



الجمهورية الجزائرية الشعبية الديمقراطية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE



وزارة البحث العلمي والتعليم العالي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

قسم البيولوجيا التطبيقية

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الأخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département de Biologie Appliqué**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master.**  
**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.**  
**Filière : Sciences Biologiques.**  
**Spécialité : Bioindustrie ,Analyse et Contrôle .**

**Intitulé :**

***Procédé de fabrication d'un comprimé pelliculé***

***( Production de la Desvenlafaxine Succinate Monohydrate )***

**Présenté et soutenu par : BOUCHOUCHA Iyna  
& ALLAL kawter .**

**Le : 11-09-2017.**

**Jury d'évaluation :**

**Président : Mr. KACEM CHAOUCH .N.(Pr-UFM Constantine et chef de département ) .**

**Rapporteur : Mme. NEMOUCHI Sara (Dr-UFM Constantine).**

**Examineurs : Mme. AZZOUZ Sarah (Dr-UFM Constantine).**

Mme . GHARBOUGJ wissam (Dr-UFM Constantine ) .

**Maitre de stage : Mr. ALLOUACHE Sofiane (directeur de production ) .**

*Année universitaire  
2016/2017*

# *Remerciement*

*Avant toutes choses, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.*

*Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à notre enseignante Mme*

*NEMOUCHI Sara, professeur à l'université des Frères Mentouri.*

*Constantine pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique,*

*Sa disponibilité, ses conseils et la confiance*

*Qu'elle nous a accordé, nous ont permis de réaliser ce travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre maître de stage Monsieur, ALLOUACHE Sofiane, le directeur de production au sein de l'entreprise ALEMBIC MAMI,*

*Monsieur, QUADRI Waseem , directeur d'assurance qualité, pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'elles nous ont fait vivre durant ces six mois au sein d'ALEMBIC MAMI.*

*Nous tenons également nos vifs remerciements à Mme AZZOUC Sarah , professeur à l'université des Frères Mentouri*

*L'honneur qu'elle nous a fait en acceptant*

*D'examiner ce mémoire.*

*Un merci très spécial à Monsieur, KACEM CHAOUCH.N, Chef département de Biologie appliqué, Créateur de Master et professeur à l'université des Frères Mentouri*

*Constantine d'être présent parmi nous et d'avoir accepté de présider le jury.*

*Une grande estime à vous Monsieur KACEM CHAOUCH ,de nous avoir beaucoup aidé dans la recherche de stage et nous a permis de postuler dans cette entreprise. votre écoute et vos conseils nous ont permis de cibler nos buts, et de trouver ce stage qui était en total adéquation avec nos attentes.*

*À toute l'équipe ALEMBIC MAMI pour leur précieuse aide.*

*À tous nos ami(e)s.*

*À tous les étudiants de master B.A.C de la promotion 2017.*

*À toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la*

*Réalisation de ce travail.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*À mes grands parents,*

*À tous les membres de ma famille, petits et grands,*

*À ma chère copine, LAHMER NADJET YASMINE ,*

*A ceux que j'aime beaucoup et qui m'ont soutenu tout au long de ce projet,*

*À tous ceux qui aiment la science et la biologie,*

*À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.*

*Merci.*

*BOUCHOUCHA LYNA .*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études.*

*A mes sœurs RAYEN, ASMA et tous les membres de ma famille et surtout mon cousin ALLAL YUCEF*

*A mes chers amis SABI, SELMA, ROUGE*

*Et aussi aux superviseurs qui m'ont aidé à accomplir ce travail  
AMINE, ALI, BILLEL*

*A tous les gens qui m'ont aidé et soutenus au long de mon travail*

*MERCI*

*ALLAL KAWTER*

# *Table des matières*

*Résumé*

*Liste des abréviations*

*Listes des tableaux*

*Listes des figures*

*Introduction générale .....1*

## *1ere Partie : Synthèse Bibliographique .*

*CHAPITRE 01 : PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE.....*

*I. Origine du médicament .....3*

*II. Composition d'un médicament .....5*

*II.1. Principe actif .....5*

*II. 2. Les excipients .....5*

*II.2.1. rôle des excipients .....6*

*II.2.2. Les différents types d'excipients .....6*

*II.2.2.1. Les diluants .....6*

*II.2.2.2Les agglutinants ou les liants .....7*

*II.2.2.3Les lubrifiants .....7*

*II.2.2.4 : Les délitants ou les désagrégeants.....7*

*II.2.2.5 Les adjuvants divers .....8*

*III. Classification des médicaments .....8*

*a. Médicaments toxiques.....8*

*b. médicaments dangereux .....9*

*c. médicaments stupéfiants.....9*

*IV. Formes pharmaceutique des médicaments .....9*

*V. Les différentes voies d'administration des médicaments .....10*

*V.1. Les principales voies d'administration des médicaments .....10*

*V.1.1. La voie orale (peros) .....11*

*V.1.1.1. Avantage et inconvénients de la voie orale .....12*

*V.1.2. Voie transcutanée (parentérale ou injectable) .....12*

*V.1.2.1. avantages et inconvénients de la voie transcutanée .....13*

<i>V.1.2.2. Caractères spécifiques des voies parentérales</i> .....	13
<i>V.1.2.2.1. Voie intraveineuse (IV)</i> .....	13
<i>V.1.2.2.2. Voie intramusculaire (IM)</i> .....	13
<i>V.1.2.2.3. Voie sous-cutanée (SC)</i> .....	13
<i>V.1.2.2.4. Voie intradermique(ID)</i> .....	13
<i>V.1.2.2.5. Voie intrarachidienne (IR)</i> .....	14
<i>V.1.2.2.6. Voie intracardiaque (IC)</i> .....	14
<i>V.1.2.2.7. Voie intra-artérielle (IA)</i> .....	14
<i>V.1.2.2.8. Voie intra-articulaire</i> .....	14
<i>V.1.3. Voies transmuqueuses</i> .....	14
<i>V.1.4. Voie cutanée</i> .....	15
<i>V.1.4.1. Avantages et inconvénients de la Voie cutanée</i> .....	15
<i>V.2. Les critères de choix de la voie d'administration</i> .....	16
<i>V.2.1. Critères cliniques</i> .....	16
<i>V.2.2. Critères pharmacologiques</i> .....	16
<i>V.2.3. Critères physiopathologiques</i> .....	16
<i>VI. Les comprimés :</i> .....	17
<i>VI.1. Définition</i> .....	17
<i>VI.2. Types de comprimés</i> .....	18
<i>VI.2.1. Comprimés non enrobés</i> .....	18
<i>VI.2.2. Comprimés enrobés</i> .....	18
<i>VI.2.3. Comprimés spéciaux à libération non conventionnelle</i> .....	18
<i>VI.2.3.1 .Formes à libération modifiée</i> .....	19
<i>a. libération retardée ou différée</i> .....	19
<i>b. libération accélérée</i> .....	19
<i>c. libération prolongée</i> .....	19
<i>VI.3. Avantages et inconvénients de la forme des comprimés</i> .....	20.
<i>VI.3.1. Avantages</i> .....	20
<i>VI.3.2. Inconvénients</i> .....	20

## **CHAPITRE 02 : Procédé de fabrication d'un comprimé pelliculé**

<b>I. Les antidépresseurs</b> .....	<b>23</b>
<b>I.1. Définition</b> .....	<b>23</b>
<b>I.2. Les classes des antidépresseurs</b> .....	<b>23</b>
<b>II.La Desvenlafaxine Succinate</b> .....	<b>24</b>
<b>II.1.Définition</b> .....	<b>24</b>
<b>II.2- description de desvenlafaxine succinate monohydrate</b> .....	<b>24</b>
<b>II.3. Le mode d'action</b> .....	<b>25</b>
<b>II.4. Les effets secondaires</b> .....	<b>26</b>
<b>II.5. Pharmacocinétique</b> .....	<b>27</b>
<b>III. composition chimique</b> .....	<b>27</b>
<b>III.1. Les matières premières</b> .....	<b>28</b>
<b>1.1. Principe actif</b> .....	<b>28</b>
<b>1.2. Excipients</b> .....	<b>30</b>
<b>1.2.1. Hypromellose</b> .....	<b>30</b>
<b>1.2.2. cellulose microcristalline</b> .....	<b>31</b>
<b>1.2.3. Povidone</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.4. Citrate de magnésium</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.5. Talc</b> .....	<b>33</b>
<b>1.2.6. Opadry rose</b> .....	<b>33</b>
<b>IV. Les étapes de fabrication</b> .....	<b>34</b>
<b>IV.1. La pesée</b> .....	<b>34</b>
<b>IV.2. La granulation</b> .....	<b>35</b>
<b>IV.3. Le mélange</b> .....	<b>37</b>
<b>IV.4. La compression</b> .....	<b>38</b>
<b>IV.5. Le pelliculage</b> .....	<b>40</b>
<b>IV.6. Le Conditionnement</b> .....	<b>40</b>
<b>A- les rôles de conditionnement</b> .....	<b>41</b>

## **CHAPITRE 3 : Gestion de la qualité**

<b>I. La qualité</b> .....	<b>43</b>
<b>II L'assurance qualité</b> .....	<b>44</b>

<i>II.1. Définition</i> .....	44
<i>II.2. L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO)</i> .....	44
<i>II.3. Les guides d'organisation</i> .....	45
<i>II.4. ISO 9000</i> .....	45
<i>II.5. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)</i> .....	46
<i>III. Le contrôle de la qualité</i> .....	48
<i>III.1. Définition</i> .....	48
<i>III.2. la pharmacopée</i> .....	49
<i>III.3. Les bonnes pratiques de laboratoire</i> .....	49
<i>a. Définition</i> .....	49
<i>b. Le but des bonnes pratiques de laboratoire</i> .....	49
<i>c. Les bonnes pratiques de laboratoire</i> .....	50
<i>IV. Les analyses effectuées</i> .....	50
<i>IV.1. Analyses Physicochimiques</i> .....	50
<i>a. Contrôle des caractères généraux</i> .....	50
<i>b. Essais galéniques</i> .....	50
<i>IV.2. Analyses Microbiologiques</i> .....	51
<i>a. Produits qui doivent être stériles</i> .....	51
<i>b. Produits non stériles</i> .....	51

## **2<sup>ème</sup> PARTIE : PARTIE PRATIQUE**

### **MATERILES ET METHODES :**

<i>I. Etapes de production</i> .....	53
1. <i>La pesée</i> .....	53
2. <i>Mélange a sec</i> .....	54
3. <i>Granulation</i> .....	54
3.1. <i>Addition de liant</i> .....	55
3.2. <i>Granulation humide</i> .....	55
3.2.1. <i>Premier additionnement</i> .....	56
3.2.2. <i>Deuxième additionnement</i> .....	56
4. <i>séchage</i> .....	57
5. <i>Tamissage et broyage</i> .....	57



6.	<i>Mélange</i> .....	59
6.1.	<i>Pré lubrification</i> .....	59
6.2.	<i>Lubrification</i> .....	59
7.	<i>Compression</i> .....	60
8.	<i>Pelliculage</i> .....	62
9.	<i>Conditionnement</i> .....	64
9.1.	<i>Conditionnement primaire</i> .....	64
9.2.	<i>Conditionnement secondaire</i> .....	65
10.	<i>Produit fini</i> .....	65
II.	<i>Contrôle au cours de production</i> .....	66
II .1.	<i>Poids moyen</i> .....	66
II .2.	<i>Dureté</i> .....	67
II .3.	<i>essai de dissolution</i> .....	67
II .4.	<i>Friabilité</i> .....	68
II .5.	<i>Diamètre, épaisseur</i> .....	69
II .6.	<i>Carte de contrôle des comprimés</i> .....	70
III.	<i>Contrôle de qualité</i> .....	72
III .1	<i>Contrôle de qualité physico-chimique</i> .....	73
1.1.	<i>Matières premières</i> .....	73
1.1.1.	<i>Principe actif</i> .....	73
III .1.2.	<i>Mélange</i> .....	74
2.1.	<i>Uniformité de mélange</i> .....	74
2.2.	<i>Essai pour dosage de principe actif</i> .....	74
2.3.	<i>Tape densité</i> .....	74
2.4.	<i>Test granulométrie par Tamisage</i> .....	75
III .1.3.	<i>Compression</i> .....	76
3.1.	<i>Uniformité de compression : uniformité de teneur</i> .....	76
3.2.	<i>La dureté</i> .....	76
3.3.	<i>Le diamètre</i> .....	76
III 1.4.	<i>Pelliculage</i> .....	76
4.1.	<i>Uniformité de pelliculage</i> .....	76

<b>IV. Contrôle de qualité Microbiologique .....</b>	<b>77</b>
<b>IV.1.Matière première .....</b>	<b>77</b>
<b>IV.2. Produit fini .....</b>	<b>80</b>
<b>RESULTATS ET DISCUSSION :</b>	
<b>I. Résultats et discussion .....</b>	<b>82</b>
<b>I.1. Matière première .....</b>	<b>82</b>
<b>1.1. Principe actif .....</b>	<b>82</b>
<b>1.2. Excipient.....</b>	<b>82</b>
<b>1.2. Mélange .....</b>	<b>84</b>
<b>2.1. Tape de densité .....</b>	<b>87</b>
<b>2.1.1. La mesure de compressibilité de poudre .....</b>	<b>87</b>
<b>2.1.2. Rotation d'Hanser .....</b>	<b>87</b>
<b>I.3. Compression .....</b>	<b>88</b>
<b>I.4. pelliculage .....</b>	<b>91</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>93</b>
<b>Références Bibliographiques</b>	

## **Résumé**

*Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), avec l'objectif d'obtenir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients. Comme l'indique son intitulé, ce mémoire consiste à développer un médicament sous forme de comprimé pelliculé.*

*La fabrication des produits pharmaceutiques sous forme de comprimés nécessite un certain nombre d'opérations et un endroit bien précis : l'industrie pharmaceutique est l'endroit adapté pour la fabrication pharmaceutique, Le processus de fabrication des comprimés comprend quatre étapes principales : la granulation, la compression, le pelliculage et le conditionnement. Toutes les étapes doivent être réalisées dans des conditions d'hygiène et de sécurité étroitement contrôlées.*

*Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, il doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; Il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de l'assurance et de contrôle de la qualité portant sur toute la chaîne de production : le contrôle de qualité qui se représente dans un contrôle physicochimique et un autre microbiologique qui répond aux exigences de l'assurance de qualité et dont les composantes sont les BPF, la pharmacopée et les normes ISO.*

## ***ABSTRAT***

*Formulate a pharmaceutical product, is to associate a number of components (one or more of active principles and excipients ), with the goal of obtaining a pharmaceutical form adapted to the route of administration chosen to treat patients. As indicated in its title, this memory is to develop a drug in the form of plastic tablet.*

*The manufacturing of pharmaceuticals in tablet form requires a number of operations and a specific place: the pharmaceutical industry is the place suitable for pharmaceutical manufacturing, manufacturing process of tablets includes four main steps: granulation, compression, lamination and packaging. All steps must be completed under closely controlled conditions of hygiene and safety.*

*A drug is a product not like others whose composition has healing properties and preventive against disease, it must meet five requirements: quality, efficiency, purity, identity, and security; It can be put into circulation after the insurance and quality control on the entire production chain: the quality control which presents itself in a physicochemical control and other microbiological that meets the requirements of the quality assurance and whose components are GMP and Pharmacopoeia standards.*

## ملخص

تشكيل الأدوية، هو ربط عدد من العناصر (عنصر نشط أو أكثر ومضافات سواغ)، وذلك بهدف الحصول على الشكل الصيدلاني المناسب الذي يتناسب مع طريقة أخذ هذا الدواء لعلاج المريض

و كما يتضح من العنوان ، فإن هذا الموجز الكتابي يهدف إلى دراسة و تطوير الدواء في شكل أقراص مغلفة .

صناعة المنتجات الصيدلانية على شكل أقراص تتطلب عددا من العمليات الصناعية ومكان معين : المركبات الصناعية الصيدلانية هي المكان المناسب لتصنيع الأدوية، وعملية لتصنيع قرص تتضمن

أربع خطوات رئيسية : تحبيب ضغط، والتصفيح والتعبئة والتغليف .

يجب تنفيذ جميع الخطوات تحت مقاييس مشددة للنظافة وسلامة الظروف التي تسيطر عليها بإحكام.

الأدوية ليست منتج كغيرها من المنتجات في تكوينها لها خصائص علاجية ووقائية ضد الأمراض، فإنه يجب أن تستوفي خمسة متطلبات أساسية في التكوين:

الجودة والكفاءة والنقاء والهوية والأمن؛

لا يمكن وضعها في التداول إلا بعد مراقبة و ضمان الجودة على سلسلة الإنتاج بأكملها: من مراقبة الجودة الكيميوفيزيائية والميكروبيولوجية التي تفي بمتطلبات ضمان الجودة من عناصر الأدوية و برنامج الرصد العالمي والمعايير ISO والتي تشكل

### **Liste des abréviations :**

<i>AMM</i>	<i>autorisation de mise sur le marché</i>
<i>CLV</i>	<i>certificat de libre vente</i>
<i>PA</i>	<i>principe actif</i>
<i>R</i>	<i>facteur de risque</i>
<i>IV</i>	<i>Voie intraveineuse</i>
<i>IM</i>	<i>Voie intramusculaire</i>
<i>SC</i>	<i>Voie sous-cutanée</i>
<i>ID</i>	<i>Voie intradermique</i>
<i>IR</i>	<i>Intrarachidienne</i>
<i>IC</i>	<i>Intracardiaque</i>
<i>IA</i>	<i>Intra-artérielle</i>
<i>LP</i>	<i>libération prolongée</i>
<i>ISRS</i>	<i>inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>
<i>ISRN</i>	<i>inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline</i>
<i>SNC</i>	<i>système nerveux central</i>
<i>IMAO</i>	<i>Les inhibiteurs de la monoamine oxydase</i>
<i>IRSN</i>	<i>Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de noradrénaline</i>
<i>MDD</i>	<i>majore désordre dépressive</i>
<i>gène hERG</i>	<i>The human ether-a-go-go-related gene</i>
<i>HPMC</i>	<i>Hydroxy propyl méthyl cellulose</i>
<i>PVP</i>	<i>Poly vinyl pyrrolidone</i>
<i>MGS</i>	<i>mélangeur granulateur sécheur.</i>
<i>ISO</i>	<i>International Organisation for Standardisation</i>
<i>BPF</i>	<i>Les bonnes pratiques de fabrication</i>
<i>OMS</i>	<i>organisation mondiale de la santé</i>
<i>BPL</i>	<i>Les bonnes pratiques de laboratoire</i>
<i>l'OCDE</i>	<i>organisation de coopération et de développement économique</i>

## ***Liste des tableaux :***

<i>N°</i>	<i>Tableau</i>	<i>Page</i>
<i>01</i>	<i>Avantage et inconvénients de la voie orale</i>	<i>12</i>
<i>02</i>	<i>Avantages et inconvénients de la voie transcutanée</i>	<i>13</i>
<i>03</i>	<i>Avantages et inconvénients de la Voie cutanée</i>	<i>15</i>
<i>04</i>	<i>Informations chimiques par molécule</i>	<i>29</i>
<i>05</i>	<i>Les matières premières de produits et leur rôle</i>	<i>53</i>
<i>06</i>	<i>carte de contrôle de médicament</i>	<i>71</i>
<i>07</i>	<i>diamètre, épaisseur et dureté</i>	<i>89</i>

## *Liste des figures :*

<b>N°</b>	<b>Figure</b>	<b>page</b>
01	<i>Molécule chimique de la RS-4- [2-diméthylamino-1- (1-hydroxycyclohexyl) éthyl]</i>	25
02	<i>composition chimique de la molécule desvenlafaxine</i>	28
03	<i>la forme brute de desvenlafaxine</i>	29
04	<i>Forme brute d'hypromellose</i>	30
05	<i>Forme brute de cellulose microcristalline</i>	31
06	<i>Forme brute du Povidone</i>	32
07	<i>Forme brute du citrate de Mg</i>	32
08	<i>Forme brute du talc</i>	33
09	<i>Photo d'une salle de pesée</i>	34
10	<i>Salle de granulation</i>	36
11	<i>Mélangeur pharmaceutique .</i>	37
12	<i>cycle de production pharmaceutique</i>	39
13	<i>Le squelette de poisson ishikawa</i>	48
14	<i>granulateur – mélangeur</i>	54
15	<i>Principe de granulation par voie humide</i>	55
16	<i>Résultats de la granulation humide</i>	56
17	<i>Lit d'air de séchage</i>	57
18	<i>Tamiseur , Broyeur</i>	58
19	<i>Un mélangeur</i>	59
20	<i>Différents types de poinçons de compression</i>	60
21	<i>Une comprimeuse</i>	61
22	<i>Principe de la compression rotative</i>	61
23	<i>Comprimés de desvenlafaxine prise de la compression</i>	62
24	<i>Principe de pelliculeuse</i>	62
25	<i>Salle de pelliculage</i>	63
26	<i>Salle de pelliculage</i>	63
27	<i>Comprimé de desvenlafaxine de 100mg</i>	63
28	<i>Salle de conditionnement</i>	64
29	<i>salle de conditionnement secondaire et stock</i>	64
30	<i>blister de desvenlafaxine 50/100mg</i>	65
31	<i>Produit fini</i>	65
32	<i>balance analytique</i>	66



33	<i>Système de test de la dureté</i>	67
34	<i>dissolu mètre</i>	67
35	<i>appareil de test de friabilité</i>	68
36	<i>pied a coulisse</i>	69
37	<i>résultats des tests de contrôle des comprimées</i>	70
38	<i>une paillasse de laboratoire d'analyse</i>	72
39	<i>un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique</i>	72
40	<i>un système informatisé d'infra rouge</i>	73
41	<i>appareil Karl Fischer</i>	74
42	<i>tape de densité</i>	75
43	<i>tamiseur des solides – granulométrie</i>	75
44	<i>fiolle de préparation de dissolution et essai de pelliculage</i>	76
45	<i>identification du Desvenlafaxine</i>	81
46	<i>standard de povidone</i>	81
47	<i>résultats d'infra rouge du talc</i>	82
48	<i>Résultats d'infra rouge du talc</i>	82
49	<i>Standard de mélange</i>	83
50	<i>Essai de mélange</i>	84
51	<i>Uniformité de mélange</i>	85
52	<i>Standard de compression</i>	87
53	<i>Uniformité de compression</i>	88
54	<i>Dissolution de compression</i>	89
55	<i>Uniformité de pelliculage</i>	90



# *Introduction*



## **INTRODUCTION**

Dans la vie elles sont incalculables, nous encerclent, nous poursuivent parfois. Alors nous les observons, nous les surveillons, nous nous protégeons contre les risques mais souvent elles nous atteignent : les maladies. Le corps humain est très complexe et nous avons beaucoup de choses à apprendre sur lui. Cependant plus un corps est complexe, plus il est susceptible de dysfonctionner. Nous comprenons donc l'importance des problèmes que nous sommes disposés à rencontrer : virus, allergies, dérèglement nerveux...

