



N°2034/19

Année : 2018 – 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

ACHEFFON JANEQUIN

**ETUDE DES ANOMALIES DE RENDEMENT D'UN
COMPRIME : CAS D'UNE INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE EN COTE D'IVOIRE**

Soutenue publiquement le 27 AOÛT 2019

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MALAN KLA ANGLADE, Professeur Titulaire
Directeur : Monsieur DALLY LABA ISMAËL, Maître de Conférences Agrégé
Asseseurs : Monsieur GBASSI KOMENAN GILDAS, Professeur Titulaire
Monsieur AMIN N'CHO CHRISTOPHE, Professeur Titulaire

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas

Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André

Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba

Pharmacognosie

M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
MM.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie
	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie – Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM. YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M. KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM. KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPE YA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie

MM. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
TANOHO-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme TIADE-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM. YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité sportive
DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N'GOZAN Marc	Secourisme
KONAN Kouacou	Diététique
Mme PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION
DES DÉPARTEMENTS
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue KABLAN-KASSI Hermance ADIKO Aimé Cézaire KAMAGATE Tairatou YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Assistant Assistant Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle GBASSI Komenan Gildas AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe BROU Amani Germain	Maître-Assistant Assistant

HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
TRE Eric Serge	Assistant
YAO Adjoa Marcelle	Assistante
YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Maître-Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOAH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO-KOUASSI Awa	Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne AMICHIA Attoumou M. BROU N'Guessan Aimé DJADJI Ayoman Thierry Lenoir DOFFOU Oriadje Elisée KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien DIAKITE Aissata KOUAKOU-SACKOU J.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à ...

A DIEU TOUT PUISSANT

A l'Eternel, mon Dieu, le Tout puissant de m'avoir aidé à arriver au bout de mes études de pharmacie, lui qui m'a accompagné dès le début jusqu'à la fin, il est celui qui a réalisé cette thèse !

Je te louerai toute ma vie pour toutes tes grâces.

A MES TRES CHERS PARENTS MONSIEUR ET MADAME ATCHEFON

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A MES FRERES ET SCEURS

HELENE, BORIS, AUGUSTINE, WILFRID, MARINA, CATHERINE, FERDINAND,

ELIENE, CHRISTOPHE...

Vous m'avez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.

Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.

A MA TRES CHERE FIANCEE YAVO RENNEE-PAULE MYRIAM

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Mon miracle, j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car c'est grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...
Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.*

A MON BEBE, HANS-MAEL

Ma source de motivation durant tout ce travail.

Que Dieu te protège et te donne longue vie et santé de fer.

AUX PARENTS DE MA FIANCEE

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

***A MES AMIS, PARTICULIEREMENT A CEUX DE LA PHARMA 35, DE LA
CCEP ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE COTE D'IVOIRE***

Vous avez rempli mes moments de joie et de bonheur. Je vous souhaite
tout ce qu'il y a de meilleur dans cette vie.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Aux Pharmaciens

**Dr Li, Dr AKOBE, Dr MESSE, Dr KOFFI, Dr DAYATO, Dr GADDAH,
Dr KOBOU DIDIER, Dr KOUAKOU DANIEL, Dr GORE BI,
Dr DAMIEN KASSI, KOFFI ADAMAUD, KOUDOU H...**

Merci pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils qui ont été précieux pour moi.

Merci et que Dieu vous bénisse.

A mes meilleurs AMIS

**Donald KOUAKOU, ELLOKO Sophie, SANOGO Aboubacar, GUEU
Géraldine, Ange TAKO, AKA Armel, CAMARA Djakaridja, AKE Donald,
YAVO Miriam, KOFFI Paul Ange, SSEMIEN Marielle, KOTCHI Carole,
EPONON Emmanuel, KOUASSI Karen, KASSI Joris, KOUADIO
Arnauld, MEA Rebecca, ASHLEY Carine, ADJOMANI Servane, DJE
Julie, BAKAYOKO Fatime, ALIMA Ephraïm, BOHOUSSOU Stanislas,
TIA Arsène...**

Plus que des amis vous êtes ma famille et vous n'avez jamais cessé de me soutenir et d'être disponibles durant toute notre amitié.

Nous avons partagé des souvenirs agréables et vous avez toujours fait preuve d'une amitié et d'un amour propre.

Que le bon Dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

A la 35^{eme} promotion des pharmaciens de Côte d'Ivoire (Pharma 3.5)

La meilleure "promo" de tous les temps. Merci pour cette ambiance chaleureuse qui a existé entre nous tout le long de notre cursus.

Que le seigneur oriente chacun de nous sur la voie qu'il nous a destinée.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGLADE

- Professeur Titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Doyen Honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique
- Responsable du Master de contrôle de qualité des médicaments, aliments, produits cosmétiques
- Membre de l'académie Nationale de Pharmacie de France
- Membre de l'Académie des Sciences, des Cultures, des Arts et de la Diaspora (ASCAD)
- Membre de la société des Experts Chimistes de France
- Officier dans l'Ordre National de Côte d'Ivoire
- Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur
- Commandeur de l'ordre de la Santé Publique

Honorable Maître,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail malgré vos lourdes responsabilités. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude pour votre confiance. Sachez que je suis fier et heureux d'être compté parmi vos élèves. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

Je prie que les bénédictions de l'Eternel Dieu de gloire ne tarissent jamais à l'endroit de votre famille et vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur DALLY LABA ISMAËL

- Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët- Boigny d'Abidjan
- Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie galénique et Industrielle
- Pharmacien des Hôpitaux
- Chercheur au laboratoire de Pharmacie galénique et Législation pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- DEA de Conception, Réalisation et Evaluation de médicaments d'origine traditionnelle, option Pharmacotechnie
- DESS de Contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques
- Responsable des expertises Pharmacotechniques du Laboratoire de Contrôle des Médicaments du Laboratoire National de la Santé Publique d'Abidjan
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)
- Membre de la Société Ouest Africaine de Pharmacie Galénique (SOAPGI)

Cher maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Notre admiration pour vous est d'autant plus grande que vous savez associer vos responsabilités administratives et celles d'enseignant.

Vous avez initié ce travail pour lequel vous n'avez ménagé ni vos efforts, ni votre temps.

Auprès de vous, nous avons toujours trouvé réconfort moral, et les conseils pour supporter les coups durs que nous réserve la vie.

Ce travail est aussi le fruit de vos efforts .Trouvez ici l'expression de nos vifs remerciements et profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur GBASSI KOMENAN GILDAS

- Professeur Titulaire de Chimie Physique Générale à l'UFR des Science Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- Professeur invité du Centre de Recherche en calcul Thermochimique de l'Ecole Polytechnique de Montréal au Canada (période 2014-2018) ;
- Chef de service Contrôle des Aliments, des Eaux, et Boissons du Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) ;
- Titulaire d'un Doctorat en Chimie de l'Université de Strasbourg (France) ;
- Titulaire d'un Master en Science du Médicament de l'Université de Strasbourg (France) ;
- Titulaire d'un DEA en Chimie Physique de l'université Félix Houphouët-Boigny ;
- Titulaire d'un DESS en Contrôle de qualité de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;
- Membre du Réseau des Chercheurs en Génie des Procédés de l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF);
- Membre du Groupe de Recherche sur la Bioencapsulation (BRG).

Cher maître,

Nous avons été particulièrement touché par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour les conseils que vous nous avez toujours prodigués lors de vos brillants enseignements.

Permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO CHRISTOPHE

- Professeur Titulaire en Chimie Analytique, Bromatologie à l'Université Félix Houphouët-Boigny
- Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène à l'Institut National d'Hygiène publique
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody
- Docteur des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier 1
- Titulaire du DESS option Contrôle Qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option Chimie Analytique, du DEA option Chimie des matériaux, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, de la Maîtrise professionnalisée option santé publique de l'Université Félix Houphouët-Boigny
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) et de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

Cher Maître,

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui reste exemplaire.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grand estime.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	XXXI
LISTE DES FIGURES.....	XXXII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXIII
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
CHAPITRE I : LE COMPRIME.....	5
I. GENERALITES :.....	5
1. Historique	5
2. Avantages et inconvénients :	5
3. Caractéristique des comprimés	6
4. Les différents types de comprimés :	8
II. COMPOSITION DES COMPRIMES	8
1. Le principe actif.....	8
2. Les excipients	9
III. PROCESS DE FABRICATION DES COMPRIMES.....	13
1. Le mélange :.....	15
2. La granulation.....	18
3. La compression.....	21
4. Le pelliculage des comprimés	24
5. Conditionnement.....	25
CHAPITRE II : LE RENDEMENT	27
CHAPITRE III : PROCESS DE FABRICATION DU MEDICAMENT ETUDIE	33
ETUDE EXPERIMENTALE.....	36
MATERIEL ET METHODES	37
I. MATERIEL.....	38
1. Type et Cadre de l'étude.....	38

2. Echantillonnage	38
3. Supports de l'enquête	39
II. METHODES	39
1. Déroulement de l'étude.....	39
1. Analyse des données.....	40
RESULTATS ET COMMENTAIRES	41
I. ANOMALIES DE RENDEMENT	42
II. ANALYSE DES ANOMALIES DE RENDEMENT.....	45
III. LES CAUSES DES ANOMALIES DE RENDEMENT.....	48
DISCUSSION	53
I. ANOMALIES DE RENDEMENT	54
II. ANALYSE DES ANOMALIES DE RENDEMENTS.....	54
III. LES CAUSES DES ANOMALIES DE RENDEMENT.....	57
CONCLUSION	61
RECOMMANDATIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	65
RESUME.....	71

ABREVIATIONS

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

FDA = Food and Drug Administration

P.A = principe actif

PEG = polyéthylène glycol

pH = potentiel hydrogène

tr = tour

min = minute

R₁ = rendement de granulation

M_g = masse de granulé final obtenu

MMO = masse mise en œuvre

R₂ = rendement de compression

M_{cp} = masse comprimés conformes

R₃ = rendement d'enrobage

M_E = la masse de comprimés enrobés conformes obtenue

R₄ = rendement de mise en blisters

M_b = la masse de comprimés mis en blisters

R₅ = rendement de mise en étuis

M_{ET} = la masse de comprimés mis en étuis

R_g = rendement global

PVC = polychlorure de vinyle

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Diagramme de la fabrication des comprimés pharmaceutiques	15
Figure 2: Différents états du mélange de poudre : Ségrégation complète (A), le mélange parfait (B), le mélange « randomisé » (C)	16
Figure 3:Mélange ordonné par adhésion	17
Figure 4: Principe du séchage par atomisation	20
Figure 5: Fonctionnement d'un compacteur	21
Figure 6: Compression d'un granulé	22
Figure 7: Compression à l'aide d'une presse alternative	23
Figure 8: Presse rotative.....	24
Figure 9: Turbine de pelliculage	25
Figure 10: Schéma d'échantillonnage.....	38
Figure 11: Carte de contrôle du rendement produit en 2013	42
Figure 12: Carte de contrôle du rendement produit en 2014	42
Figure 13: Carte de contrôle du rendement produit en 2015	43
Figure 14: Carte de contrôle du rendement produit en 2016	43
Figure 15: Carte de contrôle du rendement produit en 2017	44
Figure 16: Carte de contrôle du rendement produit en 2018	44
Figure 17: Graphique de comparaison de la moyenne des rendements des 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne.....	47
Figure 18: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de granulation du comprimé X.....	49
Figure 19: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de compression du comprimé X.....	50
Figure 20: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de l'enrobage du comprimé X.....	51
Figure 21: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de conditionnement du comprimé X.....	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Proportion d'anomalies selon les étapes critiques de la production du comprimé X.....	45
Tableau II: Tableau réduit de données des 1er lots de campagne.....	46
Suite du Tableau II: Tableau réduit de données des 1er lots de campagne	Erreur ! Signet non défini.
Tableau III: Tableau d'estimation des pertes en fonction de la masse mise en œuvre	48

INTRODUCTION

La production pharmaceutique en Côte d'Ivoire est une activité industrielle de formulation de médicaments génériques. C'est une création de valeur ajoutée industrielle à partir de composants importés dont la conformité de la qualité aux normes internationales doit être contrôlée sur place. La transformation des composants doit s'effectuer dans des locaux appropriés, à l'aide d'équipements et outils de production conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [3]. Cette production locale est évaluée à 6% du marché pharmaceutique nationale et est dominée par la production de formes sèches (comprimés et gélules) [3].

Mais, La mise en forme de poudres par compression est le procédé largement utilisé car il présente un excellent rendement pour un investissement initial important, mais pour un coût d'entretien faible compte tenu du prix des poinçons et leur durée de vie. Ce procédé correspond à une série d'étapes dont les plus importantes sont la granulation, la compression, l'enrobage et le conditionnement. En fin de réalisation de chacune de ces étapes, un rendement est calculé et sa conformité est évaluée en fonction des limites acceptables afin d'identifier d'éventuelles anomalies au cours du process de fabrication.

Dans ce contexte, le rendement est un indicateur important qui permet en fin de production d'évaluer le résultat du process qui a été mis en œuvre. Cette importance peut se voir au travers des textes réglementaires pharmaceutiques que sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments à usage humain.

En Côte d'Ivoire, les industries pharmaceutiques locales de production sont confrontées à de nombreuses difficultés liées à la qualité et à la productivité de leurs médicaments. En ce qui concerne la productivité, l'atteinte des objectifs en terme de rendement est un réel souci pour ces industries.

Au vue de ce constat, nous avons décidé d'étudier le rendement d'un comprimé donné.

L'intérêt de notre étude est de faire connaître les causes des anomalies de rendement et proposer des solutions d'amélioration

L'objectif général de ce travail est d'étudier les anomalies de rendement d'un comprimé produit dans une industrie pharmaceutique en Côte d'Ivoire.

