



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique



جامعة آكلي محند أولحاج - البويرة

Université Akli Mohand Oulhadj - BOUIRA

معهد التكنولوجيا

Institut de technologie

Département de Technologie Chimique Industrielle

Projet de fin d'études

En vue l'obtention du diplôme de licence professionnelle

En : Génie de la formulation

**Thème :**

**Suivi des étapes de préparation de LAMIDAZ®250mg**

Présenté et soutenu par :

**AIECHE Keltoum**

**ET**

**BETTOUATI Amina**

**Encadré par :**

Mme S. HAMIDOUCHE

Mr M. TALBI

**Année Universitaire :2023/2024**

## Remerciements

En préambule à ce projet, nos remerciements ALLAH qui nous nous aidons et nous avons donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

On tient à remercier tout particulièrement notre encadrant Mme S. HAMIDOUCHE pour nous avoir suivis durant la réalisation ce mémoire.

On tient à remercier Mr M.TALBI sous-directeur de production SAIDAL pour la qualité des renseignements qu'il nous a offerts.

Nous exprimons aussi nous vifs remerciements aux membres du jury qui on l'honneur d'examiner ce travail.

Nous souhaite adresser nous remerciements à tous nous professeurs de l'institut de technologie et également à tous l'ensemble du personnel de la direction de SAIDAL Chercell Tipaza aussi tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*À mes chers parents, qui ont toujours été ma source d'inspiration et de soutien, par leurs prières et leur appui constant.*

*À mon fiancé Farid, pour sa présence à mes côtés et ses précieux conseils tout au long de mon parcours éducatif.*

*À mes chères amies, pour leur courage et leur aide qui m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci à Siham, Manar, Keltoum, Siham, Ikram.*

*À tous les membres de ma famille, pour leur amour et leur soutien indéfectible.*

*AMINA*

## DEDICACE

*A mon père, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il  
m'a accordé*

*A ma mère, pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices*

*A mon frère AYOUN*

*A mes sœurs Alaa, Zineb, Rokaia*

*A tous les membres de ma famille surtout mon grand père*

*A tous mes amis*

*A tous les gens m'aiment*

*Meriem, Nesrine, Manar, Ouiame, Rasha, Siham, Sihem,*

*Amina, Hayet*

*KELTOUM*

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : <i>PRESENTATION DE L'ENTREPRISE</i></b>	
<b>I.1 Le groupe SAIDAL</b> .....	3
<b>I.2 Historique du groupe SAIDAL</b> .....	3
<b>I.3 Organisation du groupe SAIDAL</b> .....	3
<b>I.4.1 Filiale antibiotique de Médéa</b> .....	4
<b>I.4.2 Filiale PHARMA</b> .....	5
<b>I.4.3 Filiale BIOTIC</b> .....	5
<b>I.5. Présentation de biotic Cherchell</b> .....	5
<b>I.5.1 Situation géographique</b> .....	6
<b>I.5.2 Organigramme de Biotic Cherchell</b> .....	7
<b>Chapitre II: GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS ET COMPRIMES</b>	
<b>II.1 Introduction à la pharmacologie</b> .....	2
<b>II.2 Définition du médicament</b> .....	2
<b>II.3 Types des médicaments</b> .....	2
<b>II.3.1. Médicaments officinaux</b> .....	2
<b>II.3.2.Médicaments magistraux</b> .....	3
<b>II.3.3. Médicaments hospitaliers</b> .....	3
<b>II.4. Composition d'un médicament</b> .....	3
<b>II.4.1. Principe actif</b> .....	3
<b>II.4.2. Excipient</b> .....	3
<b>II.4.3. Additif</b> .....	4
<b>II.5 Les étapes de fabrication d'un médicament</b> .....	4
<b>II.6 Les médicaments comprimée</b> .....	6
<b>II.6.1. Méthode de fabrication d'un médicament comprimée</b> .....	6
<b>II.7. Les antifongiques</b> .....	7
<b>II.7.2. Propriétés</b> .....	7
<b>II.7.3. Effet indésirable</b> .....	8

## Chapitre III: PARTIE EXP2RIENTALE

III.1. INTRODUCTION .....	14
III.2 Composition de LAMIDAZ®250mg .....	14
III.3 Procédé de fabrication de médicament LAMIDAZ®250mg .....	15
<b>III.3.1. Le nettoyage</b> .....	15
<b>III.3.2. Tamisage des matières</b> .....	15
<b>III.3.3. Pesée des matières premières</b> .....	15
<b>III.3.4. Préparation de la solution liante (solution de mouillage)</b> .....	15
III.3.5. Mélange des poudres à sec .....	15
III.3.5.1. Changement des matières premières .....	15
III.3.6. Mouillage et granulation.....	16
III.3.8. Transfert et calibrage du grain.....	16
III.3.9. Lubrification.....	16
III.3.10 Compression.....	17
III.3.11. Conditionnement .....	18
III.3.11.b. Le conditionnement secondaire .....	18
III.4. Contrôle de qualité de LAMIDEZ.....	19
III.4.1 Taux d'humidité .....	19
III.4.2.1. Mode opératoire.....	20
III.4.3. Sécabilité .....	21
III.4.4. La dureté, l'épaisseur, diamètre.....	21
III.4.5. Friabilité .....	22
III.4.6. Délitement .....	23
III.5.7. l'étanchéité .....	24
III.6 Résultats et discussion.....	25

Conclusion

## Liste des tableaux

### Chapitre I

<b>Tableau I.1:</b> Historique de SAIDAL .....	3
--	---

### Chapitre III

<b>Tableau III.1:</b> Composition de LAMIDAZ®250mg .....	14
<b>Tableau III 2:</b> Composition de LAMIDAZ®250mg .....	18
<b>Tableau III.3 :</b> Contrôle de qualité du taux humidité.....	25
<b>Tableau III.4:</b> Contrôle de qualité au cours de la compression des comprimés .....	26
<b>Tableau III.5:</b> Contrôle de qualité de l'uniforme de masse des comprimés .....	26
<b>Tableau III.6:</b> Contrôle de qualité du test visuel du produit fini .....	26
<b>Tableau III.7:</b> Contrôle de qualité de cloche à vide avec bombe.....	26

## Liste des figures

### Chapitre I

<b>Figure I.1</b> : organisation du groupe SAIDAL .....	4
<b>Figure I.2</b> : Filiales du groupe SAIDAL .....	5
<b>Figure I.3</b> : <i>Forme comprimée</i> .....	7
<b>Figure I.5</b> : Organigramme de BIOTIC CHERCHELL .....	7

### Chapitre II

<b>Figure II.1</b> : les étapes de la production d'un médicament .....	13
<b>Figure II.2</b> : Schématisation de la fabrication des comprimés .....	14

### Chapitre III

<b>Figure III.1</b> : Structure chimique de Terbinafine .....	15
<b>Figure III.2</b> : Balance Dessiccateur .....	22
<b>Figure III.3</b> : Balance analytique avec imprimante .....	23
<b>Figure III.4</b> : l'Uromètre .....	24
<b>Figure III.5</b> : Le Friabilimètre .....	25
<b>Figure III.6</b> : Appareil à Délitement .....	26
<b>Figure III.7</b> : Cloche à vide avec pompe .....	27



# Introduction Générale

### Introduction Générale

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique joue un rôle primordial dans les systèmes des santés en fournissant une gamme de services et d'entreprises, tant publics que privés, qui travaillent à la découverte, au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments pour améliorer la santé humaine et animale.

Les produits pharmaceutiques, indépendamment de leur forme, de leur processus de fabrication, de leur formulation et de leur voie d'administration, doivent respecter les normes de sécurité, de qualité, d'efficacité et de stabilité pour garantir leur utilisation sans risque pour les patients. L'industrie pharmaceutique doit élaborer ses productions dans des conditions appropriées, et les distribuer dans le monde entier. L'assurance qualité est un élément clé de la conception des médicaments et assure une coordination efficace pour qu'ils respectent les normes requises.