Le médecin a pour rôle de diagnostiquer et de comprendre la pathologie dont souffre le patient grâce aux symptômes évoqués par ce dernier et aux outils médicaux, il doit être capable de relier chaque symptôme à une maladie possible en pratiquant des examens , des analyses et des radios. Le médecin affinera par la suite son diagnostic et proposera un traitement adéquat en faisant intervenir un ou plusieurs médicaments<sup>1</sup>.

*« On entend par 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 »<sup>2</sup>.*

Cette molécule douée de propriétés thérapeutiques destinée à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers<sup>3</sup> a poussé l'industrie pharmaceutique à travailler pour son développement et sa commercialisation<sup>4</sup>. C'est un secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire<sup>5</sup>. Nous pouvons citer comme exemple l'industrie de fabrication de médicaments, **ALEMBIC MAMI** .

**ALEMBIC MAMI** , Adwiya Mami société faisant partie du groupe Mami pharm est propriétaire d'une usine de grande capacité de formulation de médicament par voie orale en Algérie après les signatures des accords de joint-venture avec le célèbre fabricant

---

<sup>1</sup> [www.keldoc.com/infos/medecin-generaliste/maladies-corps-humain](http://www.keldoc.com/infos/medecin-generaliste/maladies-corps-humain)

<sup>2</sup> [www.droit-medical.over-blog.fr/article-definition-du-medicament-65154805.html](http://www.droit-medical.over-blog.fr/article-definition-du-medicament-65154805.html)

<sup>3</sup> Naumann et coll , Agius, 1989

<sup>4</sup> Sylvie plumet, l'industrie du médicament, 2013.

<sup>5</sup> John L. McGuire et coll , Pharmaceuticals, General Survey, 2007.

indien de produit pharmaceutique Alembic Pharmaceuticals. La société a été rebaptisée SPA Alembic Mami en octobre 2014. L'accord de la coentreprise a convenu l'achat par Alembic Global Holding SA (AGH) de 49% de capacité de Adwiya Mami.

L'entreprise algero-indienne est dirigée par son PDG Monsieur Mami Moncef. Une équipe de huit pharmaciens indiens gère la partie technique, transfert de technologie et formation du personnel algérien. C'est dans cette entreprise que notre travail de fin d'étude a été effectué intitulé : production du Desvenlafaxine succinate sous forme de comprimés pelliculés. Pour la réalisation de ce projet nous avons adopté les étapes suivantes : pesée, compression indirecte et enfin pelliculage sachant que ces opérations ont été suivies et contrôlées par des superviseurs de production et un groupe d'assurance qualité en notant tous les paramètres et les données dans le dossier de lot de médicament .



***1<sup>er</sup> PARTIE :***

***Synthèse***

***Bibliographique***





***CHAPITRE 1 :***  
***Pharmacologie***  
***générale***



## ***PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE***

La pharmacologie, est la science du médicament : elle étudie les effets et le devenir du médicament dans l'organisme. C'est une vaste discipline qui couvre l'étude du médicament de son développement à son utilisation après sa mise sur le marché. La pharmacologie comprend entre autres l'étude du mécanisme d'action du médicament, la définition de ses conditions d'utilisation, l'évaluation de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.<sup>1</sup>

On appelle médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. C'est une substance chimique exogène administrée à des fins thérapeutiques, préventives.<sup>2</sup>

### **I. Origine du médicament :**

Les trois règnes de la nature (végétale, animale et minérale) et aussi la voie synthétique fournissent des principes actifs pouvant conduire à des médicaments.<sup>3</sup>

- **Origine Végétale :**

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité (on recherche toujours des « principes actifs » dans les recettes de « médecine traditionnelle » ou de façon systématique dans les extraits végétaux). Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- **Les alcaloïdes** (littéralement, « comme les alcalins ») ex : quinine, strychnine, émétine, morphine, papavérines, réserpines...
- **Les gommes** : mucilages laxatifs, gommes pour suspension (arabique, adragante).
- **Les glycosides** : ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques : digitoxine, digoxine.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup>C Loichot, M Grim ,Introduction à la pharmacocinétique – Passages transmembranaire, October 2011.

<sup>2</sup>A. GOURAUD, Généralités sur la pharmacologie et les médicaments (partie 1) : IFSI ROCKEFELLER.

<sup>3</sup><http://www.pharmaciengiphar.com>

<sup>4</sup>clubDoctissimo.

- **Origine Animale :**

Thérapie ancienne, appelée ophothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques :

- Foie pour traiter les anémies.
- Moelle osseuse fraîche pour les asthénies.
- Testicule de taureau pour l'insuffisance masculine.

Elle se développa assez largement au XX<sup>e</sup> siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XX<sup>e</sup> siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis.

- Extraits de sang humain tel que le fibrinogène.
- Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline.
- Enzymes : tels que la trypsine, chymotrypsine. et les kinases.

- **Origine Minérale :**

Emploi très ancien et actuellement limité :

- Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique.
- Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal.
- Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs.
- Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques
- Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné.<sup>5</sup>

- **Origine synthétique :**

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

- Synthèse totale.
- Héli synthèses : tels que certaines pénicillines.<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup>club Doctissimo.

<sup>6</sup>Yahia NAFTI , Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif: oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation , Université ZIANE Achour de Djelfa - Ingénieur d'état en Biologie- Option: Contrôle de la Qualité et Analyses 2008.



## **II. Composition d'un médicament :**

Un médicament est un mélange de nombreuses espèces chimiques. Il contient au moins un principe actif, connu pour prévenir ou guérir une maladie, présent en faible proportion. Les autres espèces chimiques sont les excipients et sont souvent dépourvus d'activité thérapeutique.<sup>7</sup>

### **II.1. Principe actif :**

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

Cependant la majorité des principes actifs est obtenue par synthèse chimique c'est à dire en faisant appel à des réactions chimiques qui permettent de les synthétiser à partir de réactifs plus simples.

En pharmacie un principe actif peut se présenter sous différentes formes, ils font partie de la formulation d'un médicament mais ils ne sont jamais les seuls constituants, ils sont toujours accompagnés d'autres espèces chimiques dont la formulation d'un médicament est le résultat du mélange du principe actif avec les excipients sous différentes formes galéniques afin d'obtenir des médicaments homogènes, stables et possédant des propriétés spécifiques.<sup>8</sup>

### **II. 2. Les excipients :**

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament. Cette substance est souvent dépourvue d'activité thérapeutique. Son addition est destinée à conférer au médicament certaines caractéristiques particulières (physiques, gustatives, etc...).

---

<sup>7</sup>Eurotherm by schneiderelectric.

<sup>8</sup>BOUDENDOUNA Abdel Hakim, mémoire ingénieur génie des procédés pharmaceutiques.

Les excipients doivent éviter toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.<sup>9</sup>

### **II.2.1. Rôle des excipients :**

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

L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. Cette substance devrait avoir une innocuité parfaite (être bien toléré) ; néanmoins certains excipients peuvent entraîner des réactions allergiques ou des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire.<sup>10</sup>

### **II.2.2. Les différents types d'excipients :**

#### **II.2.2.1. Les diluants :**

Un diluant est un excipient qu'il faut ajouter au principe actif pour obtenir une masse susceptible de donner naissance à des comprimés de poids déterminé, ils jouent un rôle de remplissage. Ils occupent une grande partie du volume des comprimés, leur importance est équivalente à celles des principes actifs, plus la proportion est importante plus le principe actif est plus efficace. Les propriétés des diluants sont donc très importantes.<sup>11</sup>

Les diluants ayant de bonnes propriétés de compression sont répartis en divers groupes :

- Lactose et dérivés
- Autres oses (maltose, saccharose, sorbitol, mannitol, ...)
- Amidon et divers,
- Cellulose,
- Phosphate dicalcique.<sup>12</sup>

---

<sup>9</sup>Mme .KHABERAZIMOUNA , Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy PropylMethyl Cellulose et Gomme Guar , 26/05/2011 .

<sup>10</sup> -Mme. KHABERAZIMOUNA, Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy PropylMethyl Cellulose et Gomme Guar , 26/05/2011 .

<sup>11</sup>-SOUALAHAcène, OFFRE DE FORMATION DE TROISIEME CYCLE EN VUE DE L'OBTENTION DU DOCTORAT AU TITRE DE L'ANNEE UNIVERSITAIRE 2015/ 2016

<sup>12</sup>- Matthieu SIMON, site : [www.actualités-pharmacie.com](http://www.actualités-pharmacie.com) -Le Leem et la fabrication des médicaments par Fondateur et rédacteur principal de Cours-Pharmacie.

## **II.2.2. Les différents types d'excipients :**

### **II.2.2.1. Les diluants :**

Un diluant est un excipient qu'il faut ajouter au principe actif pour obtenir une masse susceptible de donner naissance à des comprimés de poids déterminé, ils jouent un rôle de remplissage. Ils occupent une grande partie du volume des comprimés, leur importance est équivalente à celles des principes actifs, plus la proportion est importante plus le principe actif est plus efficace. Les propriétés des diluants sont donc très importantes.<sup>13</sup>

Les diluants ayant de bonnes propriétés de compression sont répartis en divers groupes :

- Lactose et dérivés
- Autres oses (maltose, saccharose, sorbitol, mannitol, ...)
- Amidon et divers,
- Cellulose,
- Phosphate dicalcique.<sup>14</sup>

### **II.2.2.2 Les agglutinants ou les liants :**

Leur rôle est de lier les particules de poudre entre elles, leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solutions (ou pseudo solutions) aqueuses ou alcooliques. Les liants en solution sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces.<sup>15</sup>

### **II.2.2.3 Les lubrifiants :**

Les agents lubrifiants sont utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, soit pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons soit pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre.<sup>16</sup>

---

<sup>13</sup>-SOUALAHAcène, OFFRE DE FORMATION DE TROISIEME CYCLE EN VUE DE L'OBTENTION DU DOCTORAT AU TITRE DE L'ANNEE UNIVERSITAIRE 2015/ 2016

<sup>14</sup>- Matthieu SIMON, site : [www.actualités-pharmacie.com](http://www.actualités-pharmacie.com) -Le Leem et la fabrication des médicaments par Fondateur et rédacteur principal de Cours-Pharmacie.

<sup>15</sup>-<https://www.ingenieurs.com/documents/cours/excipients-pharmaceutiques>.

<sup>16</sup>- forum du club scientifique des étudiants en pharmacie d'Oran, cours 3eme année pharmacie galénique.

### **II.2.2.2 Les agglutinants ou les liants :**

Leur rôle est de lier les particules de poudre entre elles, leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solutions (ou pseudo solutions) aqueuses ou alcooliques. Les liants en solution sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces.<sup>17</sup>

### **II.2.2.3 Les lubrifiants :**

Les agents lubrifiants sont utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, soit pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons soit pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre.<sup>18</sup>

### **II.2.2.4 : Les délitants ou les désagrégeants :**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Un bon désintégrant quant à lui assure une disponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes. Les super Désintégrants, sont de nouveaux délitants qui peuvent être utilisés à des concentrations encore plus faibles que celle du classique amidon, pour cette raison, toute variation d'écoulement et de compatibilité doit être minimisée. Ces nouvelles molécules peuvent être organisées en 03 classes en se basant sur leurs structures chimiques :

- Amidon modifié* (Amidon Glycolate de Na),
- Cellulose modifiée* (Croscarmellose, NF),
- PVP à liaisons croisées* (Crospovidone, NF).<sup>19</sup>

---

<sup>17</sup> - <https://www.ingenieurs.com/documents/cours/excipients-pharmaceutiques>.

<sup>18</sup> - forum du club scientifique des étudiants en pharmacie d'Oran, cours 3eme année pharmacie galénique.

<sup>19</sup> - O. Wauters (1), I. Roland (2), M. de la Brassinne, Types de dermocorticoïdes et excipients à conseiller dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu, Rev Med Liege 2007.

### **II.2.2.5 Les adjuvants divers :**

- ✓ **Mouillants** : pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants, on peut ajouter des surfactifs actifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.
- ✓ **Substances tampons** : elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH, soit pour les protéger de l'action d'hydrolysant des sucs digestifs, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemples : sels de Ca (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de Na, acides aminés (glycocolle).<sup>20</sup>

### **III. Classification des médicaments :**

Le médicament est une substance thérapeutique qui peut être définie de différentes manières :

**Le princeps** : un médicament, d'origine homologuée suite à de nombreux travaux de recherche par une AMM (autorisation de mise sur le marché) ou un CLV (certificat de libre vente).

**Le générique** : c'est un médicament ayant plus ou moins la même composition chimique que la molécule d'origine hormis la qualité et la quantité du PA (principe actif).

**Le placebo** : est un médicament qui n'est pas dotée d'activité thérapeutique car elle ne dispose pas d'un principe actif.<sup>21</sup>

A fin de réglementer, légiférer la fabrication, la distribution et la conservation des médicaments, ces derniers ont été classés en 3 groupes :

**a. Médicaments toxiques** : « tableau A ou liste 1 » facteur de risque (R) est la dose thérapeutique ou la dose toxique cette catégorie de médicament a une forte toxicité (R~ 1), des effets secondaires importants qui touchent une fonction vitale des associations néfastes. Les médicaments de cette liste nécessitent une surveillance thérapeutique stricte et leur prise ou leur posologie doit être prescrite en toute lettre. L'ordonnance est non renouvelable.

---

<sup>20</sup>-ERCE – CTC-Est – GRANITEX, LES ADJUVANTS DEFINITIONS ET OPPORTUNITES D'UTILISATION, 2004.

<sup>21</sup>- Abdallah BOUTOBZA, mémoire ingénieur génie des procédés pharmaceutiques.

**b. Médicaments dangereux :** « tableau C ou liste 2 » : il regroupe les médicaments qui possèdent une toxicité intrinsèque plus faible et dont l'administration peut s'accompagner d'une surveillance médicale moins rigoureuse et dont les effets secondaires ou les risques de potentialisation sont moindres. L'usage de cette liste des médicaments nécessite quelques recommandations comme : posologie en chiffre, l'ordonnance renouvelable.

**c. Médicaments stupéfiants :** « (Toxicomanogènes) tableau B » toute molécule pouvant provoquer un état d'euphorie, de la tolérance, de la dépendance physique et psychique est une molécule de ce tableau. L'ordonnance est non renouvelable, la posologie doit être rédigée en toute lettre et l'ordonnancier doit être conservé au moins 3 ans à la date de la dernière prescription.<sup>22</sup>

#### **IV. Formes pharmaceutique des médicaments :**

La forme pharmaceutique d'un médicament est la présentation physique du médicament. La manière de prendre le médicament est la voie d'administration. La posologie est la quantité de médicaments qu'il faut prendre au cours de la journée, pendant une durée précise (ex. trois comprimés le matin pendant cinq jours). Les formes pharmaceutiques présentes dans le dépôt sont<sup>23</sup> :

- a- Les comprimés :** ce sont des préparations de consistance solide, de diverses formes (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- b- Les gélules :** ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- c- Les sirops :** ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- d- Les suspensions :** ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

---

<sup>22</sup>-Pr. Philippe Lechat, Pharmacologie Niveau DCEM1 2006 – 2007.

<sup>23</sup>- Professeur Denis WOUESSIDJEWE, Formes galéniques et voies d'administration, UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques, 2011/2012.

- e- **les pommades** : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- f- **les collyres** : ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- g- **les préparations injectables** : ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).

La forme galénique d'un médicament et son apparence détermine son mode d'administration<sup>24</sup>

## **V. Les différentes voies d'administration des médicaments :**

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme elles sont classées en fonction :

- Du site d'administration
- De l'effraction de la peau et/ou des muqueuses
- De l'utilisation par voie générale (systémique) ou locale.<sup>25</sup>

### **V.1. Les principales voies d'administration des médicaments :**

Selon le site d'administration du médicament et le type de l'effraction (peau/muqueuse), on distingue :

---

<sup>24</sup>-Unité d'enseignement 2.11 – S1 – compétence 4 PHARMACOLOGIE – THERAPEUTIQUES, Les formes galéniques.

<sup>25</sup>- Dr. GHARBI.M, cours de pharmacie Les voies d'administration des médicaments, 2016/2017.

**V.1.1. La voie orale (peros) :**

C'est la voie la plus utilisée, elle consiste à l'introduction du médicament par la bouche, pour passer à l'estomac puis à l'intestin. Une fois absorbé le principe actif est transporté par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Le principe actif peut subir une biotransformation pré-systémique à trois niveaux :

- Au niveau de la lumière gastro-intestinale par des enzymes ou des bactéries de la flore intestinale.
- Au niveau de la paroi intestinale (par les cellules intestinales ou entérocytes).
- Au niveau hépatique par les enzymes des hépatocytes (premier passage hépatique).

Ce phénomène explique en partie la diminution de la biodisponibilité du principe actif administré par voie orale.<sup>26</sup>

**V.1.1.1. Avantages et inconvénients de la voie orale :**

Avantages de la voie orale	Inconvénients de la voie orale
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Facile à utiliser.</li> <li>- La mieux supportée.</li> <li>- La mieux acceptée.</li> <li>- Economique.</li> <li>- Réversible en cas d'erreur.</li> <li>- Le risque infectieux est minime.</li> <li>- Possibilité de lavage gastrique en cas d'intoxication.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Possibilité d'altération des PA par contact avec les sécrétions du tube digestif.</li> <li>-Problème de flaveur des médicaments (goût et odeur).</li> <li>- Il est déconseillé d'utiliser cette voie en cas de vomissements ou de coma.</li> <li>-La voie orale facilite l'automédication.</li> <li>-Difficultés à avaler pour certains patients (sujets âgés...)</li> <li>-Variation interindividuel du pH.</li> </ul>

<sup>26</sup>- GHARBI.M, cours de pharmacie Les voies d'administration des médicaments 2016/2017.



	-Interaction avec les substances alimentaires ou avec d'autres médicaments.-Premier passages hépatiques (biodisponibilité variable)
--	---

**Tableau 1:** avantages et inconvénients de la voie orale

**V.1.2. Voie transcutanée (parentérale ou injectable) :** consiste à faire pénétrer le médicament par effraction à travers la peau. Ces voies demandent un matériel particulier : seringues, aiguilles, perfuseurs, cathéters. On peut citer :

- Voie intraveineuse (IV) ;
- Voie intramusculaire (IM) ;
- Voie sous-cutanée (SC) ;
- Voie intradermique(ID) ;
- Intrarachidienne (IR) ;
- Intracardiaque (IC) ;
- Intra-artérielle (IA) ;

**V.1.2.1. Avantages et inconvénients de la voie transcutanée :**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de 1<sup>er</sup> passage hépatique.</li> <li>- Pas de contact avec les sucs digestifs.</li> <li>- Voie utilisée en cas d'inconscience, coma.</li> <li>- Utilisée lors de vomissements.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le matériel d'injection est à titre personnel pour chaque patient.</li> <li>-Risque infectieux très important.</li> <li>-Cette voie est irréversible en cas d'erreur.</li> <li>-Peut-être douloureuse.<sup>23</sup></li> </ul>

**Tableau 2:** avantage et inconvénients de la voie transcutanée.**V.1.2.2. Caractères spécifiques des voies parentérales :**

**V.1.2.2.1. Voie intraveineuse (IV) :** Administration directe dans la veine à l'aide d'une aiguille ou après la mise en place d'un cathéter. Cette voie est utilisée comme voie d'urgence, mais également pour des perfusions en continu. Les injections intraveineuses se font toujours lentement.

**V.1.2.2.2. Voie intramusculaire (IM) :** Administration dans le tissu musculaire profond (muscle fessier...) avec une aiguille longue (40mm). Le muscle étant richement vascularisé, le médicament va diffuser dans les vaisseaux sanguins et la circulation générale.

**V.1.2.2.3. Voie sous-cutanée (SC) :** Administration sous la peau dans le tissu conjonctif (au niveau de l'abdomen, de la face externe de la cuisse...). Par cette voie, on utilise surtout des médicaments en solutions aqueuses isotoniques.

**V.1.2.2.4. Voie intradermique(ID) :** Administration immédiate sous la surface de la peau, à la limite de l'épiderme et du derme, utilisée pour faire des tests d'allergie, des tests tuberculiques ou des tests de désensibilisation.<sup>27</sup>

**V.1.2.2.5. Voie intrarachidienne (IR) :** administration dans l'espace situé entre la moelle épinière et la colonne vertébrale. Utilisée pour faire des anesthésies, des péridurales (anesthésier le bassin) ou bien pour soigner certaines méningites.

<sup>27</sup>- Dr. Guergouri F.Z, VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS, Faculté de médecine, Département de médecine, Module de pharmacologie générale, 2015/2016.

**V.1.2.2.6. Voie intracardiaque (IC) :** administration dans le muscle cardiaque. Elle est utilisée en dernier recours, pour la réanimation (adrénaline pour relancer le cœur).

**V.1.2.2.7. Voie intra-artérielle (IA) :** Administration dans une artère. C'est une voie d'exception car elle est dangereuse (risque d'hémorragie, risque de gangrène).

**V.1.2.2.8. Voie intra-articulaire :** Administration dans une articulation pour faire des infiltrations (anti -inflammatoires).

**V.1.3.Voies transmuqueuses :** les muqueuses sont des tissus sensibles, fragiles et irritables. Très richement vascularisée. C'est une voie qui permet aux PA capables de les traverser d'être véhiculés par le sang jusqu'à l'organe cible. On distingue :

**a. Voie pulmonaire :** C'est l'administration des médicaments sous forme :

- ✓ Gazeuse (protoxyde d'azote)
- ✓ Volatil (anesthésiques halogénés)
- ✓ Principes actifs solides ou liquides en suspension dans un gaz vecteur (aérosol). Le principe actif franchit les alvéoles pulmonaires (anesthésique) ou non (antihistaminique).

**b. Voie nasale :** Peu de produits actifs sont résorbés par cette voie et la qualité de résorption est irrégulière (peu utilisée).

**c. Voie sublinguale :** le médicament est croqué ou se délite au contact de la salive (sans être avalé), et libère le principe actif qui est résorbé au travers la muqueuse sublinguale très vascularisée. Deux avantages pour cette voie :

- ✓ Pas de dégradation du médicament par les sucs digestifs et au premier passage hépatique.
- ✓ Rapidité d'action (crise d'angine de poitrine).

**d. Voie rectale :** Administration de médicaments dans le rectum (partie terminale du tube digestif). Résorption au niveau des veines hémorroïdales moyennes → direct dans la circulation supérieure → passage hépatique Action locale ou générale.<sup>23</sup>

- e. **Voie vaginale** : Médicaments sous forme d'ovules directement administrés dans le vagin.
- f. **Voie buccale** : Utilisation locale pour traiter les affections buccales.
- g. **Voie oculaire**: Médicaments placés directement au niveau de l'œil pour une action locale. Muqueuse fragile et sensible (médicaments doit être stériles).
- h. **Voie auriculaire** : administration de médicaments dans les oreilles en vue d'une action locale.<sup>28</sup>

**V.1.4.Voie cutanée** : On applique par cette voie des principes actifs sur le revêtement cutané pour un but exclusivement local. La pénétration se fait au niveau de l'épiderme, et elle dépend de différents facteurs :

- ✓ L'état de la peau, si elle est lésée (plaie, brûlure, eczéma), le passage est plus important.
- ✓ L'âge du sujet (passage plus important chez les jeunes dû à la teneur en eau plus importante)
- ✓ La finesse de la peau
- ✓ La nature de l'excipient (certains excipients sont dépourvus de pouvoir de pénétration comme la vaseline).<sup>29</sup>

#### V.1.4.1.Avantages et inconvénients de la Voie cutanée :

**Tableau 3:** avantages et inconvénients de la voie cutanée.

Avantages	Inconvénients
- avoir une action locale sans avoir besoin d'une administration générale	- Absorption irrégulière - Le risque allergique par cette voie est important. - On peut avoir des effets secondaires généraux (notamment chez les jeunes enfants). 30

<sup>28</sup>-<http://www.pharmaetudes.com/ressources/3-annee-pharmacie/galenique/formes-parenterales.pdf>.