A propos des objectifs spécifiques, il s'agira pour nous de :

- ❖ Répertorier les rendements de ce comprimé de l'année 2013 à l'année 2018 dans une industrie.
- ❖ Identifier les anomalies de rendement
- ❖ Analyser ces anomalies
- ❖ Enumérer les causes qui ont provoqué ces anomalies

L'organisation de notre document de thèse s'articule autour de deux parties :

- La première partie présente la revue de la littérature sur le comprimé, son historique, sa composition et fabrication, ensuite, le rendement dans son entièreté et enfin, le process de la fabrication du médicament étudié.
- La seconde partie, expérimentale, aborde l'approche méthodologique adoptée, précise les résultats et présente la discussion.

La fin de notre travail est constituée par les recommandations et une conclusion qui mettra en évidence les données essentielles de notre étude.

1^{ère} PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : LE COMPRIME

I. GENERALITES :

Selon la 8^{ème} édition de la pharmacopée européenne, les comprimés sont des préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont destinés à la voie orale. Les comprimés sont obtenus en agglomérant, par compression, un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié, tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Ils sont avalés, croqués, dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active [34].

1. Historique :

Les comprimés ont été inventés par un britannique, William Brockedon qui dépose le 8 décembre 1843 le brevet n° 9977 relatif à la fabrication de comprimés par le compactage de poudre entre deux poinçons. Brockedon n'était pas pharmacien, dès l'âge de 12 ans, il travaille dans l'entreprise familiale qui fabriquait des montres mais c'était d'abord un artiste peintre. Mécontent de la qualité des mines de crayon qu'il utilisait pour dessiner, il imagina un dispositif pour comprimer les poudres de graphite qu'il avait sélectionné : ainsi est né le comprimé [15].

L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du siècle dernier. La **première édition de la Pharmacopée (6^{ème} édition)** qui en fait mention est celle de 1937. Actuellement environ la moitié des médicaments est administrée sous cette forme [21].

2. Avantages et inconvénients :

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages suivants :

-Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité facilite les manipulations du conditionnement et le transport.

-Dosage précis par unité de prise.

-Milieu sec et condensé : favorable à une bonne conservation.

-Pour les principes actifs peu solubles : c'est une forme particulièrement intéressante.

- Fabrication industrielle à grande échelle d'où un prix de revient peu élevé.

- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage [21].

Ses inconvénients sont :

- Le comprimé constitue **une forme condensée**, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse digestive.

- **Mise au point est délicate :** si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.

- **Les principes actifs liquides**, s'ils ne sont pas en quantité très réduite, ne peuvent être mis en comprimés [21].

3. Caractéristiques des comprimés

a. Caractères organoleptiques

Le comprimé doit être identifiable afin d'éviter toute confusion chez les patients mais également chez le personnel soignant. Le risque iatrogène est augmenté en cas de polymédication et/ou déconditionnement des médicaments. Chaque comprimé est caractérisé visuellement par sa forme, ses dimensions, sa couleur et son marquage. Ces différentes caractéristiques sont [35] :

b. Forme et dimensions

Un comprimé correspond en général à « un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés ». Les comprimés peuvent être de formes très variées. En effet, lors de la

production de comprimés par compression, la matrice et les poinçons définissent la forme du comprimé et il faut savoir que cet outillage est généralement conçu sur-mesure [35].

Selon les recommandations de la FDA (Food and Drug Administration) relatives aux attributs physiques des comprimés et capsules génériques, les comprimés ronds doivent être privilégiés par rapport aux comprimés plats dont le risque d'adhérence aux parois de l'œsophage est favorisé par sa grande surface. Il est également souligné que plus le comprimé est petit, plus son administration est aisée : passage rapide à travers le pharynx et l'œsophage. Le diamètre recommandé n'excède pas 22 mm et est préférentiellement inférieure à 17 mm [13].

c. Couleur et marquage

La couleur du comprimé correspond à celle du mélange de matières premières ou à la coloration de l'enrobage. La réglementation relative à l'emploi de colorant diffère selon les pays, et l'ajout d'un colorant peut donc restreindre la commercialisation du comprimé à un territoire. La coloration joue un rôle esthétique et constitue un critère d'identification discriminant dans le cadre de l'identification du comprimé [35].

Comme le mentionne l'article 206.3 du CFR 21 (*Code of Federal Regulations*), le marquage des comprimés peut se faire à l'aide de motifs en relief, de gravures, ou des impressions [13]. Les comprimés sécables présentent une ou plusieurs barres de cassure (lignes de sécabilité) assurant la division des comprimés en fractions uniformes.

4. Les différents types de comprimés :

Les comprimés non enrobés : ce sont des comprimés à couche unique ou multiple, disposées parallèlement ou concentriquement, résultant d'une compression unique ou successive.

Les comprimés enrobés : ce sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de substances diverses.

- Si l'enrobage est constitué d'un film de polymère très mince, on parlera des **comprimés pelliculés**

Les comprimés spéciaux à libération non conventionnelle :

- Les comprimés effervescents
- Les comprimés solubles
- Les comprimés dispersibles
- Les comprimés orodispersibles
- Les lyophilisats oraux
- Les comprimés gastro-résistants :
 - À libération retardée
 - À libération accélérée
 - À libération prolongée
- Les comprimés à libération modifiée[19].

II. COMPOSITION DES COMPRIMES

On distingue dans un comprimé pharmaceutique le principe actif (P.A.), qui est la molécule support de l'activité pharmacologique, et les excipients, qui permettent de mettre en forme le médicament.

1. Le principe actif

Par définition, l'expression principe actif désigne une substance pharmacologiquement active qui confère au médicament ses propriétés thérapeutiques. Les principes actifs sont classés selon plusieurs aspects, tels que

: classe chimique, classe thérapeutique, cible moléculaire ou spécificité (*médicaments spécifiques et médicaments non spécifiques*)

2. Les excipients

Le terme d'excipient vient du mot latin excipiens, participe présent de l'excipere qui signifie recevoir, rassembler, sortir. Cela fait référence à une des propriétés d'un excipient qui est d'assurer qu'un produit médicinal a le poids, la consistance et le volume nécessaires pour l'administration correcte du principe actif au malade [11].

L'excipient se définit comme tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication.

La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients [11].

Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux. Ce qui s'explique, d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être les auxiliaires, et, d'autre part, par la variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Leurs rôles sont :

- De faciliter l'administration des principes actifs.
- D'améliorer l'efficacité du principe actif.
- D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.

Ces différents rôles seront précisés pour chaque catégorie d'excipients [11].

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

a. Les diluants

Un **diluant** est un excipient utilisé dans la formulation galénique d'un comprimé (ou d'une gélule...).

La fonction d'un diluant est assez basique : il sert surtout à obtenir un volume de poudre suffisant pour fabriquer un comprimé de la taille désirée. Il doit être inerte, comme tout excipient. Il doit posséder des caractéristiques physiques adaptées à la technique de fabrication choisie pour le comprimé (Compression directe, Granulation par voie humide ou granulation par voie sèche) [20].

Le lactose est le diluant le plus communément utilisé pour la fabrication de comprimés dans l'industrie pharmaceutique (bien que ce soit un excipient à effet notoire) [27].

b. Les agglutinants ou les liants :

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et sont plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gomme arabique et adragante, méthyl cellulose et carboxyméthyl cellulose, gélatine, amidons (très utilisés sous forme d'empois mais aussi à l'état sec)[20].

Les liants en pharmacie sont souvent des polymères naturels ou synthétiques. Les exemples les plus courants sont la cellulose microcristalline, l'hydroxypropyl méthylcellulose ou la polyvinyl pyrrolidone [27].

c. Les lubrifiants :

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- **amélioration de la fluidité du grain** : donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).
- **diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice** (pouvoir anti adhérent).
- **réduction des frictions entre les particules** pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifriction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

En général, le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules [20].

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissants) on peut citer : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique.

Comme lubrifiants de compression (anti adhérents et antifrictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, et des huiles (risque de tâches dans les comprimés) [20].

Les plus courants en pharmacie sont le stéarate de calcium, le talc et l'amidon [27].

d. 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. Ce sont :

- soit des **produits de solubilité différente** du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa). Exemples : les produits cités comme diluants.

- soit des **produits gonflants dans l'eau** : Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils

sont incorporés à sec au grain, juste avant la compression. Exemples : Carboxy méthyl cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose.

- soit **des mélanges effervescents** : Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact avec de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide [5].

e. Les adjuvants divers :

- **Les mouillants** : Ils permettent de compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants [20].

- **Les substances tampons** : elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les **variations du pH au cours de la conservation**, soit pour **réduire leur action irritante au niveau des muqueuses**. Exemple : sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle) [20].

- **Les colorants** : ils permettent de donner un **aspect visuel plus attractif** pour les consommateurs. Ils améliorent **la présentation et la sécurité** en limitant les confusions [8].

- **Les conservateurs** assurent le maintien de la formulation à l'abri de toute altération [27].

- **Les aromatisants** : leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire [20]

- **Les adsorbants et absorbants** : pour retenir certains principes volatils [20]

- **Les mélanges effervescents** qui comprennent un couple carbonate-acide organique solide qui produit un dégagement gazeux quand le comprimé entre en contact avec de l'eau [8].

Le choix des excipients est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes

propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des incompatibilités possibles, du mode d'administration désiré.

Le choix de la proportion d'excipients à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, de conservation, ... Un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu trop de liant retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable [20].

III. PROCESS DE FABRICATION DES COMPRIMES

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimé ou le grain ait des propriétés physiques ou mécaniques très particulières [9].

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre à compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère au poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif [22].

Les comprimés peuvent être obtenus : soit par compression direct ou par compression après granulation.

Cependant très peu de principes actifs peuvent être comprimés directement, parmi ceux qui le sont, on peut citer : le chlorure et le bromure de sodium, l'iodure de potassium, le chlorure d'ammonium, l'acide borique... [9].

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois des adjuvants et un traitement spécial « la granulation » pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont [9] :

- Une suffisante cohésion entre les grains
- Un délitement facile.

La formulation des comprimés pharmaceutiques obéit à des contraintes technologiques et pharmaceutiques : un comprimé conventionnel doit posséder à la fois une structure suffisamment cohérente à l'état solide et une structure aisément destructible au contact des fluides aqueux du tractus gastro-intestinal [9].

Un comprimé doit donc posséder non seulement une résistance mécanique lui permettant de résister aux manipulations mais encore une structure poreuse dans laquelle pourront pénétrer les fluides digestifs : ces contraintes sont évidemment antagonistes puisqu'une force de compression suffisante doit être appliquée pour obtenir une bonne résistance mécanique et que la porosité du comprimé diminue quand la force de compression augmente [29].

Les étapes du processus de fabrication des comprimés sont les suivantes : le mélange, la granulation, la compression, l'enrobage et le conditionnement

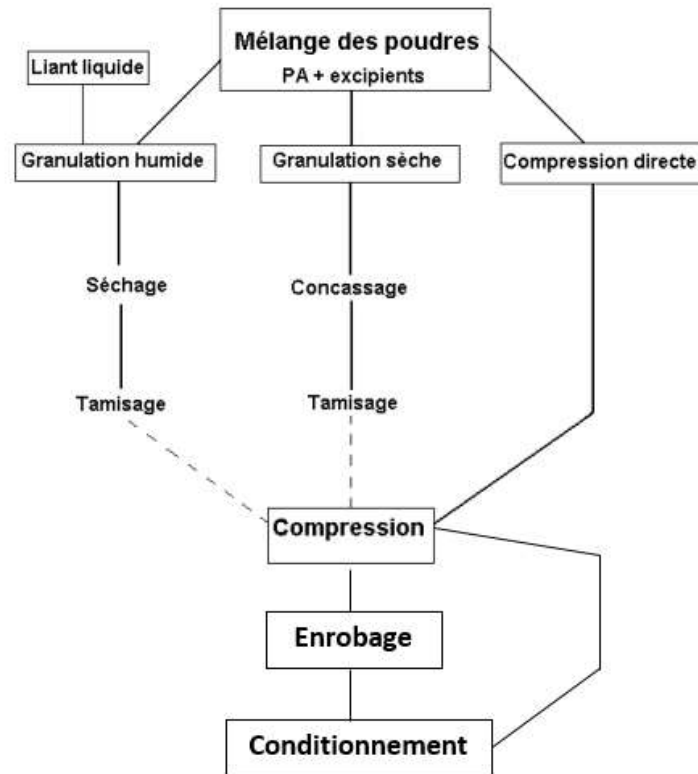


Figure 1: Diagramme de la fabrication des comprimés pharmaceutiques [10]

1. Le mélange :

Le mélange de poudres est une opération essentielle dans la production des comprimés pharmaceutiques. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principe actif [12].

a. Définition

Le processus de mélange solide-solide peut être défini de différentes manières :

- Tout processus qui tend à obtenir une répartition aléatoire de particules dissemblables au sein d'un système [16].
- Opération consistant à disperser dans une masse généralement inerte et dans des proportions déterminées un ou plusieurs principe(s) actif(s) dans le but d'obtenir une homogénéité de répartition compatible avec l'activité

thérapeutique. Cette homogénéité doit se conserver au cours des opérations physiques successives [24].

