



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Thèse de Doctorat en Sciences Médicales

**FORMULATION D'UNE MATRICE À
DÉSINTÉGRATION RAPIDE**

Présentée par :

Dr BENAZIZ Epse BENKACI Ouarda

Maître Assistant en Pharmacie Galénique

Composition du Jury

Professeur	KACIMI El Ghouti	Président	Faculté de Médecine d'Alger
Professeur	AZZOUZ Mohamed	Membre	Faculté de Médecine d'Alger
Professeur	MOUSSAOUI Nassima	Membre	Faculté de Médecine d'Oran
Professeur	GHARBI Abdelaziz	Membre	Faculté de Médecine de Blida

Directeur de thèse *Professeur*

GHANASSI Fatma Zohra Faculté de

Médecine d'Alger

REMERCIEMENTS

A Madame Fatma Zohra GHANASSI

Un grand merci,

Pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de me proposer un sujet de thèse et de le diriger,

D'avoir toujours été présente pour me conseiller, m'orienter pour la réalisation de ce travail,

Veillez croire en ma profonde reconnaissance et ma plus haute considération.

A Monsieur le Professeur

KACIMI El Ghouti

Un grand merci,

Pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse

Veillez croire en ma profonde reconnaissance et ma plus haute considération

A Madame le Professeur
MOLISSAULT

Un grand merci,

Pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse
Veillez croire en ma profonde reconnaissance et ma plus haute considération.

A Monsieur le Professeur

AËËOÛË

Un grand merci,

Pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse

Veillez croire en ma profonde reconnaissance et ma plus haute considération.

*A Monsieur le Professeur
GHARBO Abdelaziz*

Un grand merci,

Pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse

Veillez croire en ma profonde reconnaissance et ma plus haute considération.

Ce travail de recherche a été réalisé au Centre de Recherche et de Développement du Groupe SAADAL. Je remercie vivement Mr FERRIOL de m'avoir permis de réaliser mon travail.

Mes vifs remerciements également à toutes les personnes qui m'ont aidé à réaliser ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

**TABLE DES MATIÈRES
CHAPITRES**

	Page
INTRODUCTION GÉNÉRALE	2
 1^{ère} PARTIE : TRAVAUX ANTÉRIEURS CHAPITRE I : BASES SCIENTIFIQUES SUR LA DÉGLUTITION	
1.1- La déglutition	7
1.1.1- Rappels anatomiques.....	7
1.1.1.1- La cavité orale.....	7
1.1.1.2- La langue.....	9
1.1.1.3- Les muscles masticateurs	10
1.1.1.4- Le larynx.....	12
1.1.1.5- Le pharynx.....	13
1.1.2- Phases de la déglutition.....	15
1.1.2.1- Phase préparatoire et phase orale.....	15
1.1.2.1.1- Phase préparatoire ou phase d'anticipation.....	16
1.1.2.1.2- Phase orale.....	17
1.1.2.2 - Phase pharyngée.....	18
1.1.2.3 - Phase œsophagienne.....	20
1.2- Dysphagies ou troubles de la déglutition	21
1.2.1 - Impact du vieillissement sur la déglutition	21
1.2.2 - Les dysphagie liées aux affections neurologiques	22
1.2.3 - Les dysphagie liées aux affections musculaires	23
 CHAPITRE II : MÉDICATION EN GÉRIATRIE ET EN PÉDIATRIE ET LES RISQUES LIÉS À L'ÉCRASEMENT DES COMPRIMÉS	
2.1 - Médication en gériatrie et en pédiatrie.....	25
2.2 - L'écrasement des comprimés : Risques et conséquences	27
2.2.1- Ecrasement ou broyage des formes orales solides	27
2.2.2 - Stabilité des médicaments écrasés	27
2.2.3 - Altération des médicaments	28
2.2.4 - Contamination croisée entre les patients	28
2.2.4 - Contamination du personnel médical ...	30
2.3. Formes galéniques à ne pas écraser	30

CHAPITRE III : LES COMPRIMÉS ORODISPERSIBLE À TRAVERS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

3.1- Généralités sur le comprimé orodispersible.....	34
3.2- Avantages des comprimés orodispersibles	36
3.3- Inconvénients des comprimés orodispersibles	37
3.4- Caractéristiques des comprimés orodispersibles	37
3.5- Excipients utilisés dans la fabrication des comprimés orodispersible... ..	39
3.5.1- Avantages des excipients multifonctionnels	41
3.5.2- Composition de l'excipient multifonctionnel	41
3.5.2.1- Un agent diluant	42
3.5.2.2- Un agent liant	42
3.5.2.3- Un agent désintégrant	44
3.5.2.4- Lubrifiant	48
3.6- Procédé de préparation de la matrice	48
3.6.1- Granulation par voie humide	50
3.6.2- Mécanisme d'agglomération des particules au cours du procédé de Granulation	53
3.6.3- Mécanisme de croissance et de formation du grain	56
3.7- Facteurs influençant l'efficacité du liant	60
3.7.1- Mode d'incorporation du liant	60
3.7.2- Concentration du liant	60
3.7.3- Volume du liquide de mouillage (solution liante)	60
3.7.4- Propriétés mécaniques du liant	61
3.7.5- Propriétés du principe actif et des autres excipients de la formule	61
3.7.6- Répartition du liant	62
3.7.7- Influence du solvant	62
3.8- Contrôle du grain	62
3.8.1- Taux d'humidité résiduelle	62
3.8.2- Test d'écoulement	63
3.8.3- Volume apparent et cinétique de tassement	64
3.8.4- Analyse granulométrique	65
3.8.5- Forme des grains.....	65

3.8.6- Porosité	65
3.8.7- Surface spécifique	66
3.8.8- Dureté – Friabilité	66
3.8.9- Comprimabilité	66
3.9- Procédé de préparation des comprimés orodispersibles par compression directe	67
3.9.1- Principe	67
3.9.2- Types de comprimeuses	68
3.10- Contrôle des comprimés	68
3.10.1- Uniformité de masse des comprimés	68
3.10.2- Test de Désagrégation des comprimés	69
3.10.3- Résistance à la rupture des comprimés	70
3.10.4- Friabilité des comprimés non enrobés	70
3.10.5- Test de mouillabilité des comprimés	71
3.10.6- Uniformité de teneur	71
3.10.7- Essai de dissolution des formes solides	72

2^{ème} PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS1

INTRODUCTION GÉNÉRALE	75
------------------------------------	----

CHAPITRE I : FORMUALTION ET CONTRÔLE D'UNE MATRICE À DÉSINTÉGRATION RAPIDE

1.1- Formulation et caractérisation d'un excipient polyfonctionnel	78
1.1.1- Matériel et Méthode.....	78
1.1.1.1- Choix des matières premières	78
1.1.1.1.1- Mannitol	79
1.1.1.1.2- Amidon de Maïs	82
1.1.1.1.3- Crospovidone	84
1.1.1.1.4- Silice colloïdale.....	87
1.1.1.1.5- Stéaryl Fumarate de Sodium	88
1.1.1.2- Matériel.....	90
1.1.1.2.1. Matériel de préparation	90
1.1.1.2.2. Matériel de contrôle	93
1.1.1.3- Méthodes	98

1.1.1.3.1- Procédé de granulation	101
1.1.1.3.2- Contrôle	103
1.1.1.3.2.1- Résultats des contrôles sur le grain	103
1.1.1.3.2.2. Résultats des contrôles sur le comprimé	125

**CHAPITRE II : FORMUALTION ET CONTRÔLE D’UN COMPRIMÉ
ORODISPERSIBLE**

2.1- Optimisation de la formule	133
2.1.1- Matériel et méthodes	133
2.1.2- Méthode de préparation	133
2.2.2.1. Formule	134
2.1.3- Résultats des contrôles	136
2.2- Mise au point de comprimés orodispersibles selon la formule optimisée	145
2.2.1- Matériel et Méthode	145
2.2.1.1- Choix des matières premières	145
2.2.1.2- Préparation des comprimés de paracétamol	150
2.2.1.3- Préparation des comprimés d’Acébutolol	154
2.2.1.4- Préparation des comprimés de Prédnisone	158
2.2.1.5- Préparation des comprimés de Furosémide	161
2.2.1.6- Préparation des comprimés de Glimépiride	165

CHAPITRE III : DISCUSSION DES RÉSULTATS

DISCUSSION DES RESULTATS	168
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	177
BIBLIOGRAPHIE	180

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Anatomie du larynx	15
Figure 2 : Phase orale volontaire	17
Figure 3 : Phase pharyngée reflexe	19
Figure 4 : Phase œsophagienne reflexe	20
Figure 5 : Schéma comportant l'utilisation du comprimé orodispersible	36
Figure 6 : Mécanisme de gonflement d'un comprimé	47
Figure 7 : Mécanisme de désintégration par capillarité d'un comprimé	47
Figure 8 : Différents procédés de granulation	50
Figure 9 : Granulateur oscillant	52
Figure 10 : Pont solide entre deux grains	53
Figure 11 : Forces de Van Der Waals et forces électrostatiques	55
Figure 12 : Imbrication mécanique de deux grains agglomérés	56
Figure 13 : Etat d'agglomération du granulé en fonction du taux de saturation	56
Figure 14 : Cinétique de la nucléation	57
Figure 15 : Etapes de formation du grain	59
Figure 16 : Entonnoir normalisé pour essai d'écoulement	63
Figure 17 : Schéma d'un appareil de désagrégation	69
Figure 18 : Schéma d'un appareil de dissolution à palette	73
Figure 19 : Schéma d'un appareil de dissolution à panier	73
Figure 20 : Formule développée du mannitol	79
Figure 21 : Mannitol par microscopie électronique à balayage $\times 500$	80
Figure 22 : Mannitol par microscopie électronique à balayage $\times 100$	80
Figure 23 : Segment d'amylopectine	82
Figure 24 : Amidon de Maïs par microscopie électronique à balayage $\times 750$	83
Figure 25 : Formule développée de crospovidone	84
Figure 26 : Crospovidone au microscope électronique à balayage $\times 500$	85
Figure 27 : Mécanisme de désintégration des superdésintégrants	86

Figure 28 : Silice colloïdale au microscope électronique à balayage ×100	87
Figure 29 : Formule développée du Stéaryl Fumarate de Sodium	88
Figure 30 : Stéaryl Fumarate de Sodium au microscope électronique ×500	89
Figure 31 : Balance de précision Type SARTORIUS	90
Figure 32 : Mélangeur granulateur petit model LODIGE	91
Figure 33 : Mélangeur cubique à chute libre ERWEKA	91
Figure 34 : Granulateur oscillant FREWITT	92
Figure 35 : Etuve de séchage GLATT	92
Figure 36 : Comprimeuse alternative type FROGERAI	93
Figure 37 : Dessicateur thermobalance PRECISA Modèle XM60	94
Figure 38 : Duromètre Type PHARMATEST	94
Figure 39 : Appareil de désagrégation ERWEKA	96
Figure 40 : Friabilimètre ERWEKA	96
Figure 41 : Appareil de dissolution SOTAX	97
Figure 42 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 1	110
Figure 43 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 2	111
Figure 44 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 3	112
Figure 45 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 4	113
Figure 46 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 5	114
Figure 47 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 6	115
Figure 48 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 7	116
Figure 49 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 8	117
Figure 50 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 9	118
Figure 51 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 10	119

Figure 52 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 11	120
Figure 53 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 12	121
Figure 54 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 13	122
Figure 55 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 14	123
Figure 56 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 15	124
Figure 57 : Distribution granulométrique de l'essai optimal avant et après le test de friabilité	140
Figure 58 : Les différentes phases de mouillabilité de la matrice	143
Figure 59 : Formule chimique du paracétamol	146
Figure 60 : Structure chimique du Furosémide	146
Figure 61 : Structure chimique de prédnisone	147
Figure 62 : Structure chimique de l'Acébutolol	148
Figure 63 : Formule développée de Glimépiride	149
Figure 64 : Profil de libération du paracétamol	153
Figure 65 : Profil de libération de l'Acébutolol	157
Figure 66 : Profil de libération de la Prédnisone	160
Figure 67 : Profil de libération du Furosémide	164

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1 : Formes galéniques à ne pas écraser	31
Tableau 2 : Uniformité de Masse des comprimés	68
Tableau 3 : Formules sans principe actif	101
Tableau 4 : Taux d'humidité résiduelle du grain	103
Tableau 5 : Résultats du test d'écoulement de la série A	104
Tableau 6 : Résultats du test d'écoulement de la série B	105
Tableau 7 : Résultats du test d'écoulement de la série C	106
Tableau 8 : Résultats du test d'écoulement de la série D	107
Tableau 9 : Résultats du test d'écoulement de la série E	108
Tableau 10 : Résultats des tests de tassement des essais réalisés	109
Tableau 11 : Distribution granulométrique de l'essai 1	112
Tableau 12 : Distribution granulométrique de l'essai 2	111
Tableau 13 : Distribution granulométrique de l'essai 3	112
Tableau 14 : Distribution granulométrique de l'essai 4	113
Tableau 15 : Distribution granulométrique de l'essai 5	114
Tableau 16 : Distribution granulométrique de l'essai 6	115
Tableau 17 : Distribution granulométrique de l'essai 7	116
Tableau 18 : Distribution granulométrique de l'essai 8	117
Tableau 19 : Distribution granulométrique de l'essai 9	118
Tableau 20 : Distribution granulométrique de l'essai 10	119
Tableau 21 : Distribution granulométrique de l'essai 11	120
Tableau 22 : Distribution granulométrique de l'essai 12	121
Tableau 23 : Distribution granulométrique de l'essai 13	122
Tableau 24 : Distribution granulométrique de l'essai 14	123
Tableau 25 : Distribution granulométrique de l'essai 15	124
Tableau 26 : Résultats du test de friabilité des essais de la série A	125
Tableau 27 : Résultats du test de friabilité des essais de la série B	125
Tableau 28 : Résultats du test de friabilité des essais de la série C	126
Tableau 29 : Résultats du test de friabilité des essais de la série D	126
Tableau 30 : Résultats du test de friabilité des essais de la série E	127

Tableau 31 :	Résultats du test de dureté des essais de la série B	128
Tableau 32 :	Résultats du test de friabilité des essais de la série C	129
Tableau 33 :	Résultats du test de désintégration des essais de la série B	130
Tableau 34 :	Résultats du test de désintégration des essais de la série C	131
Tableau 35 :	Formule quantitative de l'essai optimal	134
Tableau 36 :	Taux d'humidité résiduelle du grain	136
Tableau 37 :	Résultat du test d'écoulement du grain	137
Tableau 38 :	Résultat du test d'écoulement du grain	137
Tableau 39 :	Distribution granulométrique du grain avant le test de friabilité	138
Tableau 40 :	Distribution granulométrique du grain après le test de friabilité	139
Tableau 41 :	Uniformité de masse des comprimés	141
Tableau 42 :	Taux d friabilité des comprimés	142
Tableau 43 :	Test de désintégration des comprimés	142
Tableau 44 :	Test de mouillabilité des comprimés	144
Tableau 45 :	Formule quantitative des comprimés de Paracétamol à 500 mg	150
Tableau 46 :	Résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés De paracétamol à 500 mg	151
Tableau 47 :	Pourcentage moyen de principe actif dissout en fonction du temps	153
Tableau 48 :	Résultats du dosage du paracétamol dans les comprimés	154
Tableau 49 :	Formule quantittative des comprimés d'Acébutlol à 200 mg	155
Tableau 50 :	Résultats des contrôles pharmacotechniques des comprimés D'Acébutolol à 200 mg	156
Tableau 51 :	Pourcentage moyen du principe actif dissout en fonction du temps	157
Tableau 52 :	Résultats du dosage de l'Acébutolol dans les comprimés	158
Tableau 53 :	Formule quantitative des comprimés de Prédnisone	158
Tableau 54 :	Résultats de la masse moyenne des comprimés de prédnisone à20mg	159
Tableau 55 :	Pourcentage moyen de principe actif dissout en fonction du temps	160

Tableau 56 :	Résultats du dosage de la Prédnisone dans les comprimés	161
Tableau 57 :	Formule quantitative des comprimés de Furosémide à 20 mg	161
Tableau 58 :	Résultats de la masse moyenne des comprimés de furosémide	162
Tableau 59 :	Pourcentage moyen de principe actif dissout en fonction du temps	163
Tableau 60 :	Résultats du dosage du furosémide dans les comprimés	164
Tableau 61 :	Formule quantitative des comprimés de Glimépiride 4mg	165
	Résultats d la masse moyenne des comprimés de Glimépiride 4mg	166
Tableau 62 :	Pourcentage des principes actifs dans les comprimés orodispersibles préparés	173

LISTE DES SYMBOLES
ET
UNITÉS DE MESURE

LISTE DES SYMBOLES ET UNITES DE MESURE :

g : gramme

mol : mole

mg : milligramme

ml : millilitre

tpm : tour par minute

nm : nanomètre

N : Newton

min : minute

°C : degré Celsius

LP : libération prolongée

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique cherche chaque jour à améliorer les procédés de fabrication et la biodisponibilité des médicaments. Elle fait appel de plus en plus à de nouvelles technologies.

Ces technologies, sont mises au point par une galénique innovante qui redonne une nouvelle jeunesse à de nombreuses molécules appartenant à de nombreuses classes thérapeutiques.

Ces dernières années, les formes pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale ont connu un développement technologique important, et ce en vue de mettre sur le marché des médicaments permettant d'améliorer l'observance et l'efficacité des traitements mais aussi le confort du patient.

C'est dans cette optique qu'il y a eu développement des comprimés orodispersibles.

Ainsi peut-on maintenant prendre son comprimé de paracétamol, sans eau, en le laissant fondre dans la bouche au contact de la salive, sans que le mauvais goût ait eu le temps d'envahir le palais.

Ces recherches sont basées sur le principe de l'hygroscopie qui se définit comme étant la propriété de certaines substances d'absorber de l'eau. C'est le cas de certains excipients tels que la crospovidone et l'amidon de maïs. L'utilisation dans la formule, d'excipients avides d'eau permettra d'attirer, au moment de l'utilisation, la salive dans le comprimé et de provoquer la désintégration du comprimé. C'est le principe sur lequel est basée la fabrication des comprimés orodispersibles.

C'est dans cette optique que s'inscrit la problématique du présent travail qui porte sur le développement d'une matrice à désintégration rapide sur laquelle on pourra greffer des principes actifs. Ceci permettra de simplifier le procédé de fabrication. Il suffira de mélanger l'excipient polyfonctionnel formulé (matrice avec le principe actif et de comprimer directement, et ce en vue de formuler un comprimé orodispersible destiné à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de trois minutes et préférentiellement en moins de 60 secondes.

La formulation de ce type de comprimé repose sur l'incorporation de substances hygroscopiques (excipients) dans la formulation de base du comprimé, permettra au moment critique (utilisation par le patient) au contact des liquides biologique (dans ce cas c'est la salive) le détachement des particules en explosant : le comprimé atteint son maximum d'absorption d'eau et se désagrège. Ceci ayant pour conséquence la libération du principe actif dans le tractus gastro-intestinal presque immédiatement après son ingestion.

Le principe étant fixé, donc il suffisait juste de trouver la substance qui a la propriété recherchée, c'est-à-dire, qui a la propriété d'accélérer la désintégration. Ces substances qui ont la capacité de réduire le temps de désintégration parfois à quelques secondes sont appelées usuellement les superdésintégrants.

Le développement de ce nouveau concept ou procédé a permis la fabrication de comprimés qui se désagrègent dans un délai beaucoup plus inférieur qu'avec une forme conventionnelle rendant le principe actif plus rapidement disponible.

Cette nouvelle forme pharmaceutique qui est le comprimé à désintégration rapide et plus particulièrement, les comprimés orodispersibles sont des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins d'une minute.

Ce dernier, de par sa simplicité d'utilisation, est parfaitement adapté au traitement ambulatoire, plus particulièrement pour certains patients et notamment les personnes âgées ou les jeunes enfants, qui connaissent des difficultés de déglutition telles qu'il leur est désagréable, voire impossible d'ingérer des comprimés ou des gélules, même avec une prise simultanée de liquide.

Il est estimé que 50% de la population connaît de telles difficultés, avec comme conséquence éventuelle, la non prise du médicament prescrit et aussi une forte incidence sur l'observance du traitement [1].

Le succès du développement et de la conception de cette forme pharmaceutique est principalement déterminé par le choix d'excipients appropriés.

D'ailleurs, la comprimabilité ainsi que la fonctionnalité des excipients dérivent de leurs propriétés moléculaires (masse moléculaires, propriétés thermodynamiques, structure cristallographique,...) ou des propriétés des particules (taille des particules, leur forme,...). Par conséquent, il est important de déterminer les facteurs clés du procédé de fabrication ainsi que les propriétés de la poudre à comprimer.

Plusieurs laboratoires se sont investis dans le développement de cette forme pharmaceutique.

Ils visent à mettre au point une technologie innovatrice basée sur une matrice à désintégration rapide à laquelle il suffit généralement de rajouter un lubrifiant et éventuellement un édulcorant ainsi que le principe actif et de comprimer directement.

Innovation, valeur ajoutée, différenciation, sont des mots clés que partagent au quotidien tous les responsables du développement pharmaceutique de toutes les entreprises qui souhaitent se rapprocher ou rester à la tête de la compétition internationale.

Face aux enjeux des nouveaux marchés, l'Algérie à l'instar des autres pays se trouve contrainte d'apporter des solutions en termes d'amélioration des médicaments mis sur le marché algérien et d'acquérir une autonomie d'approvisionnement de ces produits.

L'objectif principal de ce travail est la formulation d'un excipient polyfonctionnel ayant la propriété de se désintégrer en moins de 60 secondes pouvant servir comme matrice ou support pour la formulation de comprimés orodispersible.

Sur la matrice obtenue seront greffés des principes actifs appartenant à différentes classes thérapeutiques en vue de fabriquer des comprimés orodispersible par simple compression.

PREMIÈRE PARTIE
TRAVAUX ANTÉRIEURS

CHAPITRE I

BASES SCIENTIFIQUES SUR LA DÉGLUTITION

1. 1. LA DEGLUTITION

La déglutition est l'acte d'avaler le bol alimentaire, un liquide ou de la salive, incluant leur passage de la bouche vers le pharynx, exécuté volontairement, suivie de la progression réflexe dans le pharynx et dans l'œsophage [2].

La déglutition est une fonction physiologique de l'organisme qui apparaît très tôt au cours de l'embryogenèse. Cette fonction est opérationnelle à la naissance.

Le mécanisme de la déglutition est très complexe. Ce mécanisme résulte de la coordination sensorielle, motrice et temporelle des différentes structures anatomique buccopharyngée et œsophagienne afin d'assurer une déglutition normale et sécurisée.

Cette coordination des muscles et des articulations se fait de telle sorte que le bol alimentaire, qu'il soit solide ou liquide, va passer de la bouche vers l'estomac.

La déglutition est liée à l'ensemble des mécanismes qui permettent de transporter le bol alimentaire de la cavité buccale jusqu' l'estomac.

Du fait de son automatisme et de sa rapidité, ce mouvement est pratiquement imperceptible c'est le sujet sain [3].

1.1.1. RAPPELS ANATOMIQUES

Les différents organes qui interviennent dans le mécanisme de déglutition sont :

1.1.1.1. LA CAVITE ORALE :

La cavité orale est la première partie du tractus gastro-intestinal qui communique avec l'extérieur avec la bouche ou orifice buccal bordé par les deux lèvres, et en arrière avec le pharynx [1].

Son volume est variable, il s'agit d'une cavité irrégulière selon la grandeur de l'ouverture de la cavité buccale.

Dans la cavité orale on distingue :

- La paroi antérieure :

Elle comprend des lèvres. Ces dernières constituent avec les arcades dentaires le vestibule buccal.

➤ Les parois latérales :

Les parois latérales sont constituées par les joues avec une ouverture antérieure qui est la bouche et une ouverture postérieure qui fait le lien entre la cavité buccale et le pharynx : l'isthme du gosier. Ce dernier porte cette appellation en raison de son étroitesse.

Elles comprennent une fine couche musculaire constituée principalement par le muscle buccinateur. Les joues sont recouvertes extérieurement par la peau et intérieurement par du tissu muqueux [3, 4, 5, 6, 7, 8].

➤ La paroi inférieure ou plancher buccal:

Le plancher buccal comporte plusieurs muscles. Ce sont des muscle mylohyoïdien, géniohyoïdien et digastrique [3, 4, 5, 6, 7, 8].

➤ La paroi supérieure :

La paroi supérieure de la cavité buccale permet la séparation entre la cavité buccale et la cavité nasale.

Elle est composée d'une partie antérieure osseuse appelée le palais dur, et d'une partie postérieure musculaire et mobile qui est le voile du palais ou palais mou. Les palais dur et mou sont tous les deux recouverts de la même muqueuse, comportant des glandes salivaires [3, 4, 5, 6, 7, 8].

➤ La paroi postérieure :

La paroi supérieure comprend le voile du palais qui est constitué de cinq muscles. Le voile du palais constitue une cloison musculo-membraneuse mobile. Cette dernière est une prolongation du palais osseux vers l'arrière. Il constitue ainsi un sphincter qui sépare l'oropharynx du rinopharynx. Il comprend cinq muscles [3, 4, 5, 6, 7, 8].

1.1.1.2. LA LANGUE :

La langue est un organe musculaire complexe très mobile qui joue un rôle important dans la mastication, la déglutition mais également la phonation.

Elle est constituée de deux parties :

- Une partie fixe, la racine ou base elle même fixée dans l'oropharynx en arrière dans le plancher buccal ;
- Et une partie mobile, le corps qui se trouve dans le plancher buccal.

La langue est un muscle. Cet organe est composé de 17 muscles qui sont liés à l'os maxillaire inférieur ou mandibule et à l'os hyoïde. Ces muscles permettent à la langue d'avoir des mouvements et une motricité dans tous les sens de l'espace. Du fait de sa mobilité, la langue amène le bol alimentaire entre les deux mandibules.

Pratiquement l'ensemble des muscles de la langue sont innervés par le nerf hypoglosse, ou XIIème paire crânienne. Le muscle styloglosse est le seul muscle qui est innervé par un autre nerf, le glosso-pharyngien, ou IXème paire crânienne.

L'innervation sensitive est assurée par différents nerfs en fonction de la localisation du stimulus :

- Le « V » lingual est innervé par le nerf trijumeau (V^{ème} paire crânienne) ;
- La muqueuse de la partie mobile de la langue est innervée par le nerf lingual (important rameau du trijumeau).
- La base de langue est innervée par le nerf glosso-pharyngien.

- L'innervation parasymphatique des glandes salivaires de la cavité orale est assurée par des rameaux du nerf trijumeau et du nerf facial (VII^{ème} paire crânienne) [3, 4, 5, 6, 7, 8].

1.1.1.3. LES MUSCLES MASTICATEURS :

La mastication des aliments solides est assurée par les muscles masticateurs. Il existe sept (07) paires de muscles masticateurs. Ces muscles sont disposés de façon symétrique des deux cotés de la face. Ces muscles sont innervés par la branche motrice du nerf trijumeau. Ils sont classés en deux groupes :

- Les muscles élévateurs : qui sont au nombre de trois (03) paires permettent l'élévation ou la fermeture de la mandibule. Ce sont :

- ✓ Le muscle temporal :

Ce muscle est innervé par les branches du nerf mandibulaire (V^{ème} paire crânienne).

Il occupe toute la fosse temporale. Lorsqu'il se contracte, ce muscle provoque l'élévation du mandibule.

- ✓ Le muscle masséter :

Ce muscle s'étend de la branche de la mandibule à l'arcade zygomatique. La contraction de ce muscle provoque le même effet que celui du muscle temporal. Le muscle masséter est innervé par le nerf massétérique. Ce dernier constitue une branche également issue du nerf trijumeau.

