibles revenus, pour qui le coût peut être un frein majeur à l'observance thérapeutique.

Pour les systèmes de santé nationaux, les économies générées par l'utilisation accrue des génériques sont colossales. Elles permettent aux gouvernements et aux organismes de sécurité sociale de maîtriser leurs budgets de santé, souvent sous forte pression. Ces fonds économisés peuvent alors être réinvestis dans d'autres domaines essentiels : le financement de l'innovation et de la recherche pour de nouveaux médicaments et thérapies de pointe souvent très coûteuses, l'amélioration des infrastructures de santé, le développement de programmes de prévention, ou encore la formation du personnel soignant. Sans les génériques, le coût global des soins de santé

serait tout simplement insoutenable pour de nombreux pays. En somme, l'industrie pharmaceutique, grâce aux génériques, ne se contente pas de produire des médicaments ; elle façonne la capacité de nos sociétés à soigner leurs populations de manière efficace et abordable, un impératif de santé publique et un pilier économique.

Cette étude peut présenter certaines limites à savoir :

- ✓ L'impossibilité de suivre les étapes de contrôle des matières premières vue que le stage était directement dans l'unité de production.
- ✓ L'étude n'inclut pas les résultats de l'étude de stabilité à long terme, ceux-ci n'étant pas disponibles durant la période du stage, la durée nécessaire pour obtenir ces données dépassant largement le temps imparti au stage
- ✓ Le produit étudié (Lexinal 1 g) étant un médicament fabriqué en routine, certaines étapes technologiques (choix de la méthode de compression, justification des excipients, optimisation des paramètres...) n'ont pas été détaillées. En effet, ces éléments ont été validés en amont dans le développement initial du produit et ne sont plus explicitement abordés en production courante.
- ✓ L'étude ne présente pas les données de préformulation (étude des propriétés physico-chimiques du principe actif et des excipients), car cette étape a été réalisée bien avant la phase industrielle et n'a pas été accessible durant le stage. Le travail s'est donc concentré principalement sur la phase de fabrication et de contrôle qualité du médicament déjà formulé.

Bibliographie

1. wehrlé, P., *pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique*. paris:maloine,/2012.
2. DANGOUMAU, J., *pharmacologie générale*. U N I V E R S I T E V I C T O R S E G A L E N - B O R D E A U X 2 DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE, Edition 2006.
3. Kulkarni, S., S.B. Sharma, and A. Agrawal, *PREFORMULATION—A FOUNDATION FOR FORMULATION DEVELOPMENT*. 2015.
4. Deepak, S. and K. Dinesh, *Taste masking technologies: a novel approach for the improvement of organoleptic property of pharmaceutical active substance*. The International Research Journal of Pharmacy, 2012. **3**(4): p. 110-118.
5. Chaurasia, G., *A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules*. Int J Pharm Sci Res, 2016. **7**(6): p. 2313-2320.
6. *Pharmacopée européenne dixième édition* 2019.
7. Hir, A.L., J.-C. Chaumeil, and D. Brossard, *Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Préface de Pr. M.-M. Janot 9édition 2009(lkhlk).
8. denine, r., *cours de pharmacie galénique* office des publications universitaires
9. Lee, B.J., *Pharmaceutical preformulation: physicochemical properties of excipients and powders and tablet characterization*. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing, 2010: p. 1-54.
10. Honmane, S.M., *General considerations of design and development of dosage forms: pre-formulation review*. Asian Journal of Pharmaceutics (AJP), 2017. **11**(03).
11. Narayan, S. and M. Choudhary, *A review on stability studies of pharmaceutical products*. International Journal of Applied Pharmaceutical and Biological Research, 2017. **2**(3): p. 67-75.
12. Pawar, M.A.K. and M.H.R. Khandelwal, *An Overview-International Conference on Harmonisation and ICH (Q1) Stability Testing Guideline for Pharmaceutical Development*. Int. J. Res. Appl. Sci. Eng. Technol., 2019. **7**: p. 1042-1052.
13. Bhavyasri, K., et al., *ICH guidelines—"Q" series (quality guidelines)-A review*. GSC Biol. Pharm. Sci, 2019. **6**(3): p. 89-106.
14. Rowe, R.C., P.J. Sheskey, and M.E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth edition published 2009.
15. Bhowmik, D., et al., *Tablet manufacturing process and defects of tablets*. Elixir Pharmacy, 2014. **70**: p. 24368-74.
16. Agrawal, R. and Y. Naveen, *Pharmaceutical processing—A review on wet granulation technology*. International journal of pharmaceutical frontier research, 2011. **1**(1): p. 65-83.
17. Jannat, E., et al., *Granulation techniques & its updated modules*. The Pharma Innovation, 2016. **5**(10, Part B): p. 134.
18. Verma, B.K., S. Pandey, and P. Arya, *Tablet granulation: current scenario and recent advances*. Universal Journal of Pharmaceutical Research, 2017.
19. celik, M., *pharmaceutical powder compaction technology* second edition.
20. Gohel, M. and P.D. Jogani, *A review of co-processed directly compressible excipients*. J Pharm Pharm Sci, 2005. **8**(1): p. 76-93.
21. Wadke, D.A., A.T. Serajuddin, and H. Jacobson, *Preformulation testing*. Pharmaceutical dosage forms: Tablets, 1989. **1**: p. 1-73.
22. Frogerais, A., *Histoire de la dragéification et du pelliculage pharmaceutique*. 2021.

23. Roguet, D.s.l., *les monographies des spécialités pharmaceutiques du dictionnaire VIDAL* 2017.
24. Raymond C Rowe, P.J.S., Marian E Quinn, *Cellulose, Microcrystalline - handbook of pharmaceutical excipients*. sixth edition
25. Raymond C Rowe, P.J.S., Marian E Quinn, *Colloidal Silicon Dioxide - handbook of pharmaceutical excipients* sixth edition.
26. Raymond C Rowe, P.J.S., Marian E Quinn, *Sodium Starch Glycolate - handbook of pharmaceutical excipients*. sixth edition
27. Raymond C Rowe, P.J.S., Marian E Quinn, *Magnesium Stearate-handbook of pharmaceutical excipients*. sixth edition.
28. *friabilité des comprimés non enrobés (pharmacopée européenne)*. 10 ème édition.
29. *uniformité de masse des préparations unidoses (pharmacopée européenne)*. 10 ème édition
30. *uniformité de teneur (pharmacopée européenne)*. 10 ème édition.
31. *uniformité des préparations unidoses (pharmacopée européenne)*. 10 ème édition
32. *Qualité microbiologique des préparations et substances pharmaceutiques non stériles à usage pharmaceutique. (pharmacopée européenne)*. 10 ème édition.
33. *SOP de la pesée des matières premières au niveau des unités OSD*. bonne pratique de fabrication
34. Loyd V. Allen, J., PhD and P. Howard C. Ansel, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th ed.
35. Aulton, M.E. and K. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 5th ed., M.E. Aulton & K. Taylor. 5th ed.
36. *VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES ICH Q2*.