Le mélange de poudres est une opération qui se situe généralement en début du processus de fabrication. Il joue un rôle important dans la qualité galénique et thérapeutique du produit fini. La notion de stabilité du mélange est également primordiale, car l'homogénéité doit se conserver [6].

b. Les différents types de mélange

On distingue en théorie trois grands types de mélanges :

- Le mélange parfait
- Le mélange ordonné
- Le mélange « randomisé »

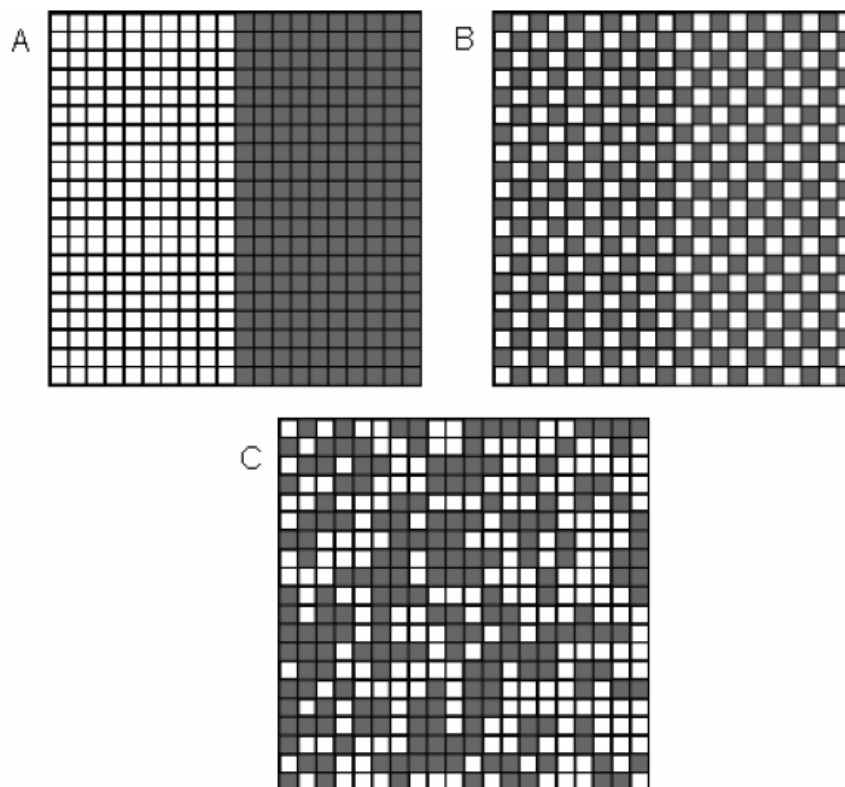


Figure 2: Différents états du mélange de poudre : Ségrégation complète (A), mélange parfait (B), mélange « randomisé » (C) [6]

i. Le mélange parfait

Il s'agit d'un mélange pour lequel on obtiendrait des échantillons de composition identique si on prélevait 2 particules adjacentes au sein d'un mélange binaire composé de particules ne se différenciant que par un seul caractère. L'obtention d'un tel mélange est impossible en pratique [6].

ii. Le mélange ordonné

Le mélange ordonné est défini comme étant un mélange dans lequel il existe des interactions entre les différents constituants donnant ainsi naissance à une véritable structure. Ce concept s'applique à des particules de tailles, de formes et de densités très différentes. Les fines particules viennent adhérer lors du mélange sur les plus grandes particules formant ainsi un certain ordre. Dans cette théorie du mélange ordonné, on trouve l'exemple du principe actif de petite taille mélangé avec un excipient de taille particulière plus importante [25]. Etant donné les différences de propriétés (densité, taille...) entre les deux types de constituants, le mélange ne serait pas possible sans l'existence d'interactions entre les petites et les grosses particules. Le mélange ordonné est souvent considéré comme un état très proche du mélange parfait [1].

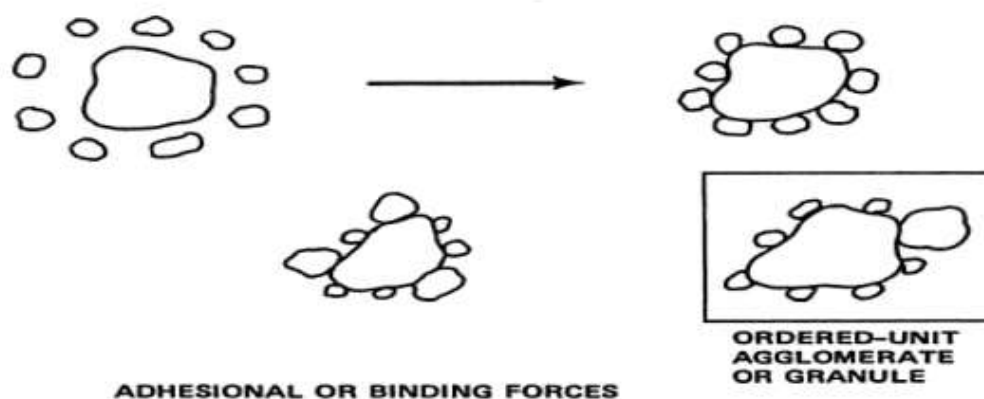


Figure 3: Mélange ordonné par adhésion [6]

iii. Le mélange randomisé

Le mélange randomisé se traduit par une distribution aléatoire des particules au sein du mélange. En d'autres mots, la probabilité de trouver une particule d'un des constituants est la même en tout point du mélange [33].

En pratique, les mélanges obtenus résultent en réalité de la co-existence d'un état ordonné et d'un état randomisé [6].

c. Les différents types de mélangeurs

Les mélangeurs étant souvent développés pour répondre à un besoin unique et précis sans une étude préalable sur les mécanismes mis en jeu, il en existe de nombreux types sur le marché.

Ils peuvent tout de même être classés dans quelques groupes génériques :

- Les cuves tournantes,
- Les mélangeurs convectifs,
- Les mélangeurs à fort cisaillement,
- Les mélangeurs statiques,
- Les mélangeurs à lit fluidisé,
- Les combinaisons de mélangeurs

2. La granulation

La granulation est une opération de densification réalisée avant l'étape de compression afin :

- D'améliorer l'écoulement de la poudre (densité augmentée) et réduire les risques liés à la manutention (volatilité diminuée) ;
- De stabiliser l'homogénéité (distribution granulométrique restreinte) ;
- D'augmenter l'aptitude à la compression ;
- De faciliter la dissolution en augmentant sa porosité [17].

La granulation d'une poudre peut se faire par :

- Voie sèche (compaction de la poudre puis broyage des agglomérats solides);
- Voie humide (dispersion et collision en mélangeur suivi d'une étape de séchage, granulation en lit fluidisé)
- D'autres procédés tels que le séchage par atomisation permettant d'obtenir des granulés à partir d'un mélange liquide [18].

a. Granulation humide

La granulation par voie humide se réalise classiquement en deux étapes :

- Mouillage du mélange de poudres sous agitation par pulvérisation ;
- Séchage des granulés formés (opération coûteuse en terme d'énergie) et solidification des ponts liquides.

On distingue quatre principaux types d'équipement pour la granulation humide : le plateau tournant, le tambour-granulateur, le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement, et le lit d'air fluidisé [31].

Dans le cadre de la granulation en lit d'air fluidisé, la granulation et le séchage des granulés se font au sein d'un même équipement. Les granulés obtenus à l'aide des autres équipements doivent être séchés en étuve ou dans un lit d'air fluidisé. Le transfert des granulés d'un équipement à un autre réduit le rendement de granulation en raison des pertes associées [31].

L'agent mouillant est choisi en fonction des différents composants à granuler et selon leur solubilité. La volatilité de l'agent mouillant utilisé conditionnera les conditions de séchage. A noter que la solution de granulation peut contenir le principe actif. La pulvérisation de la solution liante (débit d'introduction, quantité) doit être optimisée au vu des conditions opératoires (agitation, température et pression) afin d'assurer l'obtention de granulés de cohésion suffisante [31].

b. Séchage par atomisation

Le séchage par atomisation (Figure 4), appelé également séchage par pulvérisation (*spray drying*) permet d'obtenir un solide divisé à partir d'un mélange liquide par séchage quasi instantané des gouttelettes dispersées (brouillard de très fines gouttelettes de 5 à 1000 μm) au contact d'un gaz chaud [18,7].

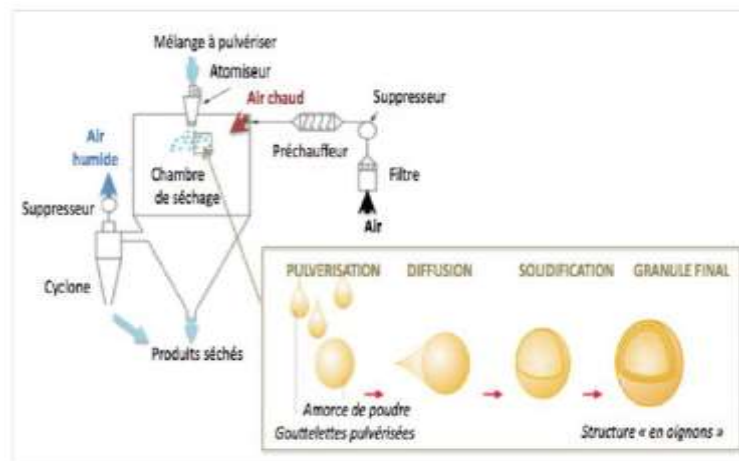


Figure 4: Principe du séchage par atomisation

c. Granulation sèche ou compactage

La granulation sèche est adaptée aux principes actifs sensibles à l'humidité et thermolabiles.

Le compactage des particules de poudre est généralement réalisé à l'aide de presses à cylindres nommées « compacteur ». Le compacteur peut être divisé en trois zones successives dédiées respectivement à l'alimentation, la compactage et l'étape de broyage-tamissage (Figure 5)

La poudre de la trémie d'alimentation est conduite dans une chambre de dégazage par une vis de pré-compression avant d'être compactée entre les deux cylindres. La surface des cylindres (lisse, creusée d'alvéoles, conjuguées, ...) détermine la forme des agglomérats (plaques, briquettes, bâtonnets, ...). Les agglomérats sont ensuite broyés en granulés jusqu'à ce leur taille soit

suffisamment petite (inférieure à la maille du tamis) pour leur permettre de traverser la grille de tamisage [4].

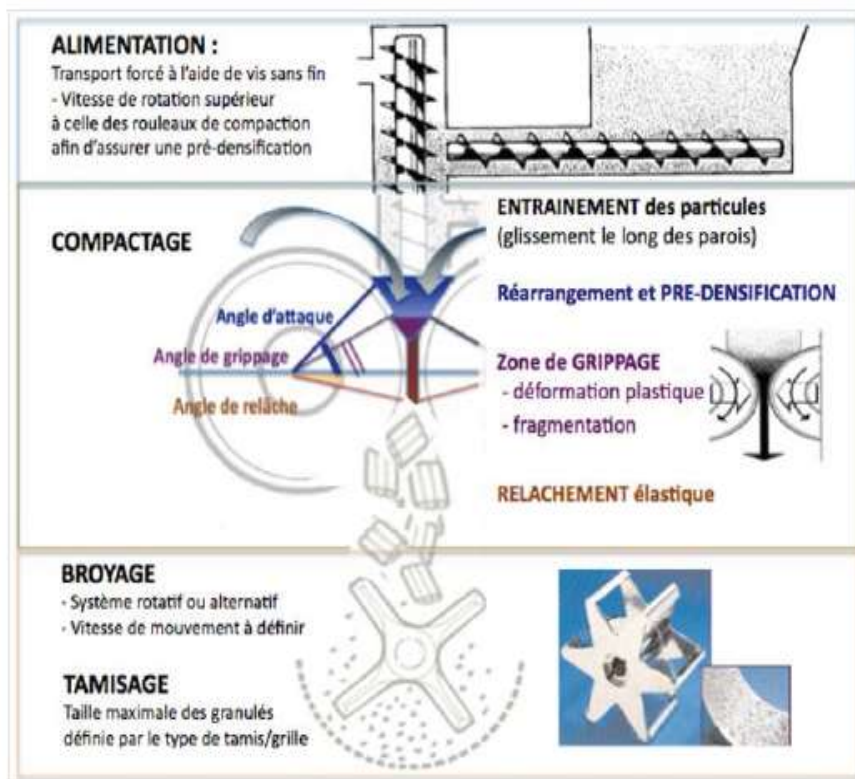


Figure 5: Fonctionnement d'un compacteur [14].

3. Compression

Il s'agit de l'étape finale de la transformation des matières premières poudreuses en doses unitaires : les comprimés. Le mélange à comprimer est tassé puis l'air entre les particules est chassé à l'aide de la force de compression, créant une cohésion entre les particules qui restent liées [26].

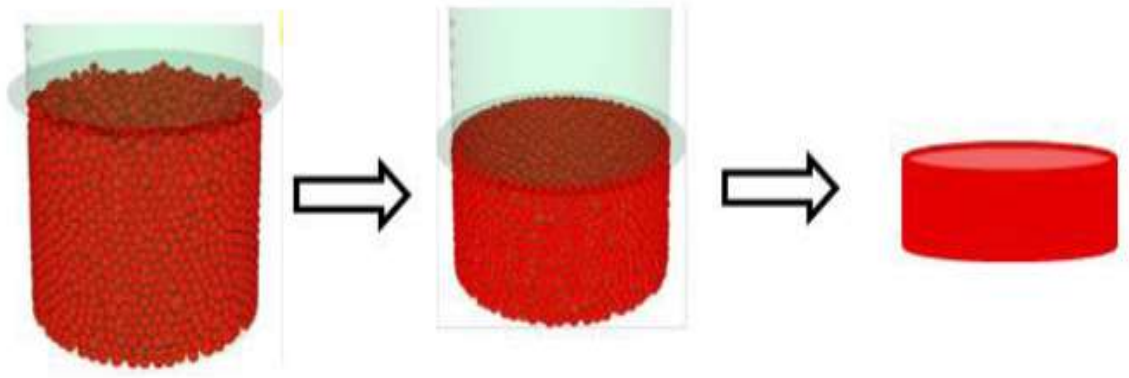


Figure 6: Compression d'un granulé [26].

a. Production de comprimés par compression

Dans le cadre de la fabrication de comprimés, le procédé de compression comprend différentes étapes : alimentation (remplissage de la matrice), arasage (élimination de l'excès de poudre à l'aide d'un sabot), compression entre deux poinçons d'un volume constant de poudre puis éjection du comprimé [5] ; Les conditions opératoires dépendent du type de machine ou presse à comprimés et il est à souligner que l'outillage (matrice et poinçons) à toute son importance dans le succès de la production de comprimés.

iv. Machines à comprimés

Les premières presses à comprimés sont constituées d'un unique poinçon et la compression se fait manuellement [15]. On parle de presse alternative ou excentrique.

Bien que l'automatisation des presses permettent d'augmenter la cadence de production, les presses alternatives sont de nos jours réservées aux activités de recherche et développement. Elles ont été remplacées en production par des presses à comprimés dites rotatives. En effet les presses rotatives ont un rendement nettement supérieur (poinçons multiples) et compriment de manière plus uniforme (mouvement des deux poinçons) [5].