- ✓ Le muscle ptérygoïdien médial :

Le muscle ptérygoïdien médial possède la même action que le muscle masséter. Il est situé dans la région intra-temporale. Il est innervé par le nerf ptérygoïdien médial qui est une branche du nerf trijumeau.

- Les muscles abaisseurs : Ces muscles comportent 4 paires qui permettent l'abaissement ou l'ouverture de la mandibule.

Ce sont :

- ✓ Le muscle ptérygoïdien externe (ou latéral) :

C'est le nerf ptérygoïdien latéral, branche du nerf mandibulaire, qui innerve ce muscle.

- ✓ Le muscle digastrique :

Le muscle digastrique est divisé en deux parties encore appelées ventres : un ventre antérieur et un ventre postérieur. Un tendon central relie ces deux parties. Le tendon est lié à l'os hyoïde. Le ventre antérieur se contracte et déclenche l'abaissement de la mandibule.

- ✓ Le muscle mylohyoïdien :

Il constitue le plancher musculaire de la cavité buccale. La contraction de ce muscle provoque l'élévation du plancher de la cavité buccale, l'os hyoïde et la langue. Il permet aussi l'abaissement de la mandibule dans le cas où l'os hyoïde est fixe.

C'est la branche mylohyoïdienne du nerf trijumeau qui assure l'innervation du muscle mylohyoïdien.

- ✓ Le muscle géniohyoïdien.

Il est constitué de deux parties appelées également ventres. Il se situe parallèlement à la partie antérieure du muscle digastrique et il a le même effet.

Le muscle géniohyoïdien s'étale de la surface interne de la symphyse mandibulaire jusqu'à l'os hyoïde [3, 4, 5, 6, 7, 8].

1.1.1.4. LE LARYNX

Le larynx est un organe cartilagineux de l'appareil respiratoire localisé dans la gorge. Il est la continuité du pharynx qui se prolonge lui-même par la trachée.

Il joue un rôle important dans :

- La respiration ;
- La déglutition ;
- Et la phonation.

Le larynx est la partie initiale des voies respiratoires supérieures. Il se situe dans la partie antérieure du cou, en regard des 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} vertèbres cervicales.

Il comprend essentiellement :

- des cartilages thyroïdes,
- des cartilages cricoïdes,
- des cartilages épiglottiques,
- et des deux cartilages aryénoïdes.

Les cartilages thyroïdes, cricoïdes et épiglottiques sont appelés cartilages de soutien, ils permettent le maintien du larynx ouvert, ce qui est indispensable au passage de l'air. Les deux cartilages aryénoïdes sont mobiles, ils permettent de rapprocher les plis vocaux au cours de la phonation ou de la déglutition.

Au niveau du larynx, la membrane qui lie le cartilage thyroïde et l'os hyoïde est appelée membrane thyrohyoïdienne.

Les muscles du larynx sont divisés en deux catégories :

- Les muscles internes ou intrinsèques :
Ce sont des muscles abducteurs, les muscles adducteurs et les muscles teneurs des plis vocaux.

- Les muscles externes ou extrinsèques :

Les muscles intrinsèques assurent le maintien et la fixation du larynx à la base du crâne et à la mandibule. Ceci permet également son élévation ainsi que son abaissement.

L'innervation du larynx est assurée par le nerf vague : les nerfs laryngés supérieur et inférieur. Grâce à ces nerfs, aussi le larynx (la muqueuse et les muscles) est innervé sur le plan moteur mais également sensitif.

Le larynx peut être subdivisé en trois parties:

- **La partie sus-glottique ou supra-glottique :**

Elle comprend le vestibule laryngé en haut et le ventricule laryngé en bas.

- **La partie glottique :**

Elle correspond aux plis vocaux, étalés de l'angle rentrant du thyroïde aux apophyses vocales des aryténoïdes.

- **La partie sous-glottique ou infra-glottique :**

Située au niveau de la trachée cervicale. Cette partie correspond à l'espace interne du cartilage cricoïde. Il possède une forme conique, s'évasant de la partie supérieure vers la partie inférieure, faisant le lien entre la glotte et la partie haute de la trachée [3, 4, 5, 6, 7, 8].

1.1.1.5. LE PHARYNX

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux qui se trouve au niveau de la partie antérieure du cou, tout au long de la colonne cervicale. Il constitue le carrefour ou l'intersection entre les des voies aériennes et les voies digestives. Il est composé de 3 niveaux : le rinopharynx, l'oropharynx, l'hypopharynx.

➤ **Le rinopharynx ou cavum**

Le cavum se trouve derrière les fosses nasales, et sur le voile du palais. Il a un rôle principal dans la respiration.

➤ **L'oropharynx**

Il s'agit de la partie médiane du pharynx, appelée également partie orale. L'oropharynx est situé derrière la cavité orale. L'oropharynx est situé au cœur de l'intersection aéro-digestive entre l'isthme du gosier, le voile du palais et l'épiglotte.

➤ **L'hypopharynx**

C'est la partie basse du pharynx. L'hypopharynx se situe derrière le larynx. Elle fait le lien entre deux parties hautes du pharynx et de l'œsophage. L'hypopharynx a un rôle essentiellement digestif.

Le pharynx comprend plusieurs muscles qui possèdent des fonctions diverses. On distingue les muscles constricteurs et les muscles élévateurs [3, 4, 5, 6, 7, 8].

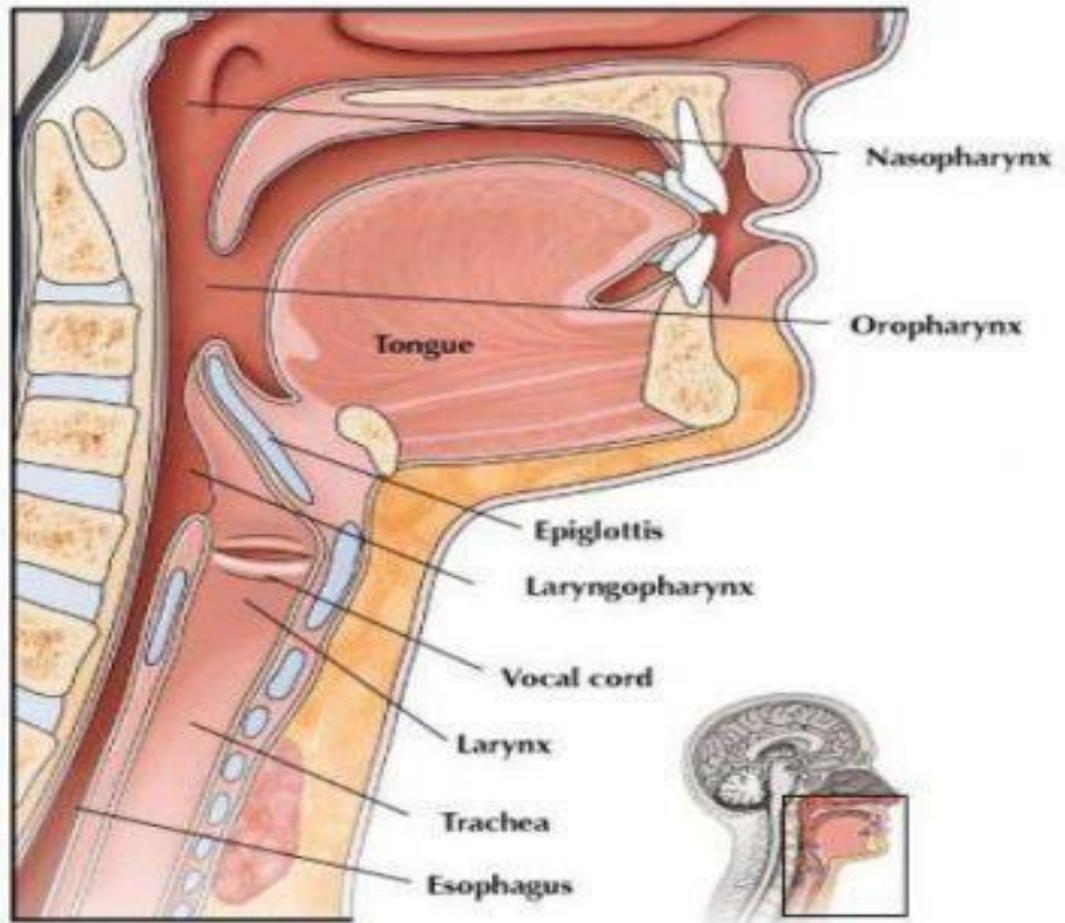


Figure 1 : Anatomie du larynx [9].

1.2. PHASES DE LA DÉGLUTITION

1.2.1. PHASE PRÉPARATOIRE ET PHASE ORALE

La cavité buccale joue un rôle très important dans phonation mais également dans mastication des aliments. A titre accessoire, elle peut jouer un rôle dans la respiration.

Ceci s'explique par le fait que les muscles localisés au niveau de la cavité buccale permettent de mettre en mouvements les organes se trouvant à l'intérieure de cette cavité à savoir: mandibule, des lèvres, des joues, du voile du palais et de la langue.

1.2.1.1. LA PHASE PRÉPARATOIRE OU PHASE D'ANTICIPATION :

La phase préparatoire débute d'abord par la mise en bouche des aliments.

Elle permet d'initier les différentes phases de la déglutition. En effet, elle commence d'abord par la concentration des denrées alimentaire au niveau de la cavité buccale. Elle est suivie par une mastication et un malaxage de ces aliments. Elle se termine par une imprégnation des aliments par la salive.

Cette phase préparatoire donne aux aliments une consistance et une texture facilitant ainsi leur déglutition.

La sécrétion salivaire augmente et permet d'une part de préparer la digestion en sécrétant des enzymes (Amylases) et d'autre part, de stimuler le péristaltisme intestinal.

La phase préparatoire a une durée qui varie en fonction de la texture et la consistance des denrées alimentaires mais également en fonction d'autres paramètres notamment la faim.

Cette phase est le résultat d'une coordination neurologique et musculaire permettant : l'ouverture et la fermeture des lèvres, les mouvements de la langue et de la mandibule [10, 11].

1.2.1.2. LA PHASE ORALE :

La phase orale est l'étape au cours de laquelle le bol alimentaire, préalablement collecté sur la langue, se déplace vers le pharynx.

Durant cette étape, la bouche ou cavité buccale reste fermée et la mandibule figée.

La langue permet de faire avancer les aliments ou le bol alimentaire vers le haut et l'arrière et s'appliquant de façon progressive le palais d'avant en arrière.

Pendant la phase orale, les aliments sont gardés dans la bouche, ce maintien est possible en amont par la fermeture labiale, et en aval par la fermeture de l'oropharynx par le voile du palais qui s'applique sur le dos de la langue. Ceci évite le passage du bol alimentaire de passer dans les voies respiratoires.

A l'intérieur de la cavité buccale la pression s'accroît. La phase orale se termine lorsque le bol alimentaire dépasse le voile. Sa durée est d'environ 1 seconde [10,11, 12].

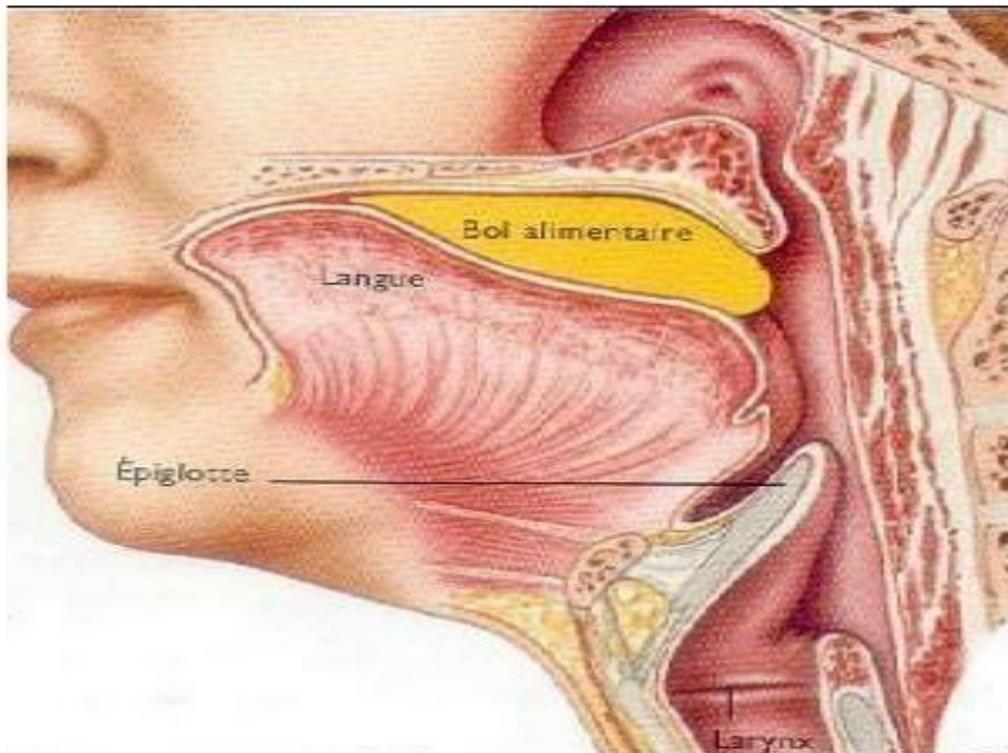


Figure N°2 : Phase orale (Volontaire) [9].

1.2.2. PHASE PHARYNGÉE :

La cavité buccale et le pharynx sont des entités anatomiques complètement distinctes, mais sont physiologiquement liés l'une à l'autre.

Cette entité oro-pharyngée intervient directement dans la mastication, la déglutition, la parole et la respiration.

Le pharynx comprend trois parties :

- *Le rhinopharynx* : l'élévation du voile du palais entraîne la fermeture du rhinopharynx au cours du passage du bol alimentaire vers le pharynx ;
- *L'oropharynx* : situé derrière la cavité buccale ;
- L'hypopharynx situé sous l'épiglotte. Il forme une sorte de cône, composé des deux côtés et en arrière par les muscles constricteurs moyens et inférieurs du pharynx, et en amont, par la partie postérieure du larynx et la région rétrocrocoïdienne.

La phase pharyngée est l'étape la plus importante durant la déglutition car elle permet d'un côté, de véhiculer le bol alimentaire vers l'œsophage, et d'un autre côté, de protéger les voies respiratoires.

Cette étape de la déglutition est involontaire et réflexe.

On distingue trois étapes : :

- Occlusion vélo-pharyngée
- Occlusion laryngée
- Propulsion du bol alimentaire

Trois paramètres conditionnent le passage des aliments du pharynx vers l'œsophage :

- L'effet propulseur de la base de la langue ;

- Les muscles constricteurs du pharynx assurent le péristaltisme pharyngé ;
- La progression du bol alimentaire dans l'œsophage ne peut se faire que si la pression au niveau de l'œsophage est inférieure par rapport à celle de l'hypopharynx.

L'ouverture de l'œsophage permet le passage du bol alimentaire dans l'œsophage [13, 14].

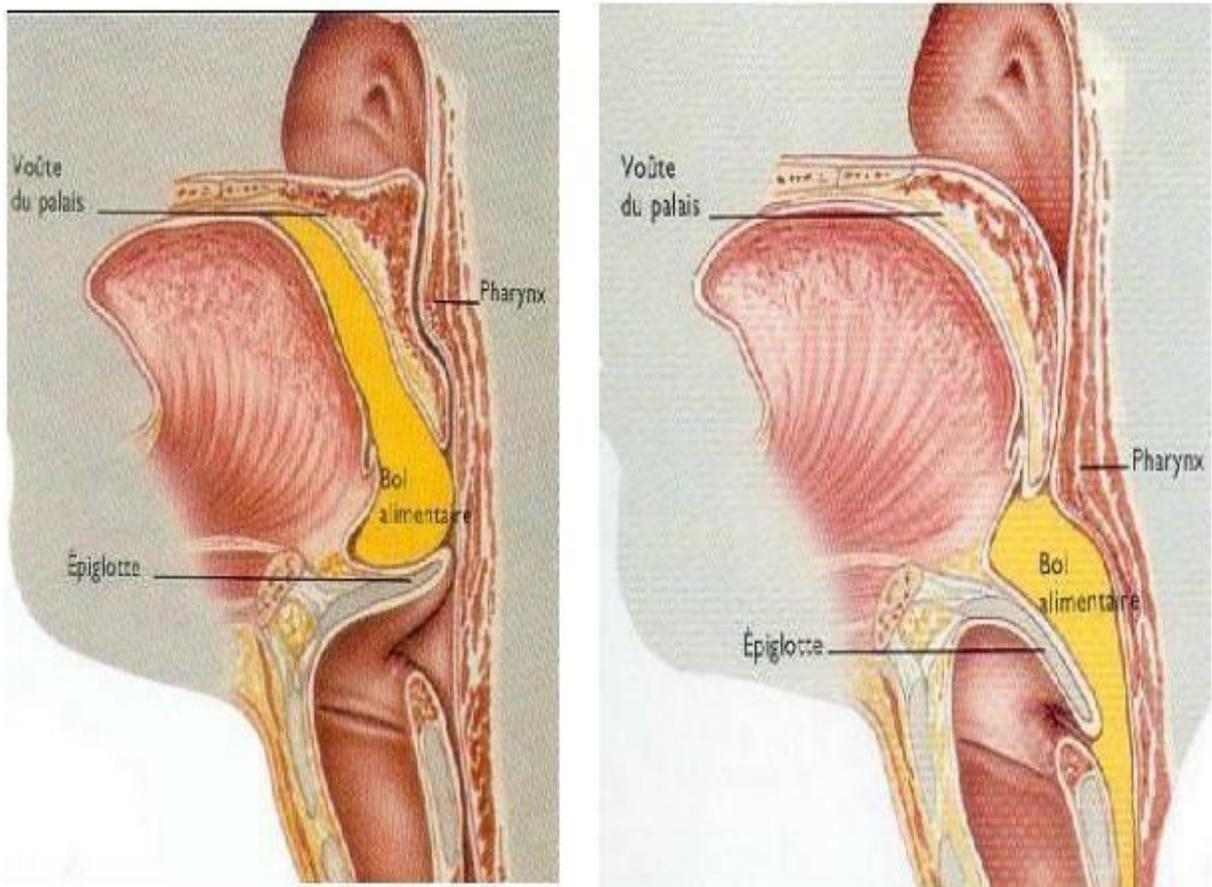


Figure N°3 : Phase pharyngée (Réflexe) [9].

1.1.2.2. PHASE ŒSOPHAGIENNE :

Elle comprend :

- L'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage. Le mécanisme de relaxation et d'ouverture de ce sphincter est sous contrôle neurologique;
- La phase œsophagienne proprement dite. C'est un réflexe qui est en continuité avec la phase pharyngée. Ce temps peut durer de 2 à 10 secondes selon la consistance du bolus [10, 11, 12, 13,14].

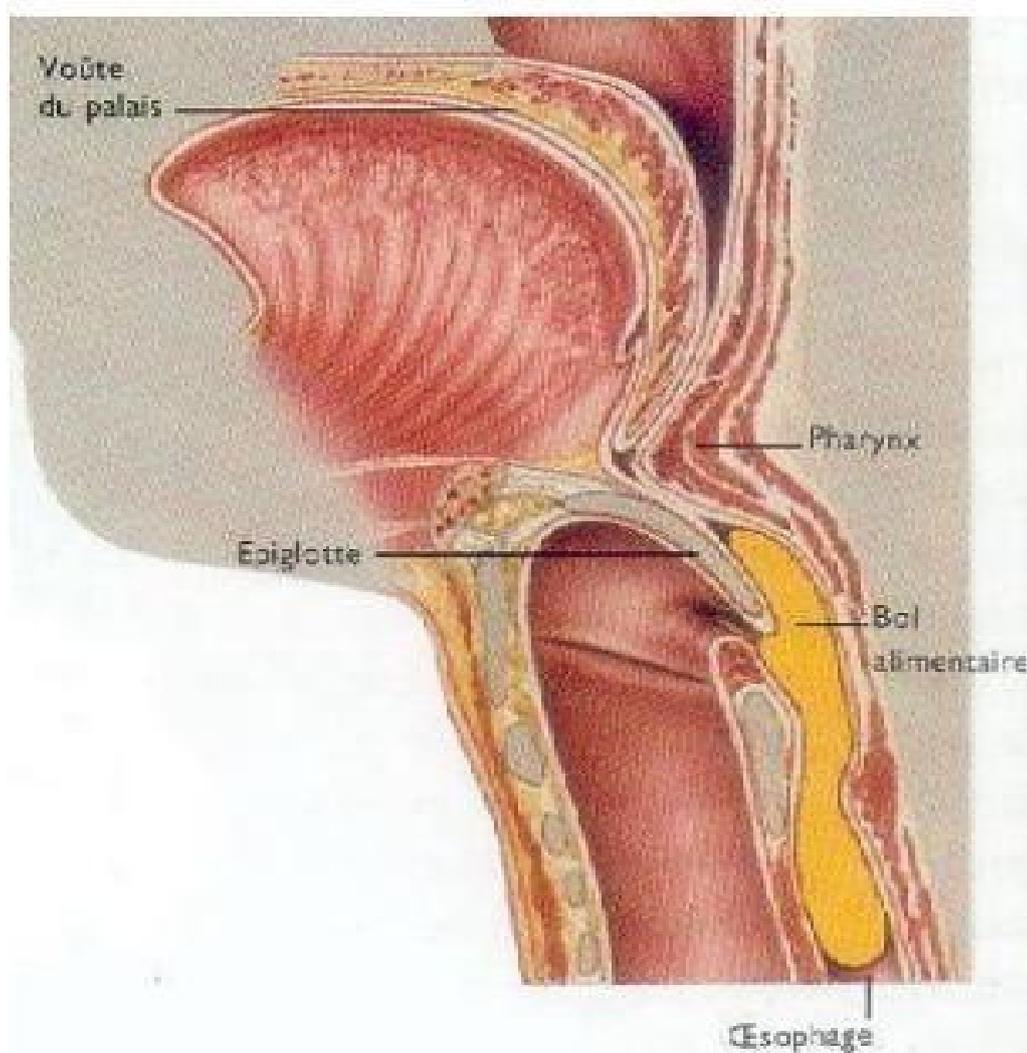


Figure N°4 : Phase œsophagienne (Réflexe) [9]

1.2. DYSPHAGIES OU TROUBLES DE LA DEGLUTITION :

La dysphagie ou trouble de la déglutition est défini comme étant un trouble du transfert de la nourriture ou du bol alimentaire de la cavité buccale vers l'estomac en traversant le pharynx et l'œsophage.

La fausse route ou fausse déglutition pouvant aboutir parfois même à l'étouffement, est l'une des conséquences de la dysphagie ou la difficulté d'avaler les aliments [15, 16].

Sur le plan clinique la dysphagie a pour conséquence :

- Risque de malnutrition ou de déshydratation;
- Difficulté à avaler certaines formes galéniques telles que les comprimés ;
- Difficultés respiratoires. [17, 18].

1.2.1. IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LA DÉGLUTITION :

Le vieillissement peut défini comme un processus physiologique naturel inévitable qui touche l'organisme indépendamment des maladies ou pathologies.

En effet, la détérioration de l'état de santé des personnes âgées est une conséquence du vieillissement étant donné qu'il touche tous les organes, tissus, cellules, ...

Plusieurs facteurs interviennent dans ce processus de vieillissement. Certains peuvent accélérer ce processus et être à l'origine des maladies cancéreuses et dégénératives.

Parmi ces facteurs :

- Des facteurs génétiques,
- Des altérations du fonctionnement cellulaire ou des systèmes de protection

contre l'oxydation,

- Des facteurs biologiques à l'origine de modifications du métabolisme.

Une étude approfondie du processus de vieillissement qui est inévitable peut être éventuellement ralenti en agissant sur le mode de vie de l'être humain notamment ses habitudes alimentaires.

Le processus de vieillissement concerne tous les organes et tissus de l'organisme y compris ceux de la cavité buccale notamment les tissus bucco-dentaires, pharyngés, laryngés et œsophagiennes.

Les transformations au niveau des tissus de ces organes engendrent des dysfonctionnements de la déglutition. L'ensemble des troubles de la déglutition liés au vieillissement est appelé presbyphagie.

Dans la cavité buccale et lors du processus de vieillissement normal, nous observons une transformation des tissus et remplacement des tissus musculaires au niveau de la langue par des tissus conjonctifs.

Ces différentes transformations qui altèrent les tissus au niveau de la cavité buccale ont forcément des répercussions sur la fonction de déglutition [19, 20, 21,22].

1.2.2. LES DYSPHAGIELIQUES AUX AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Comme tous les tissus et organes de l'organisme, le système neurologique est également touché par le vieillissement. La détérioration de ce système a pour conséquence un ralentissement psychomoteur général de la personne.

Le ralentissement de l'influx nerveux affecte la coordination motrice. Ce qui engendre fréquemment des fausses routes.

Les dysfonctionnements du système nerveux suite à l'accident vasculaire cérébral ont un impact direct sur la déglutition. Ceci s'explique par le fait que l'accident vasculaire cérébral entraîne généralement une paralysie faciale. Cette dernière provoque une incontinence labiale, relâchement du muscle élévateur du voile du palais, une hypotonie de la langue, un relâchement des muscles impliqués dans la déglutition [19, 20, 21, 22].

1.2.3. LES DYSPHAGIE LIÉES AUX AFFECTIONS MUSCULAIRES

Le processus du vieillissement entraîne un relâchement musculaire qui concerne aussi les muscles intervenant dans la déglutition. A cet effet, la capacité de mastication est réduite, l'hypotonie de la langue rend sa mobilité très lente. Nous assistons également à une réduction de la durée de la phase pharyngée et de l'ouverture du sphincter supérieur œsophagien. Néanmoins, la propulsion pharyngée demeure inchangée [19, 20, 21, 22, 23].

CHAPITRE II :

**MÉDICATION EN GÉRIATRIE ET EN
PÉDIATRIE ET LES RISQUES LIÉS A
L'ÉCRASEMENT DES MÉDICAMENTS**

2.1. MÉDICATION EN GÉRIATRIE ET EN PÉDIATRIE

Lorsque c'est possible la voie orale reste la voie la plus utilisée pour l'administration des médicaments aussi bien en gériatrie qu'en pédiatrie.

Chez les personnes âgées, la prescription des médicaments ne tient pas compte de l'ensemble du contexte du malade. Chez cette catégorie de personnes, la difficulté pour avaler les comprimés ou les gélules gêne souvent la prise de médicament dans de bonnes conditions. Ceci a pour conséquence une mauvaise observance du traitement et souvent des pratiques inadaptées telles que l'écrasement de certaines formes pharmaceutiques solides [24, 25, 26].

Ces pratiques ont des conséquences considérables sur l'efficacité des traitements, leur devenir dans l'organisme et peuvent aboutir à des effets toxiques aussi bien pour les patients que pour le personnel soignant [27, 28, 29, 30].

L'utilisation de certaines formes galénique en pédiatrie est généralement inappropriée. En effet, il est déconseillé d'utiliser les comprimés conventionnels chez l'enfant de moins de six ans. Un certain nombre d'excipients pharmaceutiques ne peuvent pas être utilisés chez l'enfant.

Afin de rendre possible l'utilisation de certains médicaments qui n'existent pas sous une forme pharmaceutique adaptée à l'usage pédiatrique ou gériatrique, le pharmacien se trouve contraint de procéder au déconditionnement des comprimés en vue de rendre leur utilisation possible en pédiatrie [27, 28, 29, 30].

Dans les structures hospitalières, le personnel médical a souvent recours à l'écrasement des comprimés et ce en vue de rendre possible leur administration chez les enfants et les personnes âgées.