La fiabilité de la qualité des médicaments et leur conformité aux exigences légales sont des éléments essentiels notamment pour la productivité de l'industrie pharmaceutique. Les conditions complémentaires telles que la qualité, l'efficacité et sont étroitement liées et définissent la qualité des médicaments dans son ensemble. Des contrôles doivent être effectués sur diverses matières premières, sur le produit en cours de fabrication et sur le produit fini pour vérifier leur conformité aux normes évoquées dans les pharmacopées.

La société SAIDAL est le principal acteur du marché des médicaments en Afrique du Nord en Algérie en raison de ses ressources humaines importantes et de son équipement. Cette étude consiste à décrire les activités réalisées lors d'un stage pratique effectué entre février et mai de l'année en cours dans l'unité de fabrication **LAMIDAZ-SAIDAL** à Cherchell, notre travail consiste à suivre le procédé de fabrication et de contrôle physique-chimique et microbiologique. LAMIDAZ ® 250 mg, qui est un antifongique composé d'un principe actif chlorhydrate terbinafine, c'est un générique sous forme de comprimé utilisé dans le traitement de certaines infections provoquées par des champignons de la peau et des ongles. Le manuscrit est structuré comme suit :

Le chapitre 1, est consacré Pour la présentation de l'unité SAIDAL, dans laquelle nous avons effectué notre stage et exactement l'unité de BIOTIC de Cherchell.

Dans le chapitre 2, nous avons donné des généralités sur les médicaments, comprimés et les antifongiques.

Le 3<sup>ème</sup> chapitre, Matériel et méthodes comporte : Le processus de fabrication de deLAMIDAZ®250mg, aussi le contrôle de qualité de médicament.

Le Chapitre 4 : regroupe les résultats de contrôles de qualité physico-chimiques et microbiologiques obtenus et leurs interprétations.

Ce mémoire se termine par une conclusion.

# **Chapitre I :**

## **Présentation de l'entreprise**

## I.1 Le groupe SAIDAL

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2500.000.000 dinars algériens, dont l'objectif primordial est d'accroître, de créer et de distribuer des produits pharmaceutiques à usage humain. Le groupe SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien créé en 1982. Il est leader dans la production des médicaments en Algérie.

Sa vision demeure dans son habilité de voir le futur et garantir la position d'un laboratoire leader aux niveaux national et régional tout en perçant le marché international [1].

## I.2 Historique du groupe SAIDAL

Actuellement, SAIDAL est une société par action, aux capitaux de 2,5 milliards de dinar algérien. 80% du Groupe SAIDAL sont détenus par L'état et les 20% restants ont été cédés en 1999 à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques [1] [2].

**Tableau I.1:** Historique de SAIDAL

<b>1969</b>	Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par un décret présidentiel, et Ayant Pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la Conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain.
<b>1971</b>	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et racheter en deux périodes (1971 puis 1975) les unités BIOTIC et Pharmal par PCA.
<b>1982</b>	Création de l'entreprise nationale de production pharmaceutique.
<b>1985</b>	Le nom de l'entreprise nationale de production pharmaceutique change pour devenir SAIDAL.
<b>1989</b>	SAIDAL devint une entreprise publique économique (EPE).
<b>1993</b>	Des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.
<b>1997</b>	La société SAIDAL a mise en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, anti biotical et BIOTIC).

## I.3 Organisation du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMACAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à organisation comportant [3].

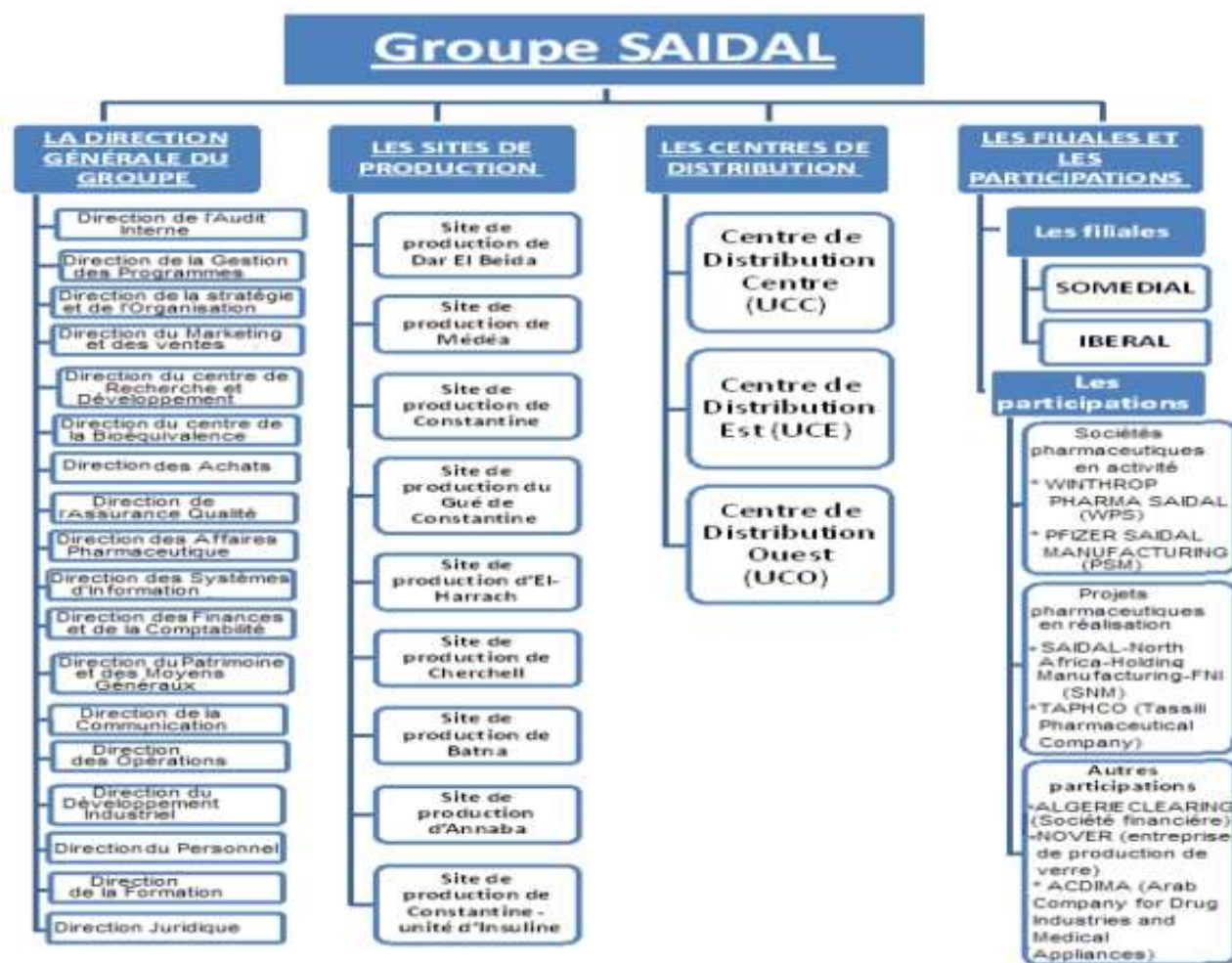


Figure I.1 : organisation du groupe SAIDAL

## I.4. Présentation des filiales

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national : filiale BIOTIC, filiale FARMAL, filiale ANTIBIOTICAL, et autres. La figure, ci-dessous représente les différentes filiales, leur emplacement et les médicaments fabriqués dans l'entreprise.

### I.4.1 Filiale antibiotique de Médéa

La filiale se trouvant à Médéa, à environ 80 km d'Alger, est spécialisée dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Elle est équipée des installations nécessaires pour la fabrication de médicaments, depuis la production du principe actif jusqu'à la mise en forme galénique. Elle possède deux unités de semi-synthèse pour les produits oraux et stériles injectables, ainsi qu'une entité de spécialités pharmaceutiques composée de deux bâtiments, l'un dédié aux

produits pénicilliniques et l'autre aux produits non pénicilliniques, ayant une capacité de production de 60 millions d'unités [4].