(1) Presse alternative

Une presse à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux (Figure 7) : la matrice (pièce percée destinée à recevoir le mélange à comprimer), les poinçons, la trémie et le sabot. La position du poinçon inférieur fixe le volume de poudre à comprimer et donc le poids du comprimé. La dureté du comprimé se règle au niveau du poinçon supérieur avec la hauteur de compression. Dans le cas des machines à comprimés alternatives, le poinçon inférieur reste fixe et le rendement horaire est compris entre 1500 à 6000 comprimés [5,26]. Les presses alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions [7].

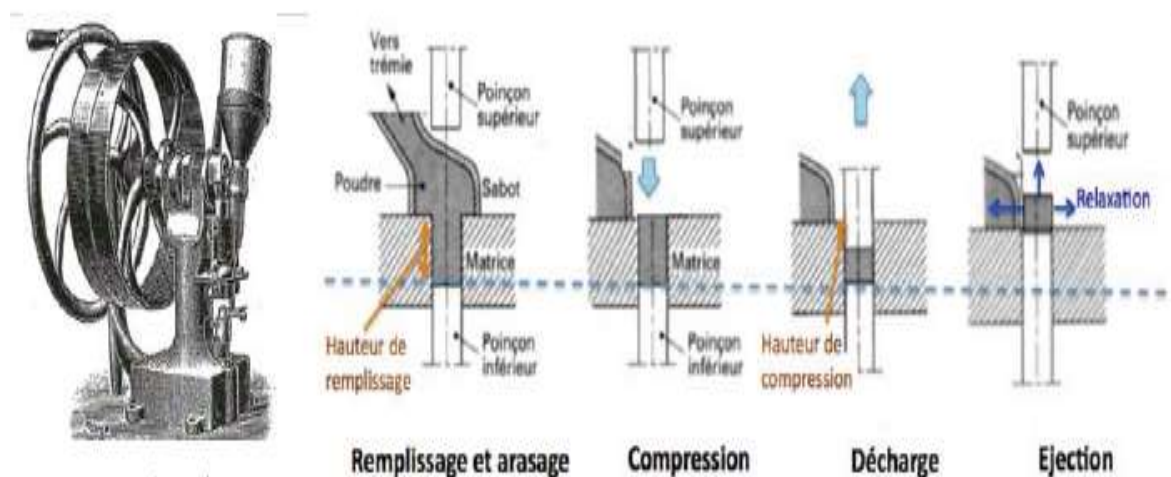


Figure 7: Compression à l'aide d'une presse alternative [15].

(2) Presse rotative

Les presses à comprimés rotatives sont appelées également pastilleuses rotatives [7] et se différencient des presses alternatives à différents niveaux. Au niveau d'une machine à comprimés rotative, la trémie et le sabot sont fixes et c'est l'ensemble matrices et poinçons qui se déplace horizontalement : la compression se fait sur les deux faces du comprimé [5]. Les presses rotatives possèdent un module de compression composé :

- D'une tourelle sur laquelle sont montés les poinçons et les matrices,

- Du distributeur, du racleur, du doigt d'éjection,
- Et d'un système d'extraction des poussières.

De nos jours, les presses rotatives présentent deux paires de galets de compression et une étape de pré-compression précède généralement la compression. Le nombre de poinçons détermine la capacité de la machine de l'ordre de 20 000 à plus de 1 600 000 comprimés/heure.



Figure 8: Presse rotative

4. Le pelliculage des comprimés

Cette technique consiste à enrober un matériau support avec des agents filmogènes. En séchant, ces agents forment une fine pellicule (quelques centaines de p.m d'épaisseur) autour du noyau (comprimé nu). Le liquide de pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement et un courant d'air chaud les sèche [21].



Figure 9: Turbine de pelliculage [21].

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.

5. Conditionnement

Le conditionnement est une opération qui permet d'assurer la protection et la conservation du principe médicamenteux jusqu'à son utilisation. Il comporte également l'étiquetage qui permet d'identifier et d'avoir d'amples informations sur le produit. Il existe trois types de conditionnement [32] :

- **Conditionnement primaire** ; Il correspond à l'enveloppe du produit vendu. Il est en contact direct avec le médicament. [32].

- **Conditionnement secondaire ou emballage** ; L'emballage est le contenant des produits transportés du lieu de fabrication au lieu de vente. Il doit être conçu en vue de faciliter la conservation, la manutention et le stockage des médicaments [32].
- **Conditionnement tertiaire**

Il regroupe les produits en unités de livraison. Ce sont les cartons, les houssages plastique qui recouvrent la palette de produits.

CHAPITRE II : LE RENDEMENT

I. GENERALITES SUR LE RENDEMENT

Rentabilité, productivité, pourcentage, rapport, performance, quantité produite, sont autant de termes utilisés pour faire référence au rendement dans les domaines de l'économie, l'énergie, l'agriculture, sans omettre l'industrie notamment l'industrie pharmaceutique. En général le rendement est le ratio entre la quantité engagée dans un procédé et la quantité obtenue en fin de ce procédé. D'ordinaire, il est exprimé en pourcentage [26].

1. Rôle du rendement

En Production pharmaceutique le rendement est un indicateur important permettant en fin de production d'évaluer le résultat du process qui a été mis en œuvre. Cette importance peut se voir au travers des textes réglementaires pharmaceutiques que sont les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain.

“4.17. La formule de fabrication doit comporter :

d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents“. [2].

“5.8. Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables“. [2].

“OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC

5.44. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé“ [2].

“Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet

d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés“. [2].

2. Formule du calcul du rendement

Dans la fabrication et le conditionnement, nous distinguons six types de rendement qui sont le rendement de granulation (ou de mélange), le rendement de compression, le rendement d'enrobage, le rendement de la mise en blister, le rendement de la mise en étui et le rendement global.

- Le rendement de granulation est le rapport entre la masse de granulé finale obtenu et la masse de matière première mise en œuvre multiplié par cent.

Equation (1)

$$R_1 = \frac{M_g}{MMO} \times 100$$

R_1 = rendement de granulation

M_g = masse de granulé final obtenu

MMO = masse mise en œuvre

- Le rendement de compression, est le rapport entre la masse de comprimés conformes obtenue et la masse de granulé finale précédemment obtenue multiplié par cent.

Equation (2)

$$R_2 = \frac{M_{cp}}{M_g} \times 100$$

R_2 = rendement de compression

M_{cp} = masse de comprimés conformes

M_g = masse de grains

- Le rendement d'enrobage, est le rapport entre la masse de comprimés enrobés conformes obtenue et masse comprimés conformes obtenue

précédemment obtenue additionné de la masse du liquide de mouillage l'ensemble multiplié par cent.

Equation (3)

$$R_3 = \frac{M_E}{M_{cp} + M_L} \times 100$$

R_3 = rendement d'enrobage

M_E = la masse de comprimés enrobés conformes obtenue

M_{cp} = masse comprimés conformes obtenue

M_L = masse du liquide de mouillage

- Le rendement de mise en blister, est le rapport entre la masse de comprimés mis en blister et la masse de comprimés enrobés précédemment obtenue multiplié par cent.

Equation (4)

$$R_4 = \frac{M_b}{M_E} \times 100$$

R_4 = rendement de mise en blister

M_b = la masse de comprimés mis en blister

M_E = la masse de comprimés enrobés conformes

- Le rendement de mise en étui, est le rapport entre la masse de comprimés mis en étui et la masse de comprimés mis en blister précédemment obtenue multiplié par cent.

Equation (5)

$$R_5 = \frac{M_{ET}}{M_b} \times 100$$

R_5 = rendement de mise en étui

M_{ET} = la masse de comprimés mis en étui

M_b = la masse de comprimés mis en blister

- Le rendement global, est le rapport entre la masse de comprimés mis en étui et quantité totale de masse mise en œuvre additionné de la masse du liquide de mouillage l'ensemble multiplié par cent.

Equation (6)

$$R_g = \frac{M_{ET}}{MMO + M_L} \times 100$$

R_g = rendement global

M_{ET} = la masse de comprimés mis en étui

MMO = masse mise en œuvre

M_L = masse du liquide de mouillage

Ces résultats sont exprimés en pourcentage (%) et leur conformité est évaluée grâce aux limites acceptables.

Avant d'aller plus loin définissons quelques termes :

Limite maximale de rendement : Pour un lot donné, il s'agit de la valeur au-dessus de laquelle le résultat du rendement ne devrait pas se trouver [23].

Limite minimale de rendement : Pour un lot donné, il s'agit de la valeur en-dessous de laquelle le résultat du rendement ne devrait pas descendre [23]. Ces limites sont fixées au cas par cas.

En somme, la notion de rendement renvoie à la capacité d'un procédé de transformation, à restituer des matières premières dans leur totalité sous forme de produits finis.

II. SUIVI DU RENDEMENT

Comme cela a été décrit précédemment, à chaque étape critique du procédé de fabrication des comprimés, un rendement est calculé c'est à dire en fin de granulation, compression, enrobage, mise en blisters et mise en étuis. La valeur

obtenue va indiquer si le procédé de fabrication implémenté a été capable d'atteindre l'objectif attendu.

Lorsque le rendement calculé est en dehors des limites acceptables, cela peut témoigner d'un éventuel écart de process [26]:

- Si le rendement est trop bas, par exemple de 90% au lieu de 97% minimum attendu, et qu'en plus la tendance habituelle est autour de 98%, cela signifierait qu'un incident en cours de process ait généré une perte significative de matière. La réflexion s'orienterait ainsi vers la recherche des causes de cette perte pouvant être due à une défaillance du procédé, un dysfonctionnement de la machine, à une application inattentive des instructions de travail et autres.
- Si le rendement est trop élevé, par exemple 102% au lieu de 100% en limite haute, un risque critique de contamination croisé peut être relevé car cela signifierait que de la matière ait été créée en cours de process. Et dans ce cas l'hypothèse la plus probable serait que de la matière d'un lot précédent ait été retenue dans l'équipement. De plus en investiguant de façon plus poussée des problèmes de nettoyage inadapté pourraient se soulever (procédure non adaptée, formation insuffisante personnel...). Ce simple calcul de rendement peut éviter des problèmes de qualité très sérieux car si le produit se retrouvait sur le marché sans ce contrôle, des patients pourraient être mis en danger.

Les rendements sont directement liés à la performance du procédé de fabrication, mais permettent de déceler et de traiter des problèmes directement liés à la qualité du produit fini ou intermédiaire. Ils peuvent donc être utilisés comme un indicateur de productivité mais également comme un indicateur de qualité.

Pour maîtriser le suivi du rendement, il faut que les limites acceptables soient correctement définies. Lorsqu'elles sont déterminées de façon arbitraire, elles ne

peuvent plus être utilisées comme indicateur de qualité, et dans ce cas, certains écarts décelés peuvent correspondre à des fausses alertes.

En général les limites de rendement des procédés sont posées lors de la phase de transposition industrielle. Elles sont alors basées sur les connaissances à court terme du produit. Au cours de la vie industrielle du produit, l'accumulation de données sur le produit doit faire l'objet d'études périodiques visant à réévaluer la pertinence des limites préalablement posées au risque d'avoir des limites figées qui ne se calquent pas sur les réelles capacités de du procédé.

En définitive le suivi du rendement est un indicateur qualité si et seulement si les spécifications sont déterminées avec maîtrise.

CHAPITRE III : PROCESS DE FABRICATION DU MEDICAMENT ETUDIE

Le médicament étudié dans cette thèse est un comprimé que nous avons nommé « comprimé X »

I. COMPRIME X

Le comprimé X est un produit médicamenteux se prêtant à la compression après granulation. Sa forme galénique est un comprimé enrobé.

- **Process de fabrication du comprimé X**

La démarche de fabrication à suivre est précisée dans le dossier de lot. Après les opérations de vide de salle, de nettoyage, de préparation des salles et de contrôle des pesées, la fabrication en elle-même se déroule en trois grandes étapes qui sont :

- ❖ La granulation des matières premières,
- ❖ La compression des grains et
- ❖ L'enrobage des comprimés.

Suite à la fabrication se déroule le conditionnement qui se fait en deux étapes qui sont la mise en blister (conditionnement primaire) et la mise en étui (conditionnement secondaire).

1. La granulation

Le comprimé X est un produit qui se prête à la granulation humide. Le procédé de granulation se déroule comme suite :

D'abord, la vérification de la propreté du matériel et du local.

Ensuite, la préparation de l'empois d'amidon et la granulation à proprement dite dont les trois principales étapes sont :

- ❖ Le mélange et la formation des mottes dans le mélangeur-granulateur FIELDER ;
- ❖ Le séchage des mottes obtenues dans le séchoir AEROMATIC ;

- ❖ L'obtention des grains par un broyage des mottes dans le broyeur FITZMILL.

Enfin, la mise en quarantaine en attente de la division.

2. La compression

Après les vérifications de vide de ligne, de nettoyage et de préparation de la salle, les opérateurs alimentent la presse COURTOY R100 en poudre.

Ils effectuent ensuite les réglages de la presse à l'aide du dossier de lot tout en réduisant la vitesse de compression en début de compression. Les paramètres ciblés lors de ces ajustements sont :

- ❖ Le volume de la chambre à compression;
- ❖ La vitesse de compression;
- ❖ La force de compression;

Cette étape peut générer beaucoup de perte de matière surtout lorsqu'il s'agit d'un premier lot de campagne. Une fois les contrôles de démarrage conformes, les opérateurs peuvent augmenter la vitesse de compression et continuer la compression en réalisant tous les contrôles en cours de fabrication indiqués dans le dossier ainsi que les prélèvements pour analyses physico-chimiques.

3. L'enrobage

L'enrobage débute par les vérifications de la propreté du local, du matériel et des matières premières. Ensuite, le vernissage se déroule en deux principales étapes qui sont :

- La préparation de la solution d'enrobage
- L'enrobage a proprement dit

L'appareillage utilisé pour l'enrobage du comprimé X est la turbine

4. Le conditionnement

Le conditionnement du comprimé X se fait en deux grandes étapes qui sont : le conditionnement primaire (la mise en blister) et le conditionnement secondaire (mise en étui).