En pharmacie galénique, au cours de la formulation, le choix de la forme pharmaceutique doit tenir compte des propriétés physico-chimiques, pharmacologiques (pharmacocinétiques et pharmaco-dynamiques). Elle doit tenir également des critères commerciaux mais aussi le confort du patient qui conditionne l'observance du traitement [27, 28, 29, 30].

L'utilisation de certaines formes pharmaceutiques peut être facilement adaptée en pédiatrie et en gériatrie. C'est le cas des gélules. Elles peuvent être ouvertes et leur contenu peut être déversé dans l'eau ou mélangé avec des aliments.

Par ailleurs, le comprimé conventionnel est défini comme étant une préparation de consistance solide contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs obtenu par agglomération d'un volume constant de particules. Le ou les principes actifs sont dispersés dans plusieurs excipients [31].

Un surdosage, voire même un effet toxique peut survenir lors de l'écrasement des formes galéniques à libération prolongée.

Les comprimés à libération modifiée particulièrement les comprimés à libération retardée ou différée (gastro-résistant ou entérique), permettent de protéger principe actif et de permettre sa libération au niveau intestinal. Ce sont les principes actifs irritants pour la muqueuse gastrique, ou sensible à l'acidité gastrique [31, 32, 33].

Il est nécessaire parfois de véhiculer le principe actif au lieu d'absorption. Par exemple, la libération ciblée du principe actif est utilisée dans les cas suivants:

- Le traitement local des colopathies ;
- La chronothérapie pour les affections telle que l'asthme, l'hypertension, l'arthrite, l'arythmie cardiaque ou l'inflammation ;
- Les principes actifs instables dans pouvant être dégradés par les sucs gastriques.

Dans ces cas, l'écrasement de ces médicaments auraient des effets néfastes notamment des effets indésirables gastriques voire même une absence de l'effet thérapeutique.

Concernant les formes galéniques à libération immédiate, l'écrasement ou le broyage n'a aucune utilité. C'est le cas du comprimé orodispersible, effervescent, sublingual, soluble, dispersible.

Les comprimés orodispersibles doivent être déposés sur la langue, ils présentent l'intérêt majeur particulièrement en cas de dysphagie [32, 33].

2.2. L'ÉCRASEMENT DES COMPRIMÉS : RISQUES ET CONSÉQUENCES

2.2.1. ÉCRASEMENT OU BROUAGE DES FORMES ORALES SOLIDES

Le broyage ou l'écrasement des comprimés est une opération mécanique ayant pour but de transformer le comprimé en agglomérat ou en poudre. Cette transformation a pour conséquences :

- une modification des propriétés pharmaco-techniques ;
- et/ou biopharmaceutiques.

Ces modifications peuvent avoir des conséquences très importantes sur le devenir des médicaments dans l'organisme et par conséquent leur efficacité en particulier pour les principes actifs ayant une structure cristalline [23, 24, 25, 26].

2.2.2. STABILITÉ DES MÉDICAMENTS ÉCRASÉS

Généralement c'est le système pilon-mortier qui est le plus souvent employé pour écraser ou broyer les comprimés. Les produits issus de cette opération ont des caractéristiques satisfaisantes. Par contre, cette méthode pose des problèmes liés à la contamination de la préparation [26,27, 28].

2.2.3. DÉTÉRIORATION DES MÉDICAMENTS

La forme pharmaceutique est altérée suite au broyage ou écrasement des médicaments. Ceci peut être sans conséquences pour les formes à libération conventionnelles mais ce n'est pas le cas pour les formes à libération modifiée. En effet, suite au broyage la libération du principe actif est pratiquement immédiate (cas des formes à libération prolongée), son efficacité altérée (cas des formes gastro-résistantes) ou son effet thérapeutique amplifiée [24, 26, 27, 28].

2.2.4. CONTAMINATION CROISÉE ENTRE LES PATIENTS

Les risques pour les patients suite au broyage des formes pharmaceutiques :

- L'écrasement des formes retards entraîne une libération accélérée du principe actif ce qui a pour conséquence un surdosage. Le passage rapide du principe actif dans la circulation sanguine exposera le patient à des effets toxiques.

Exemple : Gélules de Morphine LP. L'ouverture puis l'écrasement des microgranules LP contenus dans les gélules va entraîner la libération de la totalité de la dose de morphine rapidement alors que cette forme est destinée à libérer la dose sur une durée de 12 heures [24].

- Absence ou baisse de l'effet thérapeutique :
 - ✓ L'absence de l'effet thérapeutique est souvent constatée lorsque le système de broyage n'est pas approprié. C'est le cas des principes actifs à index thérapeutique étroit;
 - ✓ Possibilité d'interaction entre les molécules actives, après écrasement des formes pharmaceutiques, avec le liquide ou l'aliment auquel elles ont été mélangées;

-
- ✓ L'observance du traitement peut parfois être altérée suite au broyage des médicaments. En effet, l'amertume et l'odeur désagréable de certains principes actifs deviennent perceptible par le patient suite au broyage des comprimés enrobés ce qui rend la prise de médicament difficile voire même impossible;
 - ✓ Les formes pharmaceutiques gastro-résistantes permettent la protection des principes actifs contre l'acidité gastrique. Le broyage détruit cette barrière ce qui aboutit à la dénaturation de certains principes actifs et la perte de leur efficacité;
 - ✓ Il en est de même pour les molécules ayant une sensibilité à la lumière ou à l'humidité. L'écrasement des médicaments détruit l'enrobage protecteur et peut dans certains cas générer des molécules toxiques.
- Les irritations des muqueuses buccales ou gastriques, allant quelquefois jusqu'à une ulcération, voire une nécrose locale, en raison de l'agressivité du principe actif mis à nu par l'écrasement. Les bi-phosphonates favorisant la survenue d'une nécrose de la muqueuse buccale lorsqu'ils sont mâchés et non avalés en sont un parfait exemple **[24, 25, 26, 27, 28, 29]**;
 - Les incompatibilités physico-chimiques (phénomène d'adsorption, de chélation ou de réactions chimiques classiques), dues au broyage simultané de plusieurs médicaments peuvent entraîner des modifications (augmentation ou diminution) de la biodisponibilité du médicament et une éventuelle toxicité. Par exemple, le charbon est l'adsorbant le plus connu **[24, 25, 26, 27, 28, 29]** ;
 - L'administration de particules de médicaments non destinées au malade initialement en cas d'utilisation d'un système de broyage non sécurisé (pilon + mortier) et/ou non nettoyé entre chaque manipulation **[24, 25, 26, 27, 28, 29]**.

2.2.5. CONTAMINATION DU PERSONNEL MÉDICAL

Le personnel médical différents risques :

- Allergiques :

Les particules de poudre fine générées après broyage des comprimés peuvent déclencher chez certaines personnes des réactions allergiques soit par inhalation ou par contact dermique direct [22, 23, 24, 27, 28].

- Toxiques :

Le broyage des médicaments sans protection notamment lorsqu'il s'agit de substances dangereuses telles que les anticancéreux ou les immunosuppresseurs, entraîne des réactions locales ou systémiques graves pouvant aller jusqu'à un risque tératogène. Ils exposeraient ainsi les femmes en âge de procréer à des risques de fausse couche ou de malformation [22, 23, 24, 27, 28] ;

- Survenue de troubles musculo-squelettiques :

L'acte d'écrasement répété, surtout sur des formes inadaptées, peut être responsable de douleurs musculaires ou articulaires notamment au niveau du poignet ou de la main [22, 23, 24, 27, 28].

2.2. FORMES GALÉNIQUES A NE PAS ECRASER

Pour un laboratoire pharmaceutique, la forme galénique c'est-à-dire la forme commercialisée, dans laquelle sous laquelle est présenté le principe actif garantit son intégrité et son efficacité optimale selon les études et les informations indiquées dans sa monographie. Il n'existe pas ou peu de données sur l'écrasement des comprimés ou l'ouverture des gélules dans les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités commercialisées par l'industrie pharmaceutique [22, 23, 24, 27, 28].

Tableau N°1 : Formes galéniques à ne pas écraser.

Formes galéniques à ne pas ouvrir	
Comprimé LP	Forme pharmaceutique permettant la libération du principe actif de façon continue afin de maintenir une activité constante pendant plusieurs heures ; l'écrasement d'une forme LP amènerait donc à un effet immédiat et plus intense donc à un surdosage.
Les gélules LP	Il faut différencier : Les gélules avec enveloppe LP qui ne doivent pas être ouvertes car c'est l'enveloppe qui assure la libération du principe actif sur plusieurs heures. Les gélules contenant des microgranules LP qui, elles peuvent être ouvertes à condition de ne pas écraser ces microgranules qui assurent la libération prolongée du principe actif.
Les formes gastro-résistantes	Elles empêchent la destruction du principe actif par l'acidité gastrique et/ou protègent la muqueuse gastrique d'une irritation par la molécule active
Les capsules molles	Elles contiennent un principe actif sous forme liquide.
Formes galéniques qu'il n'y a pas lieu d'écraser	
Les comprimés : Orodispersible Lyoc Effervescent	Ils sont déjà formulés pour être dissouts dans l'eau ou être placés directement sur la langue. Attention, pour certains patients ayant un régime limité ou désodé, les apports de sel, notamment pour les formes effervescentes doivent être pris en compte.
Les formes sublinguales	A laisser sous la langue, elles ne doivent pas être avalées ; il n'y a donc aucun besoin d'écrasement.

Le broyage ou l'écrasement des formes pharmaceutiques doit répondre à un besoin. La possibilité de procéder à l'ouverture des gélules ou à l'écrasement des comprimés doit être étudiée au cas par cas. Le mélange de plusieurs molécules entre elles, broyées, peut en inactiver certaines ou créer des réactions physico-chimiques.

Le mortier et le pilon sont les broyeurs de première génération. Cette pratique « artisanale » n'assure pas un écrasement homogène et sécurisé. Il se réalise à l'air libre, obligeant le manipulateur à se protéger avec un masque, des gants et une blouse à manches longues afin de réduire les risques de contact et d'inhalation des fines particules pulvérisées.

Ils sont souvent mal nettoyés entre deux écrasements, quand ils le sont. Enfin, la perte de principe actif, qui est mal appréciée, est souvent importante, ce qui peut être gênant, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite **[22, 24, 25, 26, 27, 28, 29]**.

CHAPITRE III

LE COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE À

TRAVERS LA LITTERATURE

SCIENTIFIQUE

3.1. GÉNÉRALITÉS SUR LE COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose de principe actif et des d'excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés, sont les plus couramment utilisés. Ceci s'explique par les nombreux avantages de cette forme proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades [31].

L'objectif de la formulation galénique est d'arriver à présenter un principe actif sous une forme pharmaceutique permettant d'avoir un dosage précis par unité de prise, une efficacité thérapeutique, une stabilité satisfaisante et une utilisation aisée par le patient, garantissant ainsi l'observance du traitement.

Afin de se différencier sur des marchés de plus en plus concurrentiels, les grands laboratoires pharmaceutiques développent et innovent dans le domaine des systèmes de délivrance des médicaments.

Au-delà des enjeux économiques, le développement de nouvelles formes pharmaceutiques permet la mise au point de traitements efficaces et assure une observance du traitement.

La difficulté de déglutition des formes pharmaceutiques solides conventionnelles (comprimés et gélules) particulièrement en pédiatrie et en gériatrie est un problème majeur pour la prise des médicaments par ces deux catégories de patients.

Par ailleurs d'autres patients sont concernés par la difficulté de prise de médicaments notamment les patients atteints de maladies psychiatriques.

Actuellement, beaucoup de travaux sont consacrés à l'amélioration des caractères organoleptiques des médicaments afin de garantir une acceptabilité maximale par les patients en gériatrie et en pédiatrie.

Ces problèmes ont conduit au développement d'une nouvelle forme pharmaceutique destinée à la voie orale appelée : comprimé orodispersible [33, 34,35, 36, 37, 39].

Ces derniers offrent de nombreux avantages par rapport à leur facilité d'utilisation et l'observance du traitement.

La pharmacopée européenne définit le comprimé orodispersible comme étant un comprimé qui, placé dans la cavité buccale, se disperse rapidement avant d'être avalé.

Selon la pharmacopée européenne : « Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être mis dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avaler » **[40]**.

La voie orale demeure la principale voie d'administration des médicaments aussi bien en pédiatrie qu'en gériatrie. Il s'agit d'un mode d'administration des médicaments non traumatisant. Cependant, la prise de médicaments par voie orale peut être parfois difficile.

Le personnel médical a recours parfois à l'écrasement des comprimés ou l'ouverture de gélules pour faciliter la prise de médicaments par des enfants ou des personnes âgées. Même si cette pratique est courante au niveau des structures hospitalières, elle expose à un risque aussi bien le personnel soignant que les patients **[24, 25, 26]**.

Parmi les comprimés destinés à la voie orale, on distingue ceux à utiliser dans la cavité buccale et plus particulièrement on s'intéressera aux comprimés à désintégration rapide ou orodispersible. Ces derniers sont destinés à être placés sur la langue, après désintégration dans la bouche, la suspension est avalée et l'absorption a lieu au niveau du tractus gastro-intestinal. Ils constituent une alternative à l'écrasement des comprimés **[31, 42]**.

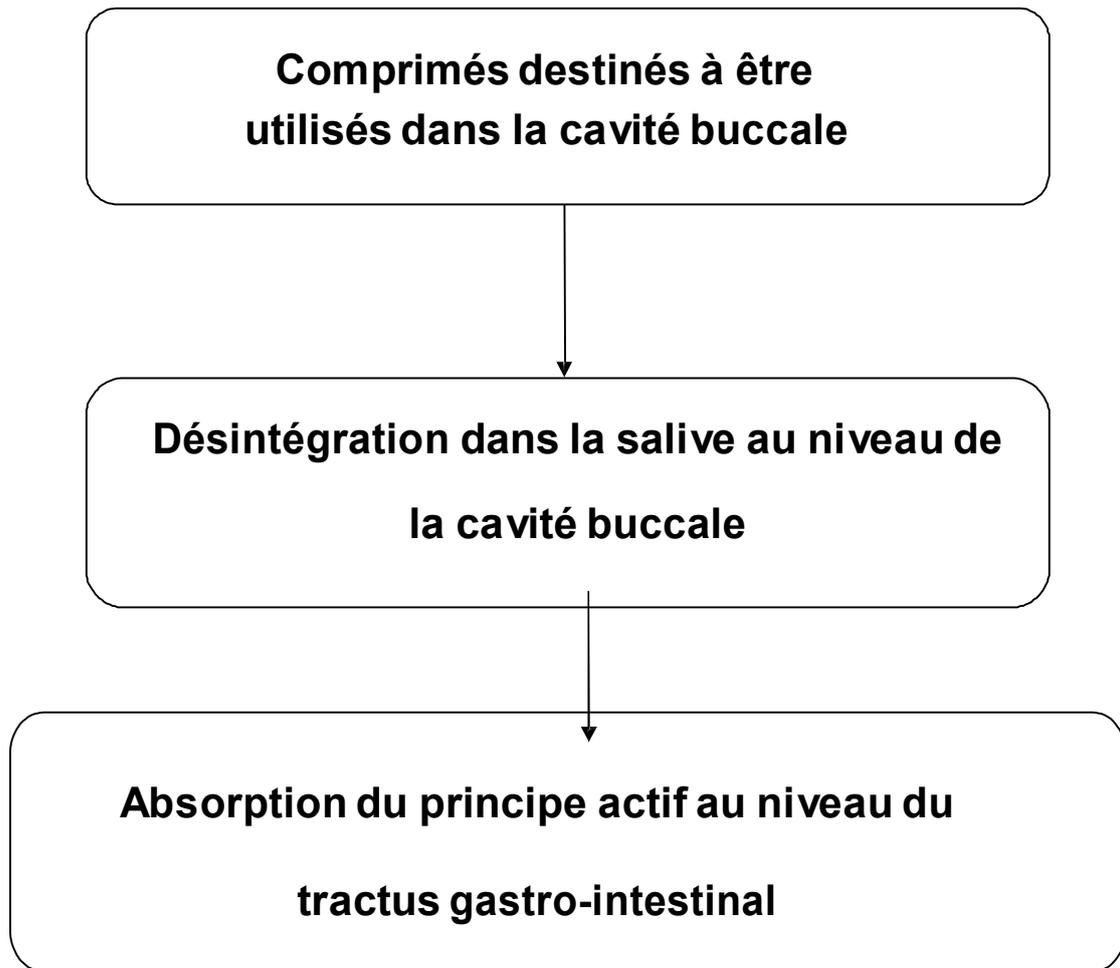


Figure N°5 : *Schéma comportant l'utilisation du comprimé orodispersible.*

3.2. AVANTAGES DES COMPRIMES ORODISPERSIBLES :

- ✓ Facilité d'administration notamment chez les patients ayant des difficultés de déglutition tels que :
 - Les personnes âgées ;
 - Les enfants ;
 - Les patients victimes d'accident vasculaire cérébral ;
 - Les patients alités ;

- ✓ Possibilité d'administration chez les patients refusant de prendre leur traitement tels que les enfants, personnes âgées et les personnes atteintes de maladies psychiatriques ;
- ✓ la formulation des comprimés orodispersibles se fait avec des principes actifs existant déjà sous forme pharmaceutiques destinées à la voie orale. L'absorption du principe actif a lieu au niveau du tractus gastro-intestinal. Le comprimé orodispersible est destiné à être placé sur la langue. Il se désagrège en moins de trois (03) minutes, parfois en quelques secondes au contact de la salive. Par la suite, la suspension obtenue est avalée sans avoir recours à l'eau [43, 44, 45, 46].

3.3. INCONVENIENTS DES COMPRIMES ORODISPERSIBLES :

- ✓ Le principal inconvénient des comprimés orodispersibles est le masquage de goût. Certains principes actifs sont très amers et difficilement acceptables par les patients. Parfois, la sensation de particules est également désagréable en bouche.
- ✓ L'étude de la formulation est relativement complexe pour obtenir un produit fini convenable (désagrégation efficace, saveur et couleur agréables, résistance suffisante, taille acceptable...).
- ✓ conditionnement de ces comprimés, qui est délicat à cause de la friabilité de ces derniers, est très important car, c'est de lui que dépend la stabilité de ces formes (protection efficace contre l'humidité) [43, 44, 45, 46].

3.4. CARACTERISTIQUES DES COMPRIMES ORODISPERSIBLES

Les principales caractéristiques des comprimés orodispersibles sont :

3.4.1. LE TEMPS DE DÉSINTEGRATION :

Les comprimés orodispersibles doivent se désintégrer au contact de la salive dans la bouche sans apport d'eau. Le liquide nécessaire à la désintégration est apporté par la salive du patient. Le comprimé se désagrège en quelques secondes et donne une suspension, pour être avalé par la suite.

3.4.2. MASQUAGE DE L'AMERTUME

Lors de la désagrégation du comprimé orodispersible dans la cavité buccale, le médicament sera partiellement dissous sur la langue, donc pour une meilleure observance du traitement, il est souhaitable de masquer l'amertume en utilisant des arômes et des édulcorants ou en ayant recours à des principes actifs enrobés.

3.4.3. DURETÉ DES COMPRIMÉS

Le principal objectif de la formulation des comprimés orodispersibles est d'aboutir à des comprimés qui se désagrègent en un temps très court mais ayant une dureté suffisante permettant de résister aux différentes opérations de conditionnement et de transport. La porosité est généralement maximisée pour assurer une absorption rapide de la salive par les comprimés.

Pour atteindre cet objectif, il faut opter pour des excipients ayant une mouillabilité élevée d'une part et aboutir à des comprimés dont la structure doit être poreuse. La porosité d'un comprimé est inversement proportionnelle à la force de compression. En effet, la structure poreuse des comprimés permettra une pénétration aisée et rapide des liquides à l'intérieur des comprimés. En outre, une faible force de compression donne des comprimés friables et ne peuvent résister aux opérations de conditionnement.

Un conditionnement primaire étanche et imperméable permettant de conserver l'intégrité des comprimés orodispersible est primordial [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54].

3.4.5. LA MOUILLABILITE

La détermination du temps de mouillabilité des comprimés orodispersibles permet d'apprécier de façon indirecte le temps de désintégration.

Un temps de mouillage court a pour conséquence une désintégration rapide. Pour déterminer ce temps de mouillabilité, le comprimé est placé dans une boîte de Pétri (D = 6,5 cm) contenant 6 ml d'eau, et le temps de mouillage complet est mesuré lorsque tout le comprimé sera humecté par le liquide [63, 64, 65, 66, 67, 68].

3.4.6. SENSIBILITE DES COMPRIMÉS ORODISPERSIBLES À L'HUMIDITE

La formulation des comprimés orodispersibles fait appel à des excipients solubles dans l'eau ce qui explique leur sensibilité à l'humidité.

La fabrication en zone à atmosphère contrôlée et l'utilisation d'un conditionnement approprié sont deux conditions indispensables pour garantir la préservation des propriétés pharmaco-techniques des comprimés orodispersibles [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63,64].

3.5. EXCIPIENTS UTILISÉS DANS LA FABRICATION DES COMPRIMÉS ORODISPERSIBLES:

En pharmacie, les excipients sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs.

Leur principale qualité étant l'inertie, et ce vis-à-vis des autres constituants de la forme pharmaceutique et de l'organisme.

Ils vont jouer différents rôles tels que :

- Masquer un goût ou une odeur désagréable (agents d'enrobage, édulcorants, aromatisants).
- Améliorer l'efficacité du médicament (promoteurs d'absorption).

- Créer un environnement propice à la bonne conservation du principe actif en le protégeant de la lumière, de l'oxygène, de l'humidité, des micro-organismes, ... (agents d'enrobage, antimicrobien, antifongiques, antioxydants)
- Favoriser le bon déroulement de la fabrication ;
- Mettre en forme le principe actif et le rendre administrable (diluant, liant) ;
- Faciliter son administration, en masquant l'amertume des principes actifs et d'assurer la qualité du produit fini (lubrifiants découlement et de compression).
- Moduler la libération du principe actif (excipients de l'effervescence, excipients pour matrices, agents d'enrobage gastro-résistants ou encore des microsphères) **[31,69]**.

Malgré la très grande diversité d'excipients pharmaceutiques utilisés dans la formulation des médicaments, les besoins de l'industrie pharmaceutique ne cessent d'augmenter.

Les industriels sont de plus en plus exigeants et demandent de plus en plus des excipients aux fonctionnalités multiples c'est-à-dire un excipient qui joue le rôle simultanément de diluant, liant et désintégrant par exemple.

De nombreuses firmes pharmaceutiques ont développé des excipients complexes polyvalents multifonctionnels en associant au minimum deux excipients ou plus en vue de formuler un comprimé orodispersible.

Pour le formulateur ou le fabricant un excipient polyfonctionnel ou prémix revient à gérer une seule matière première. **[70, 71, 72, 73, 74]**.

3.5.1. AVANTAGES DES EXCIPIENTS MULTIFONCTIONNELS :

Par rapport à un simple excipient, les excipients multifonctionnels présentent les avantages suivants :

- Amélioration des propriétés d'écoulement;
- L'excipient multifonctionnel est auto-compressible et peut maintenir cette propriété même en étant mélangé avec des substances actives ayant de mauvaises propriétés de compressibilité;
- Permettent une régularité de remplissage de la matrice au cours de la compression et par conséquent une régularité du poids des comprimés.
- L'utilisation d'excipients multifonctionnels permet l'obtention de formules stables et reproductibles au cours des transpositions d'échelle et de transfert industriels [75, 76, 77, 78].

3.5.2. COMPOSITION DE L'EXCIPIENT MULTIFONCTIONNEL

La formulation des excipients multifonctionnels ou matrices polyvalentes fait appel à des excipients conventionnels utilisés habituellement dans la formulation des comprimés [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78].

3.5.2.1. UN AGENT DILUANT :

Ce sont des poudres de charge utilisées pour avoir des comprimés de taille convenable. Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir un comprimé de taille convenable.

Ils sont choisis en fonction de leurs propriétés secondaires :

- Solubilité ou non dans l'eau ;
- Pouvoir adsorbant ou absorbant ;
- Neutralité, acidité ou alcalinité.

Ils peuvent être extrêmement divers : lactose, dextrose, amidons (de maïs, de blé, ou de pomme de terre), sels minéraux,...

Les diluants peuvent être de deux types :

- Solubles tels que le lactose, mannitol, sorbitol,...
- Insolubles c'est le cas des sels minéraux tels que le phosphate bicalcique, phosphate tricalcique, carbonate de Calcium, cellulose microcristalline, amidon [31, 69].

Dans la formulation des comprimés orodispersibles, le mannitol est l'excipient le plus utilisé en raison de ses nombreux avantages :

- Faible hygroscopicité ;
- Il confère une très grande stabilité aux formes pharmaceutiques solides ;
- Inertie chimique et compatibilité vis-à-vis des principes actifs. [31, 69].

3.5.2.2. UN AGENT LIANT :

Son rôle est d'améliorer ou d'obtenir la cohésion des particules entre elles. Ils sont utilisés en compression et en granulation humide ou sèche.

Lorsqu'ils sont utilisés en compression, ils permettent de diminuer les forces de compression des comprimeuses.

Quelle que soit la technique de granulation choisie, le choix approprié d'un liant de granulation est une étape stratégique et délicate dont dépend le bon déroulement de l'opération. Ce choix est encore très largement fait de manière empirique en se basant sur le savoir-faire existant. Pour autant, une connaissance de la classification et des critères de choix des différents liants ainsi que des méthodes de recherche d'un liant n'est pas inutile.

- La sélection d'un liant se fait principalement de manière empirique et selon l'expérience du formulateur. La quantité de liant nécessaire dans un système particulier peut être déterminée par des études d'optimisation en utilisant des paramètres tels que la friabilité des granules, la friabilité des comprimés, la dureté, les temps de dissolution, de désagrégation [31, 69].

Parmi les liants, on peut citer les plus utilisés, avec leurs méthodes d'incorporation :

- *Amidon de maïs*

L'amidon est un carbohydrate polymérique obtenu à partir du maïs. Il est considéré comme sucre et est l'un des liants les plus utilisés dans la formulation des comprimés. Il est insoluble dans l'eau froide et dans l'alcool, mais il se gélifie dans de l'eau chaude pour former une sorte de pâte appelée empois. L'empois d'amidon peut être préparé en dispersant l'amidon dans un volume ou un volume et demi d'eau froide pour une première humidification suivie par l'addition de deux à quatre fois plus d'eau bouillante, ceci doit être fait sous agitation constante jusqu'à l'obtention d'une colle translucide. Ce mélange est ensuite dilué à l'eau froide pour atteindre la concentration désirée. L'empois peut également être préparé en faisant le mélange à froid et en le portant à ébullition sous agitation constante [31, 69, 79].

L'empois d'amidon fraîchement préparé est utilisé à une concentration de 5 à 25% pour la granulation.

Nous obtiendrons alors des granules relativement souples et friables.

Il convient donc parfaitement pour des comprimés qui doivent se désintégrer rapidement. Cependant sa haute viscosité rend difficile une distribution homogène du liant au sein du mélange notamment lors de l'étape de mouillage.

L'amidon peut jouer à la fois le rôle de liant et désintégrant ce qui est très intéressant dans la formulation du comprimé orodispersible [31, 69].

3.5.2.3. UN AGENT DÉSINTEGRANT :

Son rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la biodisponibilité du principe actif. Ils sont incorporés dans le mélange pendant la granulation ou avant la compression.

Le choix de l'agent de désagrégation se fera en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé :

- Soit des **produits de solubilité différente** de celle du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa). Dans une formulation, lorsque le diluant est insoluble, on évitera l'utilisation d'agent de désagrégation. Ceci à pour conséquence une mauvaise désagrégation du comprimé. A cet effet, pour un diluant soluble, on utilisera un agent de désagrégation soluble [31].
- 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 (proportion de 2 à 5 %). Exemples : Carboxy méthyl cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose [31].
- 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 [31].