<sup>29</sup>-<http://www.omedit-paysdelaloire.fr>.

<sup>30</sup>- Amelichue , prise en charge médicamenteuse de la personne âgée , janvier 2015.

**V.2. Les critères de choix de la voie d'administration :**

**V.2.1. Critères cliniques :** Notion d'urgence :

- ✓ Délai d'action court.
- ✓ Voie parentérale (IV surtout, IM).
- ✓ Voie sublinguale.
- ✓ Voie pulmonaire locale (salbutamol).

Pathologies non urgentes :

- ✓ Affections chroniques : voie orale avec forme galénique adaptée pour faciliter l'observance thérapeutique (forme à libération prolongée LP)
- ✓ Affections psychiatriques : forme injectable à libération prolongée permettent l'observance chez les patients difficiles.<sup>31</sup>

**V.2.2. Critères pharmacologiques :** Si le PA est détruit par le suc digestif (insuline) ou non résorbé par le tractus digestif, il devra être administré en parentéral.

**V.2.3. Critères physiopathologiques :** selon l'Age :

- ✓ Voie rectale bien adaptée aux enfants et bébés.
- ✓ Voie orale pour les personnes âgées.

Acceptabilité et observance :

- ✓ Formes LP (libération prolongée) réduisent le nombre de prises.
- ✓ Formes libération prolongée allègent la contrainte thérapeutique.

Les pathologies associées :

- Voie parentérale chez les patients ne pouvant pas avaler (vomissements, comateux, pathologies ORL).<sup>32</sup>

La voie orale est la plus courante des voies d'administration des médicaments (gélules, comprimés, sirops, solutions...) et l'absorption par la bouche, C'est la voie

---

<sup>31</sup>- Noémi de Stoutz , Choix de la voie d'administration optimale dans le traitement de la douleur, 1996

<sup>32</sup>-<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/voies-administration/>.

d'administration la plus simple et la plus pratique. Une fois arrivé dans l'estomac ou dans l'intestin grêle, le médicament passe dans la circulation sanguine puis la circulation générale. Parmi les médicaments administrés par la voie orale , On site les comprimés .<sup>33</sup>

## **VI. Les comprimés :**

### **VI.1. Définition :**

Préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, 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. Les comprimés sont destinés à la voie orale :

- certains sont avalés ou croqués.
- d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration.
- certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Même appellation pour des comprimés destinés à d'autres voies (ex : comprimés vaginaux...), d'autres peuvent être introduits sous la peau (comprimés d'implantation) et d'autres sont adaptés à la préparation des solutions (ex : injectables). Les voies d'administration sont essentiellement fonction de la forme galénique du médicament.<sup>34</sup>

### **VI.2. Types de comprimés :**

**VI.2.1. Comprimés non enrobés :** comprimés à couche unique ou multiple, disposées parallèlement ou concentriquement, résultant d'une compression unique ou successive.

**VI.2.2. Comprimés enrobés :** comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de substances diverses.

### **VI.2.3. Comprimés spéciaux à libération non conventionnelle :**

- Comprimés effervescents.
- Comprimés solubles.

---

<sup>33</sup>-Elsevier Masson SAS , Pharmacologie et thérapeutiques , Voies d'administration des médicaments , 2011.

<sup>34</sup>- Monographie comprimés (Pharmacopée Européenne 6ième édition , janvier 2017).

- Comprimés dispersibles.
- Comprimés orodispersibles.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale.
- Lyophilisats oraux.
- Comprimés gastro-résistants.
- Comprimés à libération modifiée :
  - ✓ A libération retardée.
  - ✓ A libération accélérée.
  - ✓ Libération prolongée.<sup>35</sup>

### **VI.2.3.1. Formes à libération modifiée :**

#### **a. Libération retardée ou différée : Concerne**

- **Comprimés gastro-résistants** : comprimés destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer au niveau intestinal ; préparés à partir de particules déjà recouvertes d'un enrobage gastro-résistant ou en recouvrant le comprimé d'une enveloppe gastro-résistante.

#### **b. Libération accélérée : Concerne**

- **Comprimés effervescents** : comprimés non enrobés, comprenant des principes actifs et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent en présence d'eau en libérant du CO<sub>2</sub> – destinés à être dissous ou dispersés dans de l'eau avant administration.
- **Comprimés solubles** : comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dissous dans de l'eau avant administration
- **Comprimés dispersibles** : comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène.
- **Comprimés orodispersibles** : comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (*rmq: l'absorption n'est pas sublinguale mais gastro-intestinale*)

---

<sup>35</sup>- le site : UGELMED.COM cours : les produits pharmaceutiques de module droit pharmaceutique 5eme année pharmacie Batna.

- **Lyophilisats oraux** : préparations solides destinées à être placées dans la bouche.
- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** :
  - ✓ Libération lente et action locale : pastilles et pâtes à sucer.
  - ✓ Libération et absorption du PA dans une partie définie de la cavité buccale, comme : les comprimés sublinguaux.
- c. **Libération prolongée** : Concerne
  - **Comprimés à libération modifiée** : comprimés enrobés ou non visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération du ou des PA.<sup>36</sup>

### **VI.3. Avantages et inconvénients de la forme des comprimés :**

#### **VI.3.1. Avantage :**

- Emploi facile ;
- Dosage précis par unité de prise ;
- Milieu sec et condensé : favorise une bonne conservation ;
- Forme intéressante pour les PA peu solubles ;
- Fabrication industrielle à grande échelle (prix de revient peu élevé) ;
- PA à saveur désagréable moins perceptible que sous forme liquide et masquage total possible par enrobage ;
- Comprimés à couches multiples : résoudre problème d'incompatibilité et de libération modifiée.<sup>37</sup>

#### **VI.3.2. Inconvénients :**

- Forme concentrée ;
- Délitement rapide à assurer ;
- Mise au point de la formulation peut être délicate ;
- Nom adaptée pour les PA liquide ou déliquescent (sauf si quantité réduite).<sup>38</sup>

Le comprimé est la forme la plus utilisée à notre époque. En effet se sont les moins chère et souvent ils sont plus dosés que les autres formes galéniques des médicaments. Les

---

<sup>36</sup>- Johnson & Johnson Consumer SA 2001-2017 en Belgique

<sup>37</sup>- Initialement publié par Marion Garteiser, journaliste santé le 23/04/2012 .

<sup>38</sup>- Pr Jean Gillard, Professeur de Technologie Pharmaceutique à l'Université Catholique de Louvain-la-Neuve.



comprimés se conservent souvent plus longtemps que les autres formes, ils sont peu fragiles et peuvent être sous différentes formes. Certains comprimés peuvent être particulièrement pratiques car ils sont sécables. En revanche certains comprimés peuvent être difficiles à avaler à cause de leur taille. De récentes avancées en recherche et développement pourraient permettre de faire évoluer cette situation. Parmi ces comprimés on trouve Les antidépresseurs. Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes<sup>39</sup> utilisés notamment contre la dépression. On les appelle parfois psychoanaleptiques, car ce sont des stimulants psychiques ou thymoanaleptiques car ils ont une action sur les fonctions thymiques.<sup>40</sup>

Tous les antidépresseurs ont une activité sur les neurotransmetteurs monoaminergiques, soit directement soit indirectement ; ceux qui agissent directement n'interfèrent pas sur les monoamines de la même manière.<sup>41</sup>

L'utilisation des antidépresseurs répond à un besoin de rétablissement de l'équilibre chimique du cerveau, basé sur l'hypothèse monoaminergique de la dépression. Cet hypothétique déséquilibre monoaminergique (sérotonine, dopamine, noradrénaline) dans le cerveau n'a jamais été prouvé.<sup>42</sup>

Ils ont amélioré de manière considérable le traitement de la dépression on peut citer comme exemple la Desvenlafaxine succinate 50 /100 mg.<sup>43</sup>

Le médicament qui a fait l'objet de notre étude est la Desvenlafaxine succinate 50 /100 mg sous forme de comprimés. La Desvenlafaxine appartient à la classe des médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs du récapage de la sérotonine ou ISRS et inhibiteurs sélectifs du récapage de la noradrénaline ou ISRN. Elle est utilisée pour soigner la dépression et agit sur le système nerveux central (SNC) pour redresser l'humeur en augmentant la quantité de deux neurotransmetteurs (des messagers chimiques) appelés sérotonine et noradrénaline, situés dans certaines parties du cerveau. Il peut falloir

---

<sup>39</sup> - Les Antidépresseurs [archive], Académie nationale de médecine (France) Rapport du 20 mai 2014 Jean-Pierre Olié, Marie-Christine Mouren au nom de la Commission V (Psychiatrie et santé mentale).

<sup>40</sup> - Philippe Dorosz *Guide pratique des médicaments en neuro-psychiatrie*, Paris, Maloine, 2005.

<sup>41</sup> - David Cohen, Suzanne Cailloux-Cohen et l'AGIDS-SMQ, *Guide critique des médicaments de l'âme*, Montréal, Éd. de l'Homme, 1995.

<sup>42</sup> - Charles-Henri Beau, Sandrine Thauby, *Synopsis 2007 des médicaments en psychiatrie*, Callian, Éd. Santé, prévention, communication, 2007.

<sup>43</sup> -Dr LEQUEUX ,ANTIDEPRESSEURS Pour quels patients ? Bénéfices/Risques , Janvier 2016.

attendre plusieurs semaines avant que les bienfaits de ce médicament interviennent pleinement.<sup>44</sup>

---

<sup>44</sup>- D.-J. David , Mécanisme d'action des antidépresseurs : nouvelles approches , « Pharmacologie des troubles anxio-dépressifs et Neurogenèse », Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Chatenay-Malabry, France , 2012.



***CHAPITRE 2 :***

***Production d'un  
comprimé pelliculé***



## *Procédé de fabrication d'un comprimé pelliculé*

### *(Desvenlafaxine, comprimée à libération prolongée)*

La dépression est caractérisée par un trouble du métabolisme nerveux dans le cerveau. La concentration en neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine) est en rupture d'équilibre, et ce en général à cause de la suractivité durable du système de contrôle des hormones du stress. Non-traitée, cette suractivité peut mener à d'autres maladies telles que l'hypertension, la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, le diabète ou l'ostéoporose. Ceci souligne toute l'importance d'un traitement précoce, minutieux et durable.<sup>1</sup>

#### **I. Les antidépresseurs :**

##### **I.1. Définition :**

Ce sont des substances psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques qui améliorent l'humeur dépressive et soulagent la souffrance morale moyennant d'un délai de quelques semaines. Il existe différentes classes d'antidépresseurs à efficacité équivalente mais les produits récents présentent moins d'effets secondaires et moins de risque de létalité en cas de surdosage.

Les antidépresseurs sont classés selon plusieurs critères comme : la structure chimique, l'activité thérapeutique, l'action sur le système de neurotransmission.<sup>2</sup>

##### **I.2. Les classes des antidépresseurs :**

Les antidépresseurs se divisent en plusieurs groupes :

- **Les tricyclique :** ce sont les premières molécules développées contre la dépression. On les appelle aussi les imipraminiques.
- **Les tetracyclique :** utilisés dans le traitement d'autres troubles, comme la perte d'appétit.

---

<sup>1</sup>- <https://www.etat-depressif.com/depression/definition-differents-types/>.

<sup>2</sup>- [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap5-Antidépresseurs\\_2008.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap5-Antidépresseurs_2008.pdf).

- **Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :** Leur action augmente la quantité de sérotonine disponible entre les cellules nerveuses.<sup>3</sup>
- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase(IMAO) :** inhibent l'activité des monoamines oxydases (des enzymes dégradant les monoamines comme la sérotonine).
- **Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de noradrénaline(IRSNI) :** leur action augmente la quantité des neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline) entre les cellules nerveuses.

La classe des (IRSNI) a considérablement amélioré la thérapie des patients atteints de la maladie dépressive, car elle fournit un traitement tolérable des symptômes de la dépression par rapport aux autres classes des antidépresseurs, la Desvenlafaxine favorise le choix du traitement.<sup>4</sup>

## II. La Desvenlafaxine succinate :

### II.1.Définition :

La Desvenlafaxine Succinate est un comprimé à libération prolongée est indiquée dans le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur, administré par voie orale elle appartient à la classe des médicaments antidépresseurs IRSNI. Elle a été développée par le laboratoire Wyeth.

Ce médicament agit sur le système nerveux central (SNC) pour redresser l'humeur en augmentant la quantité des deux neurotransmetteurs la sérotonine et noradrénaline, situés dans certaines parties du cerveau.<sup>5</sup>

### II.2- description chimique de Desvenlafaxine Succinate Monohydrate :

La Desvenlafaxine est un comprimé à libération prolongée pour administration orale qui contient du Succinate de Desvenlafaxine, un SNRI structurellement novateur pour le traitement du majeure désordre dépressif (MDD).La Desvenlafaxine (O-desmethylvenlafaxine) est le principal métabolite actif de l'antidépresseur Venlafaxine.

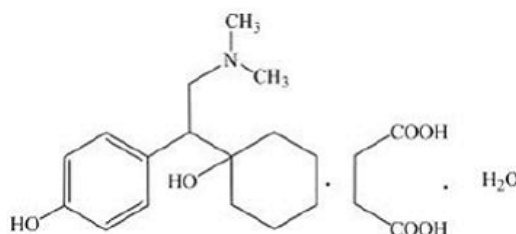
---

<sup>3</sup> - [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap5-Antidépresseurs\\_2008.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap5-Antidépresseurs_2008.pdf).

<sup>4</sup> - DELHI PSYCHIATRY JOURNAL Vol. 12 No.2.

<sup>5</sup> - M.D. de WyethLLC Pfizer Canada inc., licencié 17300, autoroute Transcanadienne Kirkland (Québec) H9J 2M53 ; décembre 2014 Antidépresseur.

La Desvenlafaxine est désignée par le nom chimique RS-4- [2-diméthylamino-1- (1-hydroxycyclohexyl) éthyl] phénolet à la formule empirique de  $C_{16}H_{25}NO_2$  (base libre) et  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$  (succinate monohydraté). Le monohydrate de Desvenlafaxinesuccinate a un poids moléculaire de 399,48. La formule structurale est présentée ci-dessous.



**Figure 1** : Molécule chimique de la Desvenlafaxine Succinate Monohydrate

Le succinate de Desvenlafaxine est une poudre blanche à blanc cassé soluble dans l'eau sa solubilité dépend du pH.<sup>6</sup>

### II.3. Le mode d'action :

Des études précliniques ont démontré que le Succinate de Desvenlafaxine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. L'efficacité clinique du Succinate de Desvenlafaxine semble être associée au fait qu'il potentialise la sérotonine et la noradrénaline dans le SNC (système nerveux centrale). Les études in vitro montrent que la Desvenlafaxine n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (ce sont des récepteurs d'acétylcholine) et les récepteurs histaminique de type H1 et  $\alpha 1$ -adrénergique. Cette molécule n'a également pas d'affinité pour divers canaux ioniques (ions calcium, chlorure, potassium et sodium) donc elle n'a aucun effet sur les ions. Comme elle n'a aucune activité inhibitrice sur les monoamines oxydase ce qui prouve qu'elle n'appartient pas à la famille des IMAO (Les inhibiteurs de la monoamine oxydase).<sup>7</sup>

La Desvenlafaxine est dépourvue d'une activité notable dans l'épreuve in vitro sur le canal potassique cardiaque, codé par le gène hERG (The human ether-a-go-go-related gene).<sup>8</sup>

<sup>6</sup> - [Http://www.rxlist.com/pristiq-drug.htm](http://www.rxlist.com/pristiq-drug.htm) à)).

<sup>7</sup> - Mécanisme d'action antidépresseur, D. J. Devide, faculté de pharmacie.

<sup>8</sup> - [https://www.pfizermedicalinformation.ca/frca?destination=node/176791&autologout\\_timeout=1](https://www.pfizermedicalinformation.ca/frca?destination=node/176791&autologout_timeout=1).

**II.4. Les effets secondaires :**

Lors d'une prise de médicament il peut y avoir des réponses indésirables qui peuvent être légers ou grave, temporaires ou permanentes. Les effets secondaires de ce médicament ne sont pas ressentis par toutes des personnes qui le prennent, parmi eux on site :<sup>9</sup>

- Des anomalies du champ visuel ;
- Une altération du gout ;
- De l'anxiété ;
- Des bâillements ;
- Des bouffées de chaleur ;
- Une constipation ;
- La diarrhée ;
- De la difficulté à uriner ;
- Une dilatation des pupilles ;
- Une éruption cutanée ;
- Un état de nervosité ;
- Des étourdissements ;
- De la faiblesse ;
- De la fatigue ;
- Des fluctuations du poids corporel ;
- Des frissons ;
- Une irritabilité ;
- Des maux de tête ;
- De la nausée ;
- Des problèmes de concentration ;
- Une réduction de l'appétit ;
- Des rêves anormaux ;
- Une sécheresse de la bouche ;
- Une sensation de cuisson, ou des picotements ;
- De la somnolence ;
- Un tintement dans les oreilles ;
- Des tremblements ;

---

<sup>9</sup> - <https://www.uniprix.com/fr/lexique-medicaments/5095/pristiq>.

- Des troubles de la sexualité (comme une baisse de la pulsion sexuelle, de la difficulté à obtenir une érection ou un orgasme) ;
- Des troubles du sommeil ;
- Des vomissements.

### **II.5. Pharmacocinétique :**

La pharmacocinétique d'une seule dose de Desvenlafaxine est linéaire et proportionnelle à la dose pour les doses de 50 et 100 mg/jour. La demi-vie d'élimination terminale moyenne ( $t_{1/2}$ ) est d'environ 11 heures. Avec l'administration d'une dose par jour, les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre en 4 à 5 jours environ. À l'état d'équilibre, l'accumulation de Desvenlafaxine dans le temps est linéaire et prévisible à partir des données pharmacocinétiques obtenues avec une seule dose. La pharmacocinétique de la Desvenlafaxine a fait l'objet d'une évaluation approfondie chez la femme et chez l'homme. Il y a des différences minimes selon le sexe.<sup>10</sup>

### **III. Composition chimique :**

- O-desméthylvenlafaxinesuccinate monohydrate
- Hypromellose( Benecel K 100M PHARM CR )
- Hypromellose( METHOCEL K 100 LV CR )
- Cellulose microcristalline ( COMPRECEL M 101 )
- Povidone K 90 ( PLASDONE K-90D)
- Ccitrate de magnésium
- Gel de silica
- Talc
- Opadrypink

---

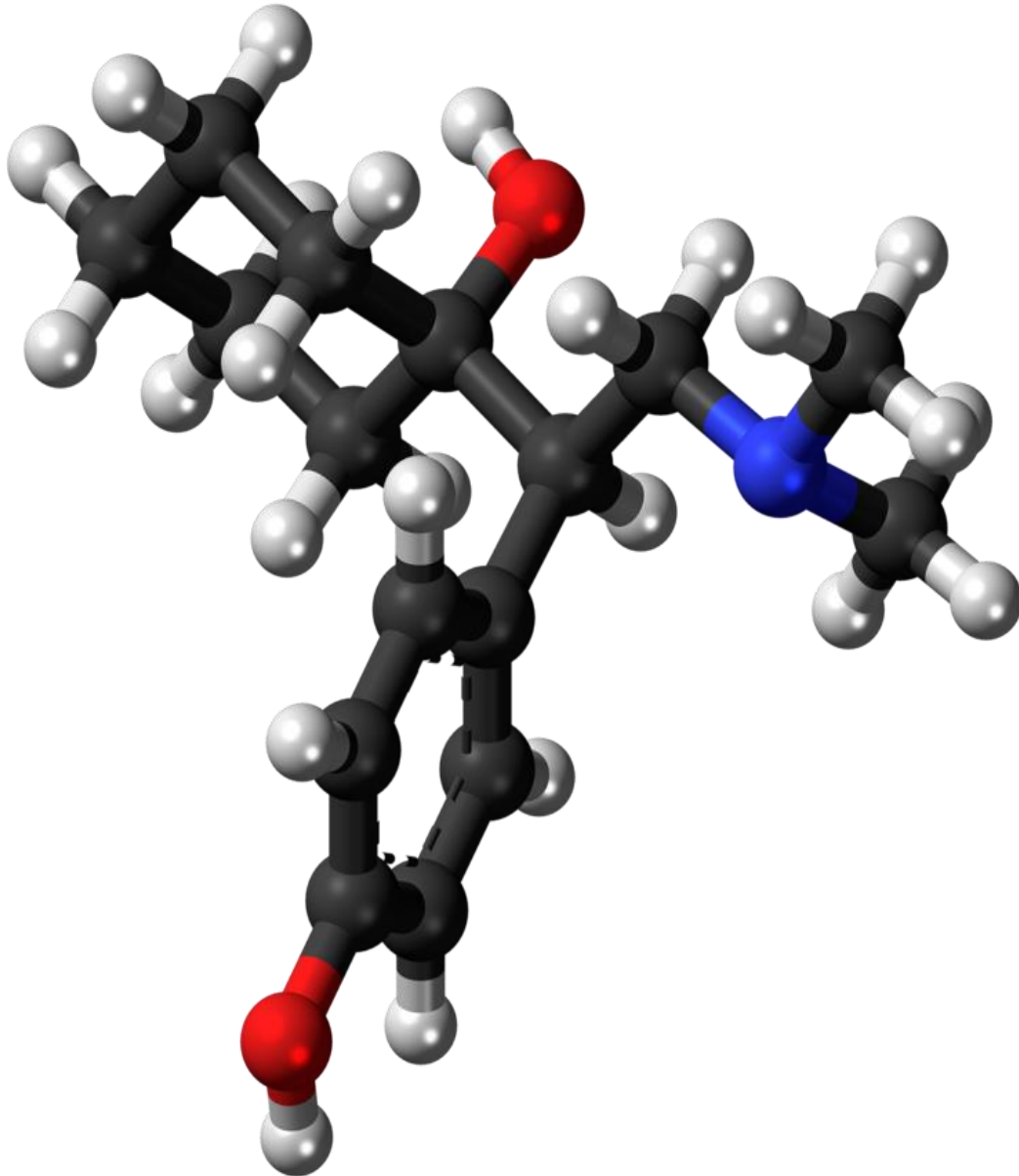
<sup>10</sup>- Masse molaire calculée d'après « Atomic weights of the elements 2007 » [archive], sur [www.chem.qmul.ac.uk](http://www.chem.qmul.ac.uk)



### III.1. Les matières premières :

#### 1.1. Principe actif :

La **Desvenlafaxine** (ou O-desméthylvenlafaxine) est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline(IRSNa).<sup>11</sup>



**Figure 2:** composition chimique de la molécule desvenlafaxine

<sup>11</sup>[http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth\\_html/home/news/pressreleases/2008/1204331198948.html](http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2008/1204331198948.html) (Archive • Wikiwix • Archive)

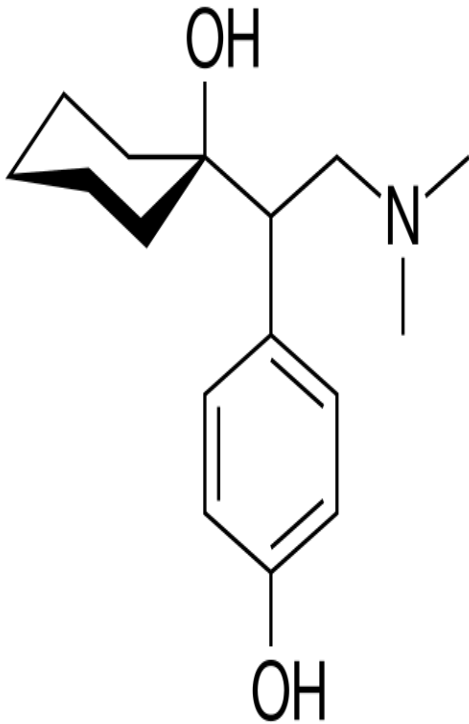


Figure 3 : la forme brute de desvenlafaxine

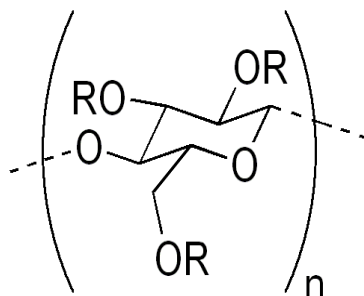
Identification	
Nom UICPA	( <i>R,S</i> )-4-[2-diméthylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)éthyl]phénol
Propriétés chimiques	
Formule brute	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> [Isomères]
Masse molaire <sup>1</sup>	263,3752 ± 0,0154 g/mol C 72,97 %, H 9,57 %, N 5,32 %, O 12,15 %,
Données pharmacocinétiques	
Biodisponibilité	80 %
Liaison protéique	30 %
Demi-vie d'élim.	11 h
Excrétion	45 % excrété inchangé dans l'urine
Considérations thérapeutiques	
Voie d'administration	oral

Tableau 4: informations chimique sur la molécule

## 1.2. Excipients :

### 1.2.1. Hypromellose :

**FORMULE BRUTE** :  $C_{56}H_{108}O_{30}$



$R = H$  or  $CH_3$  or  $CH_2CH(OH)CH_3$

**Figure 4:** forme brute d'hypromellose

Abrégé de **hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)**, est un éther de cellulose, inerte, viscoélastique utilisé comme collyre en goutte pour les yeux, ainsi qu'en excipient de médicaments par voie orale, dans des produits commerciaux.<sup>12</sup>

Comme additif alimentaire, l'hypromellose est un émulsifiant, épaississant et agent de suspension, et une alternative à la gélatine animale .