La mise en blister est réalisée dans l'atelier de conditionnement par la blistereuse TECHNOMAKO GL 23 (totalement automatisée) utilisée préférentiellement et la blistereuse FAMAR RM 150 (semi-automatique) en cas d'indisponibilité de la TECHNOMAKO GL 23.

Le conditionnement secondaire se fait manuellement sur les paillasse dans la salle de conditionnement.

2^{ème} PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

1. Type et Cadre de l'étude

IL s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive réalisée au service des archives et au sein de l'unité de production de l'industrie pharmaceutique.

L'enquête a duré 3 mois c'est-à-dire d'avril à juin 2019

2. Echantillonnage

Notre échantillon était constitué de 354 dossiers de lot du comprimé X

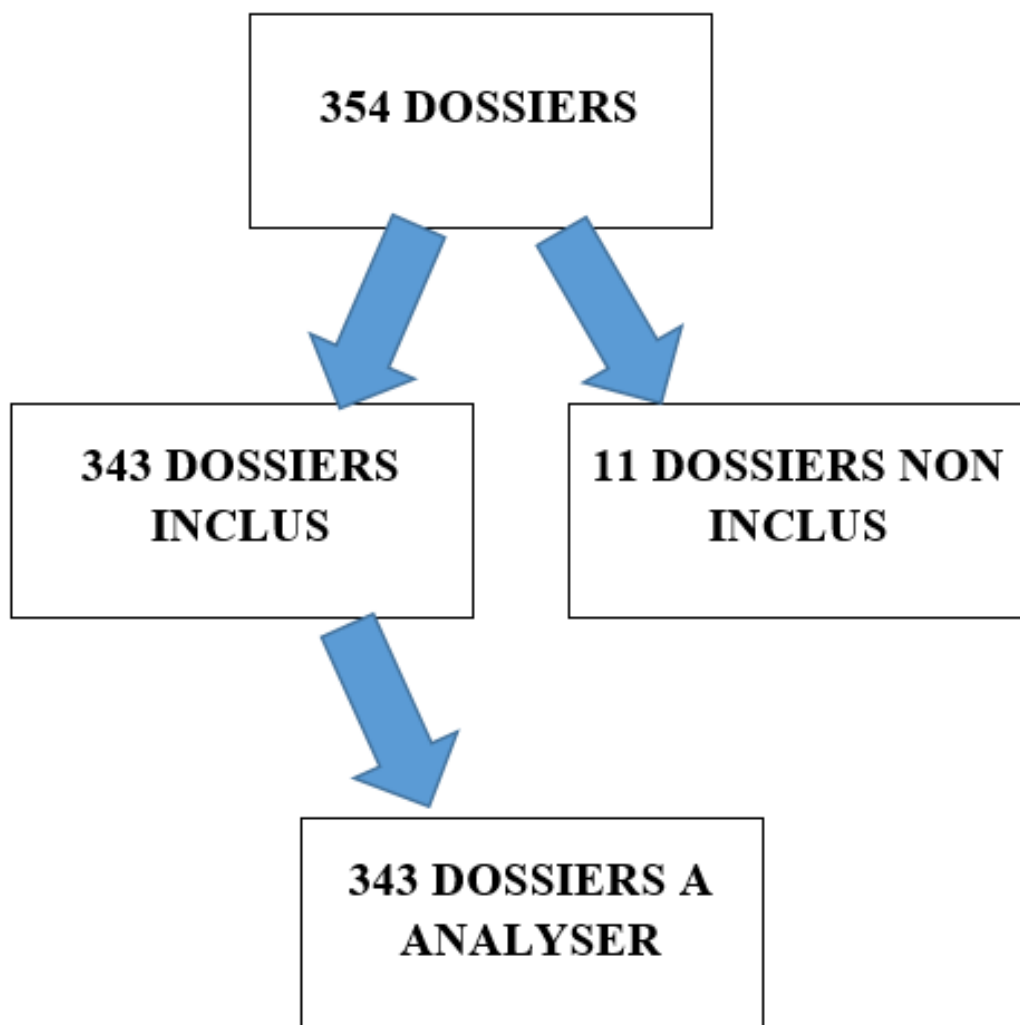


Figure 10: Schéma d'échantillonnage.

a. Critères d'inclusion

- Les dossiers de lot du comprimé X de l'année 2013 à l'année 2018

b. Critères d'exclusion

Les dossiers de lot du comprimé X mal renseignés et absents

Les dossiers de lot du comprimé X inexploitable

3. Supports de l'enquête

L'enquête a été menée à l'aide d'une fiche d'enquête. L'essentiel des informations a été collecté à partir des dossiers de lot. Cette fiche nous a permis de répertorier les informations suivantes :

- Les numéros des lots de campagne ;
- Les masses mises en œuvre pour la fabrication du comprimé X ;
- Les rendements des différentes étapes de la fabrication du comprimé X ;
- Le rendement final de la production du comprimé X.

II. METHODES

1. Déroulement de l'étude

Cette enquête s'est déroulée en plusieurs étapes :

- Emission d'une demande d'autorisation de réalisation de thèse adressée au directeur général de l'industrie locale où s'est déroulée l'enquête.
- Elaboration de la fiche d'enquête
- Recueil des informations à partir des dossiers de lot
- Enregistrement des données sur le logiciel Census and Survey Processing System (**CS pro version 7.2**)
- Enumération des causes par la méthode des 5 M

2. Analyse des données

Une base de données a été constituée dans un tableur **Microsoft Excel Edition 2019**. Le traitement des données a été réalisé à l'aide du logiciel statistique **STATA 15.2** et **Microsoft Excel Edition 2019**.

Les variables quantitatives ont été exprimées en effectif et en moyenne et les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage.

Les normes utilisées pour l'analyse des données étaient les suivantes :

	NORMES (%)
Rendement de la granulation	99 - 102
Rendement de la compression	99 - 101
Rendement de l'enrobage	99 - 101
Rendement du Conditionnement primaire	99 - 101
Rendement du Conditionnement secondaire	99 - 100
Rendement du bilan global	98 - 101

Tous les rendements en dehors de ces normes ont été considéré comme des anomalies de rendement.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I. PRESENTATION DES ANOMALIES DE RENDEMENT

Les graphiques suivants ont été élaborés à partir des données recueillies et ont servi de base aux analyses. Le premier est celui de 2013, le second 2014, le troisième 2015, le quatrième 2016, le cinquième 2017 et le sixième 2018.

1. Rendements de fabrication du comprimé X en 2013

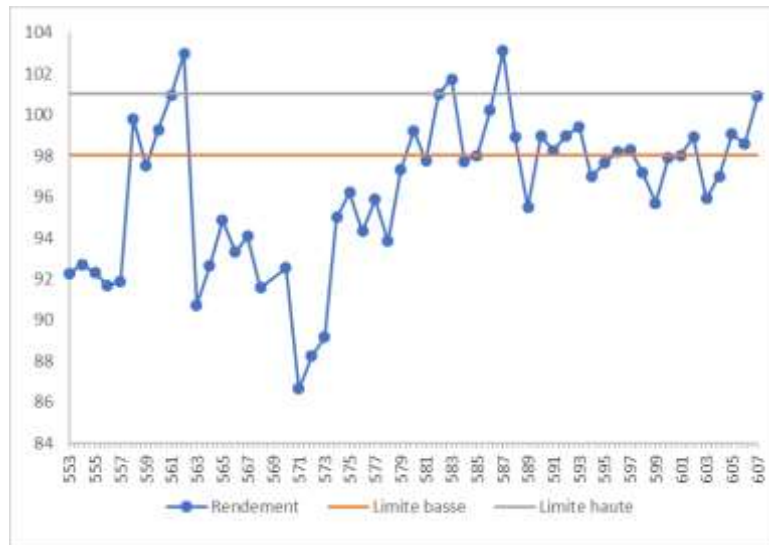


Figure 11: Carte de contrôle du rendement produit en 2013

Commentaire : En 2013, nous avons enregistré trente-cinq anomalies de rendement sur les cinquante-quatre lots du comprimé X portés à notre analyse. Ces anomalies étaient à 91,43% inférieures à la limite basse du rendement.

2. Rendements de fabrication du comprimé X en 2014



Figure 12: Carte de contrôle du rendement produit en 2014

Commentaire : Trente-quatre anomalies de rendement sur les cinquante lots du comprimé X analysés en 2014 ont été constatées. Ces anomalies étaient toutes inférieures à la limite basse du rendement.

3. Rendements de fabrication du comprimé X en 2015



Figure 13: Carte de contrôle du rendement produit en 2015

Commentaire : En 2015, nous avons relevé quarante-cinq anomalies de rendement sur les soixante lots du comprimé X soumis à notre expertise. Comme l'année précédente, toutes les anomalies étaient inférieures à la norme du rendement.

4. Rendements de fabrication du comprimé X en 2016

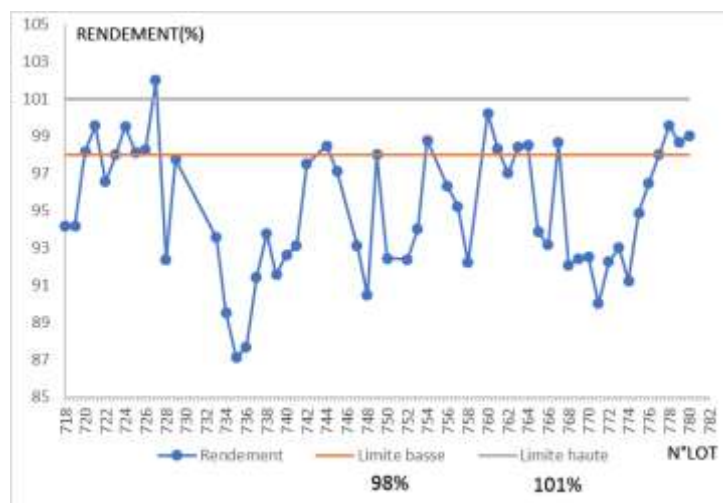


Figure 14: Carte de contrôle du rendement produit en 2016

Commentaire : sur les cinquante-cinq lots du comprimé X consultés, trente-huit anomalies de rendement ont été constatées. Parmi ces anomalies, seul le lot 727 a connu une anomalie de rendement supérieure.

5. Rendements de fabrication du comprimé X en 2017

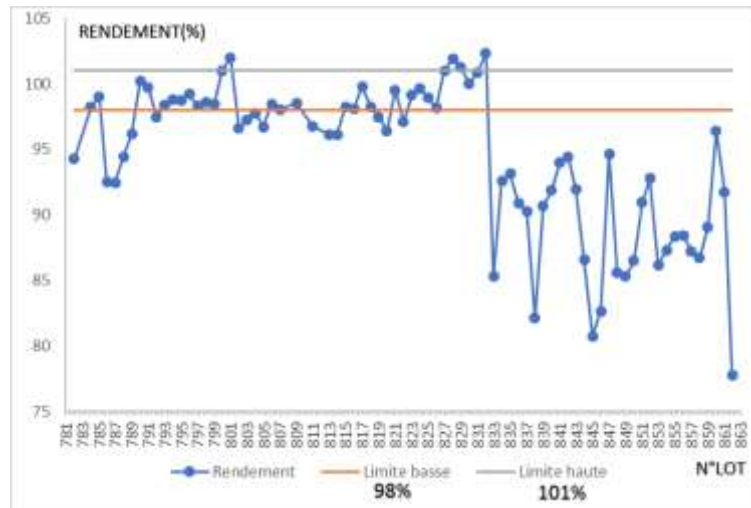


Figure 15: Carte de contrôle du rendement produit en 2017

Commentaire : Sur soixante-dix-sept lots du comprimé X analysés en 2017, cinquante avaient une anomalie de rendement. Les lots de 801 à 802 et ceux de 827 à 832 présentaient des anomalies de rendement supérieures à la norme.

6. Rendements de fabrication du comprimé X en 2018

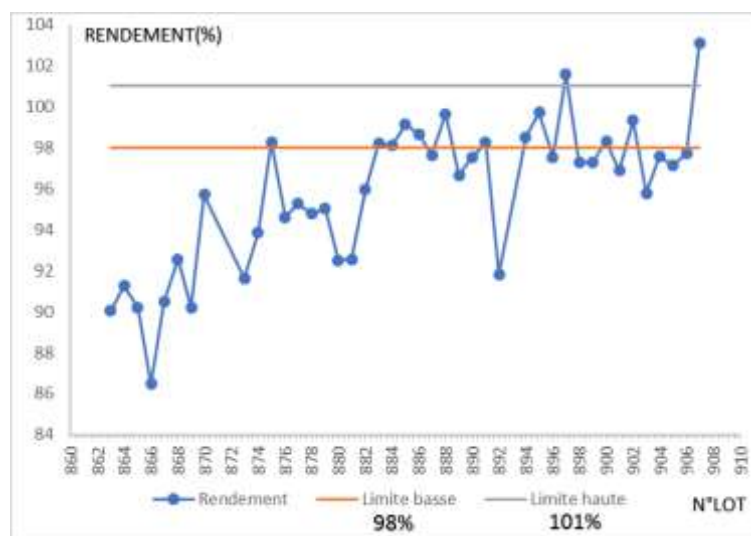


Figure 16: Carte de contrôle du rendement produit en 2018

Commentaire : Recensées en 2018, trente-deux anomalies de rendement sur quarante-trois lots du comprimé X portés à notre analyse. Le taux d'anomalies inférieur à la norme était de 93,75%.

Lors de notre analyse, nous avons constaté 234 anomalies de rendement sur les 343 lots du comprimé X analysés, soit un taux de 68,22% d'anomalies de rendement.

Il est important de préciser qu'il y a eu que 4,27% d'anomalies supérieures aux limites de rendements fixées.