Si deux agents de désagrégation ont la même cinétique d'absorption d'eau, c'est toujours l'agent de désagrégation le plus insoluble qui donne le temps de désagrégation le plus court **[80]**

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés à libération accélérée, ils se désintègrent rapidement dans la cavité buccale au contact de la salive, mise à disposition rapide du principe actif dans l'organisme. Cette biodisponibilité peut être comparée à celle des formes pharmaceutiques liquides.

Au cours des procédés de fabrication faisant appel à la granulation par voie humide, il existe différents modes d'incorporation de l'agent désintégrant. Ce dernier est efficace lorsqu'il est incorporé en phase interne (intragranulaire). Il peut être encore plus efficace lorsqu'une partie est incorporée en phase interne et une partie en phase externe.

Dans la fabrication des comprimés orodispersible, l'utilisation des agents délitant permettant d'avoir un temps de désintégration court est indispensable. Exemple : Glycolate d'amidon, Crospovidone, Croscarmellose **[31, 69, 81]**.

Les principaux mécanismes de la désagrégation des comprimés sont décrits ci-dessous :

a) GONFLEMENT

Certains excipients tel que l'amidon ont la propriété de gonfler au contact des liquides biologiques. Ces excipients permettent la pénétration de l'eau à l'intérieur des comprimés provoquant ainsi l'écartement des grains ou des particules et donc la dispersion du comprimé. Le gonflement est un mécanisme de désintégration qui entraîne l'écartement des grains ou particules constituant le comprimé **[81,82]**.

b) LA CAPILLARITÉ (EFFET DE MÈCHE)

Certains agents désintégrants agissent par capillarité permettant la pénétration des liquides biologiques à travers un cheminement à l'intérieur du comprimé.

Le mécanisme de désintégration par capillarité permet le passage du liquide au sein du comprimé ce qui provoque la rupture des liaisons inter particulaires et entraîne par conséquent la désagrégation du comprimé [81, 82, 83,84].

c) DÉFORMATION

Certains excipients ont la propriété de se déformer sous une contrainte et retrouvent leur forme initiale une fois la contrainte levée. Ils sont dits élastiques. C'est le cas de l'amidon.

Néanmoins, lorsque la force de compression appliquée est très importante, la déformation des grains dure plus longtemps et le dégagement de l'énergie au contact de l'eau est d'autant plus important. Plus la déformation des grains d'amidon est importante plus leur capacité de gonflement est élevée.

La crospovidone, est l'un des excipients appelés superdésintégrant, qui possède une structure poreuse permettant de faciliter la mouillabilité par la pénétration de l'eau dans le comprimé et par conséquent sa désintégration.

En effet, la crospovidone présente l'avantage de combiner deux mécanismes de désintégration : dans un premier temps, elle attire l'eau à l'intérieur du comprimé par capillarité (structure poreuse), ce qui conduit à un gonflement du comprimé et rupture des liaisons interparticulaires conduisant à la désintégration de ce dernier [81, 82,83, 84].

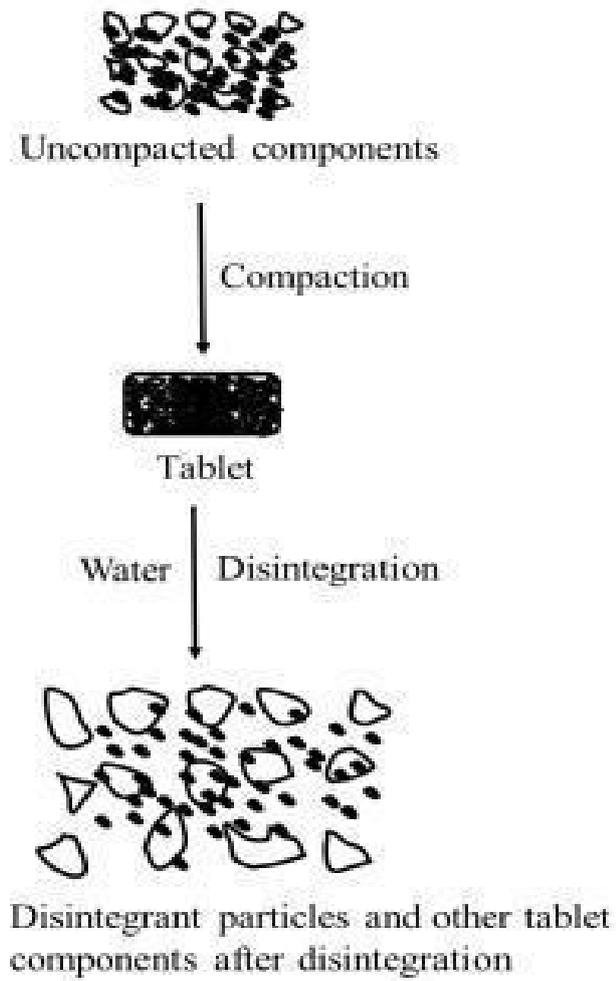


Figure 6 : Mécanisme de gonflement d'un comprimé [84].

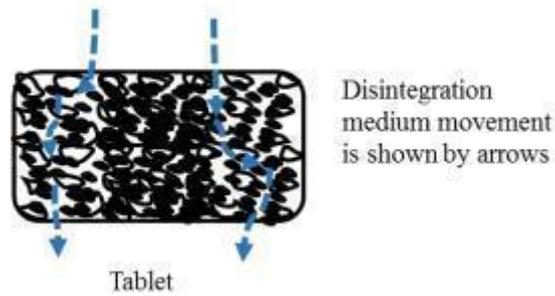


Figure 7 : Mécanisme de désintégration par capillarité d'un comprimé [84].

3.5.2.4. LUBRIFIANT :

Il existe deux grandes familles de lubrifiants :

- Les lubrifiants d'écoulement qui améliorent la fluidité du grain ou de la poudre. Ils sont régulateurs d'écoulement ;
- Les lubrifiants Antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Ils sont aussi des agents anti- grippage.

En général, ils sont intégrés dans le mélange avant compression. Comme ils sont pour la plupart, de nature hydrophobe, ils ralentissent la désagrégation des comprimés lorsqu'ils sont incorporés en phase externe de granulation.

Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux du comprimé. Les plus couramment utilisés en pharmacie sont : le stéarate de Magnésium et le Stéaryl fumarate de Sodium [31, 69, 79, 85].

3.6. PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE LA MATRICE:

Le procédé de fabrication de la matrice à désintégration rapide utilisé est la granulation par voie humide.

La granulation est un procédé d'agglomération permettant la transformation d'une poudre cristallisée ou amorphe en agrégats ou agglomérats plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grain.

Les agglomérats obtenus par ce procédé ont une taille supérieure à celle des particules de départ [31, 69].

Dans l'industrie pharmaceutique, la fabrication d'un comprimé fait souvent appel à une étape de granulation dans le but d'améliorer :

- ✓ L'écoulement ;
- ✓ L'aptitude à la compression;
- ✓ Et la cohésion du mélange de poudre.

Les grains ou agglomérats formés possèdent des propriétés physicochimiques différentes des poudres initiales, à savoir, distribution granulométrique, densité, porosité,...

Comparé à un mélange de poudre, les granulés ou agglomérats présentent de nombreux d'avantages :

- Permet le maintien de l'homogénéité du mélange à comprimer sous l'effet des vibrations pendant l'étape de compression et diminution des phénomènes de ségrégation;
- Amélioration des propriétés d'écoulement du mélange de poudre ce qui permettra de garantir l'uniformité de poids des comprimés et par conséquent l'uniformité de dosage. cette fluidité du grain s'explique la densification du mélange de poudre au cours de la granulation (changement de granulométrie, densité des grains);
- Diminution des problèmes de poussières et par conséquent des contaminations croisées ;
- Compression plus aisée étant donné qu'il y a une première densification du mélange de poudre suite à la granulation permettant ainsi la réduction des forces de compression et par conséquent d'éviter l'usure des presses à comprimer;
- La garantie de reproductibilité des caractéristiques du grain **[31, 69]**.

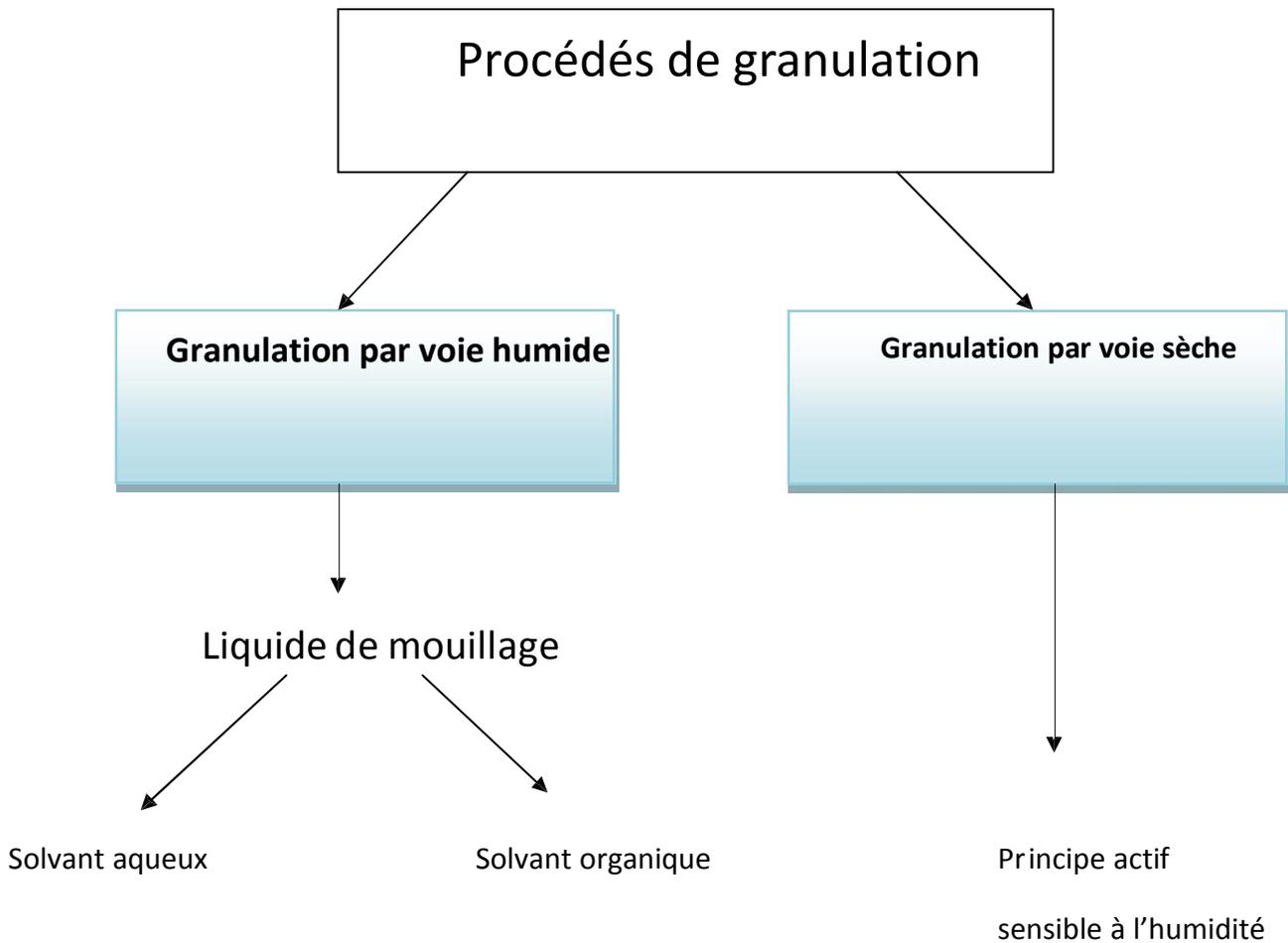


Figure 8 : Différents procédés de granulation.

3.6.1. GRANULATION PAR VOIE HUMIDE :

La granulation par voie humide est le procédé le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique lorsque le principe actif supporte l'action de la chaleur et de l'humidité car elle permet une agglomération très efficace des poudres.

Au cours de ce procédé de granulation, on a recours à l'utilisation de liants ou d'agents agglutinants, ces derniers peuvent être incorporés dans le mélange soit à l'état sec ou en solution dans un solvant.

En solution ou pseudosolution, ils sont mieux répartis dans la masse. Ce qui permet l'obtention d'un grain de meilleure qualité par rapport au grain obtenu par voie sèche.

La granulation par voie humide est le procédé le plus courant en pharmacie mais il est difficile à mettre en œuvre étant donné qu'il faut maîtriser tous les paramètres en particulier le volume du liquide de mouillage à utiliser qu'il faudra optimiser car il contrôle la croissance du grain au cours du procédé de granulation [86, 87, 88].

Ce procédé comporte quatre (04) phases successives :

3.6.1.1. HUMIDIFICATION OU MOUILLAGE :

Le mélange de poudres est additionné d'un liquide de mouillage. Cette opération est réalisée dans des mélangeurs malaxeurs de différents types : pétrin, planétaire, à projection tourbillonnement, à meules,...

Le liquide de mouillage peut être un solvant (eau, mélange hydroalcoolique,...), du sirop de sucre, ou une solution liante (solution ou pseudo-solution) qui permet l'agglutination des particules entre elles (solutions de gommes, de dérivés cellulosiques,...).

3.6.1.2. GRANULATION PROPREMENT DITE :

Cette opération s'effectue au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer à travers une surface perforée.

On a recours à deux types de granulateurs :

3.6.1.2.1. GRANULATEURS ROTATIFS :

La paroi perforée constitue soit la paroi cylindrique, soit la partie plane de l'extrémité d'un cylindre à l'intérieur duquel la pression est exercée dans le premier cas par une vis sans fin et dans le second, par un rotor à pâles [31, 69].

3.6.1.2.2. GRANULATEURS OSCILLANTS :

Des barres métalliques parallèles et animées d'un mouvement de va-et-vient, obligent le mélange humide à passer à travers une grille semi-cylindrique dont l'axe est horizontal.

Ces granulateurs donnent un granulé plus court et plus poreux que celui qui est obtenu avec les granulateurs rotatifs. Ils sont de plus en plus utilisés [31, 66].

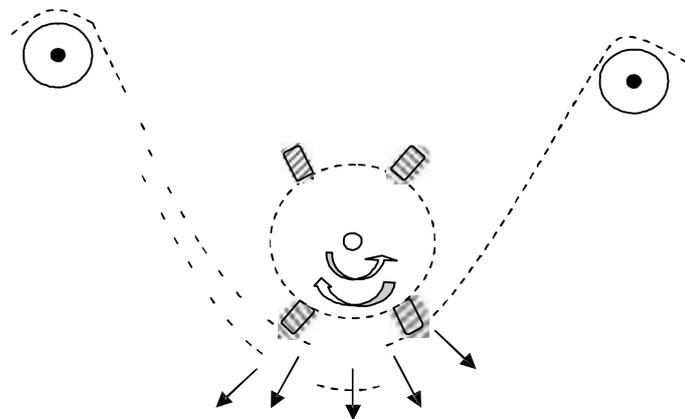


Figure 9 : Granulateur oscillant [33]

3.6.1.3. SÉCHAGE :

Le granulé est séché soit à l'étuve soit à l'aide d'un séchoir à lit d'air fluidisé à une température variant entre 30 et 60°C.

Pour chaque type de granulé, un taux d'humidité optimal est défini :

- Si l'humidité est trop faible (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante ;
- Si par contre l'humidité est trop forte, il y aura collage du grain sur les poinçons [31, 69].

3.6.1.4. CALIBRAGE :

Permet d'obtenir un grain de taille homogène. Il est réalisé par tamisage ou en utilisant des granulateurs [31], [69], [82].

3.6.2. MÉCANISMES D'AGGLOMÉRATION DES PARTICULES AU COURS DU PROCÉDÉ DE GRANULATION

La densification ou transformation des poudres en granulés met en jeu des mécanismes de liaison et de croissance d'autre part [83, 84, 85,86, 87, 88].

Les mécanismes de liaisons interparticulaires font intervenir cinq types d'interactions :

3.6.2.1. PONTS SOLIDES

Ils peuvent être de différents types.

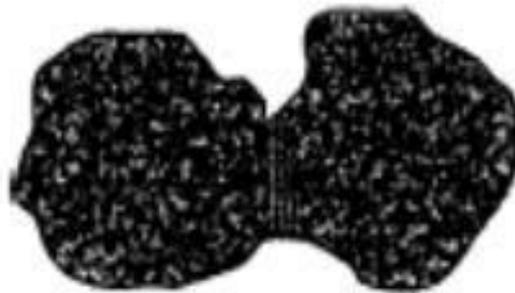


Figure 10 : Pont solide entre deux grains [89].

Dans la granulation par voie humide, la formation de ponts solides au cours du séchage peut se faire de différentes façons :

- Lors de l'étape de mouillage, le liant incorporé sous forme de solution ou pseudo-solution assure la formation de ponts liquides entre les particules. Au cours du procédé de séchage ces ponts liquides se convertissent en pont solide.
- Au cours du séchage, les substances préalablement dissoutes au cours de l'étape de mouillage, vont cristalliser. La formation de cristaux conditionne le type de liaison entre les différentes particules. La formation de ponts solides est la conséquence de l'évaporation de la solution liante.
- Au cours de l'étape de séchage, les particules du liant en suspension dans le liquide de mouillage, en se déposant, forment des ponts solides entre les particules [89, 90].

3.6.2.2. FORCES INTERFACIALES :

Au cours du procédé de granulation par voie humide, les forces interfaciales permettent la formation d'abord de ponts liquides. Ces derniers se transformeront en pont solide au cours de l'étape de séchage suite à l'évaporation de la solution liante [89, 90].

3.6.2.3. FORCES D'ADHÉSION :

Les forces d'adhésion sont rencontrées beaucoup plus dans les procédés de granulation par voie sèche ou par compression directe. Au cours de ces procédés, l'utilisation d'agents agglutinants ayant une viscosité élevée entraîne la formation d'un film qui enrobe les particules par adsorption. Afin d'assurer la cohésion entre les particules il est nécessaires de les rapprocher pour le contact entre elles.

Ce type de forces est rare dans les procédés de granulation par voie humide étant donné la difficulté d'utiliser des solutions liantes à base d'agent agglutinant à haute viscosité [89, 90].

3.6.2.4. FORCES D'ATTRACTION :

Les forces d'attractions font intervenir des forces de nature électrostatiques ou magnétiques. Ces forces sont répandues dans les procédés de granulation par voie sèche ou au cours des procédés par compression directe. Ce type de forces un rapprochement entre les particules afin de privilégier les interactions interparticulaires. Ce rapprochement favorise la mise en place de liaisons entre les particules sans qu'il y ait au préalable création de ponts liquides.

Au cours du mélange, les frictions interparticulaires créent des charges qui sont à l'origine des forces électrostatiques. Ces forces favorisent, suite au rapprochement des particules entre elles, la mise en place des ponts liquides [89, 90].

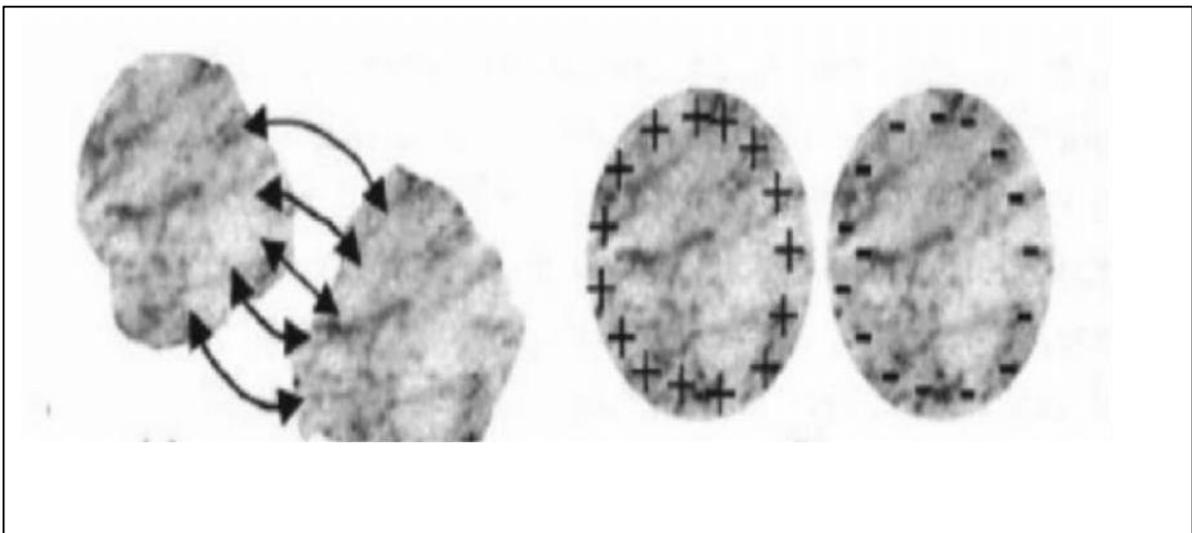


Figure 11 : Forces de Van Der Waals et Forces électrostatiques [89].

3.6.2.4. FORCES D'ENCHEVETREMENT MECANIQUE :

Ce type de forces est rare dans les procédés de granulation par voie humide. Elles sont plus fréquentes dans les procédés de granulation par voie sèche ou par compression directe.

L'enchevêtrement entre les particules est possible lorsqu'elles sont de nature fibreuses [83, 84, 85, 86, 87, 88, 89].



Figure 12 : Imbrication mécanique de deux grains agglomérés [89].

3.6.3. MECANISMES DE CROISSANCE ET DE FORMATION DU GRAIN :

Dans le procédé de granulation par voie humide, la croissance du grain au cours du mouillage passe par plusieurs stades. Cette évolution est intimement liée à la fois au volume du liquide de mouillage utilisé mais également à l'état de l'eau à la surface des particules. En effet, à chaque état de l'eau correspond un stade de croissance des granulés [90] :

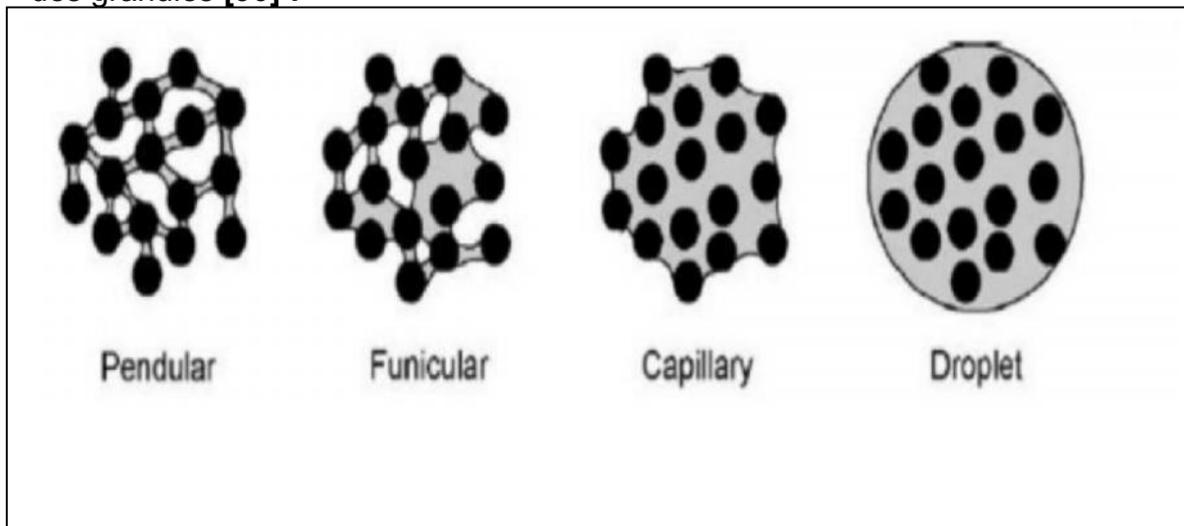


Figure 13 : Etats d'agglomération du granulé en fonction du taux de saturation[91].

a. Etat pendiculaire :

Au début du procédé de granulation, lorsque la quantité de liquide de mouillage est faible, il se dépose sous forme de lamelles entre les particules de poudre. Il y a donc formation de ponts liquides entre les différentes particules enrobées d'un film liquide. Au départ ces ponts sont très fragiles et rares.

Ces liaisons entre les particules forment des noyaux, à cet effet, cette étape est appelée nucléation.

A ce stade, il y a un système ternaire air/liquide/solide dans lequel la cohésion des noyaux formés est faible et la seule phase continue est l'air [92,93, 94, 95].

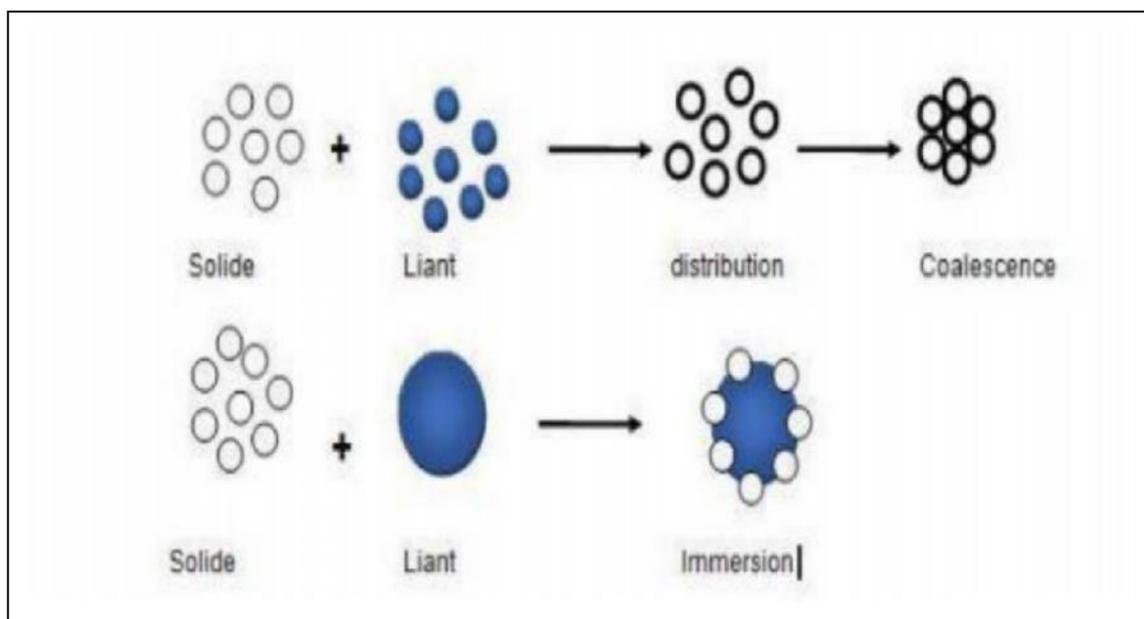


Figure 14 Cinétique de la nucléation [91].

b. Etat funiculaire :

Lorsque le volume de la solution liante augmente, les fines lamelles de liquide s'épaississent et le nombre de ponts liquides formés entre les particules se multiplie. Il y aura coalescence entre ces lamelles. A ce stade, il y a deux phases continues : le liquide et l'air.

Ce stade constitue la transition vers l'état funiculaire, où la structure des noyaux est renforcée par l'augmentation du nombre de ponts liquides.

A l'issue de cette phase, il y a formation des grains avec une distribution granulométrique très variée [91, 92, 93, 94, 95].

c. Etat capillaire :

Au fur et à mesure que le volume de la solution liante augmente l'air interparticulaire est complètement remplacé par le liquide. Le système est biphasique et la phase continue est liquide. L'état capillaire est l'état auquel devrait aboutir le procédé de granulation.