L'hypromellose est solide se présente sous forme de poudre couleur de blanc cassé léger à beige. Le composé forme des colloïdes solubles dans l'eau. Censé être non toxique, cet ingrédient est combustible et peut réagir vigoureusement avec des agents oxydants.<sup>13</sup>

Dans une solution aqueuse Hypromellose montre une propriété de gélification thermique. C'est-à-dire lorsque la solution chauffée jusqu'à une température critique, la solution se fige dans une situation de masse non fluide mais semi-souple. Plus la concentration du groupement méthoxy est élevée, plus basse est la température critique. Le manque de souplesse ou la viscosité de la masse résultante, est, cependant, directement liée à la concentration du groupement méthoxy (plus la concentration sera élevée, plus la masse obtenue sera visqueuse ou moins de souple).<sup>14</sup>

<sup>12</sup>[Http://lafabricationdunmedicament eklablog.com/](http://lafabricationdunmedicament eklablog.com/)

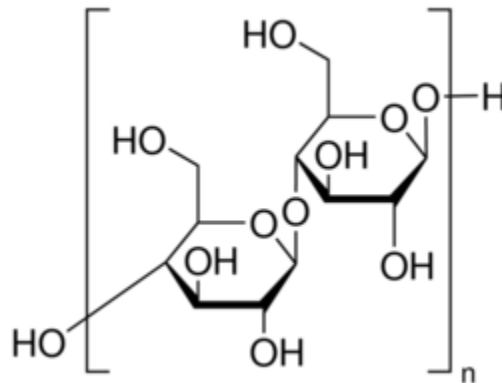
<sup>13</sup>-[Http://www.memoireonline.com/07/08/1277/m\\_maitrise-processus-fabrication-medicament-forme-liquide-suspension1.html](http://www.memoireonline.com/07/08/1277/m_maitrise-processus-fabrication-medicament-forme-liquide-suspension1.html).

<sup>14</sup>- [Http://www.industrie.com/pharma/une-pesee-fiable-et-conforme-aux-exigences-de-qualite,59253](http://www.industrie.com/pharma/une-pesee-fiable-et-conforme-aux-exigences-de-qualite,59253).

L'hypromellose a été utilisé comme excipient dans des comprimés oraux et des formulations de gélules, où, selon la catégorie, il fonctionne comme agent de libération retardée d'un composé de médicament dans le tube digestif. Il est également utilisé en tant que liant et comme une composante des revêtements de comprimé.<sup>15</sup>

### 1.2.2. Cellulose microcristalline :

**FORMULE BRUTE** : Polymère



**Figure 5:** forme brute de cellulose microcristalline

La cellulose est un polymère naturel de D-glucose, dans lequel la liaison entre les unités de glucose est de type  $\beta$ , 1:4.

La principale source de cellulose microcristalline est la fibre végétale. La cellulose y est présente comme composante de la paroi cellulaire, sous forme de faisceaux de microfibrilles. Une partie de ces microfibrilles est composée de cellulose amorphe, alors qu'une seconde partie est constituée de cellulose cristalline (on dit d'un polymère qu'il est amorphe lorsque ses chaînes sont emmêlées n'importe comment, alors qu'un polymère dont les chaînes sont alignées en cristaux ordonnés est dit cristallin).<sup>16</sup>

Les autres composants principaux de la paroi cellulaire sont l'hémicellulose et la lignine. La cellulose microcristalline est donc isolée à partir des fibres végétales, d'abord en la séparant de la lignine et de l'hémicellulose, puis en la purifiant par hydrolyse acide de manière à éliminer la partie de cellulose amorphe.<sup>17</sup> La cellulose microcristalline est principalement utilisée en tant que diluant pour comprimés et capsules, agent de glaçage, désintégrant de comprimés et agent anti-agglomérant.

<sup>15</sup>- Granulation humide dans industrie pharmaceutique université nate faculté de pharmacie 2006.

<sup>16</sup>les opérations pharmaceutiques professeur p.peccerelle.

<sup>17</sup>- Granulation humide dans industrie pharmaceutique université nate faculté de pharmacie 2006.

### 1.2.3. Povidone:

FORMULE BRUTE :  $(C_6H_9NO)_n$

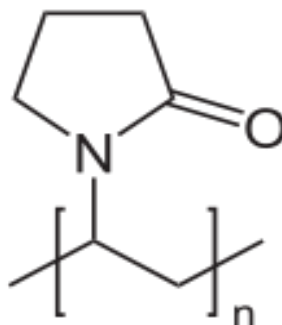


Figure 6: forme brute du Povidone

La **polyvinylpyrrolidone (PVP)**, appelée aussi polyvidone ou **povidone**, est un polymère organique synthétisé par polymérisation de la *N*-vinylpyrrolidone.

La polyvinylpyrrolidone est un fixateur capillaire, liant, antistatique, émulsifiant, etc., pour certains produits pharmaceutiques. Comme telle, elle est utilisée dans les plasmas sanguins ou comme adjuvant en raison de sa solubilité dans l'eau et les solvants polaires .<sup>18</sup>

### 1.2.4. Citrate de magnésium :

FORMULE BRUTE :  $C_6H_6MgO_7$

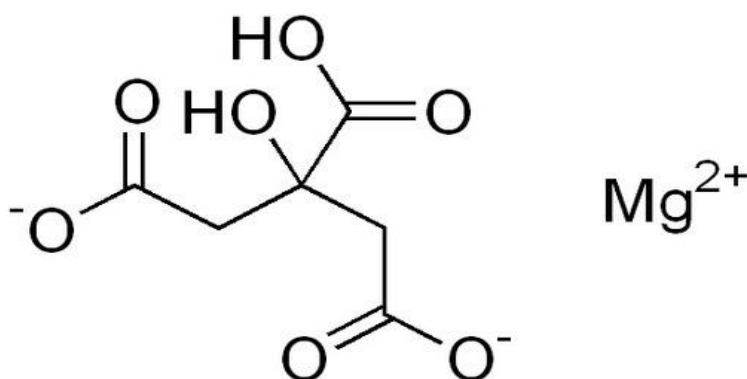


Figure 7: forme brute du citrate de Mg

Le magnésium est un minéral essentiel, polyvalent, qui participe à plus de 300 réactions métaboliques dans l'organisme. Le citrate de magnésium présente un taux d'absorption élevé, à dissolution rapide et faciles à avaler.<sup>19</sup>

<sup>18</sup>-[Http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/melange-et-homogenisation-des-solides-divises-j3397/](http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/melange-et-homogenisation-des-solides-divises-j3397/).

<sup>19</sup>- [Http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm](http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm).

### 1.2.5. Talc :

FORMULE BRUTE :  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$

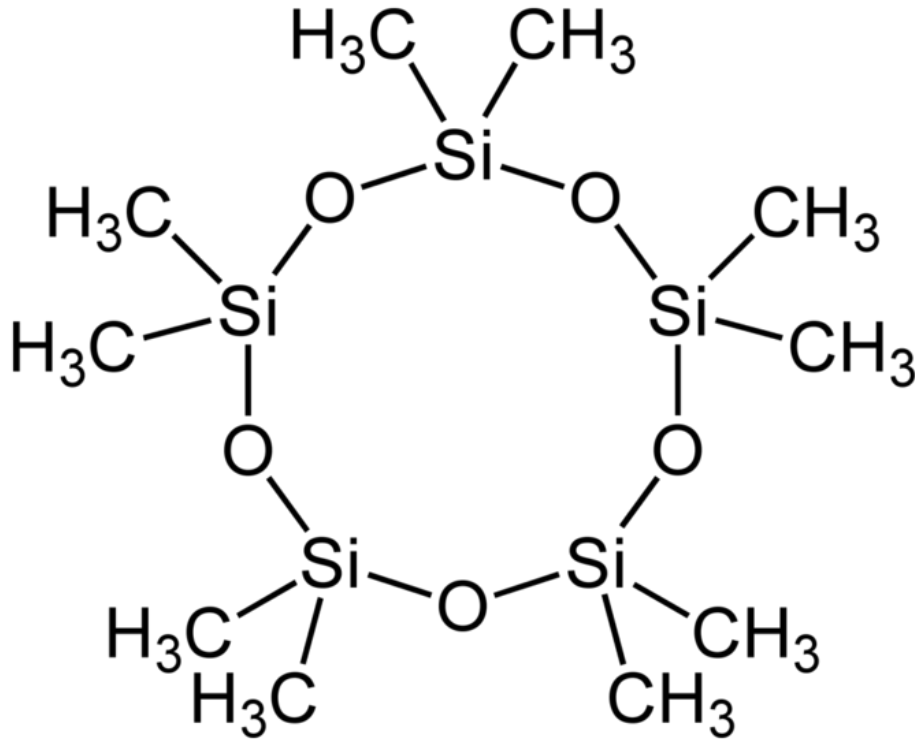


Figure 8: forme brute du talc

le talc est une espèce minérale composée de silicate de magnésium doublement hydroxylé de formule  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ , pouvant contenir des traces de nickel, de fer, d'aluminium, de calcium, de sodium et d'autres silicates magnésiens comme l'amiante. il est utilisé comme excipient dans les médicaments, le plus souvent comme lubrifiant.<sup>20</sup>

### 1.2.6. Opadry rose : un colorant pour la solution de pelliculage.

La Desvenlafaxine est un comprimé qui n'a aucune particularité dans sa procédure de fabrication. Pour avoir un médicament prêt à être consommé on doit effectuer un certain type d'opérations.<sup>21</sup>

<sup>20</sup>-[http://docnum.univlorraine.fr/public/DDOC\\_T\\_2013\\_0238\\_TITA\\_GOLDSTEIN.pdf](http://docnum.univlorraine.fr/public/DDOC_T_2013_0238_TITA_GOLDSTEIN.pdf).

<sup>21</sup>- [File:///C:/Users/qw/Downloads/Prof\\_Tchoreloff\\_-\\_Summary%20\(2\).pdf](File:///C:/Users/qw/Downloads/Prof_Tchoreloff_-_Summary%20(2).pdf).

#### IV. Les étapes de fabrication :

Lors de leur fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui les fait passer des matières premières au produit fini tel qu'on le voit dans les pharmacies. La fabrication des comprimés est divisée en quelque étapes spécifique :<sup>22</sup>

##### IV.1. La pesée :

La pesée et la répartition des solides et des liquides sont des opérations très courantes dans l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Généralement, les solides sont répartis par prélèvement à la main, et les liquides par versement (gravité) ou pompage (pompe à vide ou pompe à piston). Ces opérations sont souvent effectuées dans un atelier de stockage lors de la fabrication de produits chimiques de base ou dans une pharmacie lors de la mise en forme pharmaceutique.<sup>23</sup>



Figure 9: photo d'une salle de pesée

Les composants du médicament sont pesés, c'est à dire que l'on dose la quantité qui sera présente dans le médicament. La précision de ce dosage à une importance plus ou moins grande en fonction du produit, néanmoins il est important de les respecter le plus possible.<sup>24</sup>

Selon le type de la poudre utilisée et le type de la compression choisie on entame l'étape de granulation, pour la compression directe qui reste rarement utilisée ne nécessite pas une granulation par contre pour la compression indirecte il est nécessaire de faire une granulation avant la procédure.<sup>25</sup>

<sup>22</sup>- <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Conditionnement>.

<sup>23</sup>- <http://www.laboratoires-stradis.fr/conditionnement-pharmaceutique-et-sous-traitance/>.

<sup>24</sup>-conditionnement pharmaceutique dr.chikh 2008.

<sup>25</sup><http://lafabricationdunmedicament.eklablog.com/>

- **Compression indirecte** : c'est la compression des poudres granulés, former les comprimés à partir d'un mélange de poudres qui a déjà été granulés.

#### IV.2. La granulation :

La granulation est une Opération de transformation de poudre en agrégat, Poudre pulvérulente qui donne de grosses particules en agglomérats soit arrondis ou allongés. Il existe deux types de granulation pour les fabricants de produits pharmaceutique, une par voie humide et une par voie sèche.<sup>26</sup>

- ❖ La granulation par voie sèche consiste à créer des liaisons entre les particules solides par simple agglomération mécanique des poudres par compression d'un mélange de poudre (compactage ou briquetage).
- ❖ La granulation par voie humide entre particule est réalisée par agglutination à l'aide d'un liquide de mouillage, suivie d'un séchage en suivant ces étapes :
  - **Mélange des matières premières** : cette étape a pour but de répartir le principe actif et les excipients d'une façon homogène.
  - **Fabrication d'une solution de liant et transfert dans le granulateur.**
  - **Mouillage des poudres et mélange** : créer des liaisons entre les particules, celles-ci devant être suffisamment fortes pour que l'ensemble supporte l'opération de granulation proprement dite.
  - **Granulation** : pulvérisation de la solution de mouillage pour que le mélange poudre liquide atteigne la structure granuleuse.
  - **Répartitions sur plateaux des granulés humides** : un séchage en étuve.
  - **Séchage** : cette étape permet de diminuer le taux d'humidité à une valeur adaptée pour éviter la dégradation du principe actif et permettre la mise en forme. Un taux minimal d'humidité est cependant nécessaire pour conserver les propriétés physiques de compressibilité.
  - **Calibrage** : il permet d'obtenir une bonne répartition granulométrique par passage à travers une grille calibrée.<sup>27</sup>

---

<sup>26</sup>-<http://lafabricationdunmedicament.eklablog.com/>.

<sup>27</sup>- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. NuanySchmiedebergs Arch Pharmacol



Ces étapes sont soit réalisées dans des appareils différents, on parle alors de procédés polyphasique soit elles sont réalisées dans un seul et même appareil appelé MGS (mélangeur granulateur sécheur).

Dans l'industrie pharmaceutique, la granulation humide est l'une des techniques de choix pour obtenir ce granulé aux propriétés bien spécifiques. Elle fait partie des techniques les plus utilisées pour la fabrication des comprimés. La granulation va provoquer l'apparition de liaisons entre les particules, Ces liaisons peuvent contribuer à l'obtention et au maintien de l'homogénéité du mélange pendant toute la durée de la compression. Lors de la fabrication des comprimés cette caractéristique favorisera le respect des spécifications relatives à la teneur en principe actif.<sup>28</sup>



**Figure 10:** salle de granulation

---

<sup>28</sup>- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. NuanynSchmiedebergs Arch Pharmacol. 2004.

### IV.3. Le mélange :

Le mélange des solides divisés (poudres, milieux granulaires) est une opération clé dans les domaines industriels pharmaceutique, le but du mélange est d'obtenir une homogénéité du produit final à partir des différents composés initiaux.

Quel que soit le prélèvement, on doit pouvoir retrouver le même pourcentage des constituants initiaux en tout point du mélange, il est en effet la première responsable de l'atteinte des spécifications et propriétés d'usage des produits formulés.<sup>29</sup>



Les mélanges pharmaceutiques peuvent être comprimés par granulation par voie humide, par compression directe ou par briquetage afin d'obtenir les propriétés physiques désirées avant d'être mis sous leur forme finale. Dans la granulation par voie humide, les ingrédients actifs et les excipients sont mouillés avec une solution aqueuse ou contenant des solvants pour donner des granulés grossiers à particules de grand calibre. Ces granulés sont séchés, mélangés à des lubrifiants (stéarate de magnésium), des désintégrants ou liants, puis transformés en comprimés par compression. Dans la compression directe, un poinçon comprime la quantité voulue de mélange contenu dans une matrice de métal.

Les produits qui ne sont pas assez stables pour subir une granulation par voie humide ou une compression directe font l'objet d'un briquetage ou granulation par voie sèche. Ce procédé consiste à mélanger les constituants et à produire des comprimés relativement gros qui sont ensuite broyés et tamisés pour obtenir le calibre voulu. Le granulé obtenu est soumis à une dernière compression pour donner le comprimé final. Les substances mélangées et granulées peuvent également être préparées sous forme de gélules. Les capsules de gélatine dure sont séchées, ébarbées, remplies et formées dans des remplisseuses.<sup>30</sup>

<sup>29</sup>-[Http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/melange-et-homogeneisation-des-solides-divises-j3397/](http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/melange-et-homogeneisation-des-solides-divises-j3397/)

<sup>30</sup>- [Http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm](http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm)

#### IV.4. La compression :

La compression est une opération qui permet la mise en forme de poudres en comprimés. La compression est un processus dynamique irréversible complexe, au cours duquel la densité et la résistance du compact augmentent alors que son volume et sa porosité diminuent. La compression qui conduira à la forme "comprimés", se fait sur des grains : agglomérats de poudre, constituée du mélange du ou des principes actifs et des excipients nécessaires.

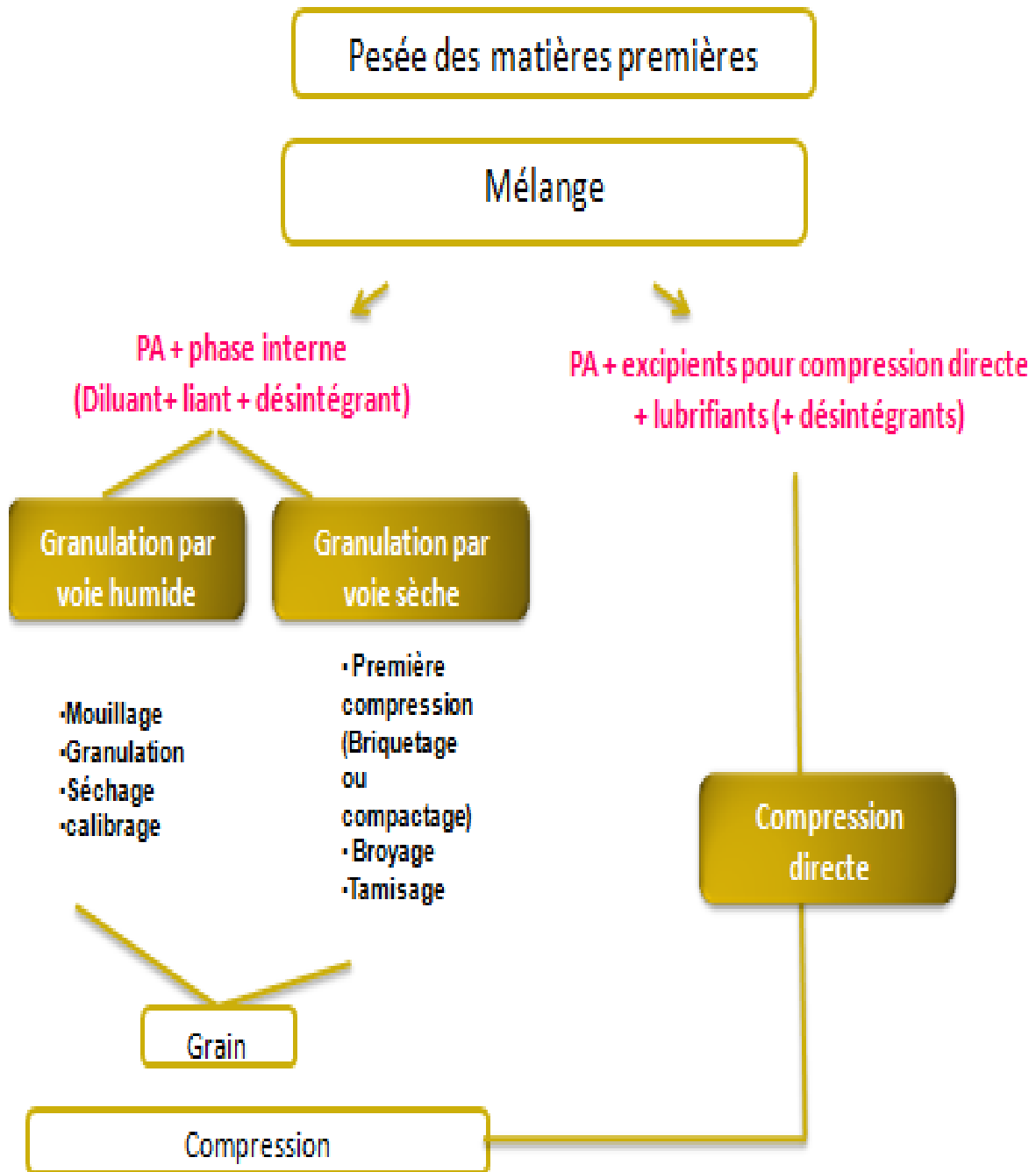
On a principalement deux types de compression :

- ❖ **Compression directe** : C'est la méthode la plus simple mais rarement réalisable car les principes actifs doivent présenter une aptitude particulière à la compression. Pour que la mise en forme des particules puisse se faire par compression directe, il est nécessaire d'avoir une connaissance approfondie des propriétés physiques et mécaniques des matières premières.<sup>31</sup>
- ❖ **Compression indirecte** : Quelque soit le type de machine utilisée, la compression suit toujours quatre étapes successives :
  - L'alimentation ou remplissage : Le sabot d'alimentation se place au dessus des chambres de compression vides (délimitées par la matrice et les poinçons, inférieur et supérieur), qui se remplissent de grains par gravité.
  - L'arasage : Le sabot se retire ensuite (il recule pour reprendre sa position initiale) en arasant le contenu des chambres de compression.
  - La compression : Le poinçon supérieur tombe violemment sur le contenu de la chambre de compression, comprimant les grains.
  - L'éjection : Le poinçon supérieur remonte ensuite dans sa position initiale, puis le poinçon inférieur remonte pour amener le comprimé ainsi formé à la surface de la matrice.<sup>32</sup>

---

<sup>31</sup>-[Http://docnum.univlorraine.fr/public/DDOC\\_T\\_2013\\_0238\\_TITA\\_GOLDSTEIN.pdf](http://docnum.univlorraine.fr/public/DDOC_T_2013_0238_TITA_GOLDSTEIN.pdf)-

<sup>32</sup>- [File:///C:/Users/qw/Downloads/Prof\\_Tchoreloff\\_-\\_Summary%20\(2\).pdf](File:///C:/Users/qw/Downloads/Prof_Tchoreloff_-_Summary%20(2).pdf)



**Figure 11:** cycle de production pharmaceutique

#### **IV.5. Le pelliculage :**

Le pelliculage est une opération fondamentale réalisée à la fin du processus de fabrication d'un médicament. L'opération consiste à recouvrir d'une ou plusieurs couches un comprimé afin de lui conférer des propriétés esthétiques ou fonctionnelles.