II. ANALYSE DES ANOMALIES DE RENDEMENT

1. Proportion des anomalies selon les étapes critiques de production

Tableau I: Proportion d'anomalies selon les étapes critiques de la production du comprimé X

Année	% d'anomalie de granulation	% d'anomalie de compression	% d'anomalie d'enrobage	% d'anomalie conditionnement primaire	% d'anomalie conditionnement secondaire
2013	40,74 %	66,67 %	3,70 %	25,93 %	1,85 %
2014	16,00 %	70,00 %	0 %	8,00 %	2,00 %
2015	16,67 %	91,67 %	0 %	11,6 7 %	3,33 %
2016	20,00 %	81,82 %	5,45 %	1,82 %	5,45 %
2017	19,48 %	63,64 %	1,30 %	3,90 %	5,19 %
2018	16,28 %	81,40 %	2,33 %	0 %	2,33 %
2013-2018	21,53 %	75,22 %	2,06 %	8,55 %	3,54 %

Après étude, nous avons remarqué que les anomalies de rendement du comprimé X étaient dues à 75,22% à la compression, 21,53% à la granulation, 8,55% au conditionnement primaire, 3,54% au conditionnement secondaire et 2,06% à l'enrobage.

Les opérations de granulation et de compression ont provoqué à elles seules 87,71 % d'anomalies.

2. Analyse des 1^{ers} lots de campagne

Le tableau II présente de façon réduite les données des premiers lots de campagne du comprimé X.

Tableau II: Tableau réduit de données des 1er lots de campagne

Année	N° LOT	Masse mise en œuvre (Kg)	Granulation masse (Kg)	Granulation rendement (99 - 102%)	Compression masse (Kg)	Compression rendement (99 – 101%)	Bilan masse (Kg)	Bilan rendement (98 - 101%)
2013	553	101,20	101,80	100,59	93,72	92,06	94,11	92,26
2013	563	101,20	102,65	101,43	92,05	89,67	92,55	90,73
2013	573	101,20	99,85	98,67	90,77	90,91	90,96	89,17
2013	583	101,20	102,60	101,38	102,26	99,67	103,77	101,73
2013	598	101,20	100,30	99,11	99,15	98,85	99,11	97,16
2014	608	101,20	100,10	98,92	96,44	95,06	96,75	93,60
2014	618	101,20	100,65	99,44	97,70	97,07	98,06	96,13
2014	628	107,50	106,75	99,30	102,65	96,16	101,64	93,84
2014	648	101,20	100,50	99,31	72,48	72,12	71,28	69,88
2015	658	101,20	100,75	99,56	91,15	90,47	91,56	89,76
2015	668	101,20	101,05	99,85	97,25	96,24	97,54	95,63
2015	676	101,20	84,05	96,94	81,99	97,55	81,64	93,30
2015	686	101,20	101,20	100,00	96,20	35,86	96,52	94,63
2015	694	101,20	99,25	98,07	92,46	93,16	91,96	90,15
2015	702	101,20	99,20	98,02	91,31	92,05	92,88	91,06
2015	712	101,20	100,00	98,87	97,64	97,64	96,66	94,76
2016	718	101,20	99,50	98,32	96,70	97,19	96,04	94,15
2016	728	101,20	101,15	99,95	94,30	93,23	94,20	92,35
2016	738	101,20	101,40	100,20	96,00	94,57	95,64	93,77
2016	748	101,20	99,35	98,17	92,22	92,82	92,26	90,46
2016	758	101,20	98,40	97,23	93,65	95,17	94,05	92,20
2016	768	101,20	100,75	99,56	93,57	92,87	93,89	92,05
2016	775	101,20	100,95	99,75	96,00	95,10	96,79	94,89
2017	782	101,20	100,40	99,21	96,60	96,22	96,15	94,26
2017	790	101,20	101,40	100,20	101,20	99,80	102,22	100,21
2017	802	101,20	100,60	99,41	99,00	98,41	98,53	96,60
2017	813	101,20	102,05	100,84	97,78	95,82	98,06	96,13
2017	833	101,20	99,45	98,27	87,26	87,74	86,99	85,28
2017	836	1,20	100,80	99,60	93,00	92,26	92,68	90,86
2017	838	101,20	99,85	98,67	83,67	83,79	83,79	82,15
2017	848	101,20	100,90	99,70	87,84	87,06	87,34	85,62

Suite Tableau III: Tableau réduit de données des 1er lots de campagne

Année	N ^o LOT	Masse mise en œuvre (Kg)	Granulati on masse (Kg)	Granulatio n rendement (99 - 102%)	Compress ion masse (Kg)	Compression rendement (99 – 101%)	Bilan masse (Kg)	Bilan rendement (98 - 101%)
2018	863	101,20	101,05	99,85	91,59	90,64	91,85	90,05
2018	873	101,20	100,60	99,40	94,00	93,44	93,46	91,62
2018	881	101,20	99,25	98,07	93,94	94,65	94,15	92,56
2018	887	101,20	99,85	98,67	99,00	99,15	99,58	97,63
2018	693	101,20	101,50	100,30	95,87	94,45	95,93	94,05
2018	898	101,20	100,70	99,51	99,10	97,92	99,21	97,26

L'analyse des premiers lots de campagne a mis en évidence sept lots ayant des rendements de granulation supérieurs à 100% sur les 34 premiers lots de campagne du comprimé X.

Ce résultat montre que de la matière a été créée au cours de process de fabrication.

3. Comparaison des 1^{ers} lots de campagne VS lots en cours de campagne

La figure 17 ci-après présente les moyennes des rendements des premiers lots de campagne et les moyennes des rendements des lots en cours de campagne sur les six dernières années.

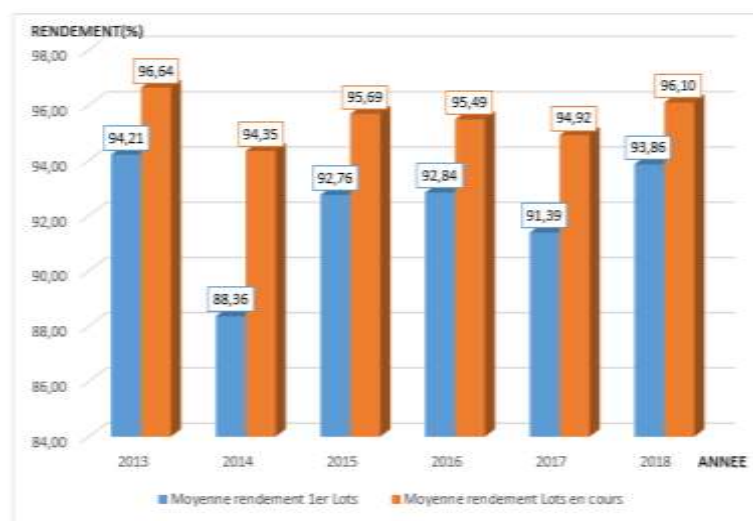


Figure 17: Graphique de comparaison de la moyenne des rendements des 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne

Les moyennes des rendements des premiers lots de campagne étaient toujours inférieures aux moyennes des lots en cours de campagne.

4. Estimation des pertes liées aux anomalies de rendement

Le tableau *III* montre les pertes liées aux anomalies de rendements en fonction de la masse mise en œuvre pour la production du comprimé X.

Tableau III : Tableau d'estimation des pertes en fonction de la masse mise en œuvre

Année	Masse totale mise en œuvre (Kg)	Masse totale perdue (Kg)	Masse totale perdue (%)
2013	5464,8	163,9	3,00
2014	5066,3	267,6	5,28
2015	6071,0	248,9	4,10
2016	5566,0	229,1	4,12
2017	7672,3	245,6	3,20
2018	4351,5	147,0	3,38
Total	34191,9	1302,3	3,81

La perte générée par les anomalies était estimée à 1302,3 Kilogrammes (Kg) de matière première de notre comprimé X, soit 3,81% de la masse de matière première mise en œuvre pour la production du comprimé.

III. CAUSES DES ANOMALIES DE RENDEMENT

La méthode utilisée pour l'énumération des causes des anomalies de rendement du comprimé X est celle des 5M.

Les différentes causes énumérées dans cette thèse ont été recensées par un brainstorming réalisé avec le chef d'équipe et les différents responsables des ateliers de granulation, de compression, d'enrobage et de conditionnement de l'industrie.

1. Les causes liées à la granulation

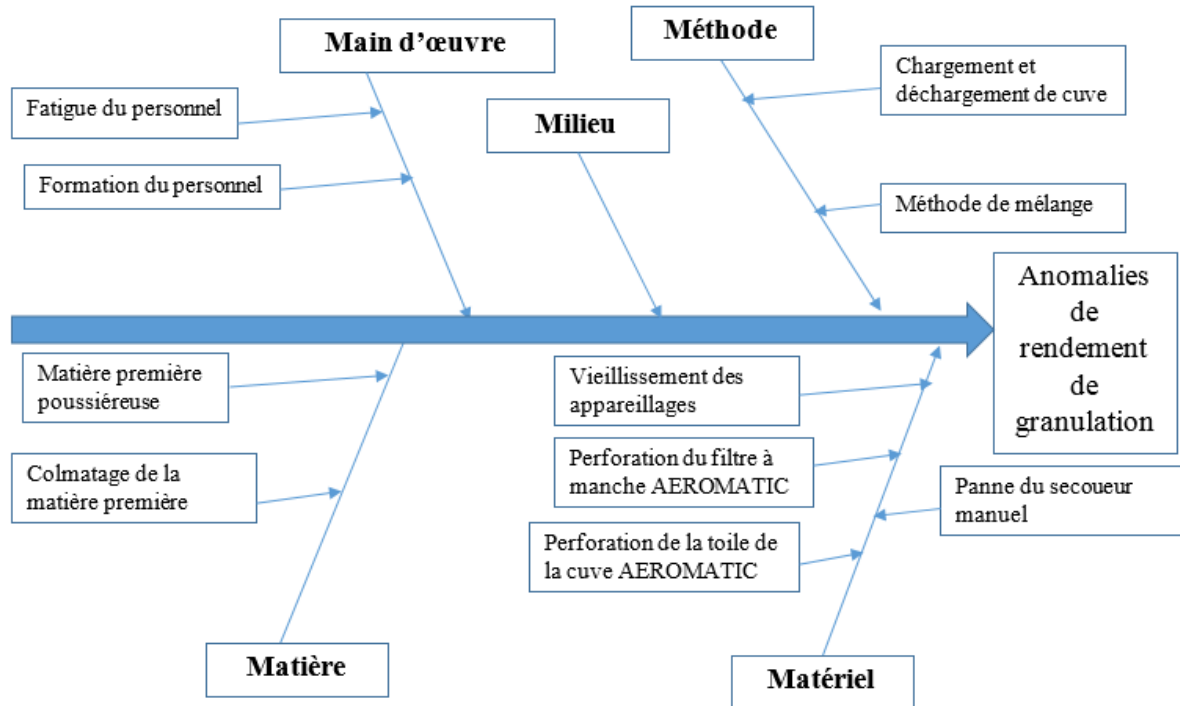


Figure 18: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de granulation du comprimé X

Les causes ayant entraîné les anomalies de rendement de la granulation du comprimé X sont :

- ❖ Les chargements et déchargements des cuves AEROMATIC ;
- ❖ Le manque de formation du personnel sur le produit ;
- ❖ Le personnel réduit ;
- ❖ La panne du secoueur manuel du filtre à manche du séchoir AEROMATIC ;
- ❖ La perforation du filtre à manche ou à la perforation de la toile de la cuve AEROMATIC ;
- ❖ Les propriétés de la matière première.

2. Les causes liées à la compression

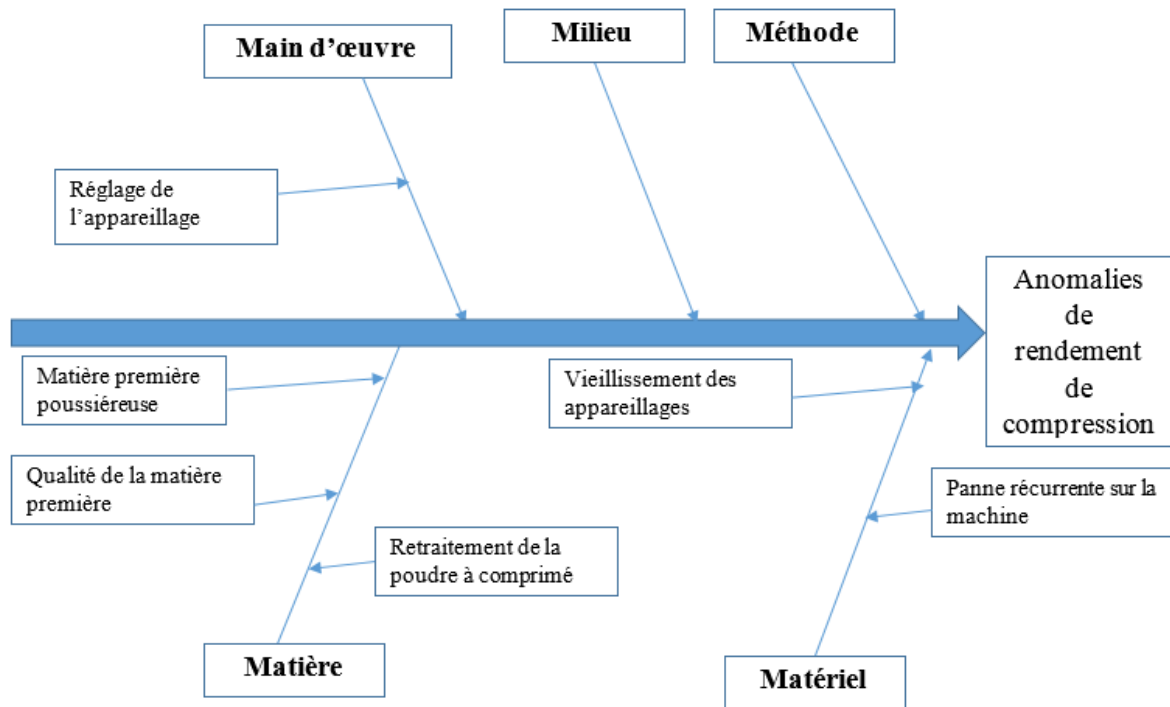


Figure 19: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de compression du comprimé X

Les anomalies de rendement de compression du comprimé X étaient dues aux causes suivantes :

- ❖ Le réglage de l'appareillage ;
- ❖ La mauvaise qualité de l'un des excipients ;
- ❖ Les retraitements de la poudre à comprimé ;
- ❖ Les pannes récurrentes liées au vieillissement de la presse ;
- ❖ Les pertes engendrées sous forme de poussière au cours de la compression ;