Au cours du procédé de granulation par voie humide, le surmouillage ou la présence d'un excès du liquide mouillage aboutit à l'état de gouttelette. A ce stade, les particules solides se retrouvent en suspension dans la solution liante [91,92, 93, 94,95].

d. Coalescence :

Au cours du mélange, les collisions entre les grains préalablement formés vont créer des liaisons entre eux. Ceci est à l'origine de la croissance des granulés. Les forces d'attractions sont supérieures aux forces de répulsion qui résultent de la masse et la vitesse des granulés [91, 92,93, 94, 95].

e. Enrobage :

L'enrobage des noyaux préalablement formés par des dépôts réguliers sans interruption de particules. Suite aux collisions, ces particules peuvent se trouver à l'état libre ou peuvent provenir de défragmentation des noyaux. Ces particules se déposent sous forme de fine couche à la surface des noyaux et se lient les unes aux autres par des liaisons pendiculaires.

La taille du grain augmente et croît par des mécanismes faisant intervenir la coalescence ou l'enrobage [91,92, 93, 94, 95].

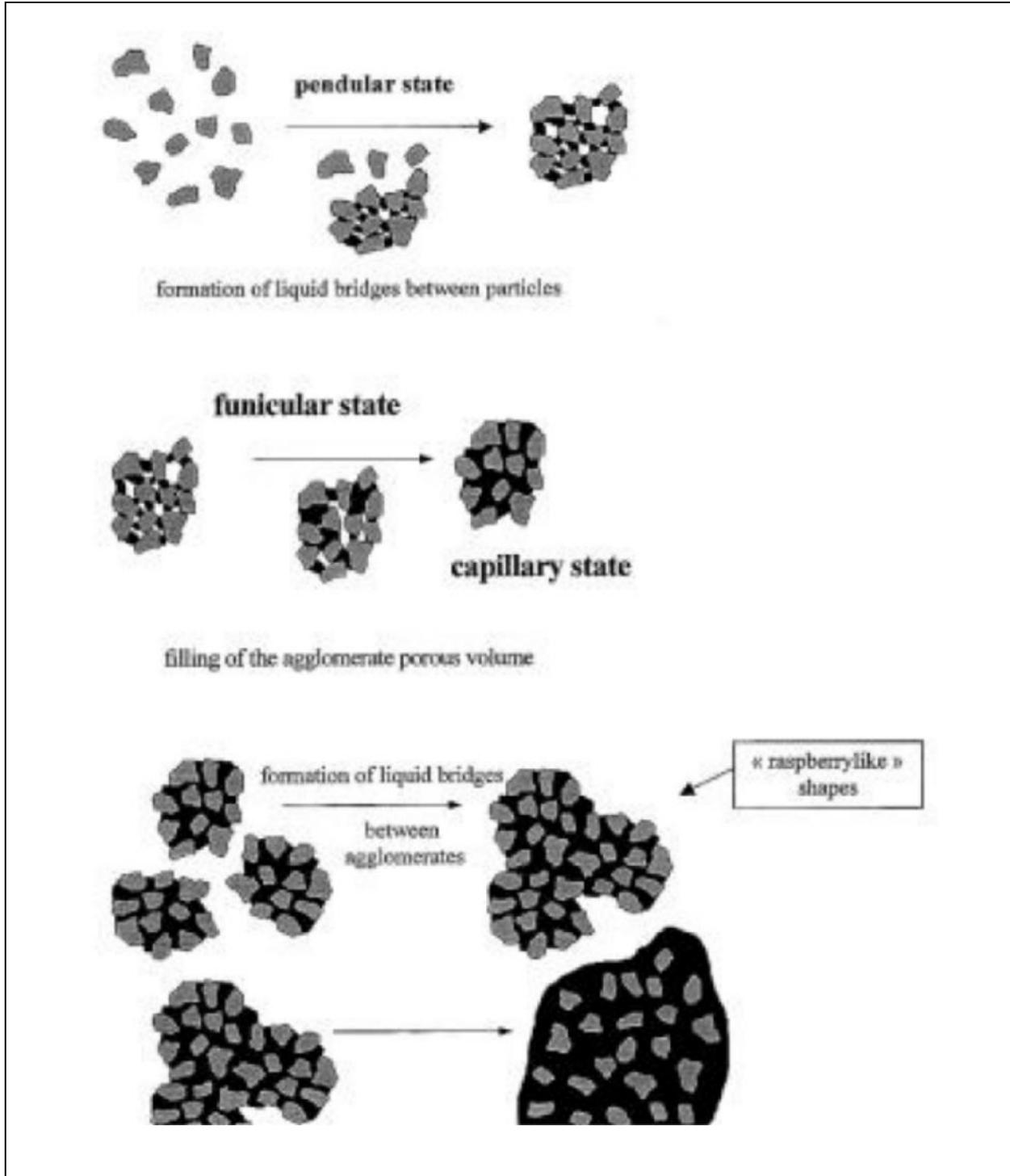


Figure 15 : Etapes de formation du grain [96].

3.7. FACTEUR INFLUENÇANT L'EFFICACITE DU LIANT :

En formulation galénique, les agents liants ou agglutinants assurent les liaisons interparticulaires permettant ainsi l'obtention de granulés et comprimés non friable et suffisamment durs pour résister aux différentes manipulations au cours de la fabrication. Plusieurs facteurs influencent l'efficacité des agents agglutinants tes que son mode d'incorporation, sa proportion ou concentration, sa viscosité, ses propriétés mécaniques, la distribution du liant dans le lit de poudre : **[100, 101,102, 103, 104]**

3.7.1. MODE D'INCORPORATION DU LIANT :

Les agents agglutinants ou liants sont incorporés dans le lit de poudre :

- Soit à l'état sec ;
- Soit en solution ou pseudosolution. Dans ce cas, il est mieux réparti dans la masse.

Le mode d'incorporation du liant conditionne les spécifications des granulés ou mélange à comprimer **[104, 105, 106, 107, 108]**.

3.7.2. CONCENTRATION DU LIANT

Au cours du procédé de granulation, les agents agglutinant assurent la liaison entre les particules. Plus la proportion du liant dans la formule augmente plus la dureté des comprimés augmente et leur friabilité diminue **[104, 105, 106,107, 108]**.

3.7.3. VOLUME DU LIQUIDE DE MOUILLAGE (SOLUTION LIANTE)

Le volume de la solution liante joue un rôle primordial au cours du procédé de granulation par voie humide .Il permet le remplissage progressif des interstices entre les particules de poudre à granuler jusqu'à atteindre un point de saturation.

Un excès de liquide de mouillage ou surmouillage entraîne la formation d'une pâte donnera par la suite des comprimés trop durs.

Par contre un faible volume de la solution liante ne permet pas de conférer une cohésion suffisante entre les particules pour la formation d'un granulé et aboutit à des comprimés friables [104, 105, 106, 107, 108].

3.7.4. PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DU LIANT

Les propriétés mécaniques et filmogènes des agents agglutinants définissent la force et la capacité de la matrice du liant à se déformer. Ces propriétés conditionnent l'efficacité du liant. L'excès d'humidité a tendance à diminuer la tension de surface de la solution liante [104, 105, 106, 107, 108].

3.7.5. PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF ET DES AUTRES EXCIPIENTS DE LA FORMULE

Au cours de la phase de mouillage dans la granulation par voie humide, la formation du grain est liée à la viscosité de la solution liante et la tension de surface du film formé par cette solution à la surface des particules.

Au cours de cette étape, les matières premières (principes actifs et excipients) se dissolvent dans un premier temps au contact du liquide de mouillage et se recristallisent pendant l'étape le séchage suite à l'évaporation du solvant.

La solubilisation et la recristallisation dépendent essentiellement de la solubilité des matières premières dans solvant qui a servi à la préparation de la solution liante [104, 105, 106, 107, 108].

3.7.6. REPARTITION DU LIANT :

L'incorporation du liant et sa distribution dans le lit de poudre est un paramètre qui conditionne la formation et croissance d'un granulé non friable.

Plusieurs paramètres peuvent limiter la répartition de la solution liante au cours de procédé de granulation par voie humide et réduire son efficacité.

La technique d'incorporation, par vaporisation ou non, a un impact direct sur la répartition du liant dans la poudre et son efficacité. Il existe plusieurs possibilités d'incorporer le liant : à l'état sec ou en solution. En solution ou pseudosolution, le liant est dissout dans le solvant in situ. Une haute viscosité élevée de la solution liante rend difficile sa distribution dans le lit de poudre [104, 105, 106, 107, 108].

3.7.7. INFLUENCE DU SOLVANT :

Le solvant le plus courant en pharmacie est l'eau. La sélection d'un solvant, aqueux ou organique, dépend de la solubilité du liant et de la compatibilité du produit à granuler.

Chaque solvant a une température d'évaporation, ce qui permet de choisir le bon solvant en fonction des contraintes de température par rapport au produit. Cependant il est possible de se libérer des contraintes d'un solvant pour le liant en à l'état sec [104, 105, 106, 107, 108].

3.8. CONTRÔLE DU GRAIN

3.8.1. TAUX D'HUMIDITE RÉSIDUELLE

Le taux d'humidité résiduelle est déterminé à T_0 avant d'entamer le séchage et par la suite à intervalle de temps régulier au cours de l'opération de séchage.

Il est déterminé par un dessiccateur infra-rouge.

La perte de poids doit se situer entre 2 et 4% [33, 69, 40].

3.8.2. TEST D'ÉCOULEMENT :

Le test d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés (poudre, granulés) à s'écouler verticalement. La prise d'essai est de 100 g de poudre ou de granulé placée dans un entonnoir en verre normalisé.

L'essai consiste à mesurer le temps nécessaire à la poudre ou au grain pour s'écouler à travers l'entonnoir.

Le test est conforme si les 100 g de poudre se sont écoulés en moins de 10 secondes.

Au delà de 10 secondes, le mélange risque de ne pas remplir correctement la matrice de la machine à comprimer [33, 69, 40].

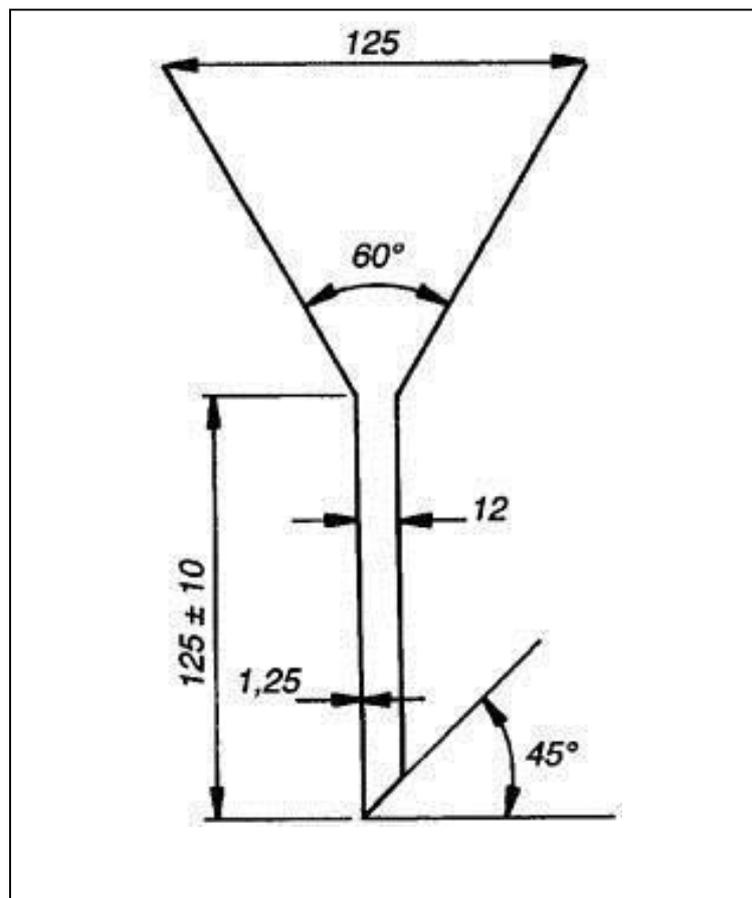


Figure 16. Entonnoir normalisé pour essai d'écoulement [40].

3.8.3. VOLUME APPARENT ET CINETIQUE DE TASSEMENT

L'essai est réalisé à l'aide d'un volumétre ou une éprouvette graduée. Le volume de poudre est lu avant et après tassement.

Ce test est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents avant et après tassement, l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes des solides divisés (par exemple poudres, granulés).

L'essai est réalisé sur 100 g de poudre dans une éprouvette graduée de 250 ml. Le volume de poudre est mesuré après 0,10, 500 et 1250 tassements.

L'essai consiste à déterminer l'aptitude au tassement $V_{10} - V_{500}$ qui doit être inférieur à 20ml.

C'est une grandeur empirique très utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour exprimer la réduction du volume subit par le matériau et évaluer la qualité de l'écoulement. Lorsque cette valeur est supérieure à 20ml : mauvais écoulement et donc une phase de tassement importante pendant le cycle de compression.

Le système est constitué par :

- Un appareil de tassement pouvant provoquer par minute 250 ± 15 chutes d'une hauteur de $3 \pm 0,2$ mm ;
- Le support de l'éprouvette, avec son dispositif de fixation, a une masse de 450 ± 5 g. Une éprouvette de 250 ml graduée tous les 2 ml, dont la masse doit être de 220 ± 40 g.

Le volume V_0 correspond au volume initial occupé par l'échantillon et permet de déterminer la masse volumique apparente ou vrac.

$$\text{Densité non tassée (DNT)} = 100/V_0$$

Le volume V_{1250} est le volume occupé par l'échantillon au bout de 1250

tassements. Ce volume permet de déterminer la densité tassée de la poudre [33, 69, 40].

$$\text{Densité tassée (DT)} = 100/V_{1250}$$

3.8.4. ANALYSE GRANULOMETRIQUE

L'essai permet de déterminer la répartition granulométrique sur une prise d'essai de 100g.

Le principe consiste à superposer 8 à 10 tamis dont l'ouverture de maille va en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur. Les tamis sont d'abord pesés vides.

Le mélange est ensuite placé sur le tamis supérieur dont l'ouverture de maille est la plus importante. Après 10 minutes de vibrations, les tamis ainsi que le fond récepteur sont pesés une seconde fois. La différence de poids des tamis avant et après analyse nous donne le pourcentage de refus sur chaque tamis [31,69, 40].

3.8.5. FORME DES GRAINS :

Évaluée par simple observation des granulés au microscope. Elle peut être selon les cas plus ou moins régulière, arrondie ou allongée [31, 69].

3.8.6. POROSITE :

Elle varie avec la quantité de liquide de mouillage mais aussi avec le temps de mélange et avec la pression exercée par l'appareil de granulation. Elle peut être définie comme le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un granulé. La valeur de la porosité conditionne la désagrégation dans l'eau [31, 69, 40].

3.8.7. SURFACE SPECIFIQUE :

Elle correspond à la forme des pores. Dans un granulé, elle correspond à la surface externe des grains, plus la surface des pores. Pour sa mesure on a recours à l'adsorption d'un gaz inerte (Azote). Sa valeur influence la vitesse de dissolution. Plus la structure du comprimé est poreuse, plus la vitesse de dissolution augmente. Ceci est étroitement lié à la vitesse de pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé, ce qui facilitera sa désintégration et par la suite sa dissolution [31, 69, 40].

3.8.8. DURETE – FRIABILITE :

La dureté des grains conditionne leur stabilité lors de l'opération de compression. Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et du transport [31, 69].

3.8.9. COMPRIMABILITE :

C'est l'aptitude des grains à donner un comprimé. Elle peut être mesurée à l'aide de machines équipées de jauges de contraintes et de capteurs de déplacement [31,69].

3.9. PROCEDE DE PREPARATION DES COMPRIMES ORODISPERSIBLES PAR COMPRESSION DIRECTE :

Plusieurs procédés sont utilisés pour la fabrication des comprimés orodispersibles. On peut citer :

- La lyophilisation ;
- La granulation par fusion ;
- La granulation par voie humide ;
- La granulation par voie sèche ;
- La compression directe.

Le procédé de fabrication des comprimés orodispersibles par compression directe nécessite l'utilisation d'excipients pour compression directe ou l'utilisation d'une matrice. Il suffit alors de mélanger le principe actif avec les excipients ou la matrice et de comprimer directement. Ce procédé permet aux industriels un gain de temps mais aussi la reproductibilité de la formule **[31, 69]**.

3.9.1. PRINCIPE

La compression consiste à obtenir un comprimé soit à partir :

- d'un mélange de poudres (compression directe)
- d'un grain obtenu par granulation.

Le principe de la compression est le suivant :

Une matrice dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel nous introduisons un granulé. Le poinçon supérieur descend brutalement et, en continuant sa course, comprime le granulé pour obtenir un comprimé. **[109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116]**.

3.9.2. TYPE DE COMPRIMEUSES

Il existe deux types de machines à comprimer :

- Les machines à comprimer rotatives ;
- Et les machines à comprimer alternatives.

La machine à comprimer utilisée est une comprimeuse alternative [31, 69].

3.10. CONTROLES DES COMPRIMÉS :

3.10.1. Uniformité de masse

Peser individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne.

La masse individuelle de 2 unités au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage [31, 69, 40].

Tableau N° 2 : Uniformité de masse des comprimés [31, 69, 40].

Masse Moyenne	Ecart limite en pourcentage de la masse Moyenne
≤ 80 mg	10 %
80 mg <M<250mg	7,5 %
≥ 250 mg	5 %

L'essai d'uniformité de masse est réalisé au cours de la fabrication en prélevant des échantillons représentatifs d'un lot de fabrication tout au long du procédé: début, milieu et fin de compression.

3.10.2. Test de désagrégation des comprimés :

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit.

Il consiste à placer 6 comprimés dans un dispositif adapté et à le fixer sur un système mobile. Il est animé d'un mouvement vertical de sorte à ce que les comprimés plongent et ressortent d'un milieu liquide (ici de l'eau) thermostaté à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ pour simuler le milieu physiologique. La désagrégation est observée jusqu'à disparition complète du comprimé et le temps de désagrégation mesuré par l'appareil.

Les normes fixées par la Pharmacopée Européenne sont les suivantes: pour un comprimé non enrobé, le temps de désagrégation doit être inférieur à 15 minutes. Pour le comprimé orodispersible, le temps de désintégration est de trois (3) minutes [31, 69, 40].

Un comprimé orodispersible se désagrége en 3 minutes [31, 69, 40].

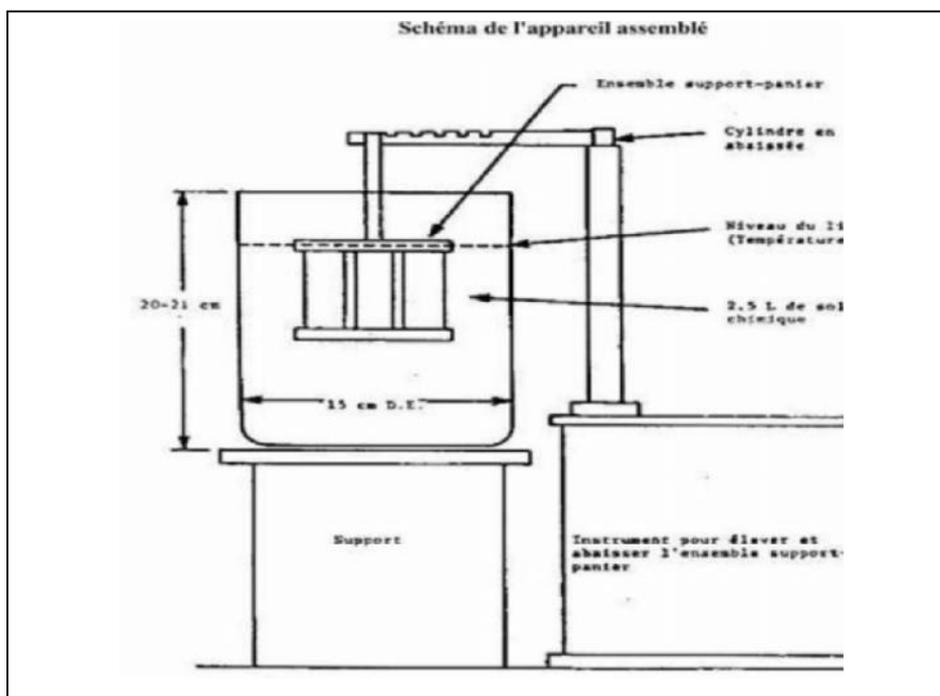


Figure 17 : Schéma d'un appareil de désagrégation.

3.10.3. Résistance à la rupture des comprimés

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement, il est réalisé à l'aide d'un duromètre. L'essai consiste à faire subir à dix (10) comprimés une pression constante jusqu'à écrasement. La pression à laquelle le comprimé se casse correspond à sa dureté [31, 69, 40].

3.10.4. Friabilité des comprimés non enrobés

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet des chocs mécaniques.

Les comprimés sont placés dans un tambour rotatif qui les soumet à des chocs dans des conditions définies. On mesure la perte de masse des comprimés au terme de l'essai.

La friabilité « F » est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale.

$$F = \frac{M_0 - M_f}{M_0} \times 100$$

Où :

M_0 : Masse initiale des comprimés.

M_f : Masse finale des comprimés.

Norme : $F \leq 1\%$.

3.10.5. Test de mouillabilité des comprimés

Il a été déterminé en plaçant un papier dans une boîte de Pétri avec 6 ml d'eau ou de tampon (simulant le pH de la salive). Le comprimé a été placé sur le disque de papier. On mesure le temps nécessaire pour que le comprimé soit complètement mouillé. Le test est réalisé à 37 ° C (Température de l'eau utilisée) [46].

3.10.6. Uniformité de teneur

Cet essai est destiné à déterminer la teneur individuelle en principe actif des unités. Cet essai permet de vérifier que les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Dosage individuel de 10 unités :

Essai satisfaisant : si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 90% et 110% de la teneur moyenne [31, 69, 40].

3.10.7. Essai de dissolution des formes solides

L'essai consiste à déterminer la vitesse de dissolution du principe actif à partir des formes solides à l'aide d'un dissolutest. Deux types d'équipement existent :

- Appareil à panier ;
- Appareil à palette.

Les conditions opératoires du test de dissolution réalisé sont :

- Appareil à palette tournant
- Milieux à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (USP ou BP) :
- Temps d'analyse : 45 minutes
- Fréquence des prélèvements : 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 et 45 minutes.
- 6 vases :
- 500 à 900ml de milieu de dissolution par vase
- un comprimé par vase
- 6 couvercles pour éviter l'évaporation du milieu de dissolution au sein des réacteurs
- Dosage du principe actif libéré se fait par spectrophotométrie UV ou par HPLC.

L'essai de dissolution consiste à déterminer la vitesse de dissolution du principe actif à partir des formes solides à l'aide d'un dissolvent.

L'appareil est équipé des récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicaté, munis de plusieurs orifices permettant l'introduction d'un thermomètre.

Un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette.

Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution [31, 69, 40].

- Appareil à palette

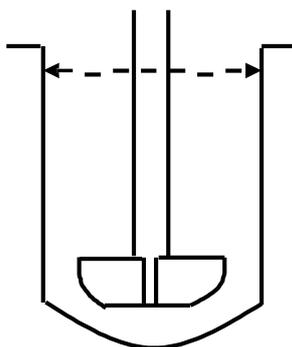


Figure 18 : Schéma d'un appareil de dissolution à palette.

- Appareil à panier

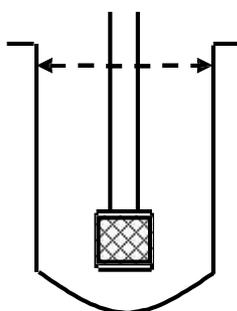


Figure 19 : Schéma d'un appareil de dissolution à panier.

DEUXIÈME PARTIE
TRAVAUX PERSONNELS

INTRODUCTION

L'objectif principal de notre travail est de formuler une matrice à désintégration rapide qui sera utilisée par la suite comme excipient de charge pour la formulation de comprimés orodispersibles par compression directe.

Cette matrice est préparée par un procédé de granulation par voie humide. Il s'agit d'un excipient polyfonctionnel (composés de plusieurs excipients).

La matrice est composée des excipients suivants :

- Un diluant : Mannitol ;
- Un liant : Amidon de maïs ;
- Un désintégrant : Crospovidone
- Un agent d'écoulement : Silice colloïdale

Le choix des excipients est basé sur les données bibliographiques et sur leurs propriétés physico-chimiques et pharmacotechniques.

Dans la fabrication des comprimés conventionnels, plusieurs excipients sont utilisés, ces derniers ne remplissent pas toutes les conditions pour la formulation d'un comprimé orodispersible.

Par conséquent, l'utilisation d'excipients spécifiques ayant les propriétés suivantes s'avère nécessaire :

- Une dispersion dans la bouche en quelques secondes sans laisser de résidus.
- Un effet agréable dans la bouche.
- Une protection contre l'humidité et la température.
- Donner au comprimé des propriétés de résistance mécanique lors de la fabrication, à l'emballage et au transport tout en gardant sa caractéristique de dispersion dans la bouche.

Cependant, l'amidon de maïs du fait de la faible taille de ses particules, présente l'inconvénient de ne pas s'écouler librement. De plus l'élasticité importante de ses particules lui confère une mauvaise comprimabilité et par conséquent des comprimés de faible dureté. Par ailleurs, le mannitol possède également de mauvaises propriétés d'écoulement et ce en raison de la faible taille de ses particules. C'est pourquoi pour contrer ces mauvaises propriétés, nous avons eu recours à une granulation par voie humide en vue d'obtenir des granulés permettant la préparation, par compression directe, de comprimés orodispersibles présentant la particularité de se désagréger dans la cavité buccale en quelques secondes.

CHAPITRE I

FORMULATION ET CONTROLE
D'UNE MATRICE À
DÉSINTÉGRATION RAPIDE

1.1. FORMULATION ET CARACTÉRISATION D'UN EXCIPIENT POLYFONCTIONNEL :

1.1.1. MATÉRIEL ET METHODES

1.1.1.1. CHOIX DES MATIERES PREMIERES

Dans notre formulation les excipients retenus sont:

- Le mannitol, excipient soluble, constitue un excellent excipient en raison de sa faible hygroscopicité mais aussi une stabilité et compatibilité chimique vis-à-vis de plusieurs principes actifs ;
- L'amidon de maïs est un liant mais possède également des propriétés désintégrantes du fait de son pouvoir gonflant dans l'eau ;
- La crospovidone : de par sa morphologie particulière poreuse favorise la pénétration rapide de la salive à travers un réseau capillaire qui crée une pression interne permettant ainsi une désintégration rapide du comprimé. Sa morphologie poreuse offre une poudre fortement compressible avec un bon écoulement, donnant ainsi des comprimés durs et non friables ;
- Silice colloïdale précipitée : ou levilite est un agent perméabilisant qui permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la salive et contribue ainsi à une meilleure désintégration du comprimé. En outre, elle favorise les réarrangements particuliers au cours de la compression et permet de réduire l'intensité de la force de compression pour obtenir un comprimé manipulable dans des conditions industrielles.

Dans un premier temps, des essais préliminaires sont réalisés sans principe actif, avec des mélanges binaires en combinant le diluant et le liant à des proportions variables.

Ces essais permettront l'optimisation de la proportion du liant dans la formule afin de sélectionner l'essai optimum permettant d'avoir des comprimés ayant :

- D'une part, une dureté suffisante pour résister aux différentes manipulations de transport et conditionnement ;
- Et d'autre part, un temps de désintégration court au moment de l'utilisation.