Le procédé de pelliculage nécessite un savoir-faire important dû aux nombreux facteurs qui impactent le procédé. La maîtrise de la formulation et des paramètres du procédé est capitale et fait partie intégrante de notre expertise.<sup>33</sup>

On distingue plusieurs intérêts au pelliculage :

- Ajouter de la coloration pour faciliter l'observance d'un traitement/différencier son produit
- Faciliter la prise de médicament (déglutition)
- Masquer les caractéristiques intrinsèques du principe actif (goût, couleur, odeur...)
- Protéger les noyaux des agressions extérieures par une barrière physique
- Protéger les noyaux hygroscopiques de l'humidité
- Moduler la libération du principe actif.

#### **IV.6. Le Conditionnement :**

C'est un ensemble d'opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini ou médicament ou bien c'est un Ensemble d'articles entourant la forme pharmaceutique depuis sa fabrication jusqu'à son utilisation (emballage). C'est une Opération complémentaire de mise en forme.<sup>34</sup>

Un conditionnement est dit primaire lorsqu'il est destiné à être en contact direct avec le médicament (exemples: ampoule, alvéole thermoformé), secondaire lorsqu'il est destiné à protéger le conditionnement primaire et qu'il ne se trouve pas en contact direct avec le médicament (exemple: boîte en carton), éventuellement tertiaire lorsqu'il est utilisé pour le transport (exemple: caisse).<sup>35</sup>

---

<sup>33</sup> - <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Conditionnement>

<sup>34</sup> - <http://www.laboratoires-stradis.fr/conditionnement-pharmaceutique-et-sous-traitance/>

<sup>35</sup> - conditionnement pharmaceutique dr.chikh 2008

**A- Les rôles de conditionnement :**

❖ Rôle de protection :

Protéger le médicament jusqu'au moment de l'utilisation contre :

- Les agressions extérieures : Humidité, lumière, air.
- Contaminations biologiques.
- Dommages physiques
- Contrefaçons

❖ Rôle fonctionnel :

- Faciliter l'emploi : Seringue graduée en unité de masse corporelle, Calendrier, Stylos injecteurs d'insuline.
- Intervenir dans son efficacité : masque naso- buccal.
- Augmenter la sécurité de son utilisation : Conditionnement à sécurité enfant, Dispositifs de fermeture inviolable.

❖ Rôle d'identification et d'information :

- Etiquetage : nom commercial, DCI, dosage, voie d'administration, numéro de lot, DDF, DDP...
- Notice : indications, effets indésirables, mode d'emploi, précautions à prendre.

Le conditionnement est la résultante d'une bonne adéquation entre les matériaux (articles ou emballages pharmaceutiques) dans les spécifications, et parmi d'autres facteurs un équipement en bonne condition d'utilisation.

La production doit être effectuée dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et être conforme aux instructions et procédures préétablies, afin d'éviter notamment les contaminations croisées, des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises. Une unité de production est constituée par un ensemble de locaux délimités traversés par un flux de matières dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée.

Les médicaments sont désormais prêts à la vente mais ils le seront seulement si les tests effectués tout au long de leur fabrication sont concluants, c'est à dire : Le contrôle qualité puis après le stockage, la libération des lots.<sup>36</sup>

---

<sup>36</sup>-<http://lafabricationdunmedicament.eclublog.com/>.



*Chapitre 3 :*

# *Gestion de la qualité*



## *Gestion de la qualité*

Au sein de l'industrie pharmaceutique, le département de production assure la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci en s'accommodant aussi bien des contraintes industrielles que réglementaires et économiques. Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, ces derniers doivent être testés sur leur identité, pureté, qualité, dosage et stabilité. Au regard de cette réalité les producteurs pharmaceutiques sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils maîtrisent et contrôlent tous les aspects critiques de leurs opérations spécifiques de fabrication. Le secteur pharmaceutique est un secteur à fort potentiel, raison pour laquelle il doit être bien contrôlé et régulé afin d'offrir un marché compétitif.<sup>1</sup>

### **I . La qualité :**

L'AFNOR définit la qualité comme étant « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs ». Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à satisfaire le client. Appliquée au domaine pharmaceutique, la qualité correspond à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. La qualité représente également un outil d'amélioration compétitive et d'optimisation, elle permet aussi de garantir la maîtrise des systèmes et leurs progrès.

Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament de sa conception à sa commercialisation.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> - L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE exige des fabricants qu'ils établissent et mettent en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace.

<sup>2</sup> - laboratoire de pharmacie galénique ; assurance de qualité pharmaceutique.



## **II .L'assurance qualité :**

### **II.1. Définition :**

L'assurance qualité est définie comme un large concept qui couvre tout ce qui individuellement et collectivement peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés. Un système d'assurance qualité est un moyen mis en place par une institution dans le but de lui permettre de confirmer à elle-même et d'autres concernés que les conditions nécessaires ont été mises en place pour que les étudiants de la qualité puissent atteindre les standards que l'institution s'étaient fixés.<sup>3</sup>

Elle veille au respect des règles et des procédures concernant l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information, formation. L'assurance qualité est donc le garant du « faire bien ».<sup>4</sup>

### **II.2. L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) :**

L'ISO est un organisme non gouvernemental et non un organe de réglementation ou de législation. Son rôle n'est pas de mettre en vigueur les normes établies. Les démarches pour leur obtention sont donc volontaires de la part des entreprises ou institution.

D'après l'ISO (International Organisation for Standardisation) la définition officielle de la norme est la suivante : Document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné.

Une norme devient ISO lorsqu'elle acquiert un statut international, suite à l'établissement d'un consensus entre les comités nationaux, constitués des experts représentatifs du domaine.

---

<sup>3</sup> - assurance de qualité interne et autoévaluation des principes a la mise en œuvre ; professeur faresboubakour.

<sup>4</sup> <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jwhozip25f/3.2.4.html>.

L'ISO établit des documents qui définissent des exigences, des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser systématiquement pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services.<sup>5</sup>

### **II.3. Les guides d'organisation :**

L'organisation de la qualité se pratique sur deux niveaux essentiels :

#### **a. Niveau particulier :**

C'est propre à une profession, c'est une structure d'application volontaire (n'est pas obligatoire mais nécessaire), ce définit spécifiquement avec la norme ISO 9000.

#### **ISO 9000 :**

Désigne un ensemble de normes relatives au management de la qualité publiées par l'Organisation internationale de normalisation (ISO).<sup>6</sup>

ISO 9000 décrit les concepts fondamentaux et les principes du management de la qualité qui sont applicables à toutes les entités suivantes :

- Organismes recherchant des performances durables par la mise en œuvre d'un système de management de la qualité ;
- Clients cherchant à s'assurer de l'aptitude d'un organisme à fournir régulièrement des produits et services conformes à leurs exigences ;
- Organismes cherchant à s'assurer que leur chaîne d'approvisionnement satisfera leurs exigences relatives aux produits et services ;
- Organismes et parties intéressées cherchant à améliorer la communication par une compréhension mutuelle du vocabulaire utilisé dans le domaine du management de la qualité;
- Organismes chargés de l'évaluation de la conformité aux exigences de l'ISO 9001 ; Prestataires assurant une formation, une évaluation ou fournissant des conseils dans le domaine du management de la qualité;
- Personnes élaborant des normes apparentées.<sup>7</sup>

---

<sup>5</sup>-<http://www.3-0.fr/accueil-doc-dd/les-labels-et-les-normes/les-normes-iso>.

<sup>6</sup>-assurance qualité ; cour 2015.

<sup>7</sup>-<http://www.e-filipe.org/modules/qualite/glossaire.pdf>.

**b. Niveau général :**

S'applique à toutes les entreprises (règlent la maîtrise de production).

L'assurance de la qualité appliquée à la fabrication des médicaments et garantissant notamment la bonne organisation des activités de production et de contrôle est essentielle pour que le consommateur reçoive des médicaments satisfaisant aux normes.

**II.5. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.<sup>8</sup>

Un texte révisé a été approuvé par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques sous le titre "Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques". Il se compose de trois parties :

- Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels ;
- Bonnes pratiques de production et de contrôle de la qualité ;
- Directives complémentaires (comportant des sections sur les produits pharmaceutiques stériles et les bonnes pratiques de fabrication des principes actifs).<sup>9</sup>

Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
  - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;

---

<sup>8</sup>-agence national de securité de medicament et des produit de santé ; Décision et annexe du 04/12/2013.

<sup>9</sup>-<http://www.cnfce.com/formation-bpf-les-bonnes-pratiques-de-fabricationpharmaceutique>.

- Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- Du matériel et des services adéquats ;
- Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- Des procédures et des instructions approuvées, conformément au système qualité pharmaceutique ;
- Un stockage et des moyens de transport appropriés.
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
- Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.<sup>10</sup>

Les concepts d'assurance de la qualité, de bonnes pratiques de fabrication et de contrôles de qualité sont intriqués. Le contrôle de qualité fait partie des bonnes pratiques de

---

<sup>10</sup>démarche qualité approche par référentiels ; les bonnes pratiques de fabrication.

fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation.<sup>11</sup>

L'assurance qualité a pour mission de garantir la qualité des produits en agissant sur les 5M. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus :

- la Main-d'œuvre (Le personnel compétent) ;
- Les Matériaux (adaptés, entretenus) ;
- Les Méthodes de travail (définies, validées) ;
- Le Milieu (environnement de travail) adapté ;
- Les Matières premières satisfaisantes.<sup>12</sup>

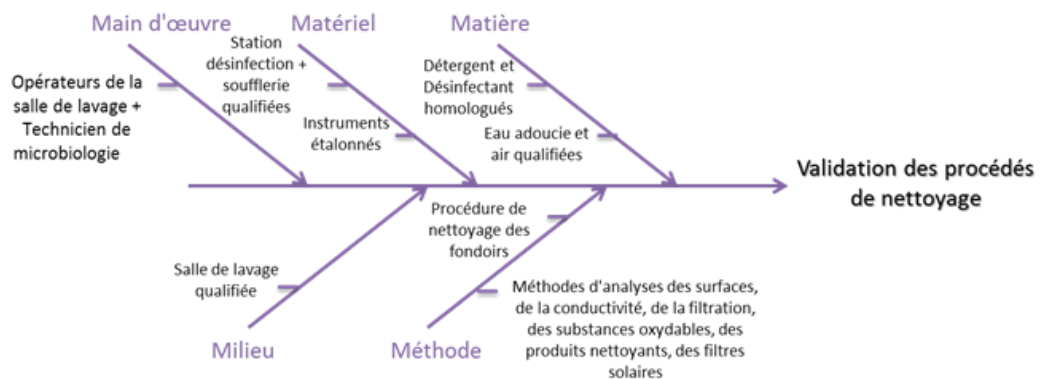


Figure 12: le squelette de poisson ishikawa

### III. Le contrôle de la qualité :

#### III.1. Définition :

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble des mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes aux exigences du marché à la demande du client, aux législations en vigueur au cahier des charges de l'entreprise. Le contrôle qualité analyse aussi les conditions de retouche ou de rejet d'un produit. Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, l'action de libération, ainsi que l'organisation.<sup>13</sup>

Le contrôle de qualité est référencié à la pharmacopée et les bonnes pratiques de laboratoire.

<sup>11</sup>-bonne pratique de fabrication, ministère de la santé et des sports, novembre 2009.

<sup>12</sup>- Règlements sur les aliments et drogues, titre 2 de la partie C.

<sup>13</sup>-contrôle de qualité des médicaments ; Dr Aboli Thierry.

### **III.2. La pharmacopée :**

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

C'est un Ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant
- Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.<sup>14</sup>

### **III.3. Les bonnes pratiques de laboratoire :**

#### **a. Définition :**

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.<sup>15</sup>

Les BPL sont un ensemble de règles rédigées sous forme de procédures dont l'application doit permettre la qualification d'un travail dans le cadre des normes de qualité. Elle définit également la responsabilité du personnel, la gestion et la maintenance des équipements, la validation des procédés et des méthodes, les règles d'hygiène et de sécurité.

Leur but principal est d'aider les scientifiques à obtenir des résultats qui sont fiables, reproductibles, vérifiables, reconnus sur le plan national.<sup>16</sup>

#### **b. Le but des bonnes pratiques de laboratoire :**

---

<sup>14</sup> - [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopoe/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoe/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopoe/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoe/(offset)/0).

<sup>15</sup> - Assurance qualité et BPL (1992).

<sup>16</sup> Application des Principes de Bonnes pratiques de laboratoire aux études sur le terrain.

Prendre conscience des problèmes et responsabiliser à tous les niveaux les personnes impliquées dans l'étude.

Faire préciser par écrit avant le début de l'étude les objectifs, les moyens en personnel et matériel pour sa réalisation (protocole, procédures opératoires).

Selon une décision du Conseil de l'OCDE (organisation de coopération et de développement économique), il est recommandé d'appliquer ces directives à l'essai des produits chimiques et, conformément aux lignes directrices en matière d'essais et aux Principes de l'OCDE de BPL.<sup>17</sup>

**c. Les bonnes pratiques de laboratoire :**

- ✓ Assurer la qualité des mesures.
- ✓ Respecter l'affichage de sécurité.
- ✓ Avoir un bon comportement au laboratoire.
- ✓ Protéger les autres et soi-même.
- ✓ Étiqueter et bien stocker les produits chimiques.
- ✓ Éliminer correctement les déchets après la manipulation.<sup>18</sup>

Les BPL s'appliquent sur :

- ✓ Les essais de sécurité non cliniques pour évaluer la sécurité des médicaments à usage humain ou vétérinaire (A.M.M) ;
- ✓ Les produits cosmétiques ou de tatouage ;
- ✓ Les additifs pour l'alimentation humaine et animale ;
- ✓ Les études de toxicologie concernant les effets sur la santé.<sup>19</sup>

**IV. Les analyses effectuées :**

Au cours de contrôle de qualité on a deux types d'analyses effectuées (physicochimiques et microbiologiques).

**IV.1. Analyses Physicochimiques :**

Pour toute forme pharmaceutique : en général

**a. Contrôle des caractères généraux :**

- Conformité de l'étiquetage, du conditionnement ;

---

<sup>17</sup>-<http://www.u999.u-psud.fr/images/stories/PDF/hyg-securite-BPL/BPL-FredTruffault%20.pdf>.

<sup>18</sup>-<file:///C:/Users/qw/Downloads/Cours%20B.P.L.-M1S2%202017.vf.pdf>.

<sup>19</sup>-<http://www.intertek-france.com/labo/contrrole-qualite/>.

- Caractères organoleptiques : Odeur, aspect, Couleur, taille.

**b. Essais galéniques :**

- Tests de désagrégation, de friabilité, de dureté ;
- pH ;
- Uniformité du volume ;
- Résistance à la rupture, Uniformité de masse ;
- Test de dissolution.

**c. Analyse qualitative et quantitative :**

- Identification et dosage du ou des principes actifs ;
- Identification et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation.<sup>19</sup>

**IV.2. Analyses Microbiologiques :**

Toutes Formes pharmaceutiques liquides solides (ovules, sachets) ou reconstituées le contrôle microbiologique est commun.

**a. Produits qui doivent être stériles :**

Essai de stérilité :

- Recherche de microorganismes ;
- Recherche d'endotoxines.

**b. Produits non stériles :**

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux ;
- Dénombrement des Levures et moisissures ;
- Recherche de microorganismes spécifiés: *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.<sup>20</sup>

---

<sup>20</sup><http://www.intertek-france.com/labo/controle-qualite/>.





*2<sup>eme</sup> PARTIE :*

*Partie  
Pratique*





# ***MATERIELS ET METHODES***



**Partie pratique :****Production et Contrôle de qualité****Devenlafaxine Succinate monohydrate 50/100 mg**

Pour pouvoir fabriquer un comprimé à partir d'une poudre, il faut que celle-ci ait des propriétés physiques et mécaniques particulières: un bon écoulement; et une agglomération sous pression.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois l'addition d'excipients et un traitement spécial.

**I. Etapes de production :**

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité. Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication, les conditions de fabrication à tous les stades.

**I.1.La pesée :**

<b>Les matières premières :</b>	<b>Propriété dans la forme galénique :</b>
Desvenlafaxine succinate ( O-demethyl venlafaxine succinate monohydrate )	Principe actif
Hypromellose (Benecel K100M PHARMA CR)	agent de granulation
Hypermellose ( methocel K 100 LV CR)	agent de granulation
Microcrystalline cellulose (comprecel M101)	agent enduisant ou de granulation
Povidone K -90 ( plasdone k -90D)	Excipient pour le mélange

Talc	désintégrant, diluant
Citrate de magnésium	Agents pour extra granulation
Opadry rose	agent d'enrobage Comprimé
Silica gel bag 112g	combiné avec le colorant en tant qu'enduit coloré

**Tableau 5:** les matières premières de produits et leur rôle

Un prélèvement est effectué sur les matières premières pour le contrôle qualité sur le laboratoire du site des produits utilisé dans cette production. Les résultats obtenus sont les références pour continuer la chaîne de production et l'avancement des opérations.

### **I .2. Mélange a sec :**

Charger le mélangeur par le Desvenlafaxine succinate , hypromellose (Bencel K 100 M pharm CR) , hypromellose (LV CR) et le cellulose microcristalline , mélanger pour 5 minutes avec une vitesse de roue lente a 80 rpm et hachoir éteint .

### **I .3. Granulation :**



**Figure13 :** granulateur – mélangeur

### **3.1. Addition de liant :**

On mélange le Povidone K 90 avec de l'eau purifié. Ajouter la solution liante au mélange sec a travers le point additionnel de la solution de granulation tout en ouvrant

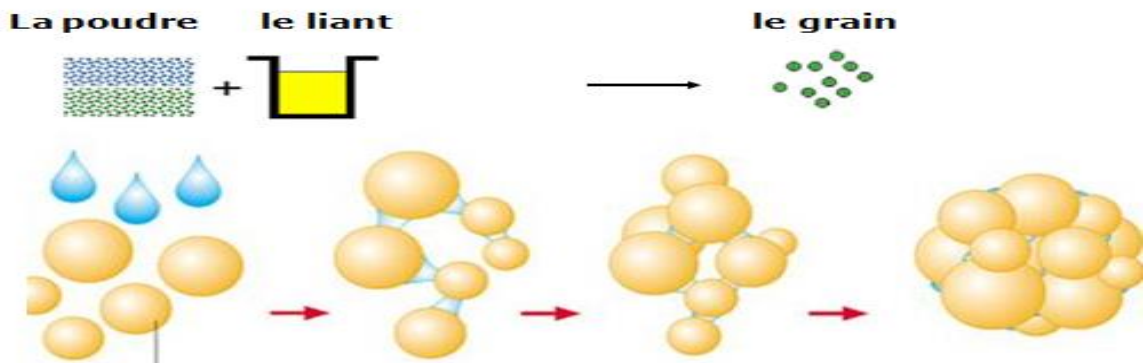
complètement la sortie de la bouteille de pression pendant le mélange de la turbine doit être avec une vitesse lente de 80 rpm et hachoir éteint et pression d'air surveillé a 2.2 Bar

L'addition de la solution liante prend de 180 a 420 secondes, laisser le mélangeur pendant 7 minutes.

### 3.2. Granulation humide :

Après l'addition complète de la solution .on démarre le système RMG qui réalise un mélange à sec et granulation par voie humide, donc fonctionner la roue de granulateur mélangeur a une vitesse rapide de 160 rpm et activer l'hachoir pour 120 secondes et

#### FORMATION DU GRAIN EN GRANULATION HUMIDE



mélanger le contenu .

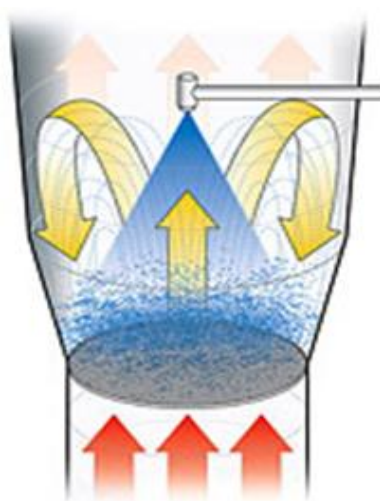


Figure 14:  
principe de  
granulation  
par voie humide

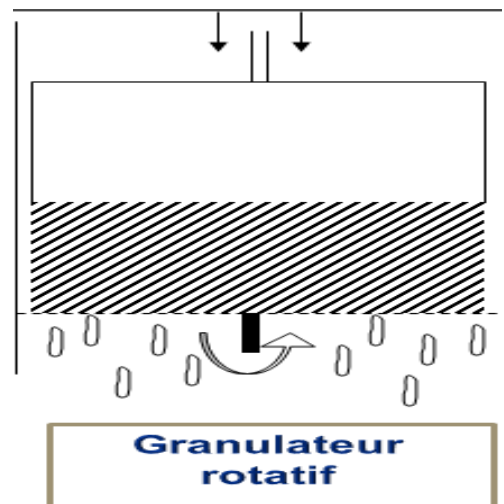




Figure15 : résultats de la granulation humide

### **3.2.1. Premier additionnement :**

Si le point final de granulation n'est pas atteint, on rajoute une quantité supplémentaire d'eau purifié égale à 1.5 kg avec une vitesse de roue rapide équivalente à 160 rpm et hachoir activer pour 30 a 120 secondes. Après nous faisons une granulation à vide pendant 20 secondes.