#### I.4.2 Filiale PHARMA

La filiale est également issue de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en un groupe industriel le 20 février 1988. Elle se compose de trois usines de production, à savoir l'usine de Dar el Beida, l'usine de Constantine et l'usine d'Annaba [4].

#### I.4.3 Filiale BIOTIC

L'une des trois filiales de la société SAIDAL, créée suite à une restructuration. Forte d'une grande expérience et d'un savoir-faire reconnu dans le domaine de la production pharmaceutique, Biotic est équipée de matériels modernes qui lui permettent de proposer une gamme variée de médicaments produits dans les usines d'El Harrach, de Cherchell et l'usine Gué de Constantine [4].

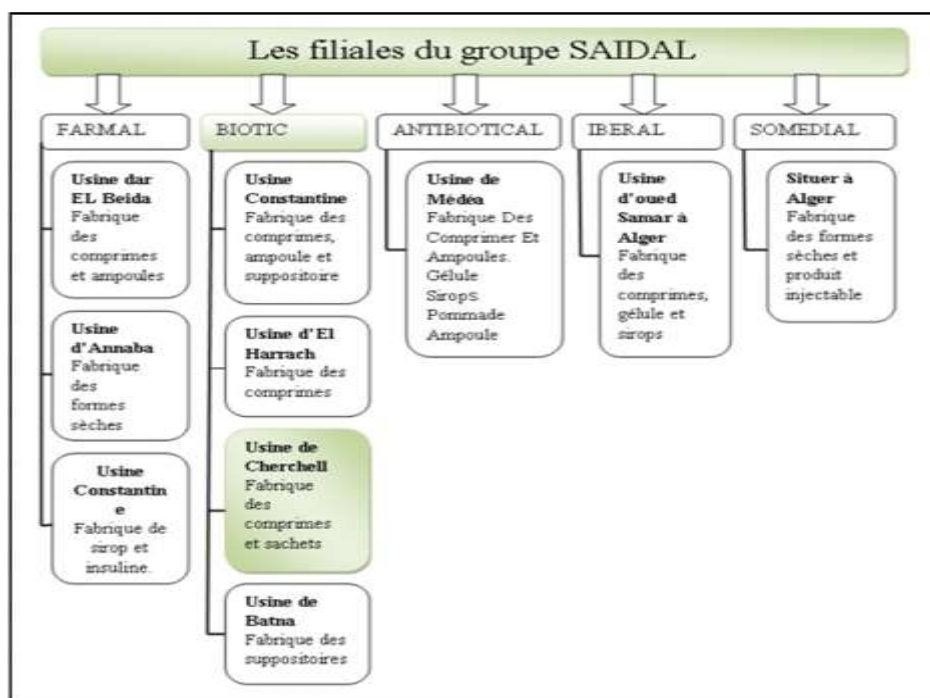


Figure I 2: Filiales du groupe SAIDAL

### I.5. Présentation de biotic Cherchell

BIOTIC, créée en Algérie, est l'une des cinq filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie : le Groupe SAIDAL. Avec un capital de 590 millions, BIOTIC a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments génériques.

---

L'entreprise répond aux besoins du marché pharmaceutique algérien avec différents produits de différentes formes pharmaceutiques (Sirop, comprimés, solution antiseptique) regroupant une large gamme de classes thérapeutiques parmi lesquelles :

- Allergologie
- Pneumologie
- Cardiologie/ Angéologie
- Rhumatologie
- Neurologie/Psychiatrie
- Endocrinologie Métabolisme.

Le siège social de BIOTIC est situé à Alger, au 35, avenue Ben Yousef KHETTABMOHAMMADIA. BIOTIC dispose par ailleurs de trois usines de productions :

- Site de production Gué de Constantine GDC : Il est spécialisé dans la fabrication et la commercialisation des comprimés, suppositoires, gélules, ampoules buvables et solutés massifs.
- Site de production El Harrach : Il est spécialisé dans la production et la commercialisation des sirops, des pommades, des solutions antiseptiques et des comprimés.
- Site de production de Cherchell : Cette unité est spécialisée dans les formes sèches (comprimée, sachets).[1]

### **I.5.1 Situation géographique**

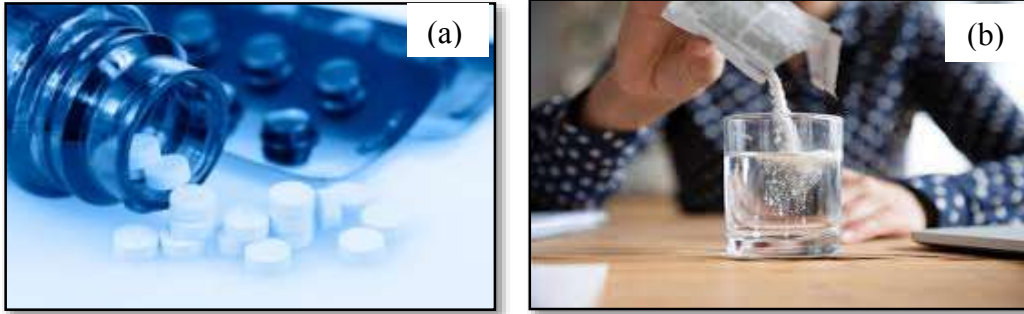
L'unité BIOTIC de Cherchell est située dans la zone industrielle OUED EL BELLAH, CHERCHELL Wilaya de Tipaza avec une surface de stockage de 3800 m<sup>2</sup> et un potentiel humain de 73 employés. [1]

Cette unité est spécialisée dans les formes sèches :

- La forme comprimée par exemple
  - Lamidaz250mg
  - Lavidia (1, 2, 3,4) mg
  - Aceprale (100,500) mg
- La forme Sachet par exemple
  - Paralgan (100, 200, 300, 500,1000) mg
  - Rehydrax