1.1.1.1.1. Mannitol : [31, 69, 79]

a. Structure chimique et formule

Le mannitol ($C_6H_{14}O_6$) est un polyol (sucre-alcool), c'est un isomère du sorbitol. La structure du mannitol est représentée dans la figure ci-dessous :

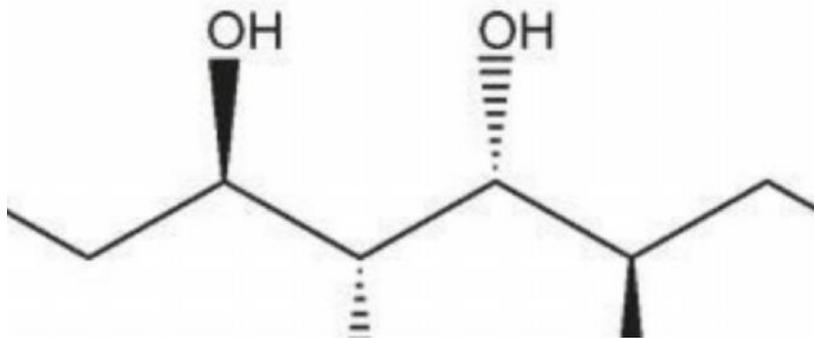


Figure 20 : Formule développée du Mannitol [79]

Formule brute : $C_6H_{14}O_6$

Poids moléculaire : $182,17 \text{ g} \cdot \text{Mol}^{-1}$

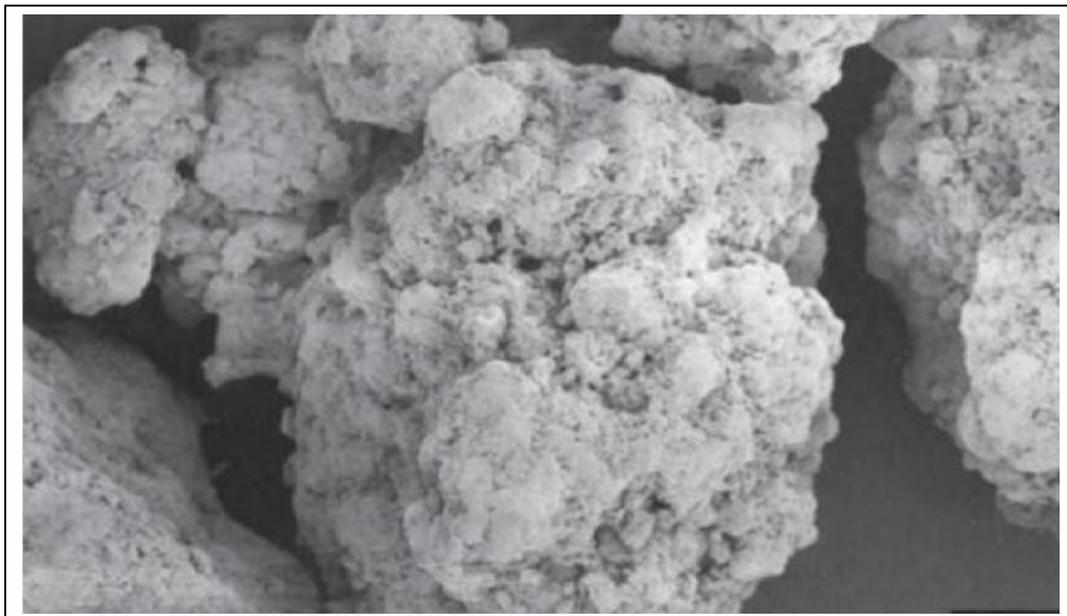


Figure 21: Mannitol par microscopie électronique à balayage 500× [79]

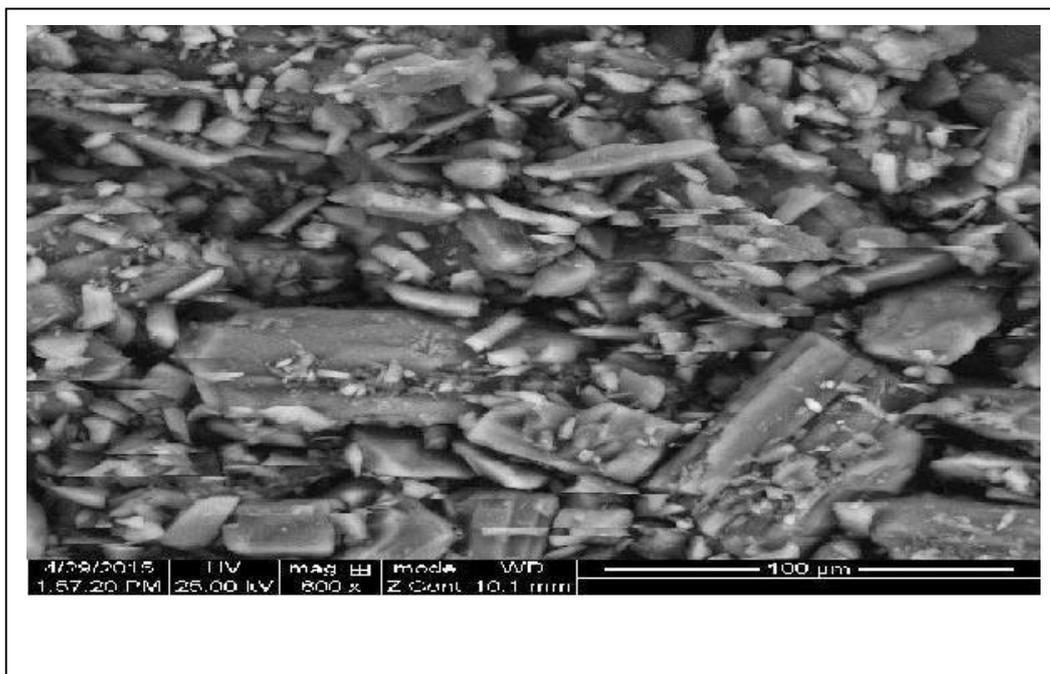


Figure 22: Mannitol par microscopie électronique à balayage 100× [79]

b. Caractéristiques physico-chimiques:

Le mannitol se présente sous forme d'une poudre blanche à sensiblement blanche.

Température de fusion : 166-168°C

Solubilité : le mannitol est facilement soluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éthanol à 96%.

Densité : 1,514 g/ cm³ [33, 69, 79].

c. Incompatibilités :

- Précipitation du mannitol à 20% en présence du chlorure de potassium ou de sodium, ainsi qu'au contact du plastique ;
- Incompatible avec le Xylitol en infusion ;
- Tendance à former des complexes en présence de métaux tels que le Fer, l'Aluminium et le Cuivre [31, 69, 79].

d. Rôle en formulation

Le mannitol est parmi les excipients solubles qui confèrent la plus grande stabilité aux formes pharmaceutiques solides, de par sa très grande inertie chimique vis-à-vis des principes actifs et son absence d'absorption d'eau.

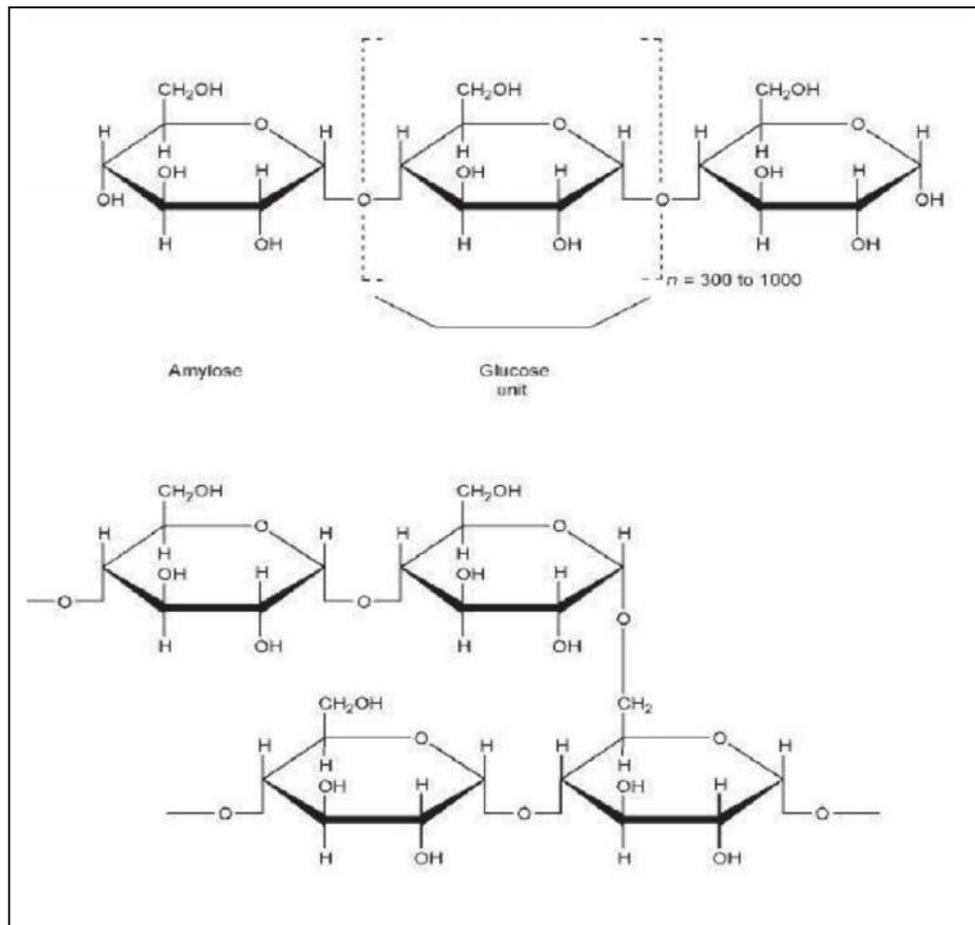
En pharmacie le mannitol joue plusieurs rôles :

Agent diluant, plastifiant, agent édulcorant, agent diluant pour les gélules et comprimés, agent thérapeutique et agent de tonicité.

Le mannitol est très utilisé en pharmacie dans la formulation des comprimés comme agent diluant à des taux variant entre 10 et 90%, et ce par rapport à sa faible hygroscopicité et peut être donc facilement utilisé avec les principes actifs sensibles à l'humidité. Il peut être utilisé en compression directe ou par granulation par voie humide. Il présente l'avantage de sécher rapidement [31, 69, 79].

1.1.1.1.2. Amidon de Maïs :**a. Structure chimique et formule :**Formule brute : $C_6H_{10}O_5$

Formule développée :

**Figure 23 : Segment d'amylopectine [79]**

La figure 26 permet de visualiser les particules d'amidon de maïs au microscope électronique :

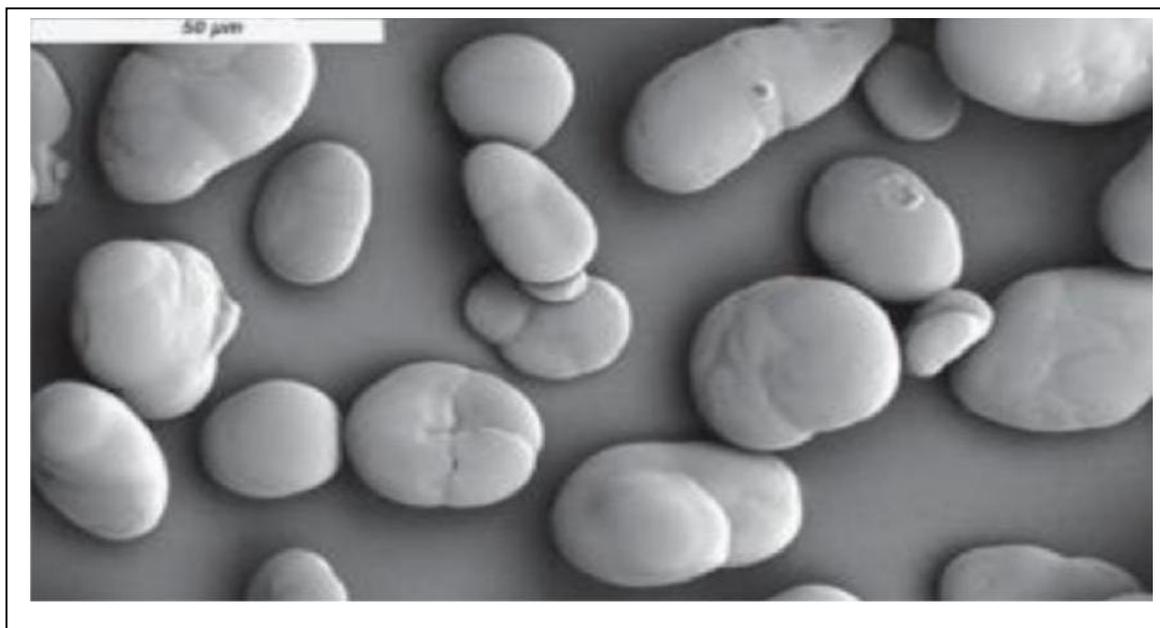


Figure 24: Amidon de maïs par microscopie électronique à balayage 750× [79]

b. Caractéristiques physico-chimiques :

L'amidon de maïs se présente sous forme d'une poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, qui crisse sous la pression des doigts. Elle est inodore et insipide.

L'amidon de maïs est insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96% [31, 69, 79].

c. Incompatibilités :

Il précipite à 20% en présence du Chlorure de Potassium ou de Sodium. Il a tendance à former des complexes en présence de métaux tels que l'Aluminium, le Fer et le Cuivre [31, 69, 79].

d. Rôle en formulation :

L'amidon de maïs possède de bonnes propriétés désintégantes du fait de son pouvoir gonflant dans l'eau.

Par conséquent, il doit être incorporé en quantités élevées, généralement supérieures à 15%.

Il joue également le rôle de diluant et de liant dans les formes sèches.

La faible taille de ses particules ainsi que sa faible densité lui confèrent un mauvais écoulement [31, 69, 79].

1.1.1.1.3. Crospovidone :

La crospovidone $(C_6H_9NO)_n$ est une homopolymère synthétique à chaînes croisées de la N-vinyl-2 pyrrolidinone, obtenue en une seule étape de polymérisation [31, 69, 79].

a. Structure chimique et formule :

Formule brute : $(C_6H_9NO)_n$

Formule développée :

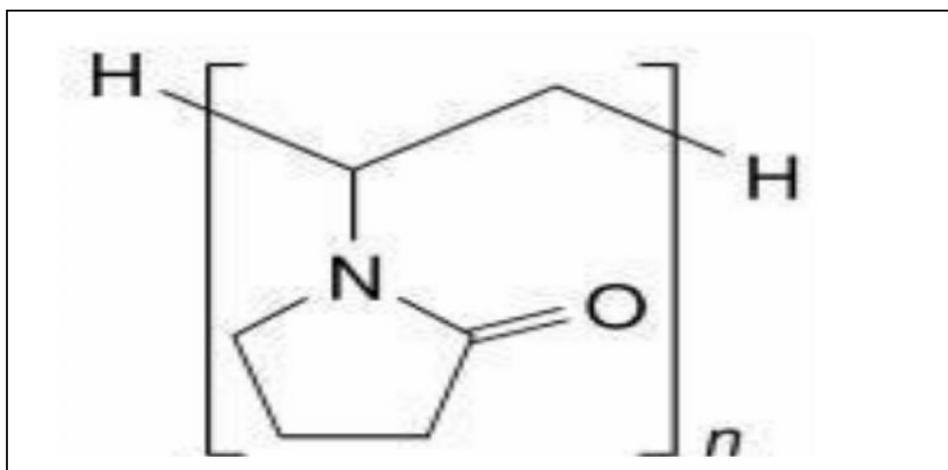


Figure 25 : Formule développée de la crospovidone [79]

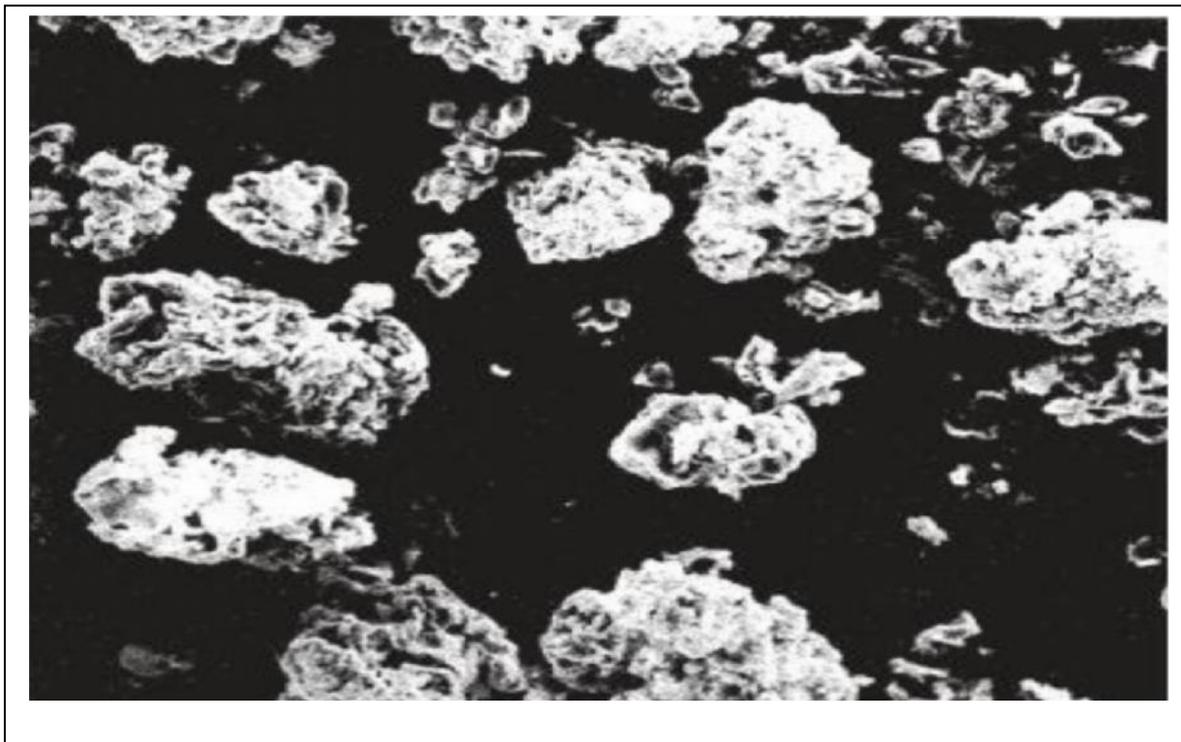


Figure 26: Croscopovidone au microscope électronique × 500 [79]

b. Caractéristiques physico-chimiques :

Le croscopovidone est un homopolymère synthétique en unique étape de polymérisation connu sous le nom de polymérisation de “maïs éclaté”.

La croscopovidone se présente sous forme de poudre, blanche un peu crème, insipide, incolore et hygroscopique, de morphologie poreuse offrant un bon écoulement ainsi qu’une bonne aptitude à la compression permettant l’obtention de comprimés durs et non friables .Elle est insoluble dans l’eau, les acides, les bases et tous les solvants organiques [31, 69, 79].

c. Incompatibilités :

La croscopovidone est compatible avec la majorité des composants organiques et inorganiques [31, 69, 79].

d. Rôle en formulation :

La croscopovidone est utilisée comme désintégrant dans les comprimés.

La croscopovidone fait partie des superdésintégrants synthétiques ayant la particularité d’attirer rapidement l’eau à l’intérieur du comprimé générant ainsi

une expansion volumique du comprimé et des forces hydrostatiques à l'origine de la désintégration du comprimé.

Contrairement aux autres superdésintégrants, la crospovidone présente l'avantage de combiner deux mécanismes de désintégration :

- Par gonflement ;
- Et par capillarité.

L'examen au microscope électronique à balayage de la crospovidone montre un aspect granulaire et poreux ce qui facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. Elle gonfle rapidement au contact de l'eau mais retrouve sa taille initiale après compression. [31, 69, 79].

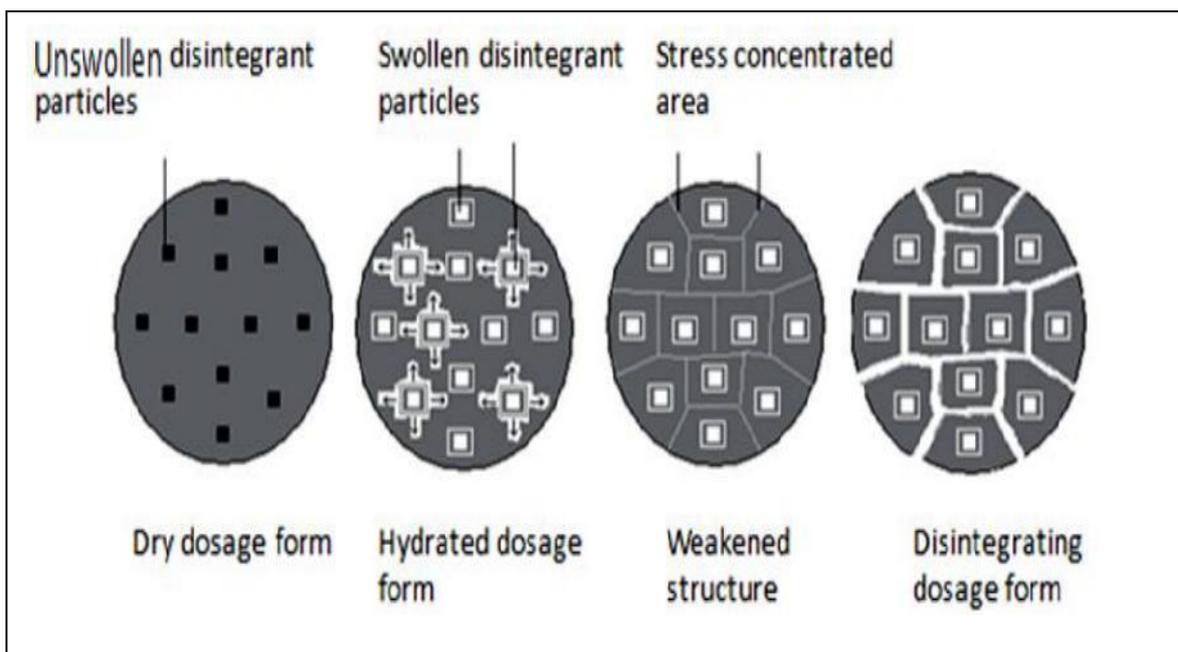


Figure 27 : Mécanisme de désintégration des superdésintégrants [117]

1.1.1.1.4. Silice colloïdale

a. Structure chimique et formule :

Formule brute : SiO_2

Poids moléculaire : 60,08

Formule développée [31, 69, 79]:

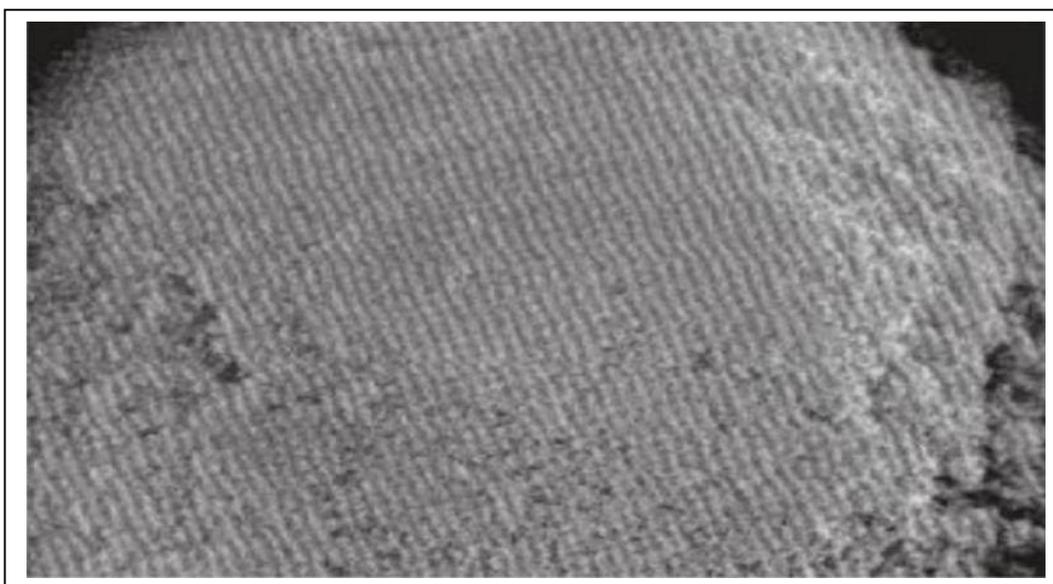


Figure 28 : Silice colloïdale au microscope électronique à balayage $\times 100$ [79]

a. Caractéristiques physico-chimiques

La silice colloïdale est une poudre blanche de structure amorphe, hygroscopique de taille particulaire de 15 nm qui n'a ni goût ni odeur spécifique. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, les solvants organiques et les acides [31, 69, 79].

b. Incompatibilités :

Incompatible avec les préparations à base de diéthylstilbestrol [31, 69, 79].

c. Rôle et fonctionnalités en pharmacie :

La faible taille des particules de silice colloïdale ainsi que sa très grande surface spécifique permettent de donner aux poudres sèches de bonnes propriétés d'écoulement.

Ces propriétés sont mises à profit dans la formulation des comprimés et des gélules.

La silice colloïdale possède également un pouvoir désintégrant. Elle est utilisée aussi comme agent adsorbant et dispersant lors de la mise en suspension de poudres dans les liquides [31, 69, 79].