3. Les causes liées à l'enrobage

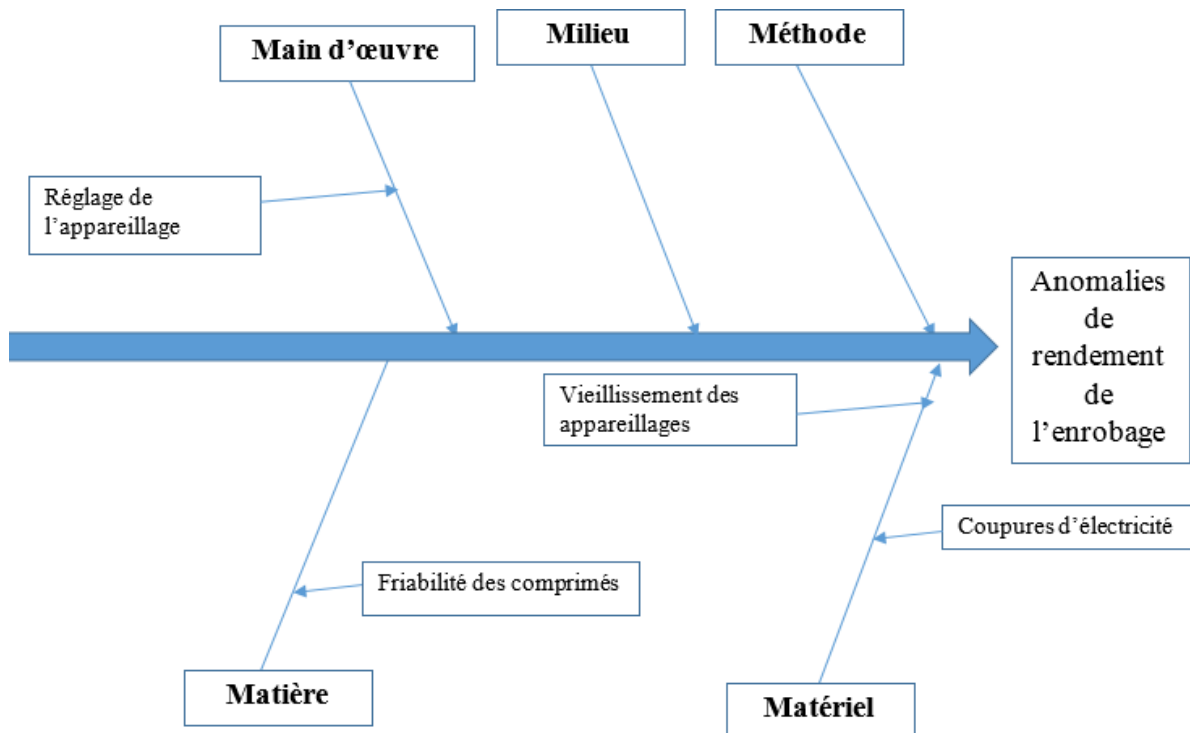


Figure 20: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de l'enrobage du comprimé X

Les causes des anomalies de rendement au niveau de l'enrobage étaient provoquées par :

- ❖ Le réglage des paramètres de l'appareillage ;
- ❖ La friabilité de certains comprimés ;
- ❖ Les coupures récurrentes d'électricité ;
- ❖ Le vieillissement des appareillages.

4. Les causes liées au conditionnement

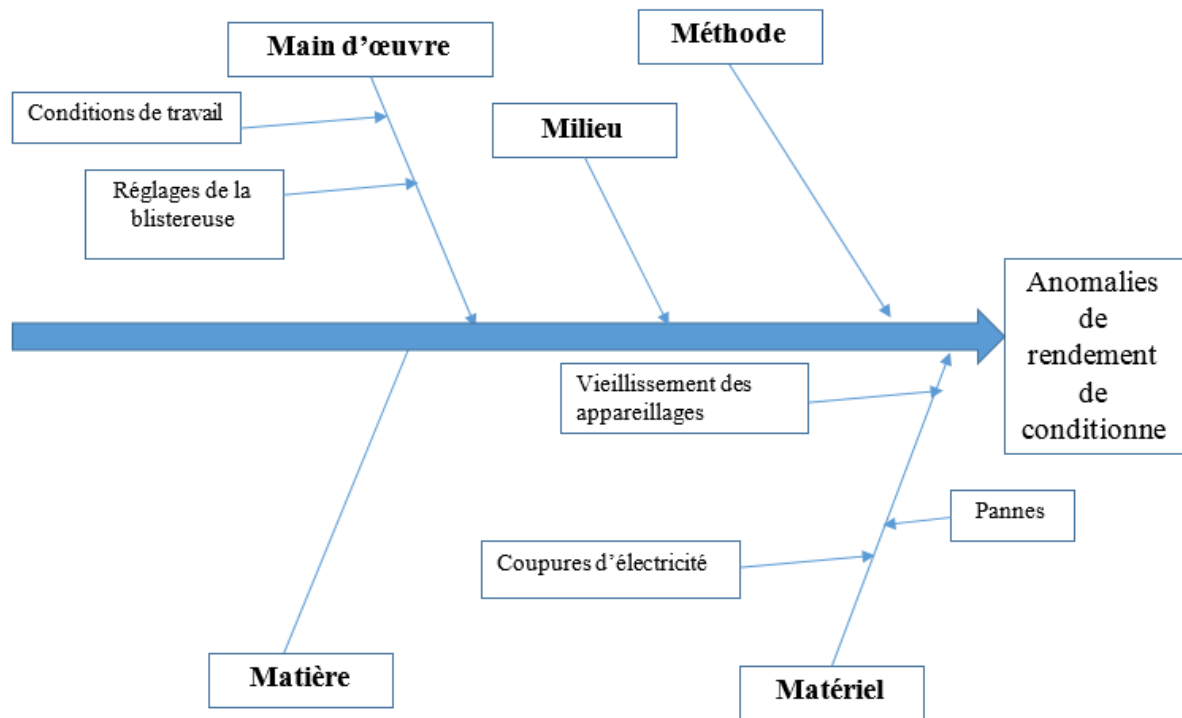


Figure 21: Diagramme de cause à effet des anomalies de rendement de conditionnement du comprimé X

Les anomalies constatées au niveau du conditionnement étaient provoquées par les causes suivantes :

- ❖ Les pannes récurrentes ;
- ❖ Les coupures d'électricité ;
- ❖ Les déchets de blister ;
- ❖ Le réglage des appareillages ;
- ❖ Le vieillissement des appareillages ;
- ❖ Les conditions de travail.

DISCUSSION

I. PRESENTATION DES ANOMALIES DE RENDEMENT

L'étude a permis de recenser 234 anomalies à partir des données de l'année 2013 à l'année 2018, soit 69% d'anomalies. Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Ouattara AR** [26] présentés dans son travail portant sur l'étude des spécifications de rendement d'un comprimé chez un façonnier pharmaceutique à Rouen (France) en 2017. En effet, ses anomalies étaient au nombre de 39 sur les 241 lots analysés, soit 16,18%.

Le taux élevé d'anomalies de rendement de notre comprimé X était dû :

- d'une part, au fait que ce produit est un comprimé enrobé qui se prête à une compression après granulation tandis que celui de l'étude réalisée par **Ouattara AR** était un comprimé nu qui se produisait par une compression directe.
- d'autre part, à la présence d'une matière première de mauvaise qualité qui avait entraîné de nombreuses pertes entre les années 2014 et 2017.

II. ANALYSE DES ANOMALIES DE RENDEMENTS

1. Proportion des anomalies selon les étapes critiques de production

Les étapes de granulation et de compression étaient celles qui avaient enregistré le plus d'anomalies de rendement.

Ce résultat se rapproche de celui obtenu par **Ouattara AR** [26] dans son étude sur les spécificités de rendement qui avait montré la compression comme l'étape qui présentait le plus d'anomalies de rendement. Cependant l'opération de granulation était inexistante dans le process de fabrication de son comprimé.

La compression engendrait plus de pertes parce que les comprimés obtenus devaient répondre à un grand nombre de caractéristiques liées à la masse moyenne, l'épaisseur, la friabilité, la dureté, et le temps de désagrégation.

Ces caractéristiques sont influencées par les propriétés des particules telles que la taille, la forme, le taux d'humidité et le comportement mécanique (fragile ou

ductile). Elles sont aussi influencées par les interactions entre les particules survenant au cours de la compression et dépendent par ailleurs de la présence éventuelle d'un liant ou d'un lubrifiant. D'autres paramètres tels que la rugosité de la surface de l'outillage, son comportement et les paramètres du procédé comme la vitesse de compression, la forme des poinçons, et le temps d'application de la force influencent également ces caractéristiques.

Lorsqu'un ou plusieurs de ces paramètres ne remplissent pas les conditions requises, cela entraînent des défauts de comprimés tels que : le décalottage, le clivage, le feuillage, la dureté élevée ou un temps de délitement long qui conduisait à des pertes de comprimés.

Ces exigences montrent à quel point il est difficile d'obtenir des rendements conformes après la compression.

Bien que le procédé de compression soit économique et rapide, il présente des difficultés liées au propriété de la matière première et aux appareillages utilisés.

2. Analyse des 1^{ère} lots de campagne

Ce travail a fait ressortir sept premiers lots de campagne qui avaient un rendement de granulation supérieur à 100% sur les trente-quatre premiers lots produits de l'années 2013 à l'année 2018.

Bien que ces rendements étaient inférieurs à la limite haute de la norme de rendement de granulation du comprimé X qui était fixée à 102%, ils constituaient un risque critique car cela signifiait que : soit de la matière avait été créée en cours de process (contamination croisée) ou la pesée avait été réalisée dans de mauvaises conditions.

Dans le cas de notre étude, l'hypothèse la plus probable était la réalisation de la pesée dans de mauvaises conditions.

La réalisation de la pesée dans de mauvaises conditions peut avoir des conséquences dramatiques sur le patient mais également pour l'entreprise.

En effet pour le patient, un médicament doit garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité. Une pesée dans de mauvaises conditions entraîne une modification au niveau de qualité du produit et donc peut avoir un impact sur la sécurité du patient en déclenchant une erreur thérapeutique.

Pour l'entreprise, les retombées d'une telle erreur sont de type sanitaire et économique. Sans oublier le discrédit qui est jeté sur la qualité de la production de l'industrie pharmaceutique concernée aux yeux des autorités responsables de la santé publique.

Ce résultat démontre que le rendement est certes un indicateur de productivité mais peut être utilisé comme un indicateur de qualité comme décrit dans le travail réalisé par **Ouattara AR** [26].

3. Comparaison des 1^{ers} lots de campagne VS lots en cours de campagne

Le rendement des premiers lots de campagne était toujours inférieur au rendement des lots en cours de campagne. Ce résultat est presque identique à celui de l'étude réalisée par **Ouattara AR** [26] qui avait montré que le rendement de compression des premiers lots de campagne était inférieur à celui des lots en cours de campagne.

Les premiers lots de campagne génèrent plus de perte que les lots en cours de campagne car ce sont les lots permettant le réglage des paramètres de la machine à comprimé.

Il faut noter l'implication de la méthode de nettoyage. Selon la procédure de nettoyage décrite dans le dossier de lot du comprimé X, entre deux lots d'une même campagne, le nettoyage ne se fait que sur les parties externes des appareillages. Or cela permettait aux lots en cours de campagnes de bénéficier des résidus des lots précédents.

4. Estimation des pertes liées aux anomalies de rendement

Les pertes ont été estimées à 3,81%. Celles-ci sont considérables car elles font environ deux fois la marge de perte tolérée qui est de 2% pour le comprimé X.

Logiquement, l'objectif poursuivi par l'entreprise consiste à renforcer la productivité grâce aux ressources données. En d'autres termes, il consiste à réduire les ressources pour obtenir une production stable. Cependant notre résultat démontre que l'entreprise est loin du défi de toutes entreprises que se veut leaders du marché. Un défi qui est la réduction des coûts à travers l'optimisation et l'amélioration continue du processus productif en évitant de grandes pertes de production.

III. CAUSES DES ANOMALIES DE RENDEMENT

1. Les causes liées à la granulation

Au niveau de la granulation, nous avons remarqués :

D'abord, que le chargement et le déchargement des matières premières de la cuve AEROMATIC étaient réalisés manuellement ce qui entraînait naturellement des pertes liées à la manipulation.

Ensuite, des pertes liées au manque de formation du personnel sur le produit. En effet, le principe actif était poussiéreux d'où une manipulation inadaptée entraînait des pertes sous forme de poussière.

De plus, Le travail effectué à l'atelier de granulation était un travail très physique mais qui demandait une vigilance accrue d'où le personnel en faible nombre agissait sur le rendement des opérateurs et par ricochet sur le rendement de la granulation.

En outre, la panne du secoueur manuel. C'est un dispositif qui permet de secouer le filtre à manche du séchoir en fin de séchage, afin de récupérer le maximum des résidus de matières premières.

Enfin, la propriété qu'avait la matière première de coller facilement aux parois des équipements générait naturellement de nombreuses pertes.

2. Les causes liées à la compression

La compression débute par le réglage de l'appareillage à l'aide du dossier de lot en réduisant la vitesse de la presse. Cette étape générait beaucoup de perte de matières surtout lorsqu'il s'agit d'un premier lot de campagne.

De plus, nous avons relevé une mauvaise qualité de l'un des excipients qui avait entraîné de grandes pertes sur les lots produits entre les années 2014 et 2018. En effet la présence de cet excipient entraînait une forte porosité sur les comprimés après leur compression. De ce fait, les comprimés obtenus absorbaient le liquide de mouillage lors de l'enrobage, et avaient un aspect rugueux. Cet aspect étant impropre à la commercialisation avait entraîné le rejet de nombreux comprimés.

Enfin, il faut noter quelques retraitements de la poudre à comprimé du fait que la dureté, le délitement et/ou la friabilité étaient mauvais. En effet, lorsqu'un ou plusieurs de ces paramètres étaient mauvais après les premières compressions, un retraitement de la poudre à comprimé était effectué au niveau de l'atelier de granulation afin de les améliorer. Cette opération générait naturellement de nombreuses pertes de la matière.