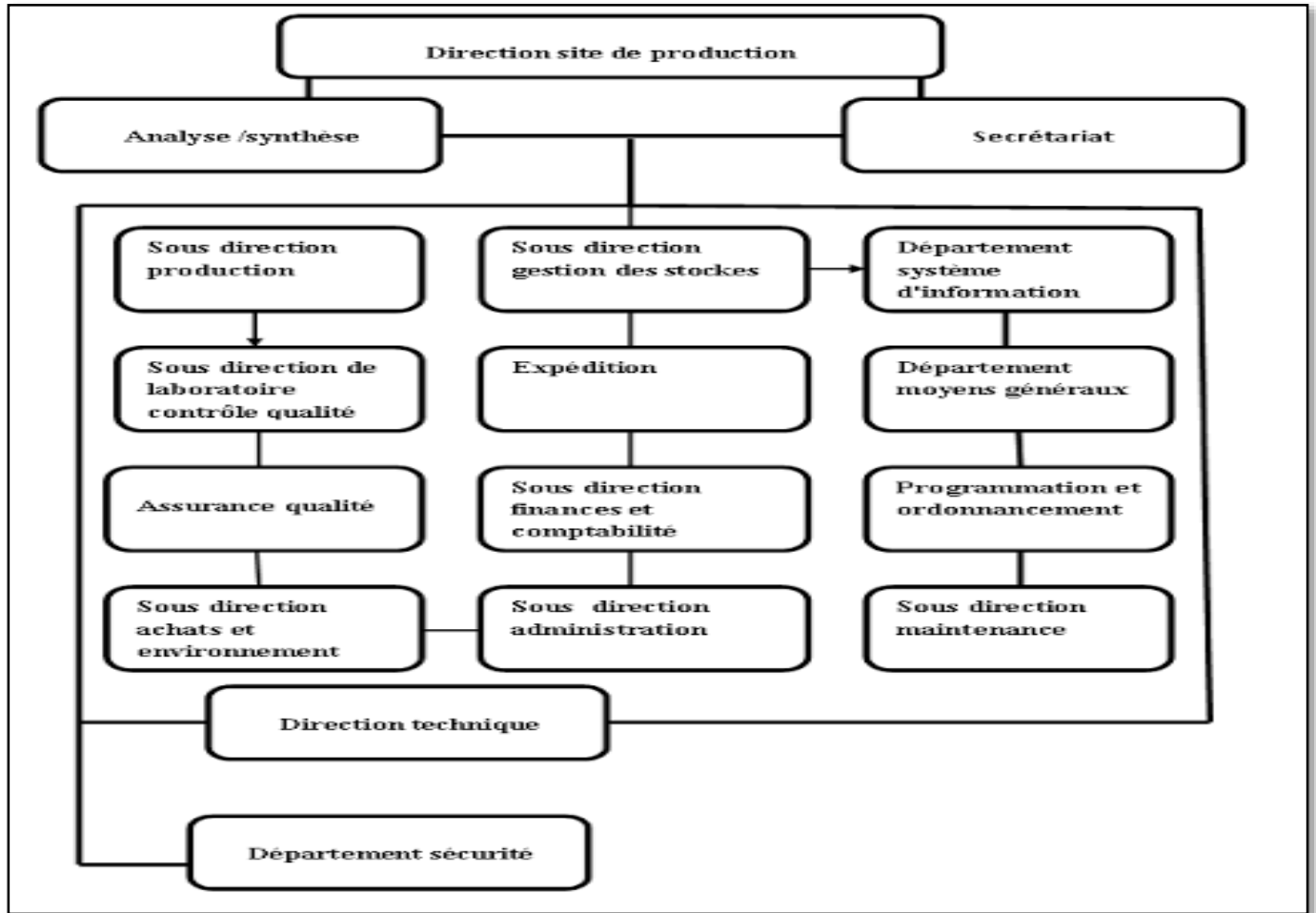
- Calcium SAIDAL 500mg



**Figure I. 3:** Forme de médicament a) comprimé b) sachet

### I.5.2 Organigramme de Biotic Cherchell

L'organigramme de Biotic Cherchell est donné dans la figure suivante :



**Figure I. 4:** Organigramme de BIOTIC CHERCHELL

**Chapitre II :**  
**Généralités sur les**  
**médicaments et comprimés**

## **II.1 Introduction à la pharmacologie**

La pharmacologie est l'étude des médicaments et de leur interaction avec le corps humain. Elle vise à comprendre comment les médicaments agissent sur le corps, comment ils sont absorbés, distribués, métabolisés et éliminés, ainsi que leurs effets thérapeutiques et indésirables. La Pharmacologie est une discipline multidisciplinaire qui implique des connaissances en chimie, biologie, physiologie, pharmacocinétique, pharmacodynamie et toxicologie.

La pharmacologie joue un rôle important dans la recherche, le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments, ainsi que dans l'utilisation des médicaments existants. Les professionnels de la santé, tels que les médecins, les pharmaciens et les infirmiers, utilisent des connaissances en pharmacologie pour prescrire et administrer des médicaments de manière sûre et efficace [5].

## **II.2 Définition du médicament**

Un médicament est une substance, composée d'un ou plusieurs principes actifs, destinée à prévenir, guérir, soulager ou diagnostiquer une maladie chez l'homme ou l'animal.

Les médicaments peuvent être sous forme de comprimés, de gélules, de sirops, d'injections, de crèmes, etc. Ils sont prescrits par un professionnel de la santé autorisée, comme un médecin, un pharmacien ou un dentiste, et doivent être pris conformément aux instructions fournies avec le médicament ou selon les instructions du professionnel de la santé. Les médicaments peuvent être vendus en vente libre, c'est-à-dire sans ordonnance, ou sur ordonnance uniquement.

Les médicaments sont soumis à des réglementations strictes pour assurer leur sécurité et leur efficacité [5].

## **II.3 Types des médicaments**

Les médicaments peuvent être classés en différentes catégories en fonction de leur origine et de leur mode de préparation.

### **II.3.1. Médicaments officinaux**

Médicaments qui doivent être disponibles dans une pharmacie et qui sont décrits dans la pharmacopée européenne [6].

**II.3.2. Médicaments magistraux**

Médicaments préparés à la demande pour un seul patient, selon la prescription du médecin et préparés par le pharmacien [6].

**II.3.3. Médicaments hospitaliers**

Médicaments préparés dans la pharmacie d'un établissement de santé sur prescription médicale, soit à l'avance, soit extemporanément, et sont destinés à être délivrés uniquement dans cet établissement à un ou plusieurs patients, tels que les anticancéreux [6].

**II.4. Composition d'un médicament****II.4.1. Principe actif**

Un principe actif est une substance chimique qui est responsable de l'activité pharmacologique du médicament ou d'un produit thérapeutique. Il s'agit généralement d'une molécule ou d'un ensemble de molécules qui sont capables d'interagir avec des récepteurs spécifiques dans l'organisme, afin de produire un effet thérapeutique recherché. Les principes actifs sont souvent extraits de plantes, d'organismes marins ou de micro-organismes, ou bien synthétisés en laboratoire. Ils peuvent être utilisés pour traiter une large gamme de maladies et de troubles, tels que les infections, les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes, les troubles du système nerveux, les cancers, etc. Les principes actifs sont souvent administrés sous forme de médicaments, de produits thérapeutiques ou de compléments alimentaires, et leur efficacité dépend de leur concentration, de leur voie d'administration, de leur durée d'action et de leur compatibilité avec le patient [8].

**II.4.2. Excipient**

Un excipient est une substance, qu'elle soit d'origine chimique ou naturelle, qui est utilisée dans un médicament pour faciliter son administration, sans avoir d'effet curatif ou préventif en soi. Son rôle principal est de servir de support ou de base au principe actif du médicament, ou d'être intégré dans la composition du support, afin de contribuer à certaines propriétés du produit. Ces propriétés comprennent notamment la stabilité du médicament, son profil biopharmaceutique, son apparence et son acceptabilité pour le patient, ainsi que la facilité de fabrication [8].

❖ **Excipients pharmaceutiques**

Ce sont des substances actives qui sont ajoutées aux médicaments pour les stabiliser, les diluer ou les rendre plus solubles [8].

❖ **Excipients fonctionnels**

Ce sont des substances qui remplissent une fonction spécifique dans la formulation du médicament comme la formation des granulés, la compression en comprimés, etc [8].

❖ **Excipients d'origine naturelle**

Ce sont des substances qui sont extraites de sources naturelles telles que les plantes, les animaux ou les minéraux, comme la cellulose, la gélatine [8].

❖ **Excipients synthétiques**

Ce sont des substances qui sont fabriquées par synthèse chimique, comme les polyéthylènes glycols, les acides gras, les alcools, les esters, etc [8].

❖ **Excipients inorganiques**

Ce sont des substances qui sont d'origine minérale, comme les sels, les oxydes, les silicates, les sulfates, etc. Il est important de noter que chaque excipient doit être choisi avec soin en fonction de son innocuité, de sa stabilité et de sa compatibilité avec les principes actifs du médicament, afin d'assurer l'efficacité et la sécurité de la formulation [8].

**II.4.3. Additif**

Toute substance qui n'est pas considérée comme une caractéristique d'un médicament, dont son addition à un but technologique ou organoleptique à une quelconque étape de fabrication.

Exemple : Les conservateurs, Les colorants, Les aromatisants...etc [8].

**II.5 Les étapes de fabrication d'un médicament**

**II.5.1. Pesée – Mélange**

Si la forme est liquide ou pâteuse, elle sera répartie en flacons, tubes, ampoules, formes injectables, sprays, patchs.