1.1.1.1.5. Stéarylfumarate de Sodium :

a. Structure chimique et formule :

Formule brute : $C_{22}H_{39}NaO_4$

Poids moléculaire : 390,5

Formule développée [33, 69, 79]:

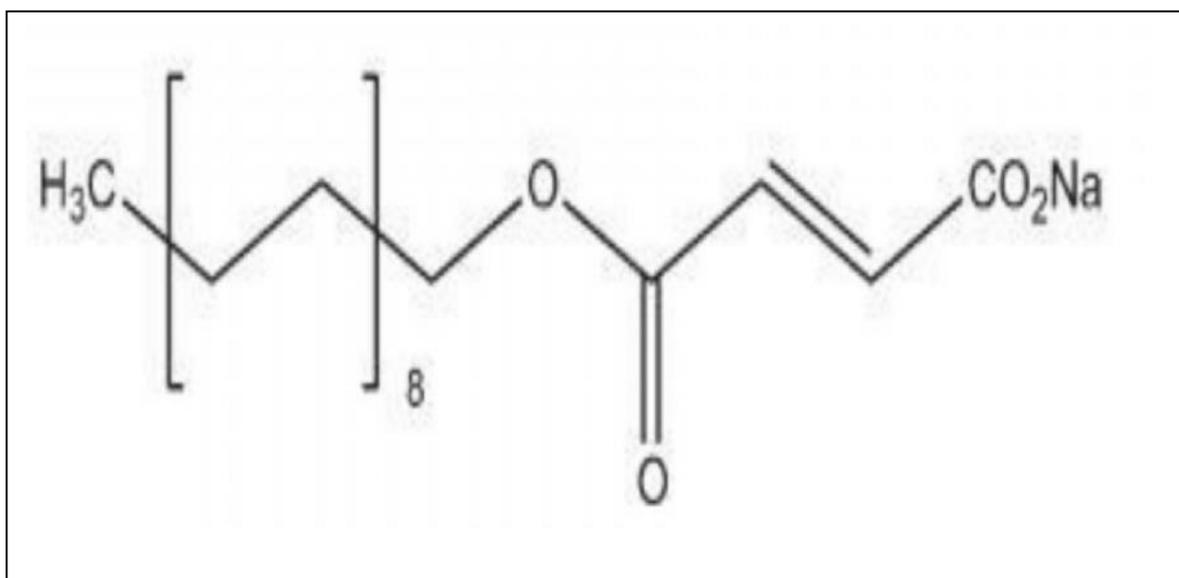


Figure 29 : Formule développée du Stéaryl Fumarate de Sodium [79]

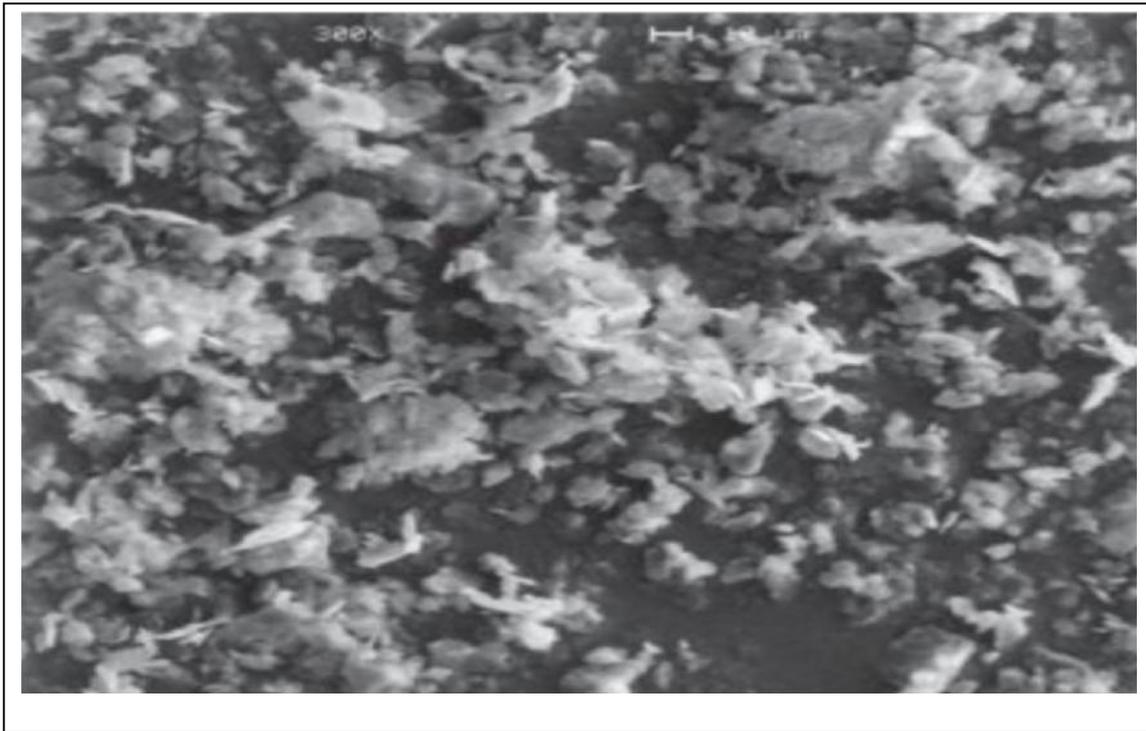


Figure 30 : Stéaryl fumarate de Sodium au microscope électronique à balayage×500. [79]

b. Caractéristiques physico-chimiques

C'est un lubrifiant hydrophile. Il est soluble dans l'eau [31, 69, 79].

c. Incompatibilités :

Il présente une très grande inertie et compatibilité avec les principes actifs et les excipients [31, 69, 79].

d. Rôles en formulation :

Le stéaryl fumarate de Sodium est un lubrifiant pour les comprimés et les gélules [31,69, 79].

1.1.1.2. MATÉRIEL

1.1.1.2.1. Matériel de Préparation

- Balance :

C'est une balance de précision type SARTORIUS d'une portée allant de 5 à 3640g.



Figure 31 : Balance de précision type SARTORIUS (France)

- Mélangeur granulateur LODIGE PM.

C'est un mélangeur malaxeur type pétrin d'une capacité de 700g à 1000g. Il est utilisé dans le procédé de granulation par voie humide.



Figure 32 : Mélangeur granulateur petit modèle LÖDIGE (Allemagne)

- Mélangeur Cubique ERWEKA AR 400E.

C'est un mélangeur rotatif à cuve mobile de faible capacité utilisé dans le mélange de poudre ou la lubrification du grain



Figure 33 : Mélangeur cubique (à chute libre) Type ERWEKA (Allemagne)

- Granulateur FREWITT



Figure 34 : Granulateur oscillant FREWITT (Allemagne)

- Etuve de séchage GLATT

C'est une étuve de séchage à plateaux avec une circulation d'air permettant une répartition régulière de la température à la surface des plateaux.



Figure 35 : Etuve de séchage GLATT (Allemagne)

- Comprimeuse alternative FROGERAIS

C'est une compresseuse alternative avec deux jeux de poinçons à l'échelle laboratoire.



Figure 36 : Comprimeuse alternative Type FROGERAIS (France)

1.1.1.2.2. Matériel de contrôle

- Déssicateur thermobalance : PRECISA XM60

C'est un analyseur d'humidité basé sur la pesée d'un échantillon lors de son séchage. Il détermine le taux d'humidité du grain à 100°C pendant 5 minutes.



Figure 37 : Dessiccateur thermobalance PRECISA Modèle XM60 (France)

- Appareil de mesure de la résistance à la rupture des comprimés
Il permet de mesurer la force nécessaire à l'écrasement d'un comprimé.



Figure 38 : Duromètre Type PHARMATEST (Allemagne)

- Entonnoir normalisé pour le test d'écoulement

C'est un entonnoir normalisé dont les dimensions sont fixées par la pharmacopée européenne. Il est utilisé pour déterminer le temps nécessaire à l'écoulement de 100g de poudre ou de grain.

- Appareil de mesure de l'aptitude au tassement des poudres

L'équipement est constitué d'une éprouvette graduée sur un batimoteur.

La poudre ou le grain versé dans l'éprouvette subit des tassements.

Plusieurs mesures sont faites :

- Volume apparent avant tassement ou volume vrac: V0 en mL
- Volume apparent après 10 tassements: V10 en mL
- Volume apparent après 500 tassements: V500 en mL
- Aptitude au tassement: V10 -V500 en mL

- Analyse granulométrique par tamis

L'appareil est constitué d'une série de tamis dont l'ouverture de maille va en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur. A la base se trouve un récepteur. L'analyse est réalisée sur un échantillon de 100g de poudre ou de grain. Ce dernier subit des vibrations pendant 15 minutes. Les fractions de poudre ou de grain réparties sur les différents tamis sont pesées.

- Appareil de délitement ERWEKA

L'équipement est constitué d'un bain thermostaté dans lequel baigne un becher contenant un dispositif constitué de six tubes. Il permet de mesurer le temps de désintégration des comprimés à $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$.



Figure 39 : Appareil de désagrégation ERWEKA (Allemagne)

- Friabilimètre ERWEKA

L'équipement est constitué d'un tambour dans lequel l'échantillon de comprimés à analyser sont placés. Ce tambour est relié à un moteur assurant sa rotation.



Figure 40: Friabilimètre ERWEKA (Allemagne)

- Dissolutest SOTAX

L'appareil de dissolution ou dissolutest est constitué d'un bain thermostaté dans le quel baignent des vases dont les dimensions sont définies par la pharmacopée européenne.



Figure 41 : Appareil de Dissolution SOTAX (Suisse)

1.1.1.3. METHODES

Dans le domaine de la fabrication des comprimés orodispersibles, les caractères les plus importants pour évaluer la formulation sont :

- L'aptitude à l'écoulement du grain ou du mélange de poudre dans la chambre de compression ce qui garantira la régularité de poids et par conséquent la régularité de dosage ;
- La résistance à l'abrasion (non friable) ;
- La cohésion après compactage des particules qui conditionne la dureté des comprimés [31, 69].

En vue d'améliorer les propriétés rhéologiques de notre mélange de poudre, le procédé utilisé est une granulation par voie humide dans un mélangeur granulateur classique type LODIGE PM.

Les comprimés obtenus doivent être :

- D'une part suffisamment durs pour résister aux différentes manipulations de conditionnement et de transport ;
- Mais surtout, avoir un temps de désintégration le plus court possible [118, 119, 120, 121, 122].

Le tableau 4 ci-dessous regroupe l'ensemble des 15 essais de granulation réalisés en utilisant le mannitol comme diluant et l'amidon de maïs comme liant afin d'optimiser la proportion d'amidon de maïs dans la formule.

Ces essais vont nous permettre de sélectionner la proportion d'amidon de maïs dans la formule qui nous donnera un grain :

- Ayant de bonnes propriétés rhéologiques ;
- Une bonne aptitude au tassement.

Ce grain permettra par la suite d'avoir des comprimés :

- Non friables ;
- Ayant une dureté suffisante ;
- Ayant un temps de désintégration le plus court possible.

Il s'agit de réaliser cinq (05) séries d'essais dont les proportions en diluant et liant sont :

- Série A : 90% de mannitol et 10% d'amidon de maïs ;
- Série B : 80% de mannitol et 20% d'amidon de maïs ;
- Série C : 70% de mannitol et 30% d'amidon de maïs ;
- Série D : 60% de mannitol et 40% d'amidon de maïs ;
- Série E : 50% de mannitol et 50% d'amidon de maïs.

Pour chaque série, trois (03) essais ont été réalisés. Pour chaque essai, une proportion de l'amidon de maïs est utilisée pour préparer la solution liante. Cette proportion constitue 10%, 30% et 50% de l'amidon de maïs contenu dans la formule.

Selon le handbook of pharmaceutical excipient, l'amidon de maïs est utilisé dans la formulation des comprimés comme diluant, liant et désintégrant. Il est utilisé comme diluant entre 3 et 20% en granulation par voie humide, et entre 3 et 25% comme agent désintégrant.

Les proportions de mannitol varient entre 50% et 90% du mélange de poudre. Il est utilisé dans la formulation des comprimés à des proportions allant de 10 à 90%.

L'amidon de maïs est insoluble dans l'eau froide mais se gélifie dans de l'eau chaude pour former l'empois d'amidon. L'empois d'amidon fraîchement préparé peut être utilisé à une concentration allant de 5 à 25% d'amidon de maïs en utilisant la granulation par voie humide. Ces concentrations permettent d'obtenir des comprimés répondant aux exigences d'une dureté suffisante et d'un temps de désintégration court [79].

L'amidon de maïs peut être introduit dans la formule :

- Soit à l'état sec ;
- Soit en solution (empois d'amidon) ;
- Soit une partie à l'état sec et une partie en solution.

Le mode d'incorporation du liant influence les caractéristiques du mélange à comprimer. L'amidon de maïs incorporé en phase externe (à l'état sec) possède seulement une action désintégrante, tandis qu'en phase interne (sous forme d'empois d'amidon) il possède à la fois des propriétés liantes et désintégrantes.

A cet effet, l'amidon de maïs a été incorporé en phase interne et en phase externe à des proportions variables.

Afin d'optimiser les proportions de l'amidon en phase interne et externe, pour chaque série d'essais, une quantité d'amidon de maïs est utilisée pour préparer la solution liante. Cette proportion est de :

- 10% ;
- 30% ;
- 50%.

Et ce afin de bien visualiser l'impact de l'incorporation de l'amidon de maïs en phase interne et externe sur les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés.

Les données bibliographiques démontrent que l'utilisation de fortes proportions d'amidon aboutit à des comprimés friables [79].

Les formules utilisées sans principes actifs sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Formules sans principe actif

Essais	Proportion du mannitol (%)	Proportion de l'amidon de maïs (%)	Proportion de l'Amidon de maïs dans la solution liante(%)
Série A	90	10	10
			30
			50
Série B	80	20	10
			30
			50
Série C	70	30	10
			30
			50
Série D	60	40	10
			30
			50
Série E	50	50	10
			30
			50

1.1.1.3.1. Procédé de granulation :

Les agglomérats de mannitol et d'amidon de maïs sont obtenus en utilisant un procédé de granulation par voie humide dans un mélangeur granulateur classique.

Les étapes du procédé de granulation sont :

▪ **Etape 0 : Vérification de la propreté du matériel et des locaux**

▪ **Etape 1 : Tamisage et Pesée des matières premières**

Les matières premières, mannitol et amidon de maïs, sont tamisées et pesées.

▪ **Etape 2 : Préparation de la solution liante (dispersion de l'empois d'amidon)**

La solution liante est préparée pour chaque essai en prélevant une proportion de l'amidon de maïs (10, 30, 50 %) en la dispersant dans l'eau. Nous procédons à la préparation de l'empois d'amidon.

La quantité d'amidon de maïs pesée pour chaque essai est dispersée dans environ 50ml d'eau distillée et sera versée dans un autre récipient contenant de l'eau distillée chauffée préalablement à 90°C. Maintenir l'agitation pendant 10 minutes.

▪ **Etape 3 : Mouillage du mélange de poudre**

La solution liante est versée sur le mélange de poudre (mélange binaire Mannitol et amidon de maïs) dans un mélangeur granulateur type LODIGE PM.

La totalité de la solution de mouillage est introduite dans le mélangeur granulateur LODIGE PM contenant le mélange de poudre à une vitesse de 385 tr/min (7grad), jusqu'à obtention d'un grain. Une fois la solution de mouillage épuisée, maintenir l'agitation pendant 1min.

▪ **Etape 4 : Granulation proprement dite :**

La granulation proprement dite de la masse préalablement humidifiée est réalisée sur un granulateur oscillant FREW ITT sur une grille d'ouverture de maille de 1,6 mm de diamètre.

- **Etape 5 : Séchage**

Le séchage est réalisé dans une étuve à plateaux GLATT à la température de 50°C.

- **Etape 6 : Calibrage**

Le grain est calibré dans une grille avec une ouverture de maille de 0,6mm.

- **Etape 7 : Compression**

Le grain est comprimé sur une compresseuse alternative FROGERAIS.

1.1.1.3.2. Contrôle

1.1.1.1.2.1. Résultats des contrôles sur le grain

- **Taux d'humidité résiduelle :**

L'essai est destiné à déterminer le taux d'humidité résiduelle du grain au cours du séchage après granulation par voie humide.

Il est réalisé grâce à une balance à infrarouge.

Tableau 4 : Taux d'humidité résiduelle du grain.

Essai	Résultat (%)	Norme	Observation
01	3,5	2-4 %	Conforme
02	2,8		
03	3,2		
04	3,7		
05	2,7		
06	3,4		
07	2,9		
08	3,3		
09	3,1		
10	2,8		
11	3,5		
12	2,9		
13	3,6		
14	3,2		
15	2,8		

Le taux d'humidité résiduelle des 15 essais réalisés était conforme.

Les résultats du test d'écoulement des 15 essais réalisés sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 5: Résultats du test d'écoulement de la série A

Essais		Proportion du mannitol (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la formule (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la solution liante(%)	Temps d'écoulement
Série A	Essai 1	90	10	10	Ne s'écoule pas
	Essai 2			30	Ne s'écoule pas
	Essai 3			50	Ne s'écoule pas

Dans cette première série d'essai, les proportions des deux excipients mannitol et amidon de maïs étaient respectivement 90% et 10%. Une partie de l'amidon de maïs était utilisée dans la préparation de la solution liante en prélevant 10, 30 et 50% de la quantité est contenue dans la formule.

Pour les trois essais réalisés, le grain obtenu avait un mauvais écoulement ceci s'explique par la faible proportion de l'amidon de maïs dans la formule. Par conséquent, il y avait une mauvaise cohésion entre les particules, le grain ne s'est pas formé.

Tableau 6 : Résultats du test d'écoulement de la série B

Essais		Proportion du mannitol (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la formule (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la solution liante(%)	Temps d'écoulement
Série B	Essai 4	80	20	10	9,61
	Essai 5			30	7,62
	Essai 6			50	9,67

Pour la série B, les proportions d'amidon de maïs et de mannitol ont été augmentées respectivement à 20% et à 80% dans la formule. Nous avons réalisé trois essais contenant chacun 10, 30 et 50% d'amidon dans la solution liante. Nous avons constaté par conséquent une nette amélioration du temps d'écoulement.

L'augmentation de la proportion de l'amidon de maïs dans la formule a renforcé les liaisons interparticulaires et a permis par conséquent la formation d'un grain. La densification du mélange de poudre a permis l'amélioration de ses propriétés rhéologiques.

Tableau 7 : Résultats du test d'écoulement de la série C

Essais		Proportion du mannitol (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la formule (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la solution liante(%)	Temps d'écoulement
Série C	Essai 7	70	30	10	7,26
	Essai 8			30	8,45
	Essai 9			50	9,60

Pour la série C, nous avons augmenté la proportion d'amidon de maïs dans la formule à 30%.

Nous avons réalisé trois essais contenant chacun 10, 30, 50% de la quantité d'amidon dans la solution liante.

Le temps d'écoulement du grain obtenu avec cette série d'essais contenant 30% d'amidon de maïs et 70% de mannitol dans la formule est conforme.

Tableau 8: Résultats du test d'écoulement de la série D

Essais		Proportion du mannitol (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la formule (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la solution liante(%)	Temps d'écoulement
Série D	Essai 10	60	40	10	Ne s'écoule pas
	Essai 11			30	Ne s'écoule pas
	Essai 12			50	Ne s'écoule pas

Pour la série D, nous avons augmenté la proportion d'amidon de maïs dans la formule à 40%.

Nous avons réalisé trois essais contenant chacun 10, 30, 50% de la quantité d'amidon dans la solution liante.

Nous avons constaté pour ces essais où la proportion de l'amidon de maïs est supérieure à 30%, que le grain possède un mauvais écoulement. Ceci est expliqué par le fait que l'augmentation de la concentration en amidon de maïs rend la solution liante très visqueuse. Elle s'est répartit difficilement dans le mélange de poudre. Nous avons aboutit à une mauvaise cohésion entre les particules.

Tableau 9 : Résultats du test d'écoulement de la série E

Essais		Proportion du mannitol (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la formule (%)	Proportion de l'amidon de maïs dans la solution liante(%)	Temps d'écoulement
Série E	Essai 13	50	50	10	Ne s'écoule pas
	Essai 14			30	Ne s'écoule pas
	Essai 15			50	Ne s'écoule pas

Dans cette série d'essais, nous avons augmenté la proportion d'amidon de maïs dans la formule à 50% pour la série E.

Nous avons réalisé trois essais contenant chacun 10, 30, 50% de la quantité d'amidon dans la solution liante.

Nous avons constaté pour ces essais où la proportion de l'amidon de maïs est de 50%, que le grain possède un mauvais écoulement. Ceci est expliqué par le fait que l'augmentation de la concentration en amidon de maïs rend la solution liante très visqueuse. Elle s'est répartit difficilement dans le mélange de poudre. Nous avons aboutit à une mauvaise cohésion entre les particules.

- **Aptitude au tassement :**

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10: Résultat des tests de tassement des essais réalisés

Série	Essai	V0 (ml)	V10 (ml)	V500 (ml)	V10- V500 (ml)	Observation
A	01	227	210	184	26	Non conforme
	02	211	200	169	31	Non conforme
	03	214	205	178	27	Non Conforme
B	04	211	199	185	14	Conforme
	05	212	196	180	16	Conforme
	06	211	197	182	15	Conforme
C	07	215	198	181	17	Conforme
	08	218	199	180	19	Conforme
	09	208	196	186	20	Conforme
D	10	222	204	181	23	Non Conforme
	11	213	196	182	22	Non Conforme
	12	200	198	180	25	Non Conforme
E	13	200	184	160	24	Non Conforme
	14	198	183	169	27	Non Conforme
	15	209	187	170	25	Non Conforme

L'évaluation de la masse volumique apparente du grain avant et après tassement permet de prévoir l'aptitude des particules à se réorganiser dans la chambre de compression. Les résultats de l'indice de tassement reflètent ceux du temps d'écoulement.

Par conséquent les essais de la série : B et C possédaient une meilleure comprimabilité que les autres essais. Les résultats de l'aptitude au tassement des essais appartenant aux séries A, D, E étaient non conformes car la différence entre le V10 et V500 est supérieure à 20ml.

▪ **Analyse granulométrique par tamis superposés :**

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 01

Tableau 11 : Distribution granulométrique de l'essai 01

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
31,7	Fond
19,2	125
14	180
13,6	250
11,4	355
10,8	500
0,5	710
0,5	1000

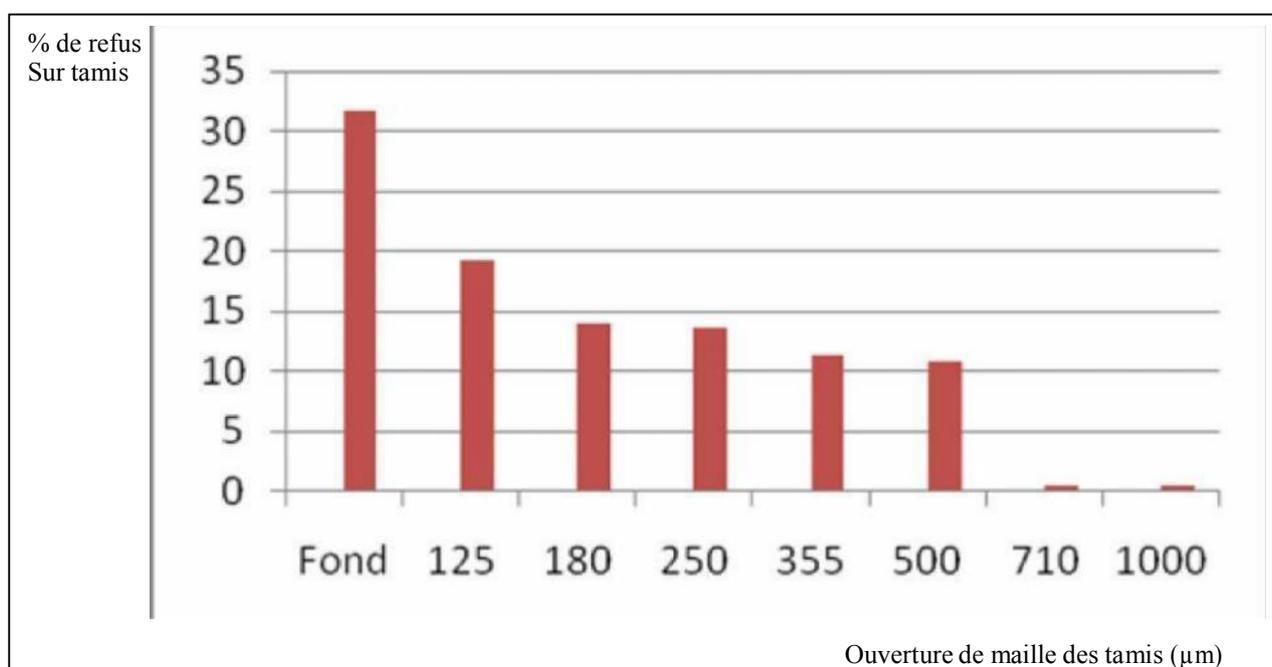


Figure 42: Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 01

La distribution granulométrique de l'essai 01 a montré un taux de fines supérieur à 20% (31,7%) ce qui a confirmé les résultats du test d'écoulement. La faible proportion du liant dans le mélange a conduit à une mauvaise cohésion entre les particules et par conséquent le grain ne s'est pas bien formé.

✓ Distribution granulométrique de l'essai 02

Tableau12 : Distribution granulométrique de l'essai 02

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
25,5	Fond
20,3	125
14,7	180
13,6	250
12,6	355
10,4	500
1,6	710
0,9	1000

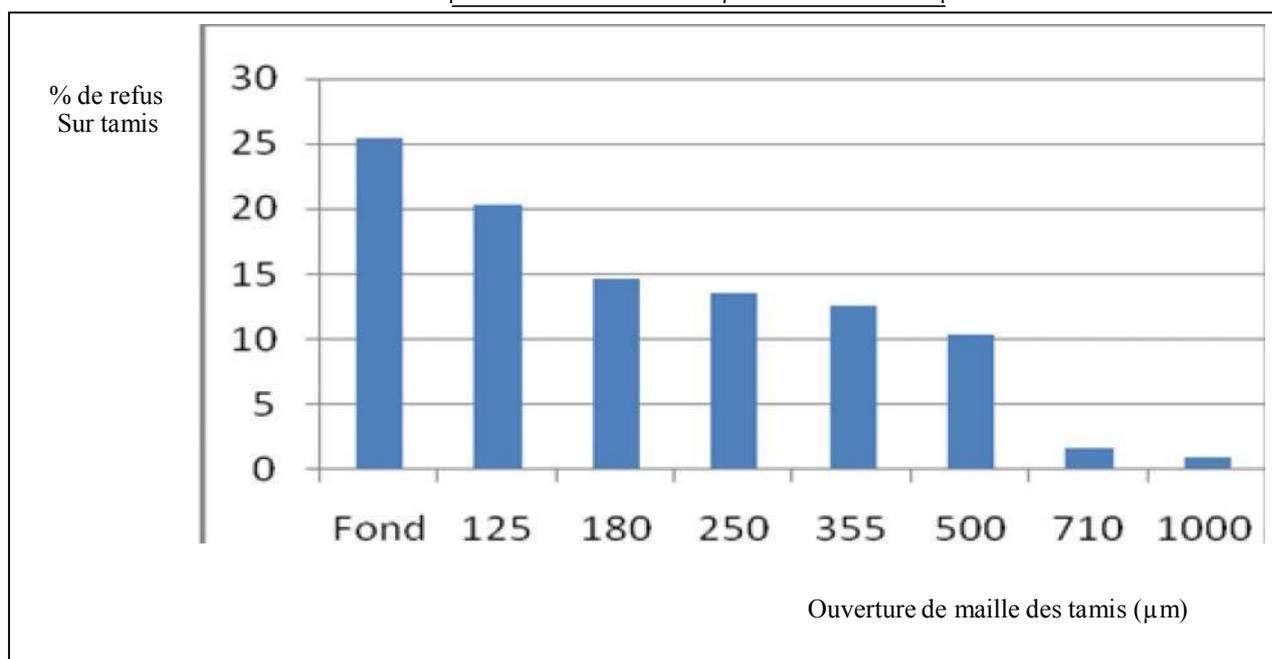


Figure 43 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 02

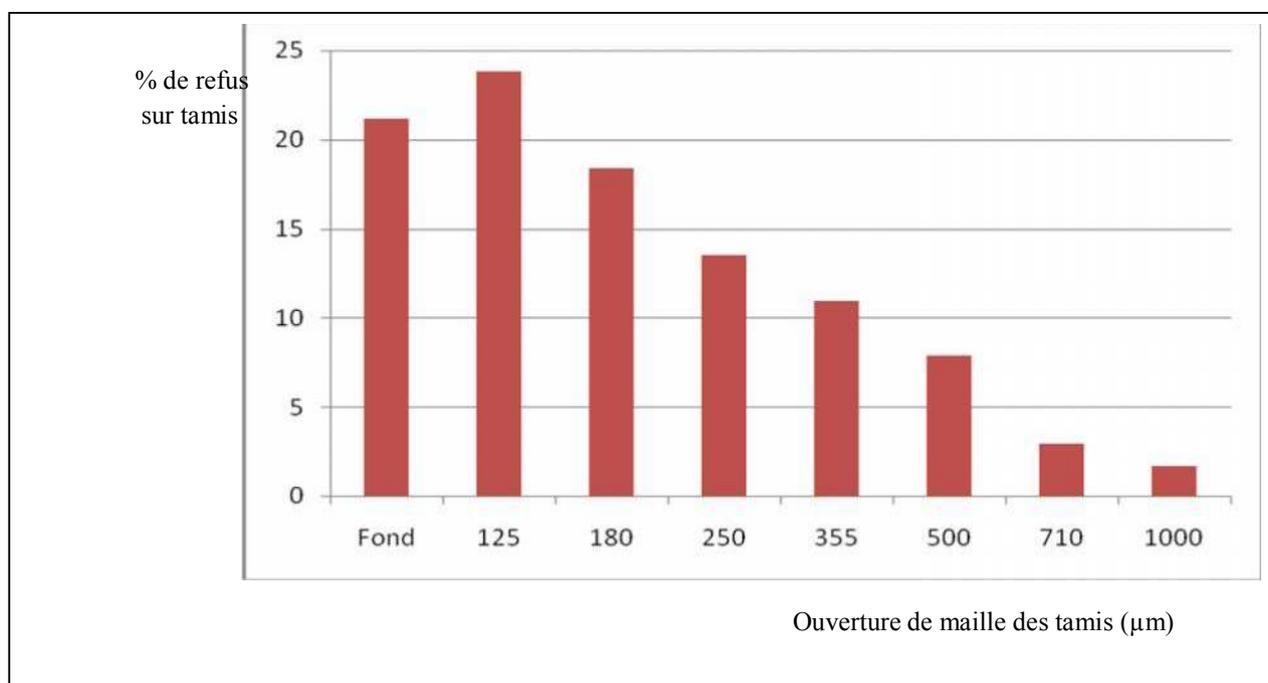
Les résultats de la distribution granulométrique de l'essai 02 montre un taux de fines supérieur à 25,5% ce qui confirme les résultats du test d'écoulement.