### **3.2.2. Deuxième additionnement :**

A fin de réaliser le premier additionnement , on fait un contrôle visuelle et manuelle sur le mélange de granulation si le point final souhaité n'est pas encore atteint on applique le deuxième additionnement avec une quantité supplémentaire d'eau purifié égale a 1 kg avec la même vitesse de roue et laisser toujours (hachoir de granulateur activer pendant 30 a 120 secondes .

Une fois l'opération est terminée, on effectue une granulation à vide pendant 45 secondes.

Un contrôle visuel et manuel est exécuté sur les granules obtenu. Si la situation des granules est non satisfaisante, on doit appliquer un troisième additionnement. Si la situation des granules est parfaite, on termine la granulation humide par un prélèvement pour les tests de contrôle qualité pour la détermination de dosage de l'humidité résiduelle qui se fait grâce à des balances infrarouge, après granulation par voie humide.

## **I .4. séchage :**

L'humidité s'évaporant du produit est évacuée avec l'air de séchage. Parmi les caractéristiques spéciales figurent une sélection de distributeurs d'air et des temps de traitement réduits, avec un débit d'air 6-12 % et température 105 °c.



**Figure 16:** lit d'air de séchage

### **I .5. Tamisage et broyage :**

Lorsque le mélange est sec, on applique un tamisage à l'aide d'un tamis de 20#, puis on passe le produits tamisé dans un broyeur de 2 mm d'ouverture avec une vitesse de 1800 rpm.

Les résidus du broyage sont ensuite pesés, si le poids de la quantité obtenue est supérieur à 0,45kg, faire un deuxième broyage tout en augmentant la vitesse à 2900 rpm.

Il est nécessaire de bien mélanger l'ensemble et de le pesé précisément, puis le faire passer par un second tamis de 18#, et broyer à une ouverture de 1.5 mm à 2500 rpm.

Pesée une autre fois les résidus, si le poids est supérieure à 0,19kg, refaire le broyage avec une vitesse plus grande équivalente à 2900 rpm.

Faire un autre broyage à 1 mm d'ouverture et à une vitesse de 2500 rpm, si les résidus pèsent plus que 0,2kg, broyer avec la même dimension tout en augmentant la vitesse à 2900 rpm.

Calcule de rendement de tamisage et broyage :

$$Y/X \times 100 = \text{rendement \%}$$

Y : la taille de lot.

X : la taille théorique du lot.

$$Y = 50.625 \text{ kg} \quad \longrightarrow \quad 50.625/46.64 \times 100 = \mathbf{92.13 \%}$$

X = 46.64 kg

Les grains obtenus doivent être formés de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre de compression se fasse aussi régulièrement que possible.



**Figure 17:** tamiseur, broyeur



### **I .6. Mélange :**

On mélange le reste des excipients qui sont : le talc, l'hypermellose et le citrate de magnésium a l'aide d'une équation pour calculer le poids nécessaire a additionnée

$$P(\text{excipient}) = \frac{P \times Z}{100} .$$

Z : le poids théorique

On prend le poids résultent pour complété le mélange et on élimine le reste.

Un tamisage est effectué pour le mélange des excipients dans un tamis de 40 # et ensuite de 60#.

#### **I .6.1. Pré lubrification :**

Mélanger le talc et l'hypermellose et les faire passé par le tamis de 40 # avec le granulat obtenu de l'étape précédente pendant 06 minutes avec une vitesse de 16 rpm après on utilise le tamis de 60# pour le talc

#### **I .6.2. Lubrification :**

L'addition du talc après le tamisage au Le mélange réalisé de premier tamisage de citrate de magnésium et l'hypermellose et le granulat est l'étape de lubrification pendant 06 minute a une vitesse de mélangeur équivalente a 12 rpm afin d'obtenir la poudre final prête a compressé.



**Figure 18:** un mélangeur

### **I .7. Compression :**

L'étape qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en comprimé par réduction du volume du lit de poudre. Sous l'effet de la force de compression. On utilise une machine à comprimer rotative qui est mécaniquement construite sur un modèle où la compression est plus douce puisqu'elle se fait aussi bien par le poinçon supérieur que par le poinçon inférieur.

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

Leur cadence est beaucoup plus élevée que celle des comprimeuses alternatives.

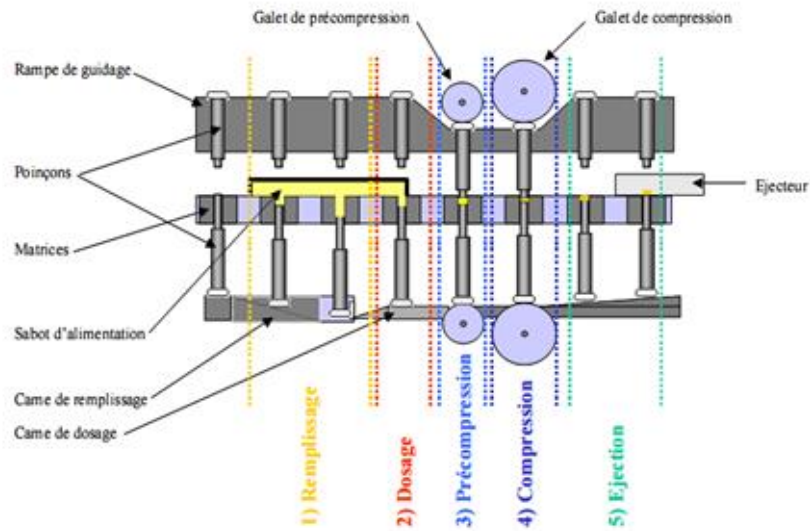


**Figure 19:** différents types de poinçons de compression



**Figure 20:** une comprimeuse

### Principe de compression sur compresseuse rotative



**Figure 21:** principe de la compression rotative

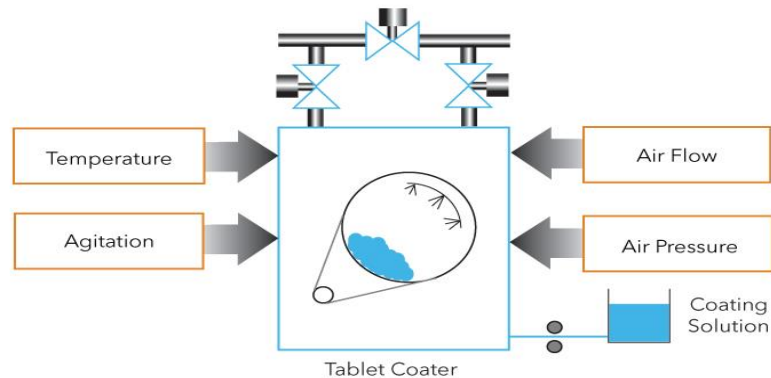
A la fin de la compression , on obtient un comprimée blanc cassé, rond , bioconvexe , uni sur les deux coté et peut être un peu mouchté .



**Figure 22:** comprimées de Desvenlafaxine prise de la compression

### I.8. Pelliculage :

L'enrobage est effectué dans un espace contrôlé, à l'intérieur d'un tambour rotatif perforé. Des déflecteurs angulaires montés sur le tambour et un flux d'air permettent de mélanger la couche de comprimés composés de solution d'Opadry rose et de l'eau purifiée. De ce fait, les comprimés sont soulevés et se déplacent des parois du tambour vers le centre, exposant ainsi toutes les surfaces des comprimés à un enrobage déposé / diffusé en quantité encore plus grande.



**Figure 23:** principe de pelliculeuse

L'enrobage liquide par pulvérisation est ensuite séché sur les comprimés par de l'air chauffé administré à travers la couche de comprimés depuis un ventilateur. Le débit d'air est régulé selon la température et le volume pour obtenir des taux de séchage et d'extraction contrôlés, et maintenir parallèlement la pression du tambour légèrement en négatif par rapport à la pièce, pour que l'opérateur se trouve dans une atmosphère de processus totalement isolée.



**Figure 24:** salle de pelliculage

A la fin on obtient le produits semi finis des comprimées pelliculé en rose pour le dosage de 50 mg et en grenat concernant le dosage de 100 mg .



**Figure25** : comprimés de desvenlafaxine 50 mg



**Figure26** : comprimé de desvenlafaxine de 100mg

### **I .9. Conditionnement :**



**Figure27** : salle de conditionnement



**Figure28** : salle de conditionnement secondaire et stock

### **I .9.1. Conditionnement primaire :**

On distingue le conditionnement primaire (emballage primaire), qui est directement en contact avec le médicament, résulte de longs mois d'essais de stabilité dans différentes conditions de température et d'humidité relative, y compris en temps réel.

Conditions de température et d'humidité :

- 25 °C à HR ambiante ;
- 40 °C à HR ambiante ;
- 40 °C à 75 % HR.



**Figure 29:** blister de Desvenlafaxine 50/100mg

### **I .9.2. Conditionnement secondaire :**

Le conditionnement secondaire qui le protège et sur lequel figure les renseignements obligatoires.

Le conditionnement doit protéger le médicament et doit faciliter sa distribution et son administration. Il doit être sécurisant et il doit porter un étiquetage conforme à la réglementation en vigueur.

**I .10. Produit fini :**



**II. Contrôle au cours de production :**

**II .1. Poids moyen :**

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, on fait des prélèvements périodiques de 20 comprimés directement sur la comprimeuse. On vérifie que leur poids moyen des ne varie pas et reste dans les limites fixées par la réglementation.

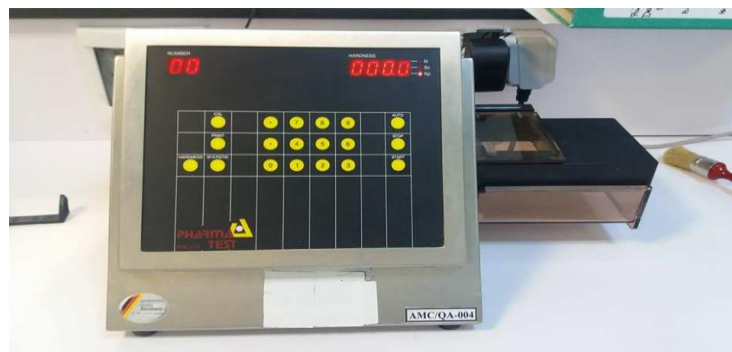


**Figure 30:** balance analytique

## **II .2. Dureté :**

En cours de fabrication cet essai permet de fixer la force exercée par les poinçons, si la dureté évolue en cours de compression, on règle la force exercée par les poinçons.

On fait le test sur 10 comprimés et On note ensuite la force exprimée en Newton nécessaire pour briser un comprimé.



**Figure 31:** Système de test de la dureté

## **II .3. ESSAI DE DISSOLUTION :**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif à partir du comprimé. Il consiste à placer six comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .





**Figure 32:** dissolu mètre

Le test ne se fait pas  
Pour la  
Desvenlafaxine car il  
est un comprimé de  
libération prolongée  
grâce à la viscosité de  
hypromellose .

#### **II .4. Friabilité :**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés.

Les comprimés (6.5 g) à tester sont placés dans un friabili-mètre qui va leur faire subir des chutes et des frottements pendant 100 tours.

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale, calculé par l'équation :  $\frac{A-B}{A} \times 100$

A : la masse initiale, B : la masse après le test de friabilité

La perte de masse doit être inférieure à 1%.

Elle doit donc être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.



**Figure 33:** appareil de test de friabilité

### **II .5. Diamètre, épaisseur :**


Ce test est réalisé sur 20 comprimés à l'aide d'un pied à coulisse et les résultats sont notés en mm sur la carte de contrôle des comprimés.



**Figure 34:** pied à coulisse

### **II .6. Carte de contrôle des comprimés :**

Les contrôles faits au cours de la fabrication des comprimés sont bien documentés dans une carte de contrôle dans le dossier de lot présenté comme au dessous :



Batch Manufacturing Record			
Product	Desvenlafaxine Succinate Monohydrate Controlled – Release Coated Tablets 100 mg		
Ref. Doc. No.	MFC/1968-00		
Product Code	30004560	Supersede No.	Nil
B. Size (kg)	104.288 kg	BMR No.	AMC/BMR043-00
B. Size (No)	270,000 Tablets	Proposed Shelf Life	24 Months
Batch No.	<u>17070002</u>	Page No	40 of 63

**\*\*Take whole tablets corresponding to 6.5 g tablets for friability testing.**

START UP RECORD FOR COMPRESSION	
<b>Description:</b> White to off white, round, biconvex tablets, plain on both sides. Tablets may have a mottled appearance	<b>Observation:</b> white to off white, round biconvex tablet plain on both sides. mottled
<b>Physical Appearance:</b> Satisfactory/Non satisfactory	<b>Observation:</b> <u>Satisfactory</u>
Weighing balance ID No: <u>AMC/QA-001</u> D.T. Apparatus ID No: <u>AMC/QA-003</u>	Friability Tester ID No: <u>AMC/QA-002</u> Hardness Tester ID No: <u>AMC/QA-004</u>

INPROCESS CHECKS PARAMETER AND FREQUENCY			OBSERVED VALUES OF START UP									
PARAMETER	LIMIT	FREQUENCY	MIN.	MAX.								
Average Mass	375.0 mg ± 5.0% (356.3 mg to 393.8 mg)	Every 60 min	374.41									
Uniformity of Mass	Average Mass ± 5.0%	Every 60 min	362.2	382.9								
Thickness	5.20 mm ± 0.30 mm (4.90 mm to 5.50 mm)	Every 60 min	5.23	5.32								
Diameter	10.00 mm ± 0.2mm 9.80 mm to 10.20 mm	NA	10.05	10.08								
Resistance to crushing (Hardness)	Between 7 to 17 kp (Target 10-14 kp)	Every 60 min	7.9	12.4								
Mass of 20 tablets	7.500 g ± 3.0 % (7.2750 g to 7.7250 g)	Every 30 min	7.4882									
% Friability (6.5 g)	NMT 1.0 % w/w	Every 60 min										
<b>Friability Test:</b> Initial wt. (E) <u>6.7418</u>		Weight after 100 rotations (F) <u>6.7319</u>										
% Friability = (E - F) / E x 100 = <u>0.14%</u>												
REMARK: Individual weight variation, and Resistance to crushing (Hardness) of tablets Printed Report duly sign by Production / QA attached in BMR.												
Diameter (mm)	<u>10.06</u>	<u>10.06</u>	<u>10.07</u>	<u>10.07</u>	<u>10.06</u>	<u>10.07</u>	<u>10.07</u>	<u>10.06</u>	<u>10.05</u>	<u>10.06</u>	<u>10.06</u>	<u>10.06</u>
Thickness (mm)	<u>5.23</u>	<u>5.26</u>	<u>5.26</u>	<u>5.26</u>	<u>5.32</u>	<u>5.25</u>	<u>5.30</u>	<u>5.32</u>	<u>5.26</u>	<u>5.29</u>	<u>5.31</u>	<u>5.30</u>
	<u>5.29</u>	<u>5.30</u>	<u>5.26</u>	<u>5.26</u>	<u>5.30</u>	<u>5.32</u>	<u>5.31</u>	NA				

Done by / date : _____	Checked by / date: _____ (Production)	Approved by / date: _____ (QA)
------------------------	--	-----------------------------------

Figure35 : résultats des tests de contrôle des comprimées

Carte de contrôle du lots			
Produit			
Ref.Doc .Num			
Code produit		Supersede No	
Taille du lot (kg)		Numéro de carte	
Taille du lot (No)		Durée de conservation proposé	
N=° du lot		Numéro de page	

Carte de contrôle des comprimés				
Description : Blanc à blanc, rond, comprimés biconvexes, plats des deux côtés, les comprimés peuvent avoir une apparence tachetée		Observation :		
Ref de balance :..... Ref dissolu métré :.....		Ref friabilité :..... Ref de dureté : .....		
Apparence physique : satisfaisante / non satisfaisante .		Observation :		
Vérification des paramètres et les fréquence				Les valeurs observées :
Paramètre	Limite	Fréquence	Min	Max
Masse moyenne	375.0 mg $\pm$ 5.0% (356.3 a 393.8 mg)	Chaque 60 min		
Uniformité de masse	Masse moy $\pm$ 5.0%	Chaque 60 min		
épaisseur	5.20mm $\pm$ 0.30 mm (4.90 mm a 5.50mm)	Chaque 60 min		
Diamètre	10.00mm $\pm$ 0.2mm (9.80mm a 10.20mm)	NA		
Dureté	Entre 7 et 10 kp Ciblé 10-14kp	Chaque 60 min		
Masse de 20 comp	7.500g $\pm$ 3.0% (7.2750g a 7.7250g)	Chaque 30 min		
%Friabilité (6.5g)	Pas plus de 1% w/w	Chaque 60 min		
Test de Friabilité : poids initial(E) = _____ poids après les 100 tours(F)= _____ %friabilité = (E-F)/E $\times$ 100 = _____				
diamètre				
Epaisseur				
Fait par : la date :	Vérifié par (production) : La date :		Approuvé par (assurance qualité) / la date :	

Tableau 6: carte de contrôle de médicament

### III. Contrôle de qualité :

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production :

- Contrôle des matières premières (substance (s) active (s) et excipients).
- Contrôle in-process des produits semi-finis.
- Contrôle du produit fini : Ces contrôles sont renseignés sous forme de fiches de spécifications dans les documents soumis aux autorités :



**Figure 36:** une paillasse de laboratoire d'analyse



**Figure 37:** un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique

### **III .1. Contrôle de qualité physico-chimique :**

#### **III .1.1. Matières premières :**

il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières répondent aux exigences fixées par la réglementation.

##### **1.1.1. Principe actif :**

- **Identification par Infra Rouge :**



**Figure38** : un système informatisé d'infra rouge

→ Prendre quelques mg de principe actif de Desvenlafaxine succinate et analysé a l'aide d'un IR après le calibrage de l'appareil.

→ On analyse notre échantillon et le standard après on fait une comparaison des spectres obtenu et le score de compatibilité doit être inférieur a 95 %.

- **Teneur en eau par Karl Fischer :**

Un titreur Karl Fisher est utilisé pour la détermination de la teneur en eau du principe actif Basé sur l'oxydation du dioxyde de soufre par l'iode dans une solution d'hydroxyde de méthane (méthanol et une base de type RN).



**Figure 39:** appareil KarlFischer

→ On prend 500 mg de principe actif de Desvenlafaxine Succinate et le teste dans l'appareil de KarlFischer.

→ les résultats obtenus doivent être entre : 4.2 et 5.2 % (w/w).

### **III .1.2. Mélange :**

#### **2.1. Uniformité de mélange :**

Un prélèvement se fait au sein du mélangeur dans des points différents pour assurer l'homogénéité du mélange et le dosage du principe actif dans la préparation pharmaceutique par UV.

#### **2.2. Essai pour dosage de principe actif :**

Ce test est réalisé pour déterminer le dosage de principe actif dans le mélange en appliquant le même protocole de travail pour l'uniformité de mélange.

#### **2.3. Tasse de densité :**

50 g d'échantillon est versé dans un cylindre gradué (habituellement de 250 ml). Quand l'opération est terminée, le volume tapé est lu sur l'éprouvette graduée.

- Mesurer la compressibilité de la poudre.
- Mesurer les Ratios de Hanser.



**Figure 40:** tasse de densité

## **2.4. Test granulométrie par Tamisage :**



**Figure 41:** tamiseur des solides – granulométrie

L'essai consiste à classer les différents grains constituant 25 g d'échantillon en utilisant une série de tamis, emboîtées les uns sur les autres, dont les dimensions des ouvertures sont décroissantes du haut vers le bas. Le classement des grains s'obtient par vibration de la colonne de tamis.

### **III .1.3. Compression :**

#### **3.1.Uniformité de compression : uniformité de teneur :**

L'essai d'uniformité de teneur permet de vérifier que les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

#### **3.2.La dureté :**

Exercer une pression sur 10 comprimés jusqu'à son point de rupture et mesurer la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

#### **3.3.Le diamètre :**

Ce test physique vérifie si les 10 comprimés ont tous la même dimension et répondent à la norme de fabrication à l'aide d'un pied à coulisse.



### **III .1.4. Pelliculage :**

#### **4.1. Uniformité de pelliculage :**

Ce test est réalisé pour vérifier le dosage de principe actif après l'étape d'enrobage pour assurer que le médicament est en bon état pour passé à la prochaine procédure

#### **4.2. La dissolution et essai de pelliculage :**

Ces deux tests ont le même principe de celle de la compression.



**Figure 42:** fiole de préparation de dissolution et essai de pelliculage.

## **IV. Contrôle de qualité Microbiologique :**

### **IV.1. Matière première :**

- **Première étape :** Préparation de la solution mère :

Après le prélèvement de la matière première, on met 10 g de l'échantillon dans 90 ml de diluent (TSB + tween 80), à l'aide d'une micro pipettes on prend 1ml de la solution mère et on le mettre dans quartes boites de pétri dans :

Deux boites de pétri sont rempli par le milieu TSA et les deux autres boites sont rempli par le milieu SDA.

Puis on incube la solution mère a une température 30 a 35 ° c pendant 24 heures,

Les boites de milieu TSA a une température 30 a 35°C pendant 5 jours

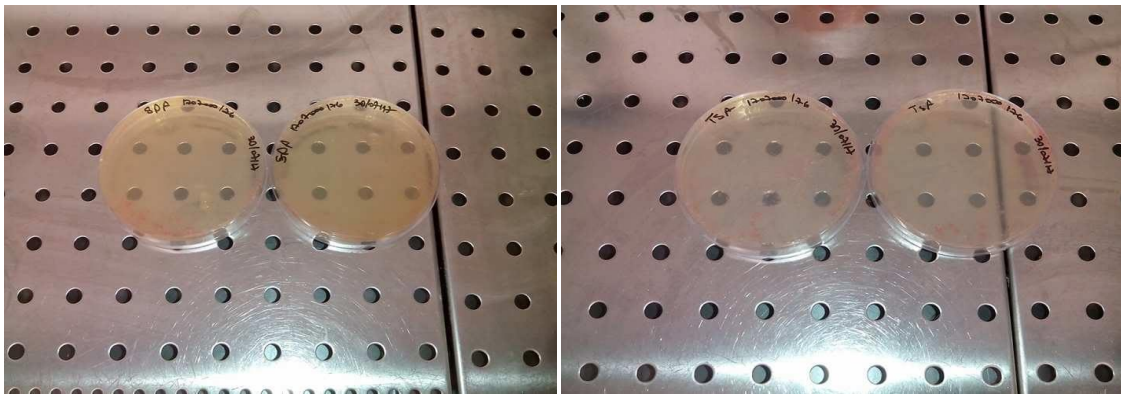
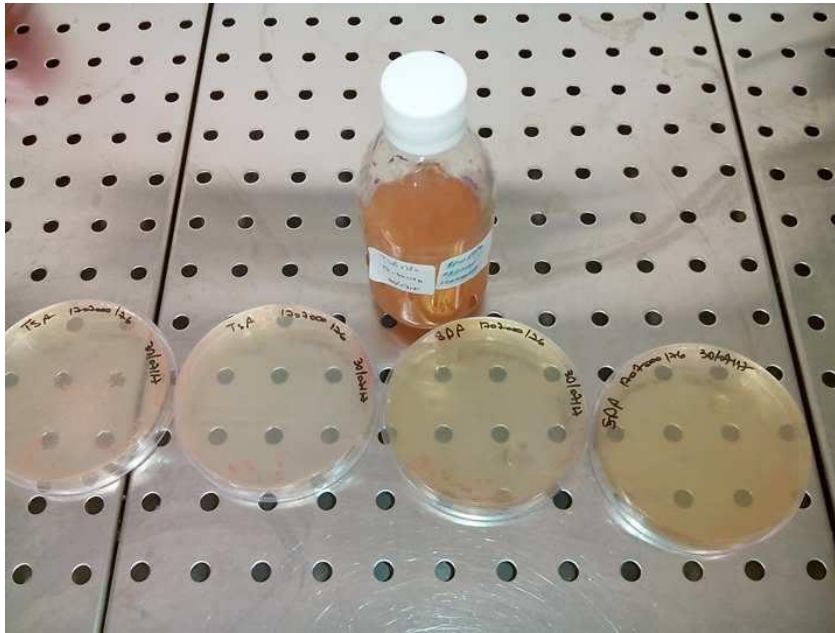
Et les boites de milieu SDA a une température 20 a 25 °c pendant 7 jours.