**II.5.2. Séchage**

Si c'est de la poudre, en capsulage (gélules) ou sachets

1- Compression - Enrobage, dragéification

2- Conditionnement primaire (blisters, tubes)

3- Conditionnement secondaire :

- Mise en boîtes
- Ajout de notice
- Ajout de vignette

#### **II.5.3. Mise en palettes**

- Caisses américaines
- Palettes

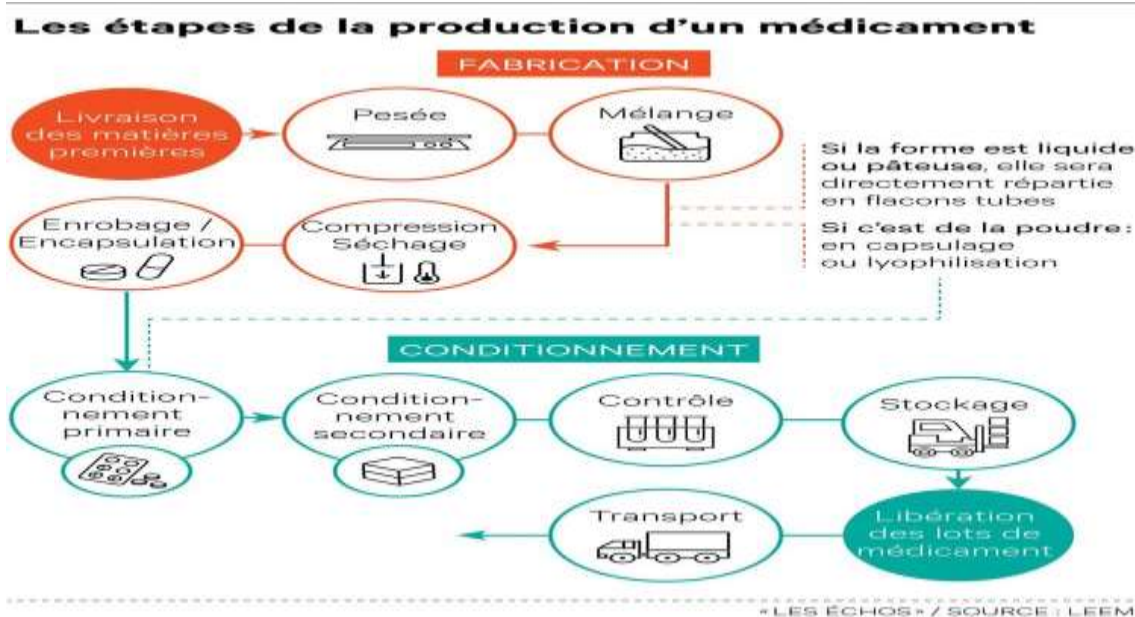
#### **II.5.4. Stockage**

Contrôle qualité (tests par des laboratoires de contrôle) : respect des bonnes pratiques de fabrication + assurance qualité + supplyChain / logistique.

- Maintenance industrielle et sécurité des personnes, des locaux et des équipements :

- Machines (mélangeurs, étiqueteuses, robots...)
- Locaux (zones stériles, contrôle de l'air, hygiène...)
- Environnement (eau, air, déchets)

Les médicaments sont fabriqués par lots. Des mesures de contrôle et d'assurance qualité assurent que seuls des médicaments de qualité irréprochable soient mis en vente. Si jamais un lot de médicaments présente un défaut, le numéro de lot permet de rappeler les médicaments en cause. Le consommateur doit avoir la garantie que la sécurité des médicaments est irréprochable. C'est pourquoi la fabrication est soumise à des contrôles officiels sévères. C'est Swiss- medic qui en est responsable. Les cantons participent à cette mission de contrôle [9].



**Figure II.1:** les étapes de la production d'un médicament

## II.6 Les médicaments comprimés

Un comprimé est une forme pharmaceutique-solide, destinée à la voie orale, équivalent à une dose (unité de prise) qui peut contenir une ou plusieurs substances actives (principe actif). Les comprimés sont obtenus en agglomérant par compression un volume de particules (poudre ou granule). Les comprimés sont avalés ou croqués, dissous ou désagrégés dans de l'eau, certains doivent rester dans la bouche pour y libérer la substance (comprimé à sucer ou sublingual) [10].

### II.6.1. Méthode de fabrication d'un médicament comprimé

Il existe trois méthodes de fabrication des comprimés comme indiqué en figure II.3.

- Compression directe
- Compression après granulation humide
- Compression après granulation sèche

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

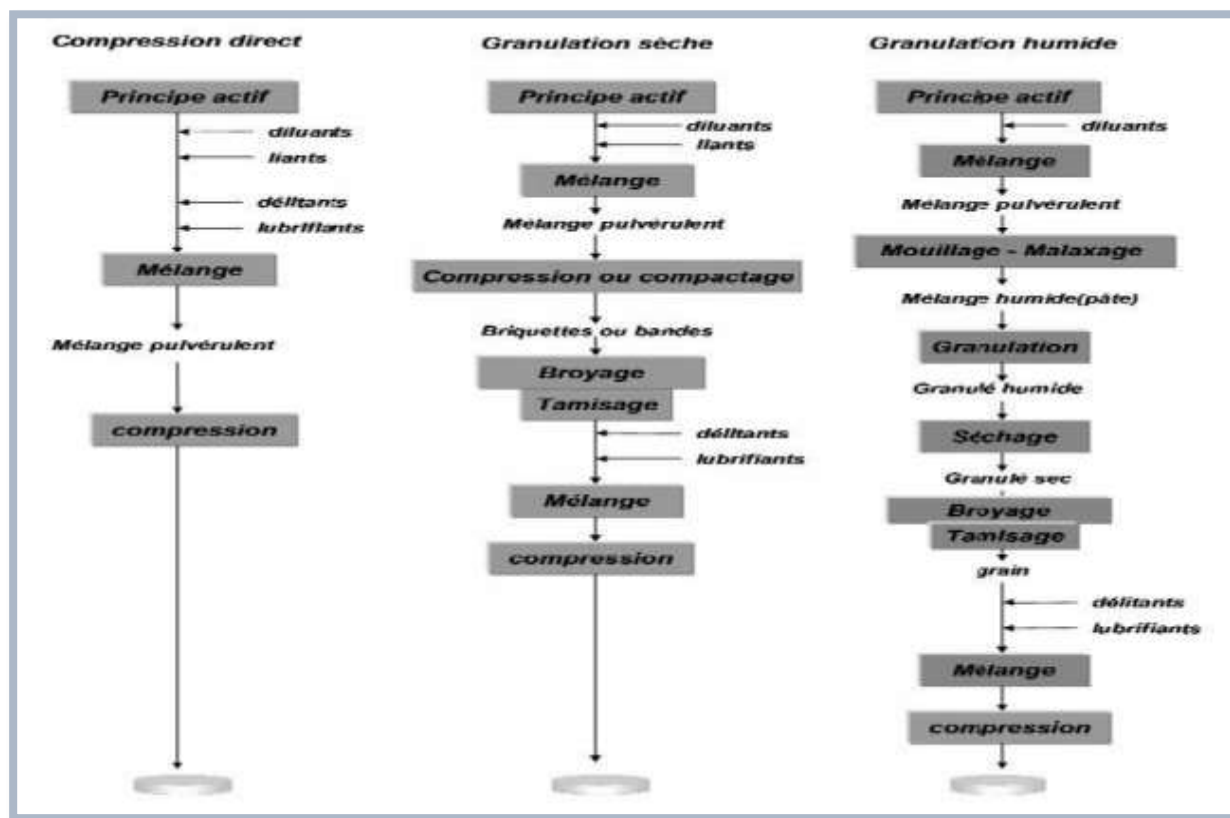


Figure II.2: Schématisation de la fabrication des comprimés.

## II.7. Les antifongiques

### II.7.1. Définition

Ce sont des médicaments qui tuent les champignons (fongicides) ou qui du moins, en limitent le développement (fongistatiques) et de soigner les mycoses. Dont la dénomination commune internationale (DCI) se termine souvent en "azole". On distingue les molécules fongicides qui vont détruire le champignon pathogène et les molécules fongistatiques qui vont limiter le développement du mycète qui sera ensuite éliminé lors d'une nouvelle tissulaire [11].

### II.7.2. Propriétés

Les antifongiques sont utilisés dans les infections fongiques ou mycoses causées par des champignons. Ils agissent soit en s'attaquant directement à la paroi fongique (action fongicide) soit en bloquant la division cellulaire du champignon (action fongistatique).

IL existe 2 types d'infections:



- Superficielle ou locale : touche les muqueuses, les ongles, les poils, la peau.
- Invasive : touche le sang, le cerveau, les poumons (surtout chez les populations fragiles).