3. Les causes liées à l'enrobage

Les causes étaient d'abord dues au réglage des paramètres tel que : la vitesse de rotation, la température de l'air de soufflage de la turbine et le débit d'aspiration de l'air dans la turbine. Une vitesse de rotation de la turbine trop élevée entraînait une mauvaise pulvérisation du liquide de mouillage. En suite une température élevée de l'air de soufflage provoquait une évaporation du liquide de mouillage et l'augmentation du débit d'aspiration de l'air dans la turbine conduisait à une aspiration du liquide de mouillage.

Ensuite, la friabilité de certains comprimés entraînait des pertes. Lorsqu'un comprimé est friable, ses particules se détachent plus facilement dans la turbine à cause du mouvement de rotation.

Enfin, il faut noter les coupures récurrentes d'électricité qui entraînaient quelques dérèglages de l'appareillage.

4. Les causes liées au conditionnement

La première cause relevée au niveau du conditionnement était l'écrasement des comprimés provoqué par la diminution du polychlorure de vinyle (PVC), les coupures d'électricité et les pannes sur la blistereuse TECHNOMAKO GL 23.

Ensuite, les déchets de blister qui correspondaient : soit un blister mal formé due à une baisse de la température de chauffage ou un mauvais scellage du blister engendré par une baisse de la température de scellage.

Enfin, le réglage des appareillages qui générait naturellement des pertes.

De ce qui précède, nous pouvons dire que les causes des anomalies de rendements du comprimé X étaient surtout liées au moyens, à la matière première et à la main d'œuvre.

Cependant, l'étude menée par **Ouattara AR** [26] sur les spécifications de rendement a présenté le réglage des presses comme la seule cause des anomalies de rendement.

En effet les observations de **Ouattara AR** ont été réalisées dans l'état de fonctionnement normal du laboratoire avec des appareillages en bon état, tandis que l'industrie dans laquelle notre étude a été réalisé avait des défaillances.

IV. LES SOLUTIONS PROPOSEES

Au terme de notre analyse nous proposons comme solutions :

- Une réadaptation des protocoles de manipulation aux états actuels des appareillages et des matières premières. Par exemple pour réduire les pertes liées au séchage au niveau de la granulation, nous suggérons que le filtre à manche du séchoir soit automatiquement retiré après le séchage afin de récupérer au maximum les résidus de matières premières.
- Une mise en place des procédures de récupération des matières premières. Ainsi au niveau de la compression, nous proposons une récupération de la poudre au poste d'éjection des comprimés en fermant le dépoussiéreur.
- Un remplacement ou une réparation des pièces défectueuses des différents appareillages.
- Une Réévaluation des limites de rendement afin de les adapter aux capacités actuelles de production des appareillages.
- Une mise en place d'un système de formation continue sur les manipulations des matières premières.
- Une sensibilisation des techniciens au respect des protocoles de manipulation.
- Une intégration du rendement des matières premières dans les critères d'évaluation des employés.

CONCLUSION

L'objectif de cette étude était d'étudier les anomalies de rendement d'un produit médicamenteux que nous avons appelé « comprimé X » dans une industrie pharmaceutique en Côte d'Ivoire.

De cette étude, il ressort les points ci-dessous :

Les anomalies de rendement d'un comprimé peuvent provenir de la granulation, de la compression, de l'enrobage, du conditionnement primaire et du conditionnement secondaire. Cependant, la granulation et la compression sont les étapes qui génèrent le plus de pertes.

Notre étude relève que les premiers lots de campagne entraînent plus de pertes que les lots en cours de campagne car les premiers lots de campagne sont les lots de réglage des appareillages.

L'analyse des premiers lots de campagne a montré que le rendement est certes un indicateur de production mais il peut être aussi utilisé comme un indicateur de qualité.

S'agissant des causes des anomalies de rendement, cette étude a montré que les causes pouvant entraîner une anomalie de rendement sont surtout liées au matériel, aux matières premières et à la main d'œuvre.

Cependant, cette enquête ayant été réalisée que sur les dossiers lots d'un seul comprimé, les résultats ne sont pas assez représentatifs pour l'analyse de tous les types d'anomalies de rendement.

Au terme de notre étude, il en ressort que le rendement en production pharmaceutique est un indicateur important car il permet d'évaluer la productivité et la qualité du process qui a été mis en œuvre.

RECOMMANDATIONS

Afin d'améliorer les rendements au cours du process de fabrication des comprimés, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux administrateurs de l'industrie

- ✓ Veiller au respect strict des procédures de non conformités

Au personnel de l'industrie

- ✓ Respecter les protocoles de manipulation et faire part des difficultés rencontrées au cours du process de fabrication.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMMARCHA, C., 2010. Mélange des poudres en continu: modèles dynamiques et caractérisation des mélanges en ligne (PhD Thesis). INPT.
2. ANSM, 2015. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé .
3. ASSANE COULIBALY, AMOR TOUMI, 2014. Etude_Industrie_Pharmaceutique2014.
4. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W. (Eds.), 2008. Pharmaceutical dosage forms. Tablets, 3rd ed. ed. Informa Healthcare USA, New York.
5. A.YVES COHEN, 2001. LE HIR, pharmacie galénique: bonne pratique de fabrication des médicaments, 8ème édition.
6. BODSON, C., 2007. Application de la technologie analytique des procédés dans l'étude de l'homogénéité de mélanges de poudres pour compression directe.
7. CASTEL, B., 1996. Mise en forme des solides. 2. Procédés et appareils. Tech. Ing. Génie Procédés 3, J3382–1.
8. CHANTRAINE, FLORENCE, 2006. Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence de tensioactif au sein de compacts détergents. Université de Limoges.
9. CHEMSA SAOUSSENE IMENE, 2018. Développement pharmaceutique de comprimé de captopril et d'hydrochlorothiazide. UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF.
10. CUQ, B., FATAH, N., SALEH, K., FALK, V., MARCHAL, P., SADTLER, V., GAIANI, C., 2013. Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage 142.
11. DEKAR SOUAD, 2007. Influence de quelques principes actifs sur les propriétés physico chimiques des glycérides hémisynthétiques

- (MEMOIRE). Université Ferhat Abbas- SETIF, République Algérienne Démocratique et Populaire.
- 12.EL MARDI, H., 2014. Formulation des comprimés, aspects théoriques et pratiques.
- 13.FDA (Food and Drug Administration), 2013. Guidance for Industry. Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules [en ligne]. [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377938.pdf>
- 14.FITZPATRICK, 2014. Compacteur à rouleau [en ligne]. In : Chilsonator® Special Features and Models. The Fitzpatrick Company.
- 15.FROGERAIS, A., 2013. Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle.
- 16.G. RIPPIE., 1986. The theory and practice of industrial pharmacy,. pp. 3–20.
- 17.GLATT, 2011. Innovative Technologies for Granules and Pellets [en ligne]. Product brochures.
- 18.GOMEZ F., SALEH K., 2012. Mise en forme des poudres - Séchage par atomisation. Principes [En ligne]. In : Techniques de l'ingénieur. J2256. Paris : Editions T.I., 2012, 29 p.
- 19.KADIRI, M.S., 2004a. Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage. Analyse expérimentale et modélisation numérique (phd).
- 20.KADIRI, M.S., 2004b. Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage. Analyse expérimentale et modélisation numérique (PhD Thesis).
- 21.KAHOUADJI ILYES MOHAMMED, 2013. Les Problemes rencontrés et les Solutions -Apportées lors de la fabrication des Comprimés pelliculés

D'IBUPROFENE 400 mg. ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEN,
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

22. LIBERMAN. H.A. and LACKMAN. L., MARCEL DEKKER, 1980.
Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York.
23. LIOW, Y.H.J., 2010. Framework for the determination of yield limits In
pharmaceutical operations (PhD Thesis). Massachusetts Institute of
Technology.
24. MONY, 1986. Conditions d'obtention d'un mélange homogène.
25. N\A ES, T., 1987. The design of calibration in near infra-red reflectance
analysis by clustering. J. Chemom. 1, 121–134.
26. OUATTARA, A.R., 2017. Étude des spécifications de rendement d'un
comprimé. Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique.
27. PSZCZOLINSKI, C., 2014. L'influence de la nature des liants dans le
procédé de compression humide: cas du lactose (PhD Thesis). Université
de Lorraine.
28. RIBET, J., 2003. Fonctionnalisation des excipients: application à la
comprimabilité des celluloses et des saccharoses (PhD Thesis). Limoges.
29. ROSSETTO. Y, 2006. Pharmacotechnie industrielle, Edition (1998). ed.
I.M.T, New YORK.
30. RTP 41 - Presse pour comprimés / pour l'industrie pharmaceutique /
compacte / rotative by LFA Machines Oxford | MedicalExpo
31. SALEH K., GUIGON P, 2009. Mise en oeuvre des poudres – Stockage et
écoulement des silos [en ligne]. In : Techniques de l'ingénieur. J2255.
Paris : Editions T.I., 2009, 27 p.
32. SAMAKE, M., 2006. Problématique du changement de conditionnement
(pilulier/blister) des produits pharmaceutiques; Cas du métronidazole et
du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. (PhD Thesis). Thèse de
Pharmacie, Bamako.

33. STANFORTH, J.N., 1982. Advances in powder mixing and segregation in relation to pharmaceutical processing. Childwall University Press.
34. UERPMANN-WITZACK, R., 2017. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM).
35. VO, M., 2015. Les comprimés, une forme d'avenir? (PhD Thesis). Université de Lorraine.

ANNEXES

Numero <input style="width: 50px;" type="text"/> Premier lot de campagne ? <input style="width: 20px;" type="checkbox"/> MEO <input style="width: 80px;" type="text"/>		
FABRICATION		
GRANULATION	COMPRESSION	ENROBAGE
MO <input style="width: 80px;" type="text"/> Rendement <input style="width: 80px;" type="text"/> Cause <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 150px; margin-top: 10px;"></div>	MO <input style="width: 80px;" type="text"/> Rendement <input style="width: 80px;" type="text"/> Cause <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 150px; margin-top: 10px;"></div>	MO <input style="width: 80px;" type="text"/> Rendement <input style="width: 80px;" type="text"/> Cause <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 150px; margin-top: 10px;"></div>
CONDITIONNEMENT		BILAN
MISE EN BLISTERS	MISE EN ETUIS	
MO <input style="width: 80px;" type="text"/> Rendement <input style="width: 80px;" type="text"/> Cause <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 150px; margin-top: 10px;"></div>	MO <input style="width: 80px;" type="text"/> Rendement <input style="width: 80px;" type="text"/> Cause <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 150px; margin-top: 10px;"></div>	MO <input style="width: 80px;" type="text"/> Rendement <input style="width: 80px;" type="text"/> Cause <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 150px; margin-top: 10px;"></div>

FICHE D'ENQUETE

RESUME

INTRODUCTION

La production pharmaceutique en Côte d'Ivoire est une activité industrielle de formulation de médicaments génériques.

Cependant certaines industries ont du mal à atteindre certains objectifs en terme de productivité et de qualité. Ce qui occasionne des anomalies de rendements. Suite à cela, nous avons réalisé une étude sur un comprimé nommé comprimé X dans une industrie en côte d'ivoire.

L'objectif de cette étude a été d'analyser les données recueillies dans les dossiers de lot de ce comprimé.

METHODE

354 dossiers de lot du comprimé X ont été étudiés. Ces analyses ont porté :

- d'une part sur la répartition des anomalies de rendements, la Proportion d'anomalies de rendements selon les étapes critique de la production, l'analyse des 1^{ère} lots de campagne et la Comparaison des 1^{ers} lots de campagne par rapport aux lots en cours de campagne
- d'autre part sur les causes de ces anomalies de rendements.

Une base de données a été constituée dans un tableur Microsoft Excel Edition 2019. Le logiciel STATA version 15.2 a été utilisé pour le traitement des données.

RESULTATS

Cette étude a montré que la granulation et la compression sont les étapes qui génèrent plus de pertes, les premiers lots de campagne engendrent plus d'anomalies de rendements que les lots en cours de campagne, le rendement est un indicateur de qualité et les causes des anomalies de rendements sont surtout lies aux matériels, aux matières premières et à la main d'œuvre.

CONCLUSION

Le rendement en Production pharmaceutique est un indicateur important car il permet d'évaluer la productivité et la qualité du process qui a été mis en œuvre.

Mots clés : rendement, comprimé, industrie

RESUME

INTRODUCTION

La production pharmaceutique en Côte d'Ivoire est une activité industrielle de formulation de médicaments génériques.

Cependant certaines industries ont du mal à atteindre certains objectifs en terme de productivité et de qualité. Ce qui occasionne des anomalies de rendements. Suite à cela, nous avons réalisé une étude sur un comprimé nommé comprimé X dans une industrie en côte d'ivoire.

L'objectif de cette étude a été d'analyser les données recueillies dans les dossiers de lot de ce comprimé.

METHODE

354 dossiers de lot du comprimé X ont été étudiés. Ces analyses ont porté :

- d'une part sur la répartition des anomalies de rendements, la Proportion d'anomalies de rendements selon les étapes critique de la production, l'analyse des 1^{ère} lots de campagne et la Comparaison des 1^{ers} lots de campagne par rapport aux lots en cours de campagne
- d'autre part sur les causes de ces anomalies de rendements.

Une base de données a été constituée dans un tableur Microsoft Excel Edition 2019. Le logiciel STATA version 15.2 a été utilisé pour le traitement des données.

RESULTATS

Cette étude a montré que la granulation et la compression sont les étapes qui génèrent plus de pertes, les premiers lots de campagne engendrent plus d'anomalies de rendements que les lots en cours de campagne, le rendement est un indicateur de qualité et les causes des anomalies de rendements sont surtout lies aux matériels, aux matières premières et à la main d'œuvre.

CONCLUSION

Le rendement en Production pharmaceutique est un indicateur important car il permet d'évaluer la productivité et la qualité du process qui a été mis en œuvre.

Mots clés : rendement, comprimé, industrie