Partie Pratique

Production et contrôle qualité de la desvenlafaxine

Après l'incubation de la solution mère, on fait une suite d'analyse inclus la recherche des quartes pathogènes.





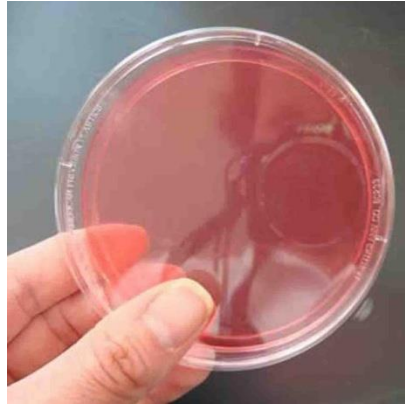
- La recherche d'E.coli :

On met 1 ml de la solution mère dans 100 ml de milieu liquide MCB avec une incubation de 2 jours a une température 44°C. Après l'incubation, on fait une suite d'analyse avec un ensemencement en stries par une ose sur un milieu solide MCA avec une incubation de 3 jours a une température de 30-35°C.



- La recherche des Staphylococcus aureus :

Pour la recherche de cet pathogène, on applique un ensemencement de 1 ml de la solution mère en stries par une ose sur le milieu spécifique MSA avec une incubation a 30-35°C pendant 3 jours.



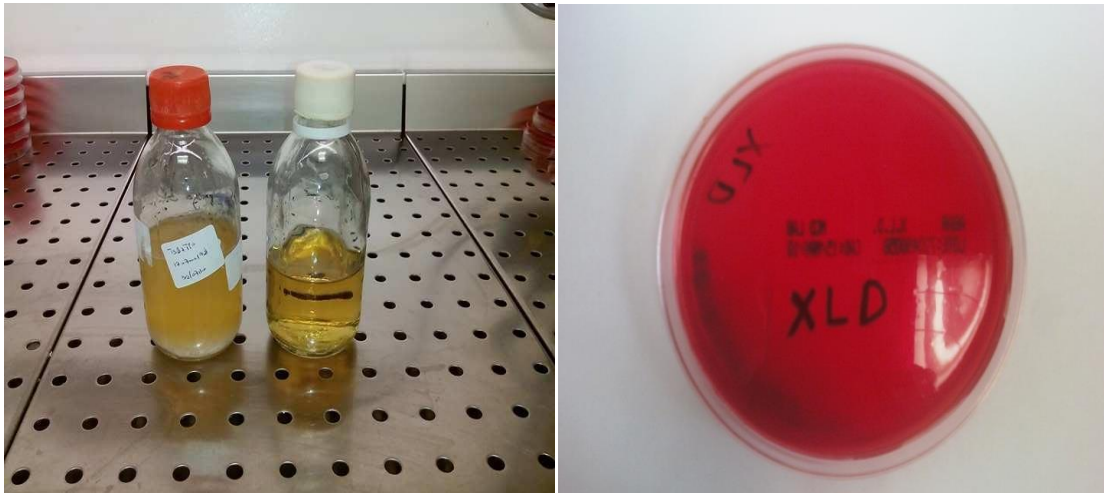
- La recherche Pseudomonas aeruginosa :

On fait la recherche de cet pathogène avec un ensemencement de 1 ml de la solution mère en stries par une ose sur un milieu solide spécifique CA, on incube la boîte de pétri a 30-35°C pendant 3 jours.



- La recherche des Salmonella spp :

Pour la recherche de l'espèce salmonelles, on prend 1 ml de la solution mère dans 10 ml de milieu liquide RVB (bouillon de Rappaport de Vassiliadis) après on incube a 35°C de température pendant 24 heures . On fait une suite d'analyse par un ensemencement de 1 ml par stries sur le milieu XLDA.



#### **IV.2. Produit fini :**

Pour préparé la solution mère, On prend 10g de produits fini avec 90 ml d'On prend 10g de produits fini avec 90 ml d'eau peptoné tamponnée + tween 80

On applique un ensemencement par 1 ml de la solution mère sur deux boites de pétri de TSA avec une incubation pendant 5 jours a 35 °c et deux boites de pétri de SDA avec incubation pendant 7 jours a 25 °c.

On prélève 10ml de la solution mère est mis dans un flacon qui contient 100 ml de TSB+T80. Après incubation pour 24h a 35°C on prélève 1 ml et le mettre dans un flacon de 100 ml de MCB avec une incubation de 44°C pour 2 jours et en continu le test par un ensemencement sur une boite de pétri avec le milieu MSA pour le dénombrement d'E. coli.



# ***RESULTATS ET DISCUSSION***



## I. Résultats et discussion :

### I.1. Matière première :

#### 1.1. Principe actif :

- Identification :

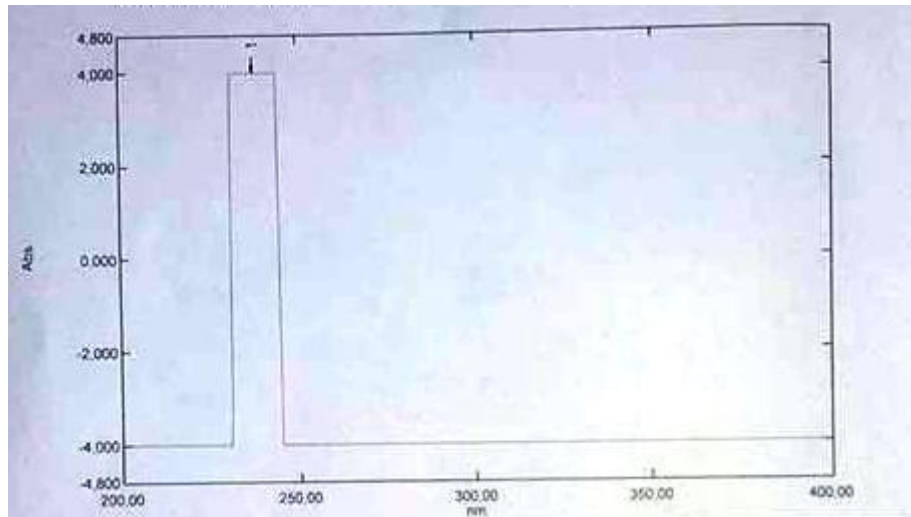


Figure 43: identification du Desvenlafaxine

- Teneur en eau par KarlFischer :  
Eau % = 2.02 % (fiche de résultats dans l'Annexes).

#### 1.2. Excipient :

- Identification infra rouge du talc et Povidone :

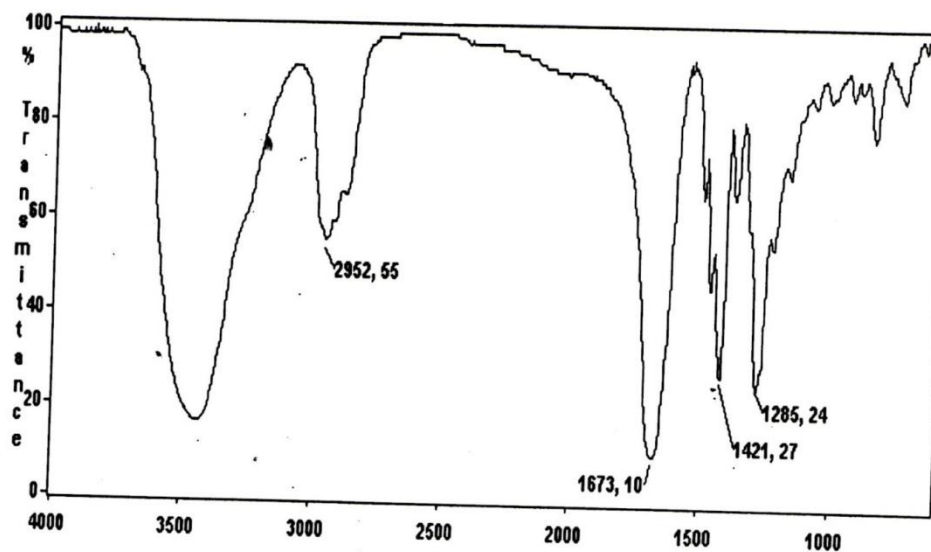
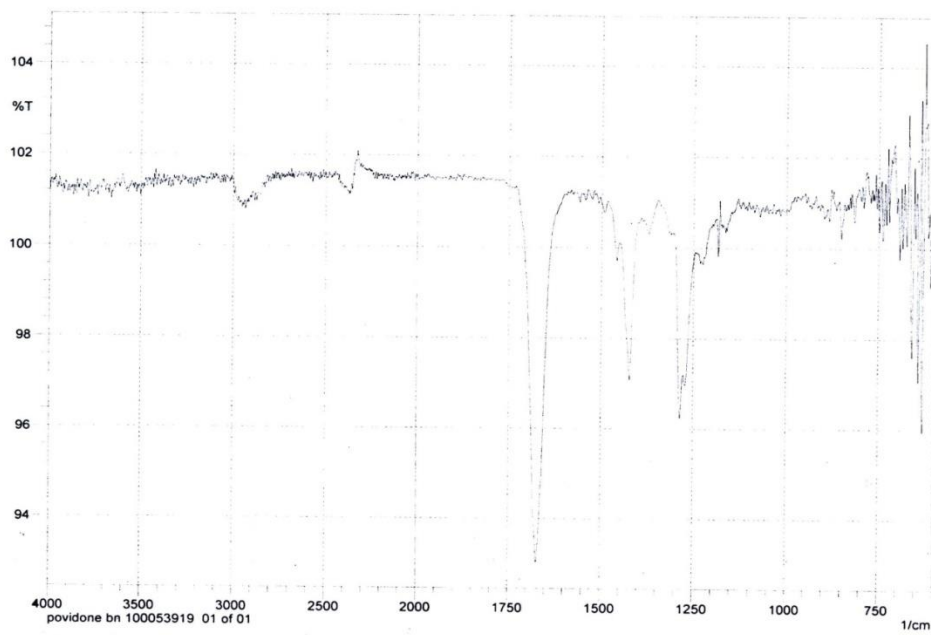
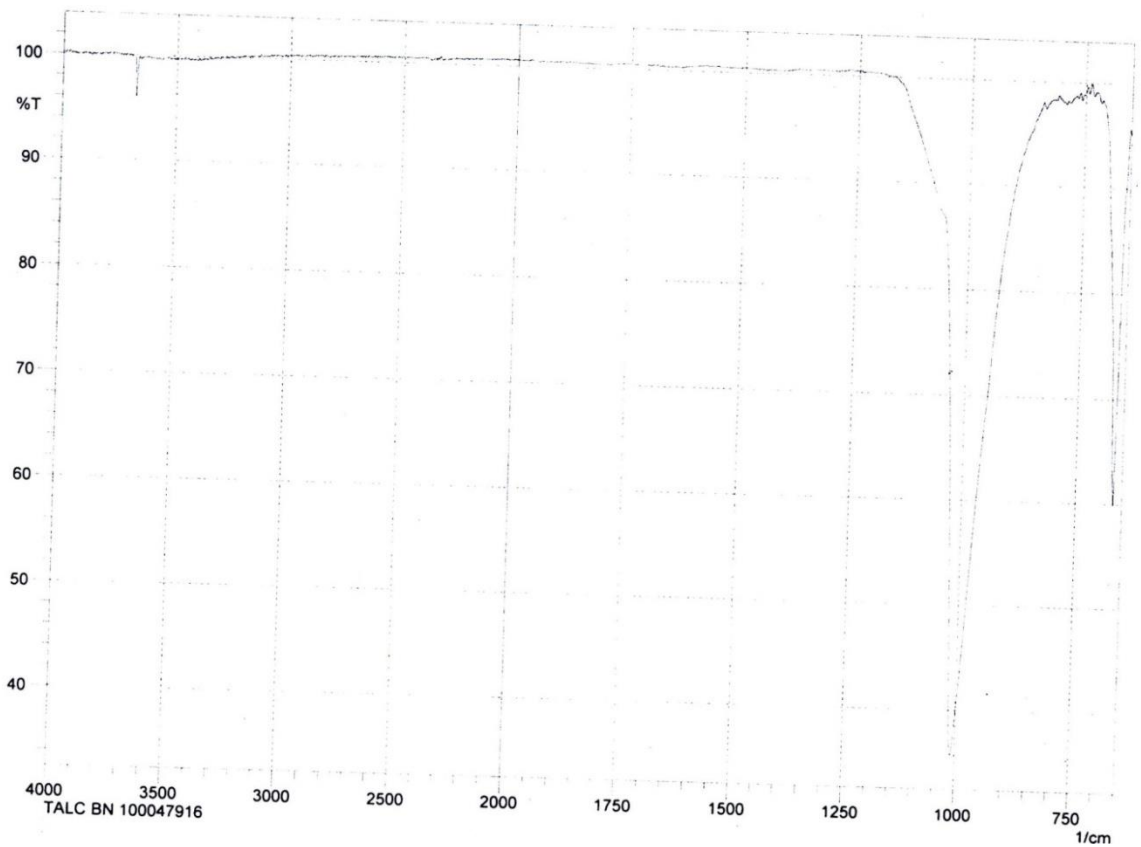


Figure 44 :Standard de povidone



**Figure 45** :Résultats d'infra rouge de povidone



**Figure46** :Résultats d'infra rouge du talc

**I.2. Mélange :**



- Standard , Essai et Uniformité de mélange :

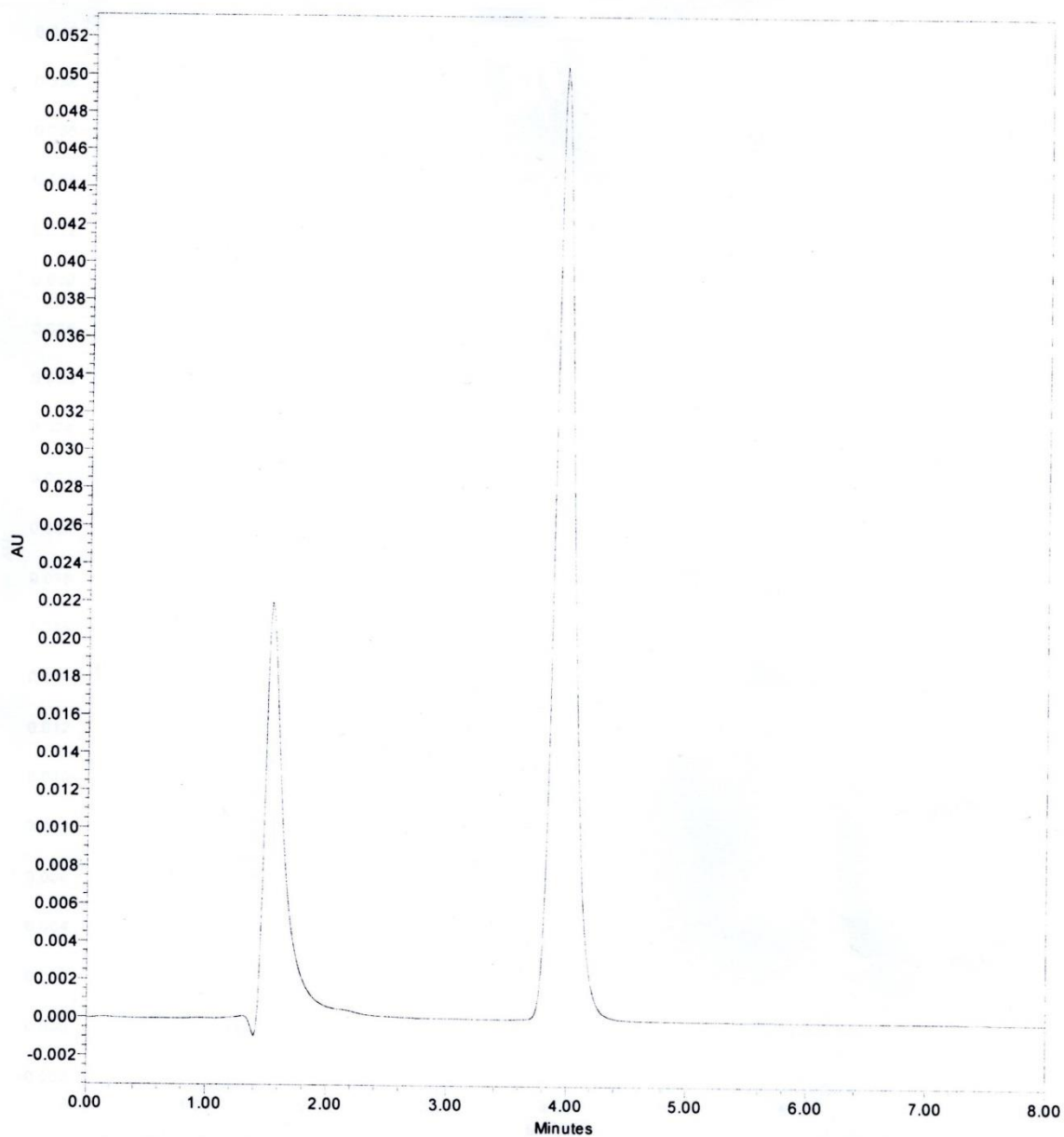
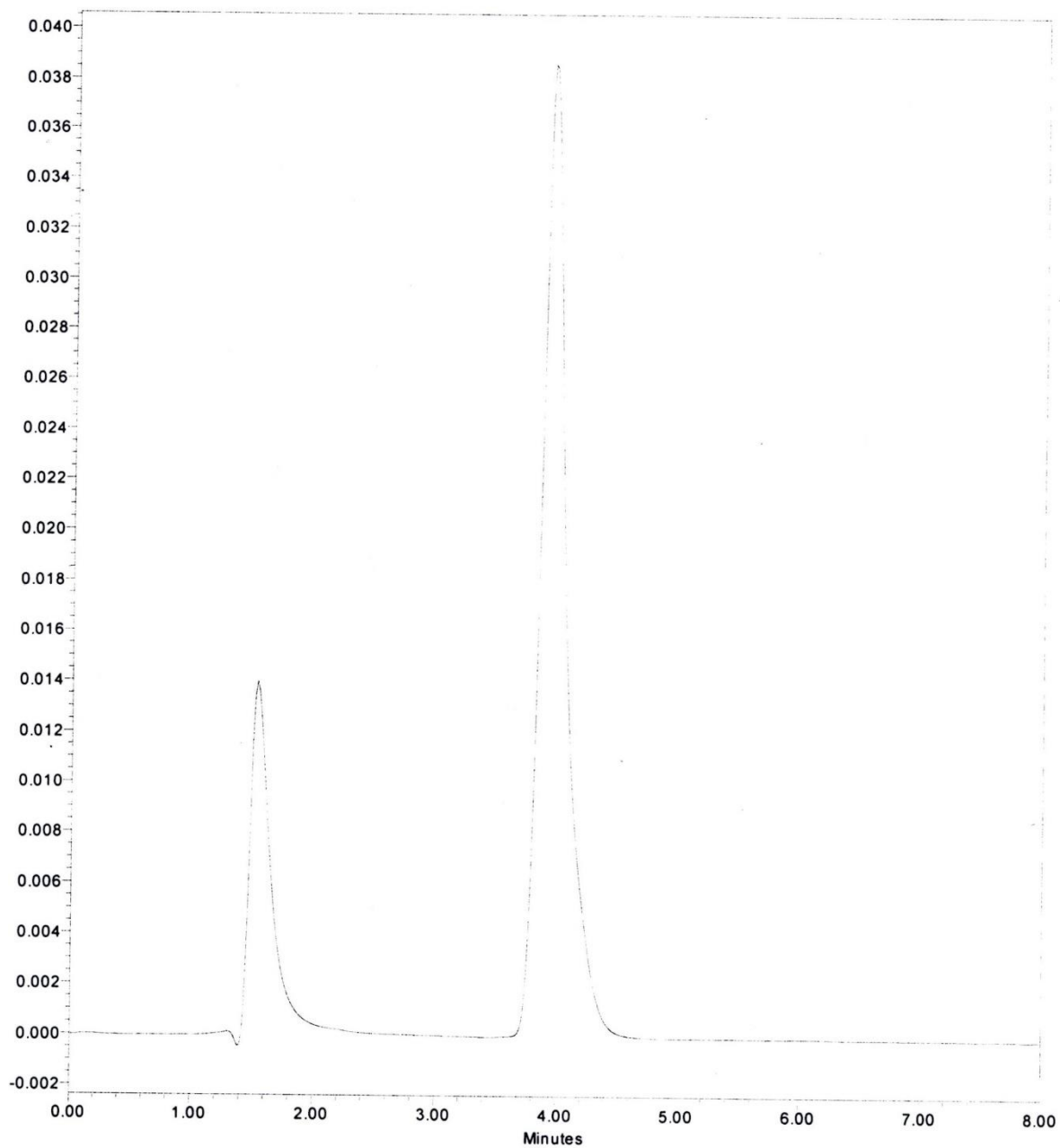
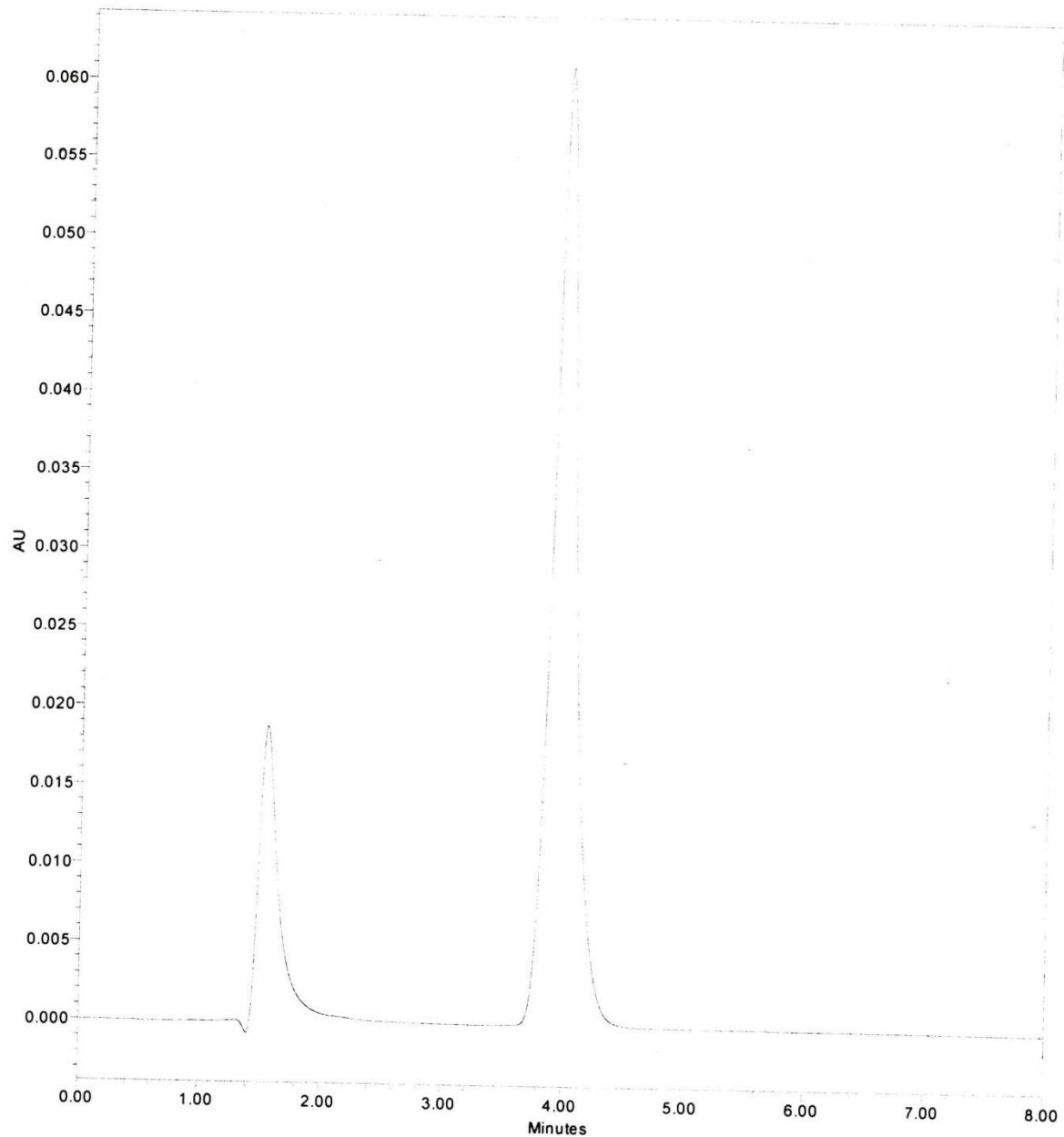


Figure 47: Standard de mélange



**Figure48** :Essai de mélange

Les résultats obtenu sont conformes et identiques au standard .