On distingue 4 classes principales d'antifongiques :

- Polyènes
- Azolés
- Échinocandines
- 5-fluorocytosine

### II.7.3. Effet indésirable

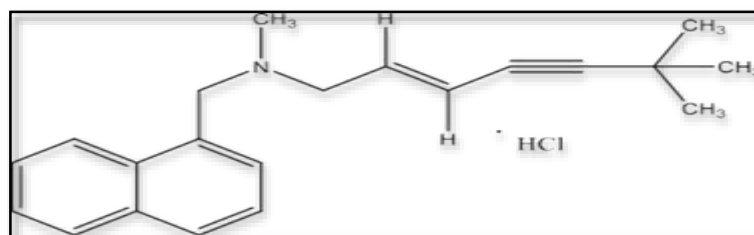
- **Polyènes** : fièvre, frissons, insuffisance rénale, céphalées, myalgies, troubles visuels.
- **Azolés** : troubles digestifs, hépatiques, toxidermie, céphalées, vertiges, allongement QT, vision trouble, insuffisance rénale aiguë, hypokaliémie, hypocalcémie.
- **Échinocandines** : fièvre, frissons, céphalées, éruptions cutanées, troubles digestifs.
- **fluorocytosine** : troubles hématologiques, digestifs et hépatiques, toxicité rénale.
- **Autres antifongiques oraux** : troubles du goût, toxicité hépatique, céphalées, vertiges, troubles hématologiques.
- **Antifongiques locaux** : irritation locale [11].

# **Chapitre III :**

## **Partie expérimentale**

### III.1. INTRODUCTION

Ce chapitre offre une exploration détaillée des différentes étapes de fabrication de Lamidaz, depuis la synthèse des principes actifs jusqu'à la formulation finale du produit. Il examine également les analyses cruciales effectuées tout au long du processus pour garantir la conformité aux normes pharmaceutiques strictes. Enfin, il met en lumière les caractéristiques essentielles de Lamidaz, telles que sa forme est un comprimé blanc, bombé et sécable, avec un diamètre de 11 mm, et un dosage de 250 mg par comprimé, représentant 68,61% de la dose, sa durée de conservation est de 36 mois. ainsi que le structure de principe actif.



**Figure III.1:** Structure chimique de Terbinafine.

### III.2 Composition de LAMIDAZ®250mg

Voici la compositions de l'antifongique LAMIDAZ®250mg regroupée dans un tableau III.1

**Tableau III.1:** Composition de LAMIDAZ®250mg.

Matières premières	Rôles
Terbinafine chlorhydrate	Principe actif
Cellulose microcristalline(AviceI PH101)	Diluant
Hydroxypropyméthyle (hypromellose)	Liant
Carboxyméthylamidonsodique	Désintégrant
Silice colloïdale anhydre (Aérosil)	Agent d'écoulement
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant
Eaupurifiée	Dissolvant

---

### **III.3 Procédé de fabrication de médicament LAMIDAZ®250mg**

#### **III.3.1. Le nettoyage**

Il est essentiel de garantir un environnement propre en nettoyant soigneusement les locaux et l'équipement de fabrication pour réduire au minimum la contamination microbienne. Assurez-vous que tout le matériel en contact avec le produit est propre, et portez des gants et des masques lors de la manipulation du produit. Ensuite, vous pouvez procéder au produit. Ensuite, vous pouvez procéder au tamisage des matières premières.

#### **III.3.2. Tamisage des matières**

Tamiser le principe actif (PA) et les excipients sur une grille de 1,5 mm de maille.

#### **III.3.3. Pesée des matières premières**

Cette opération est très courante et essentielle dans le domaine pharmaceutique. Elle fait partie intégrante du processus de fabrication et intervient également tout au long de celui-ci pour contrôler d'autres opérations.

#### **III.3.4. Préparation de la solution liante (solution de mouillage)**

Dans une cuve de préparation à double paroi en inox, muni d'un agitateur à hélice, dissoudre 2,55 kg d'hypromellose dans 49 litres d'eau purifiée à froid avec une vitesse de 250tr/min jusqu'à une parfaite dissolution. Laisser reposer jusqu'à disparition de la mousse.

#### **III.3.5. Mélange des poudres à sec**

##### **III.3.5.1. Changement des matières premières**

Aspirez d'abord dans le mélangeur granulateur P800 en respectant l'ordre d'incorporation suivant : commencez par mettre la moitié de la Terbinafine HCl, puis ajoutez la cellulose microcristalline, et enfin l'hypromellose (2,55 kg). Ensuite, ajoutez l'autre moitié de la Terbinafine HCl tout en maintenant une agitation de 50 tr/min et en effectuant un décolmatage toutes les 30 secondes.

##### **III.3.5.2. Mélange des poudres à sec**

Mélanger les matières premières préalablement chargées dans le mélangeur granulateur, pendant 10 minutes à une vitesse d'agitation de 50tr/min.

### III.3.6. Mouillage et granulation

Introduire par pulvérisation l'ensemble de la solution liante, préalablement préparée, dans le mélangeur granulateur en mélangeant les poudres à une vitesse de 50 tr/min pendant 7 minutes, avec un débit de pulvérisation de 7 kg/minute (la vitesse de la pompe étant de 300 tr/min), à l'aide d'une buse de pulvérisation d'un diamètre de 5,5 mm. Après épuisement de la solution liante, poursuivre la granulation pendant 30 secondes à la même vitesse (50 tr/min) en activant l'émetteur. Prélever un échantillon du granulé obtenu et mesurer le taux d'humidité résiduelle initial.

### III.3.7 Séchage

#### III.3.7.1. Préchauffage du lit d'air fluidisé

"Commencez par préchauffer le LAF à 60°C, puis procédez au refroidissement à 30°C."

#### III.3.7.2. Transfert du grain humide vers LAF

Transférer le grain humide du mélange vers le lit d'air fluidisé en passant par le calibreur humide pour démassage et en respectant les paramètres suivants :

- **Calibreur humide** : Ouverture de maille du tamis : 8mm. Vitesse de rotation : 300tr/min
- **Lit d'air fluidisé** : Ouverture du clapet d'air entrant : 40 %. Ouverture du clapet d'air sortant : 60%, Température d'air entrant : 30 °C.

Augmentez progressivement la vitesse d'agitation du mélangeur pour faciliter le transfert et éviter le colmatage du calibreur humide.

#### III.3.7.3. Séchage du grain

Sécher le grain humide dans le lit d'air fluidisé jusqu'à atteindre un taux d'humidité de 1,5% à 2%, les paramètres de séchage sont les suivants : Débit d'air : 3200m<sup>3</sup>/h à 4000m<sup>3</sup>/h, Température d'air entrant : 60 °C.

### III.3.8. Transfert et calibrage du grain

Transférer le grain sec du lit d'air fluidisé vers le mélangeur BIN à travers le calibreur sec FREWITT équipé d'une grille avec une ouverture de maille de 1,2 mm avec une vitesse de rotation de 400tours/min.

### III.3.9. Lubrification

Cette étape se devise en deux étapes, chacune complétant l'autre :

**III.3.9.1. Pré-lubrification**

Ajouter au grain calibré le carboxyle méthyl amidon sodique et la silice colloïdale anhydre. Mélanger pendant 4 minutes à la vitesse de 20 tr/min.

**III.3.9.2. Lubrification**

Ajouter au grain obtenu le stéarate de magnésium et mélanger pendant 3 minutes à la vitesse de 20 tours/min.

Prélever 03 échantillons du mélange final (haut, milieu et bas) pour dosage du principe actif.

**III.3.10 Compression**

La compression des grains de LAMIDAZ se réalise à l'aide d'une presse rotative. Sur ce type de machine, le sabot reste fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et des jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Chaque matrice est associée à un jeu de poinçons inférieur et supérieur, tournant en même temps qu'elle. Les grains sont comprimés sur une presse rotative équipée de 32 poinçons de diamètre 11 mm, munis de fonds bombés sécables. Pendant la compression, il convient de contrôler les paramètres suivants en fonction du mode d'utilisation de l'équipement

**Tableau III.2:** Composition de LAMIDAZ®250mg.

Paramètres	Normes
Aspect	Cp rond sécable, de couleur blanche aux bords chanfreinés (Toutes les 15 min).
Taux d'humidité des grains	1.5% à 2%
Poids unitaire moyen	399.75mg ± 5% (370.5 mg à 409.5mg) (sur 20 comprimés)
Dureté	4KP à 12KP: (sur 10 comprimés)
Épaisseur	4,9 mm ± 0,2 mm
Friabilité	≤ 1%: en début, milieu et fin de compression (sur 650mg)
Délitement	≤ 15min en début, milieu et fin de compression (6 comprimés)

---

Le technicien de production met les comprimés en vrac dans des sacs en polyéthylène dans des fûts, les sceller, les peser puis les étiqueter en mentionnant :

- Le nom du produit.
- Numéro de lot.
- Le poids.
- La date de fabrication, date de péremption.
- Visa.

Puis les transférer à l'aide de l'opérateur dans les fûts vers le conditionnement.

### **III.3.11. Conditionnement**

#### **III.3.11.a. Le conditionnement primaire**

Le conditionnement primaire représente la première phase où les médicaments entrent en contact direct avec leur emballage. Voici les étapes habituelles :

- **Blistérisation** : Le film blister est moulé pour former des alvéoles, dans lesquelles les comprimés seront placés.
- **Remplissage des alvéoles** : Les comprimés sont insérés dans les alvéoles du blister.
- **Scellage** : Une plaque d'aluminium est apposée sur le dessus du blister, puis scellée. Les informations telles que le numéro de lot, la date de fabrication et d'expiration sont ajoutées à cette étape.
- **Refroidissement, étirage, découpe et élimination des bavures** : Après le scellage, le blister est soumis à des processus de refroidissement, d'étirage, de découpe et d'élimination des bavures pour obtenir un aspect final propre et net.

#### **III.3.11.b. Le conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire implique le regroupement des produits conditionnés individuellement dans des ensembles plus grands pour une distribution plus pratique. Voici les étapes habituelles :

- **Insertion de la notice** : Une notice contenant les informations essentielles sur le médicament est ajoutée à l'emballage.
- **Placement dans des étuis** : Les produits conditionnés individuellement sont disposés dans des étuis, souvent de manière semi-automatique.

- **Étiquetage et transcription des informations** : Les détails tels que le numéro de lot, la date de péremption et la date de fabrication sont inscrits sur l'étui, généralement à l'aide d'une cellule photoélectrique pour assurer la précision

#### **III.3.11.c. Le conditionnement tertiaire (la mise en carton)**

Le conditionnement tertiaire consiste à rassembler les produits conditionnés secondaires dans des ensembles plus larges pour faciliter leur transport et leur stockage. La mise en carton est une étape typique du conditionnement tertiaire, où les produits sont placés dans des cartons en vue de leur expédition. Chaque phase du conditionnement revêt une importance cruciale pour garantir la qualité, la sécurité et la traçabilité des médicaments tout au long de leur cycle de vie, de leur fabrication à leur utilisation par les patients

### **III.4. Contrôle de qualité de LAMIDEZ**

Les contrôles de qualité de LAMIDAZ comprennent généralement une série de tests et de procédures visant à garantir la conformité du médicament avec les normes réglementaires et les spécifications de qualité. Cela peut inclure des tests de dissolution, de dureté, de poids, de stabilité, ainsi que des vérifications de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) ces contrôles sont essentiels pour assurer l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit final avant sa mise sur le marché et tout au long de sa durée de vie.

#### **III.4.1 Taux d'humidité**

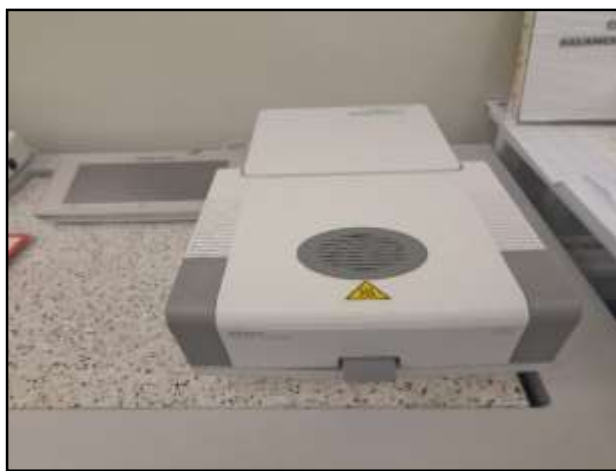
Le taux d'humidité est mesuré dans LAMIDAZ pendant la phase de séchage du grain afin d'assurer la qualité et l'efficacité du processus. Le taux d'humidité est la mesure de la quantité de vapeur d'eau présente dans un matériau, un environnement ou une substance donnée. Il est généralement exprimé en pourcentage et indique la proportion de l'eau par rapport à la masse totale de la matière ou de l'air. Par exemple, dans le cas des grains, le taux d'humidité représente le pourcentage de la masse d'eau par rapport à la masse totale des grains.

##### **III.4.1.1. Mode opératoire**

Nous prélevons un échantillon de granulés d'environ 5 mg et le séchons pendant 5 minutes, en augmentant la température de 0°C à 100°C. Ensuite, nous éliminons complètement l'humidité à température 100°C et 120°C



- **Une balance dessiccateur** : est un instrument de laboratoire utilisé pour mesurer la teneur en humidité d'une substance. Cet appareil combine les fonctions d'une balance et d'un dessiccateur, permettant ainsi de peser un échantillon avant et après son séchage



**Figure III.1:** Balance Dessiccateur

Nous analysons les comprimés LAMIDAZ au début, au milieu et à la fin de la compression pour vérifier le poids moyen, la sécabilité, la dureté, l'épaisseur, le diamètre, la friabilité et le délitement. L'étanchéité est contrôlée à la fin de fabrication pour assurer leur protection contre les contaminants.

### III.4.2. Poids moyen

#### III.4.2.1. Mode opératoire

- **Préparation de la balance analytique:** Assurez-vous que la balance analytique est calibrée et prête à l'emploi. La balance doit être propre et correctement calibrée pour garantir la précision des mesures.
- **Peser les comprimés individuellement:** Pesez chaque comprimé individuellement à l'aide de la balance analytique. Enregistrez précisément le poids de chaque comprimé.
- **Addition des poids:** Après avoir pesé les vingt comprimés, additionnez les poids enregistrés pour obtenir le poids total.
- **Calcul de la Moyenne des poids:** Divisez le poids total par le nombre de comprimés (20) pour obtenir la moyenne du poids par comprimé.

- **Comparaison de la moyenne du poids avec le poids requis** : Comparez la moyenne du poids obtenue avec le poids requis ou idéal spécifié pour le comprimé. Assurez-vous que la moyenne du poids se situe dans les limites acceptables ou dans la plage autorisée.



**Figure III.2:** Balance analytique avec imprimante

### III.4.3. Sécabilité

#### III.4.3.1. Mode opératoire

- Prendre 30 comprimés.
- Diviser chaque comprimé en deux.
- Éliminer une moitié (la jeter).
- Peser la moitié restante de chaque comprimé.
- Calculer la somme totale des poids des comprimés restants.
- Diviser la somme totale des poids par le nombre initial de comprimés, qui est de 30.

#### III.4.4. La dureté, l'épaisseur, diamètre

**Le d'uromètre** : est un appareil de mesure utilisé pour évaluer la dureté, l'épaisseur et le diamètre des comprimés, ce qui peut être un indicateur de leur résistance à la fragmentation ou au bris lors de la manipulation ou de la consommation.

- Il faut prendre 10 comprimés de LAMIDAZ et ils doivent être en parfait état, sans aucun dommage ni défaut.

- Placer un comprimé sur la surface de test du d'uromètre, veillant à ce qu'il soit positionné de manière stable et uniforme.
- Appliquez une fore constante sur le comprimé.
- Les résultats sont imprimés sur une feuille qui comprend : (la valeur de dureté, l'épaisseur et le diamètre de chaque comprimé).