**Figure 49:** Uniformité de mélange

Les résultats obtenus d'essai et d'uniformité sont des résultats parfaits identiques au standard, donc l'homogénéité du mélange et le dosage du principe actif dans la préparation pharmaceutique est exacte.

**2.1. Tape de densité :**

$V_0 = 110 \text{ ml}$

Nombre des tapes	Le volume
10	101 ml
500	80 ml
1250	78 l

**2.1.1. La mesure de compressibilité de poudre :**

$$\frac{100 \times (V_0 - V_f)}{V_0} = \frac{100 \times (110 - 78)}{110} = 29.09$$

**2.1.2. Rotation d'Hanser :**

$$\frac{V_0}{V_f} = 1.41 .$$

**• Granulométrie par tamisage :**

Mesure des tamis	Poids	
	Avant	Après
1 mm	340.9	341.8
500 um	277.9	284.1
250 um	259.2	261.7
125 um	277.9	283.2
Panier	355.5	366.0

### I.3. Compression :

#### Uniformité de compression

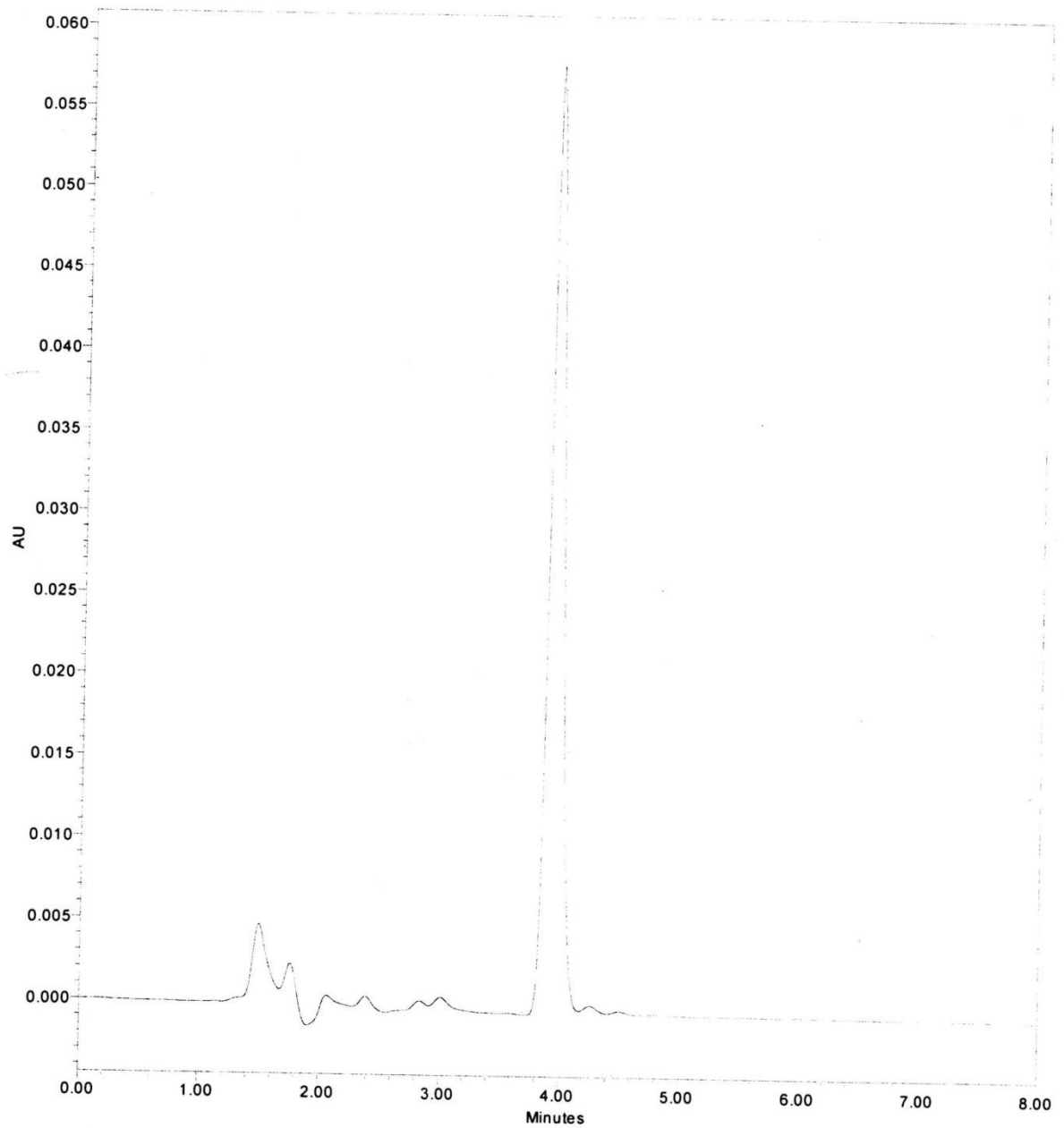
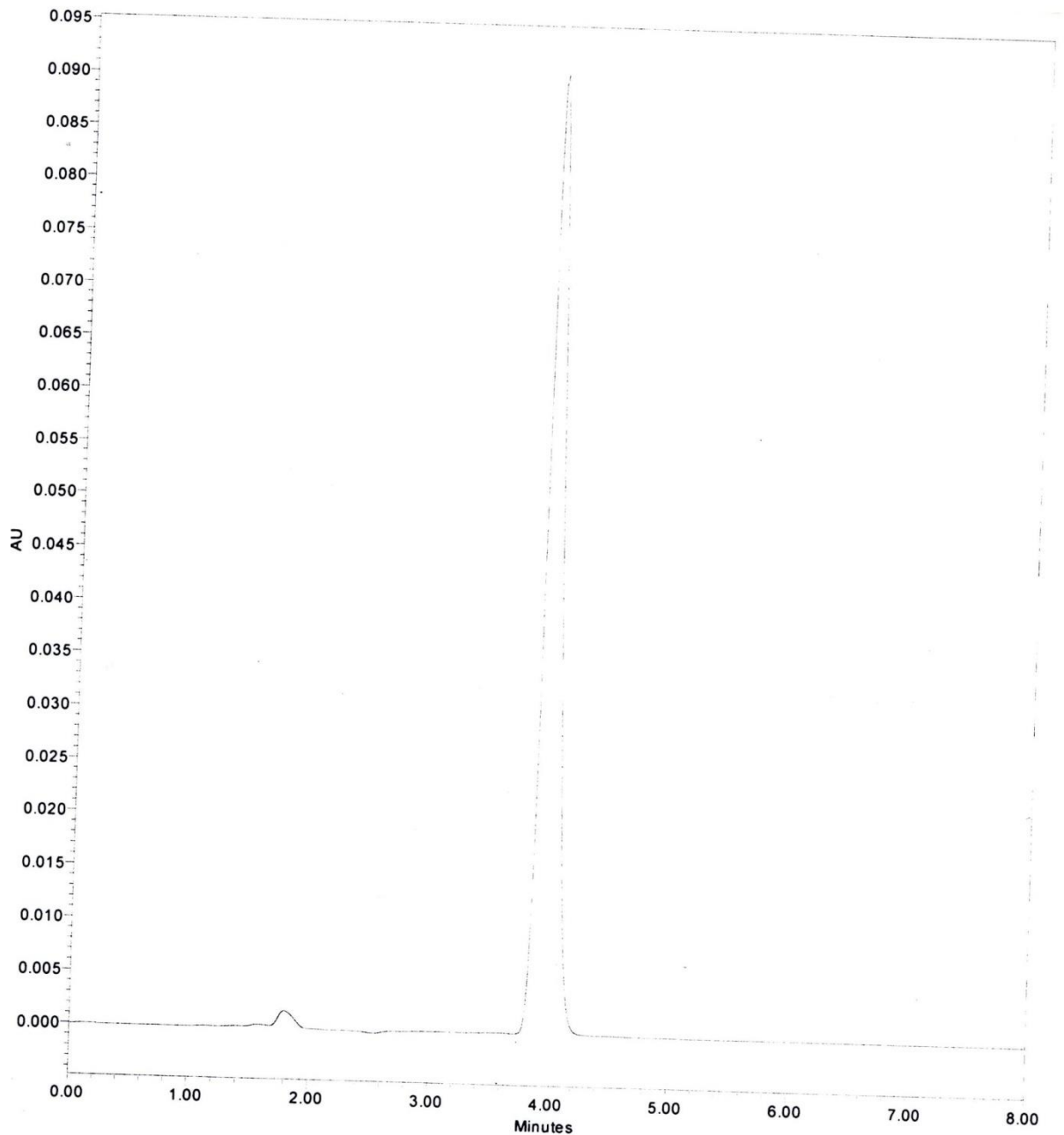


Figure50 : standard de compression



**Figure51** : uniformité de compression

Les résultats sont conformes et identiques au standard qui permet de continuer le processus de production

- **Dissolution de compression :**

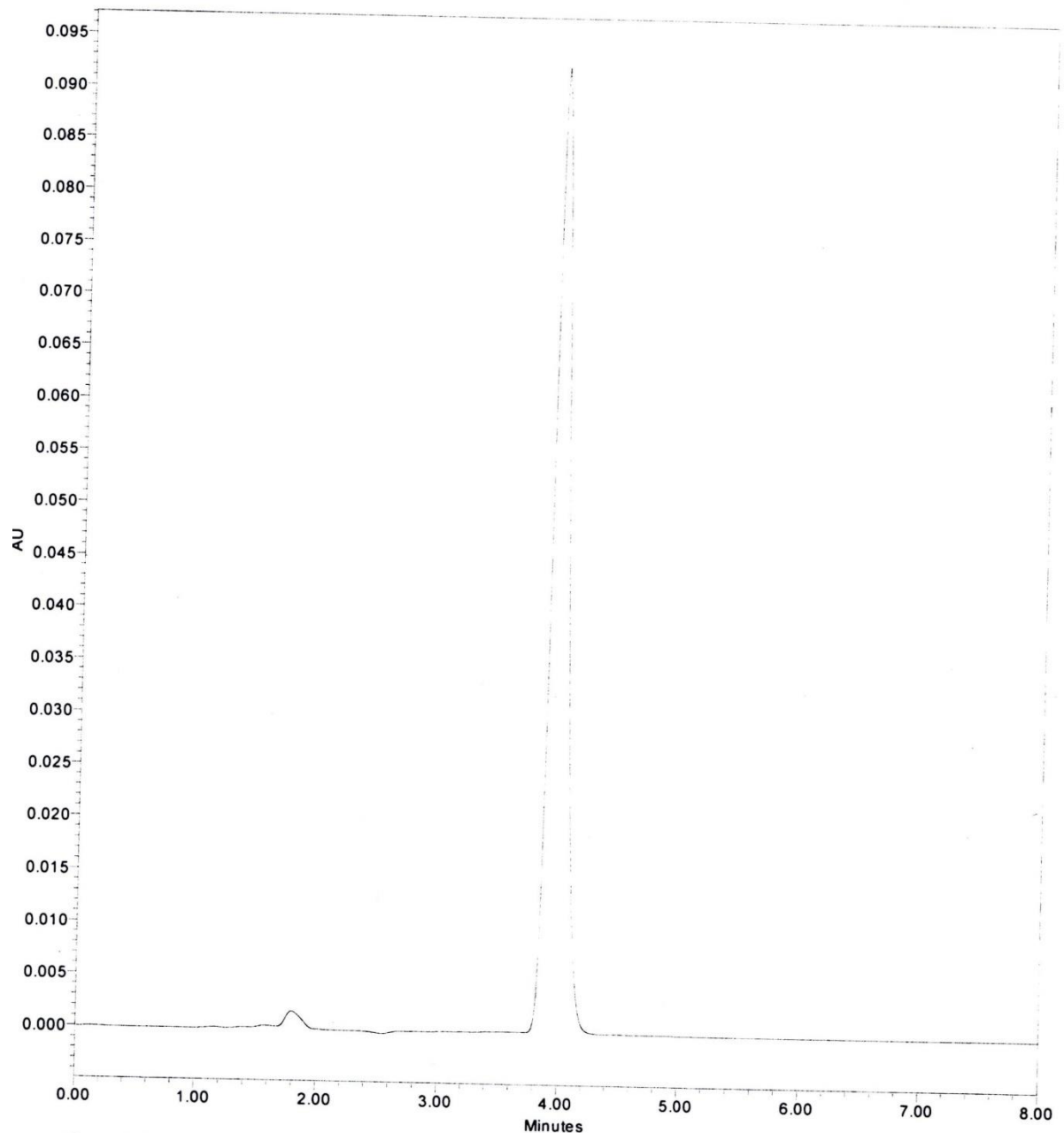


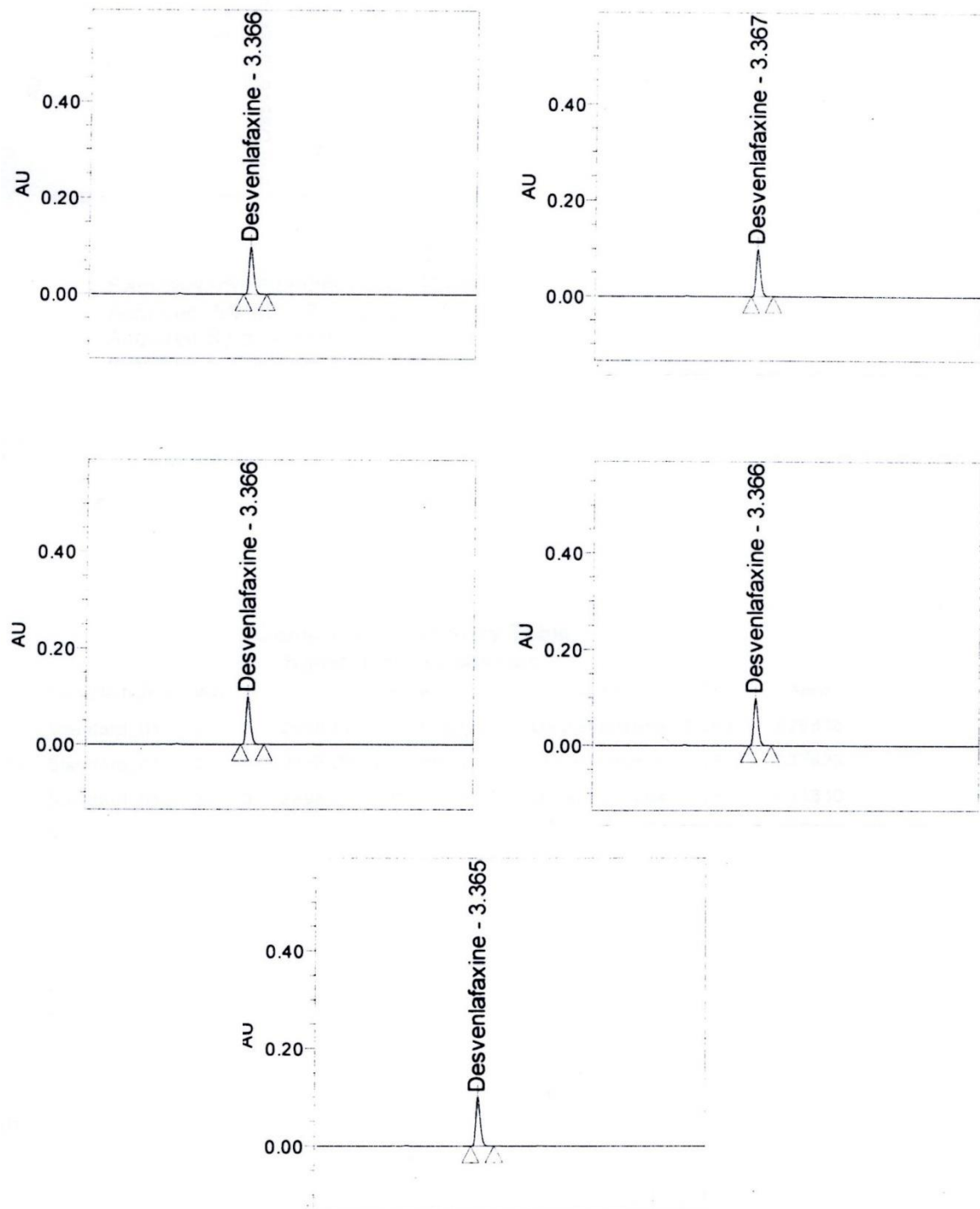
Figure52 : dissolution de compression

- diamètre, épaisseur et dureté :

Test	Les valeurs									
Diamètre	10.11	10.09	10.08	10.08	10.08	10.07	10.09	10.09	10.07	10.05
Dureté	10.4	7.6	8.5	9.3	10.8	10.6	9.2	7.0	7.3	11.0
Epaisseur	5.42	5.31	5.39	5.35	5.31	5.33	5.34	5.34	5.37	5.36

#### I.4. Pelliculage :

- Uniformité de pelliculage :



**Figure53** : uniformité de pelliculage.

A la fin de ce contrôle qualité et le suivis de fabrication de produit on passe au conditionnement pour le produits finis soit libérer comme cela :







# *Conclusion*



## *Conclusion*

L'importance des médicaments pour la vie humaine nécessite un très grand intérêt et un suivi de la part des fabricants .Les formes galéniques par voie orale restent le moyen le plus populaire pour la prise de médicaments, malgré quelques inconvénients par rapport à d'autres méthodes.

L'objectif de notre mémoire est l'étude de procédé de fabrication des comprimés pelliculés, Leur surface est recouverte d'une ou de plusieurs couches de diverses substances .A cet effet nous avons pris comme cas d'étude la Desvenlafaxine Succinate Monohydrate.C'est un comprimé pelliculé à libération prolongée classée sous les médicaments antidépresseurs appartenant au groupe des psychoanaleptiques qui a pour fonction d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale sur une période de quelques semaines .

Le stage pratique que nous avons réalisé au sein de Alembic-Mani de Constantine nous a permis de suivre et de comprendre toutes les étapes de production, le contrôle au cours de la fabrication, les tests réalisés pour le contrôle de la qualité et l'assurance qualité du médicament.La Desvenlafaxine nous a permis de comprendre et d'apprendre les étapes de fabrication de notre produit fini qui a été fabriqué selon les exigences de la pharmacopée et les BPF.

Procédé de fabrication d'un comprimé pelliculé  
( Production de la Desvenlafaxine Succinate Monohydrate )

Option : Biologie Appliqué /Bioindustrie , Analyse et Contrôle

**Résumé :**

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), avec l'objectif d'obtenir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients .Comme l'indique son intitulé, ce mémoire consiste à développer un médicament sous forme de comprimé pelliculé.

La fabrication des produits pharmaceutiques sous forme de comprimés nécessite un certain nombre d'opérations et un endroit bien précis : l'industrie pharmaceutique est l'endroit adapté pour la fabrication pharmaceutique, Le processus de fabrication des comprimés comprend quatre étapes principales : la granulation, la compression, le pelliculage et le conditionnement. Toutes les étapes doivent être réalisées dans des conditions d'hygiène et de sécurité étroitement contrôlées.

Un médicament est un produit pas comme les autres dont sa composition possède des propriétés curatives et préventives à l'égard des maladies, il doit répondre à cinq exigences fondamentales : qualité, efficacité, pureté, identité et sûreté ; Il ne peut être mis en circulation qu'à l'issue de l'assurance et de contrôle de la qualité portant sur toute la chaîne de production : le contrôle de qualité qui se représente dans un contrôle physicochimique et un autre microbiologique qui répond aux exigences de l'assurance de qualité et dont les composantes sont les BPF, la pharmacopée et les normes ISO

**Mots clés :** principe actif , excipients, médicament, granulation, compression , pelliculage, contrôle qualité , BPF ,ISO.

**Site D'étude :** société de production pharmaceutique **ALEMBIC MAMI**

Jury d'évaluation :

**Président :** Mr. KACEM CHAOUCH .N. (Pr-UFM Constantine et chef de département )

**Rapporteur :** Mme. NEMOUCHI Sara (Dr-UFM Constantine).

**Examineurs :** Mme. AZZOUZ Sarah (Dr-UFM Constantine).

Mme . GHARBOUGJ wissem (Dr-UFM Constantine).

**Maitre de stage :** Mr. ALLOUACHE Sofiane ( Directeur de production ) .

**Date de soutenance :** 11/09/2017.