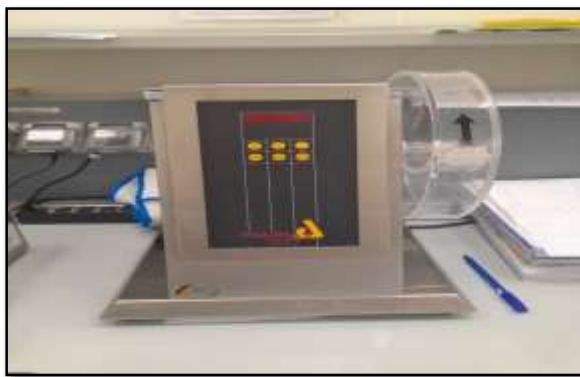
**Figure III.3:** d'Uromètre

### III.4.5. Friabilité

#### III.4.5.1. Méthode de travail

Nous pesons 650 mg de comprimés, puis nous les plaçons dans l'appareil à une vitesse de 100 tr/4 min. Ensuite, nous pesons les comprimés, et le calcul est effectué en utilisant la relation suivante.

- **Le friabilimètre:** est un appareil utilisé en laboratoire pour mesurer la friabilité des comprimés pharmaceutiques. Il expose les comprimés à des forces mécaniques, telles que la rotation ou les secousses, puis mesure la perte de masse après cette exposition. Ce test détermine la résistance des comprimés à la fragmentation, garantissant ainsi la qualité et l'efficacité des médicaments.



**Figure III 4:** Le Friabilimètre

### III.4.6. Délitement

#### III.4.6.1.Méthode de travail

- Placez 6 comprimés dans les tubes de l'appareil de test de désintégration.
- Remplissez le b cher avec le milieu de dissolution (eau)   une température de 37 C.
- Fixez le panier contenant les comprimés dans l'appareil de test de désintégration.
- Les comprimés sont immergés dans l'eau et soumis à un mouvement régulier.
- Notez le temps nécessaire pour que chaque comprimé se désintègre complètement, ne devant pas dépasser 15 minutes.



**Figure III.6:** Appareil   Délitement

### III.5.7. l'étanchéité

#### III.5.7.1. Mode de travail

- Disposez les dix Blister Packs à l'intérieur de la cloche à vide de manière à ce qu'ils soient tous visibles et accessibles.
  - Fermez hermétiquement la cloche à vide pour éviter toute fuite d'air à l'intérieur ou à l'extérieur.
  - Activez la pompe pour commencer à évacuer l'air de l'intérieur de la cloche.
  - Continuez à faire fonctionner la pompe jusqu'à ce que la pression à l'intérieur de la cloche atteigne 6500 mm Hg.
  - Laissez les Blister Packs dans la cloche sous vide pendant deux minutes.
  - Ouvrez lentement la vanne de contrôle pour permettre à l'air de rentrer progressivement dans la cloche, évitant ainsi un changement brusque de pression.
  - Examinez les Blister Packs pour vérifier si le bleu de méthylène est entré à l'intérieur des packs.
- Si le bleu de méthylène est trouvé à l'intérieur des packs, cela signifie que le gylstère mauvaise qualité.
- Si seulement un des dix Blisters Pack contient du bleu de méthylène, cela pourrait être considéré comme conforme aux normes de qualité, indiquant une légère imperfection ou une faible probabilité de fuite. Cependant, si plus d'un Blister Pack contient du bleu de méthylène, cela signifie qu'il y a un problème avec l'étanchéité des gylstère.



**Figure III 5:** Cloche à vide avec pompe

### III.6 Résultats et discussion

Les résultats suivants sont les contrôles en cours de fabrication effectués sur LAMIDAZ®250mg n° de lot 064 sont présentés dans les tableaux suivants :

- ❖ Taux d'humidité est une analyse que nous faisons pendant la phase de séchage

**Tableau III.3:** Contrôle de qualité du taux humidité

Test	Lecture	Norme	Remarque
Humidité	1.26%	[1.5-2] %	Conforme

Cette valeur du taux d'humidité ne n'est pas dans la norme [1.5-2] % mais l'usine l'a approuvé, car ils ont trouvé un résultat normal, le séchage doit être arrêté pour suivre l'étape de calibrage.

- ❖ Nous analysons les comprimés LAMIDAZ au début, au milieu et à la fin de la compression pour vérifier le poids moyen, la sécabilité, la dureté, l'épaisseur, le diamètre et la friabilité.

**Tableau III.4 :** Contrôle de qualité au cours de la compression des comprimés

Echelle	Dureté (Kp)	Epaisseur (mm)	Diamètre (mm)	Friabilité (%)	Délitement (min)	Poids moyen
Début	10.50	4.87	11.04	0.16	10.9	386.8
Milieu	9.74	4.85	11.05	0.17	10.1	388
Fin	9.33	4.78	11.03	0.17	11.2	390
Norme	[4-12]	[4.7-5.1]	11	≤1%	≤15	[370.5-409.5]mg

- ❖ Les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne.

**Tableau III.5 :** Contrôle de qualité de l'uniforme de masse des comprimés

N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)
1	380.1	6	391.2	11	381.1	16	386.1
2	382.2	7	385.4	12	387.4	17	385.7
3	393.8	8	391.9	13	387	18	390.8
4	385.7	9	387.6	14	384.7	19	380.4

---

5	389.3	10	391.4	15	388.1	20	386
---	-------	----	-------	----	-------	----	-----

**Tableau III.6 :** Contrôle de qualité du test visuel du produit fini

N° de lot 064	Norme	Résultat
Test visuel	Comprimés ronds bombés, sécables de couleur blanche	Conforme

**Tableau III.7 :** Contrôle de qualité de cloche à vide avec bombe

Echantillon	Norme	Résultat
10 Blister	[9-10] ou [10-10]	Conforme

Donc les résultats sont dans les normes exigées par la pharmacopée Européenne.

# *Conclusion Générale*



## **Conclusion**

Ce travail rentre dans le cadre de mon projet de fin d'étude pour l'obtention du diplôme licence Professionnalisant en Génie Formulation. Le séjour que j'ai passé au sein de l'unité SAIDAL- CHERCHELL m'a donnée l'opportunité de découvrir le milieu industriel d'une part, et d'autre part de consolider mes connaissances théoriques sur le procédé industrielle de fabrication et contrôle de qualité du médicament LAMIDAZ®250 mg, notamment dans le domaine des méthodes d'analyses, et appareillage de laboratoire. J'ai pu mettre en pratique mes connaissances théoriques acquises durant ma formation.

Le rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, comment fabriquer un médicament LAMIDAZ®250 mg et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité. Nous avons préparé procédé de contrôle en nous référant à la Pharmacopée Européenne pour démontrer que le médicament est conforme, La qualité du produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production :

- Contrôle du produit fini.

Les résultats de cette étude ont permis de connaître la qualité du LAMIDAZ®250mgExtra, les paramètres physico-chimiques montrent que ce médicament répond aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 2014 et ne présente aucune insuffisance.

Le produit répond aux normes de sécurité et de conformité.

# **Références Bibliographiques**

## Référence

- [1] **Onissi, A.**, Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL, Mémoire de Master, Université abou belkaid de tlemcen, 2014.
- [2] site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroupe.dz/>.
- [3] **Djedid, H.**, production et contrôle qualité de l'eau purifiée au sein de saidal constantine 02, Mémoire de Master, Université Badji Mokhtar- Annaba, 2019-2020, 5.
- [4] **Le Hir, A., Cohen, Y., Janot, M-M.**, Pharmacie galénique; bonnes pratique de fabrication des médicaments, 2001, 200.
- [5] Pharmacopée européenne .4ème édition. (2004).
- [6] **Hannachi, C.**, Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament forme liquide Salbutamol SAIDAL®, Mémoire de Master, universite Frères Mentouri Constantine 1, 2022-2023, 21.
- [7] Chellab A, Berkani M, 2022. Chimie physique. Université 08 MAI 45 GUELMA – Algérie 2021/2022 pp (14-17).
- [8] <https://www-leem-org.translate>.
- [9] <https://fr-m-wikipedia-org.translate>.
- [10] <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/antifongiques..>