La faible proportion du liant dans le mélange a conduit à une mauvaise cohésion entre les particules et par conséquent le grain ne s'est pas bien formé.

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 03

Tableau 13 : Distribution granulométrique de l'essai 03

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
21,2	Fond
23,8	125
18,4	180
13,5	250
10,9	355
7,9	500
2,9	710
1,7	1000

**Figure 44** : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 03

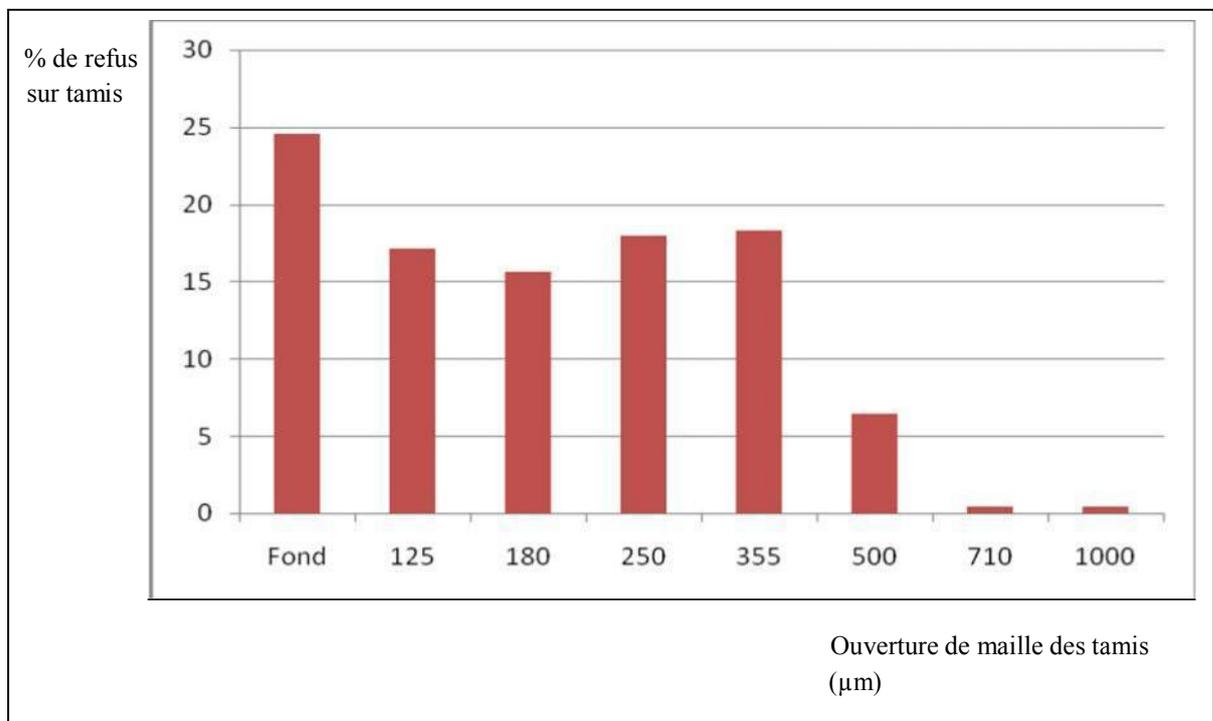
La distribution granulométrique de l'essai 03 a montré un taux de fines légèrement supérieur à 20% et une population majoritaire dont la taille est comprise 180 et 125 μm .

Pour les deux essais 02 et 03, nous avons constaté que plus la proportion d'amidon augmente plus le taux de fines diminue et nous avons assisté progressivement à une formation de grain. Néanmoins le taux de fines est resté supérieur à 20%.

✓ Distribution granulométrique de l'essai 04

Tableau 14 : Distribution granulométrique de l'essai 04

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
24,6	Fond
17,1	125
15,6	180
18	250
18,3	355
6,4	500
0,4	710
0,4	1000

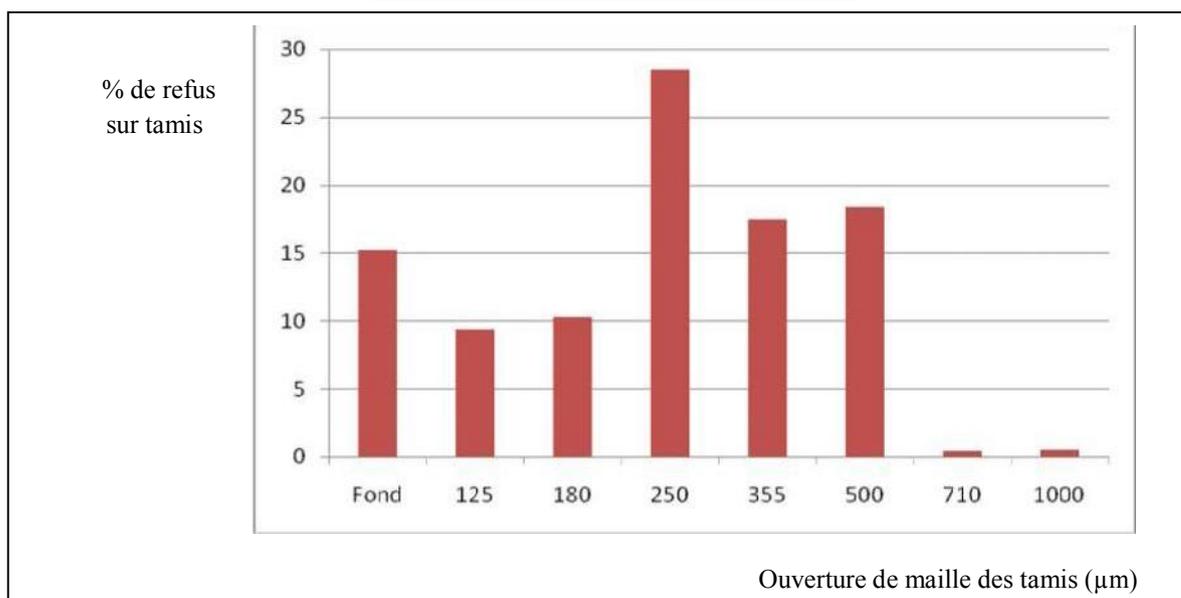
**Figure 45** : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 04

L'analyse granulométrique de l'essai 04 a montré un taux de fines supérieur à 20% et une distribution homogène des particules sur les différents tamis avec une population majoritaire dont la taille est comprise entre 355 et 500 μm .

✓ Distribution granulométrique de l'essai 05

Tableau 15: Distribution granulométrique de l'essai 05

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
15,2	Fond
9,4	125
10,3	180
28,5	250
17,5	355
18,4	500
0,4	710
0,5	1000

**Figure 46 :** Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 05.

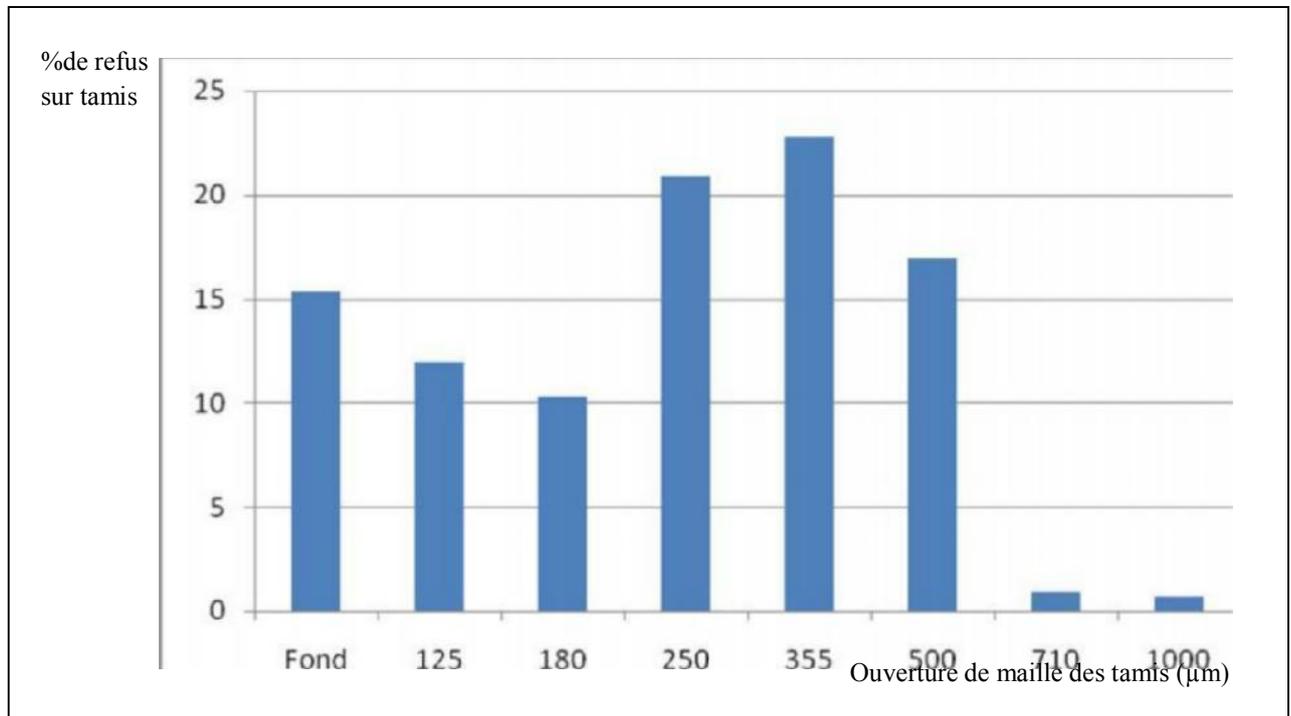
La distribution granulométrique de l'essai 05 a montré :

- Une diminution du taux de fines qui est inférieur à 20% ;
- Une population de particules majoritaires dont la taille est comprise entre 250 et 355 μm .

✓ Distribution granulométrique de l'essai 06

Tableau 16: Distribution granulométrique de l'essai 06

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
15,3	Fond
12	125
10,3	180
20,9	250
22,8	355
16,9	500
0,9	710
0,7	1000

**Figure 47 :** Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 06

L'analyse granulométrique de l'essai 06 montre la formation d'un grain dont la granulométrie est comprise entre 250 μm et 355 μm . Pour les essais 4, 5 et 6 de

la série B, Nous avons remarqué que le taux de fines diminuait avec l'augmentation de la proportion d'amidon de maïs dans la formule.

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 07

Tableau 17 : Distribution granulométrique de l'essai 07

Pourcentage de refus(%)	Ouverture de maille (μm)
43,5	Fond
12	125
7,7	180
10,8	250
17,9	355
8,2	500
0,2	710
0,2	1000

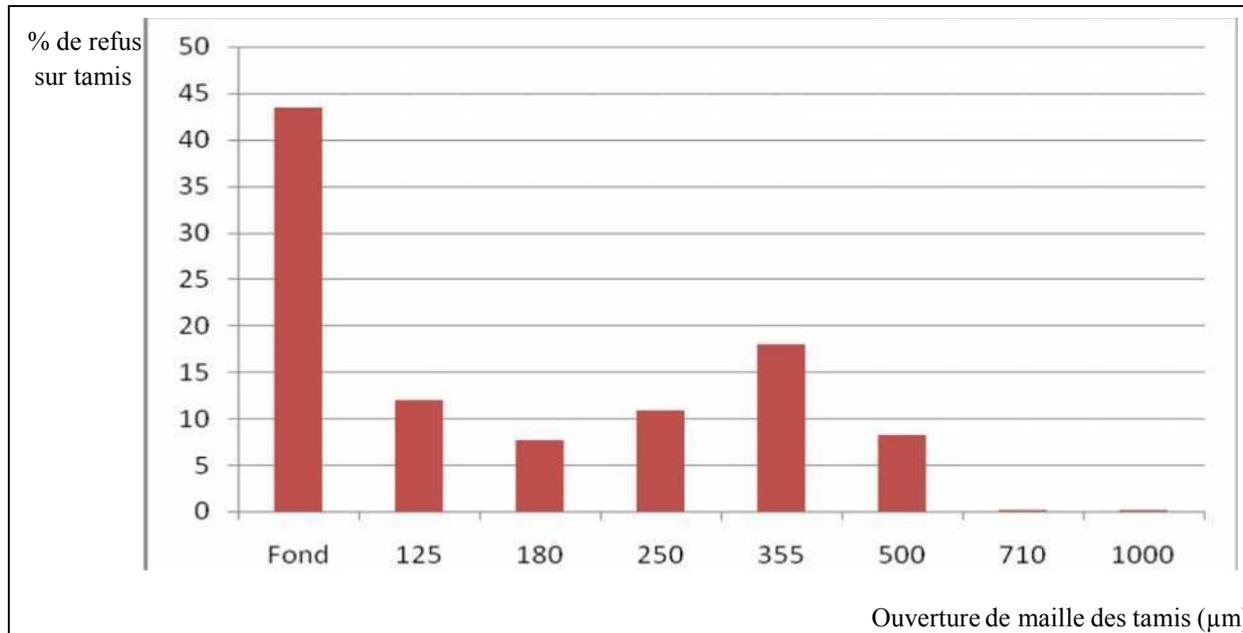


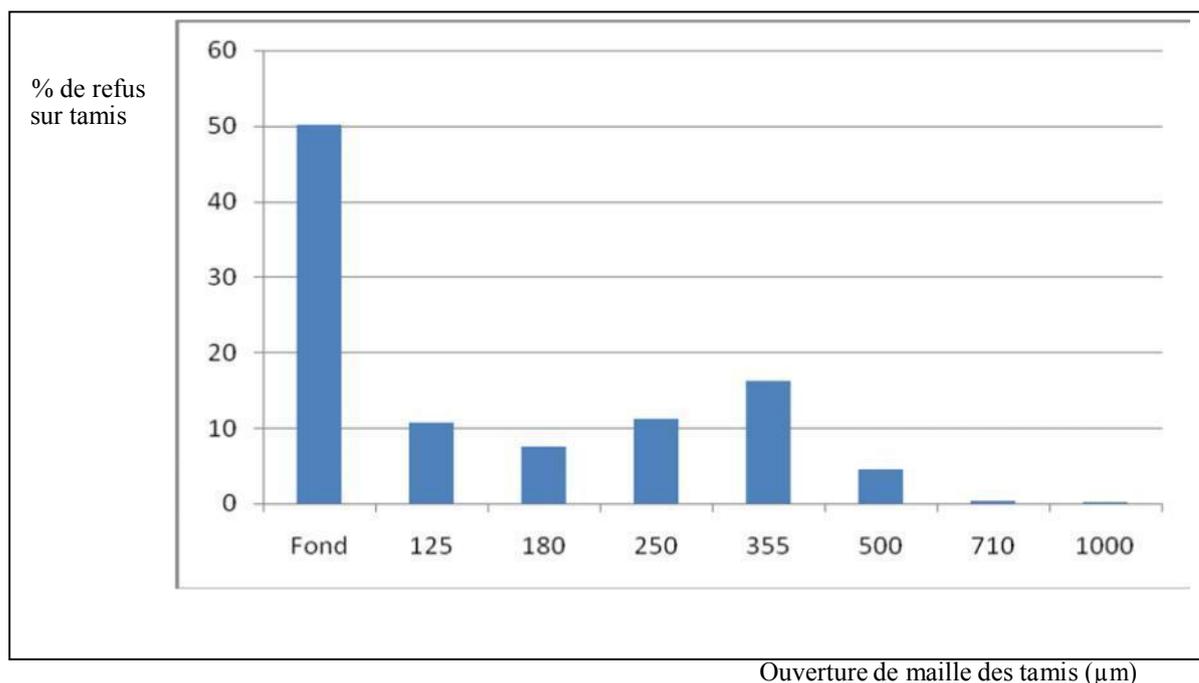
Figure 48 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 07.

La distribution granulométrique de l'essai 07 a montré un taux très élevé de fines. Ce dernier a dépassé largement 20% (>40%). Au cours de cet essai il n'y avait pas eu formation de grain. Moins de 20% de particules possédaient une taille comprise entre 355 et 500 μm .

✓ Distribution granulométrique de l'essai 08

Tableau 18 : Distribution granulométrique de l'essai 08

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
50,2	Fond
10,7	125
7,6	180
11,2	250
16,2	355
4,5	500
0,4	710
0,2	1000

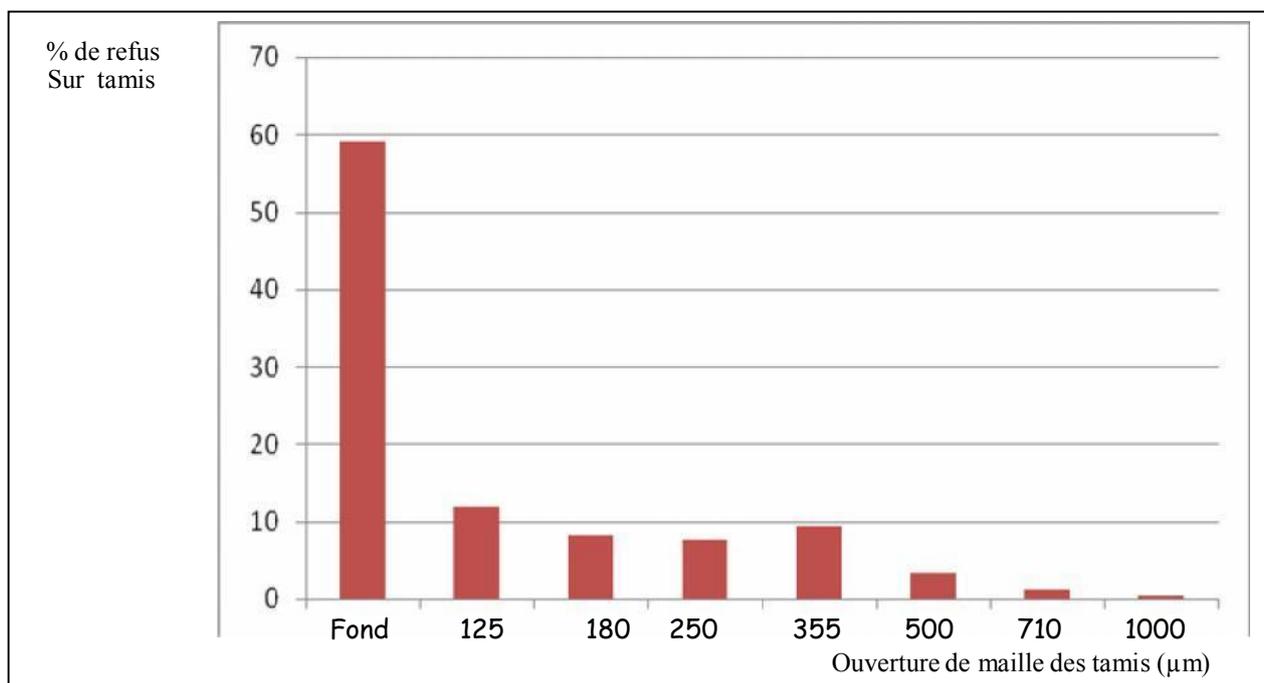
**Figure 49**: Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 08

Comme pour l'essai précédent, la distribution granulométrique a montré un taux très élevé de fines. Ce dernier a dépassé largement 20% (50,2%). Au cours de cet essai il n'y avait pas eu formation de grain. Moins de 20% de particules possédaient une taille comprise entre 355 et 500 μm .

✓ Distribution granulométrique de l'essai 09

Tableau 19 : Distribution granulométrique de l'essai 09

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
59	Fond
11,9	125
8,2	180
7,7	250
9,3	355
3,4	500
1,1	710
0,3	1000

**Figure 50**: Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 09

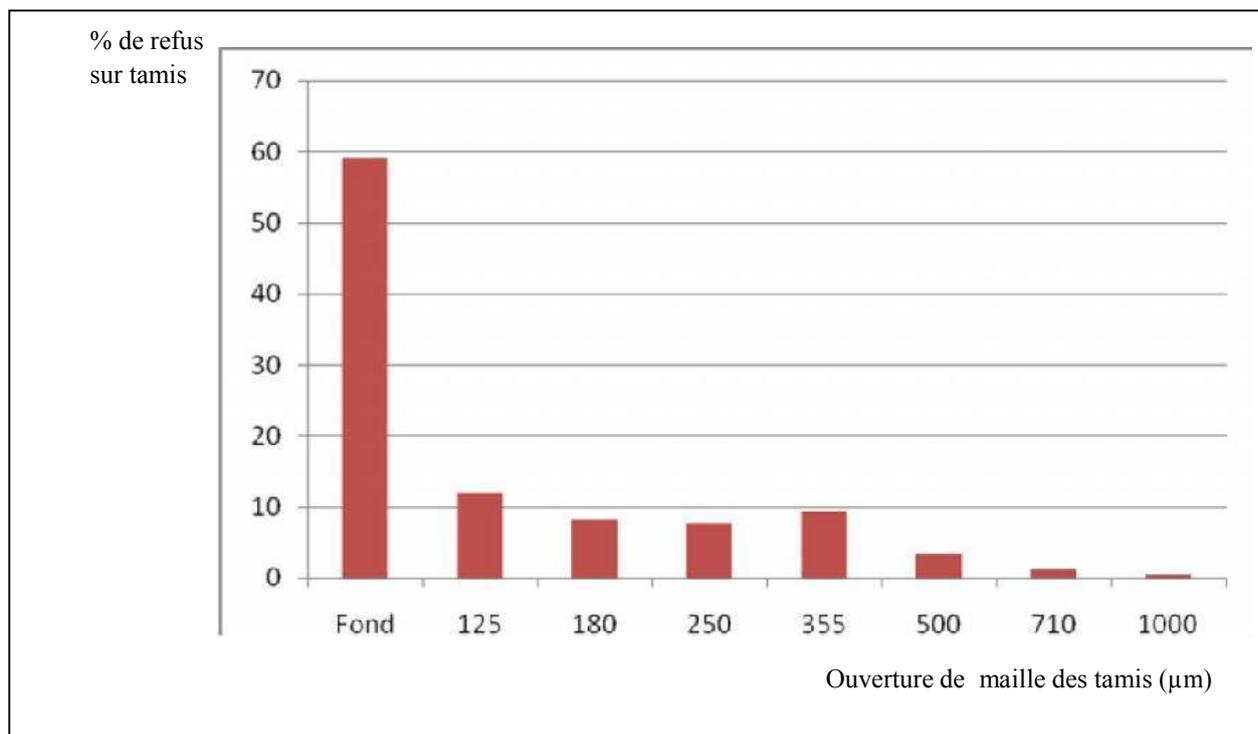
L'analyse granulométrique montre un taux de fines de 59%.

Au cours de cet essai il n'y a pratiquement pas de formation de grain. La population majoritaire (11,9%) possède un diamètre compris entre 120 et 180 μm .

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 10

Tableau 20: Distribution granulométrique de l'essai 10

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
57,4	Fond
13,1	125
9,1	180
6,5	250
8,3	355
4,2	500
1,1	710
0,2	1000

**Figure 51 :** Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 10.

L'analyse granulométrique a montré un taux de fines de 57,4%. Au cours de cet essai il n'y avait pratiquement pas de formation de grain. La population majoritaire (13,1%) possédait un diamètre compris entre 125 et 180 μm .

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 11

Tableau 21: Distribution granulométrique de l'essai 11

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
48,5	Fond
15,1	125
9,1	180
8,8	250
10,2	355
6,5	500
1,1	710
0,6	1000

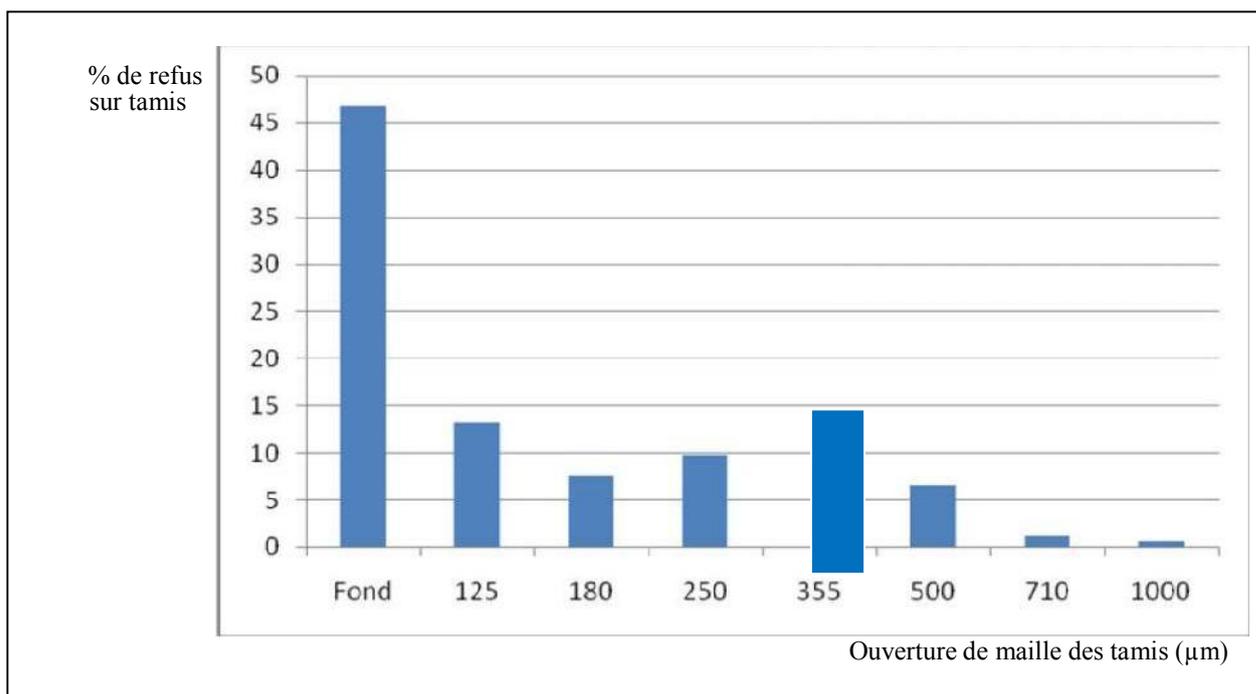


Figure 52 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 11. L'analyse granulométrique de l'essai 11 a montré un taux de fines de 48,5%. La population majoritaire (15,1%) possédait un diamètre compris entre 125 et 180 μm .

Ceci est expliqué par le fait que la solution liante était trop visqueuse. Elle s'est réparti de façon hétérogène dans le mélange de poudre.

✓ Distribution granulométrique de l'essai 12

Tableau 22 : Distribution granulométrique de l'essai 12

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
32	Fond
16,4	125
11,3	180
13,2	250
18,8	355
8,4	500
0,7	710
0,8	1000

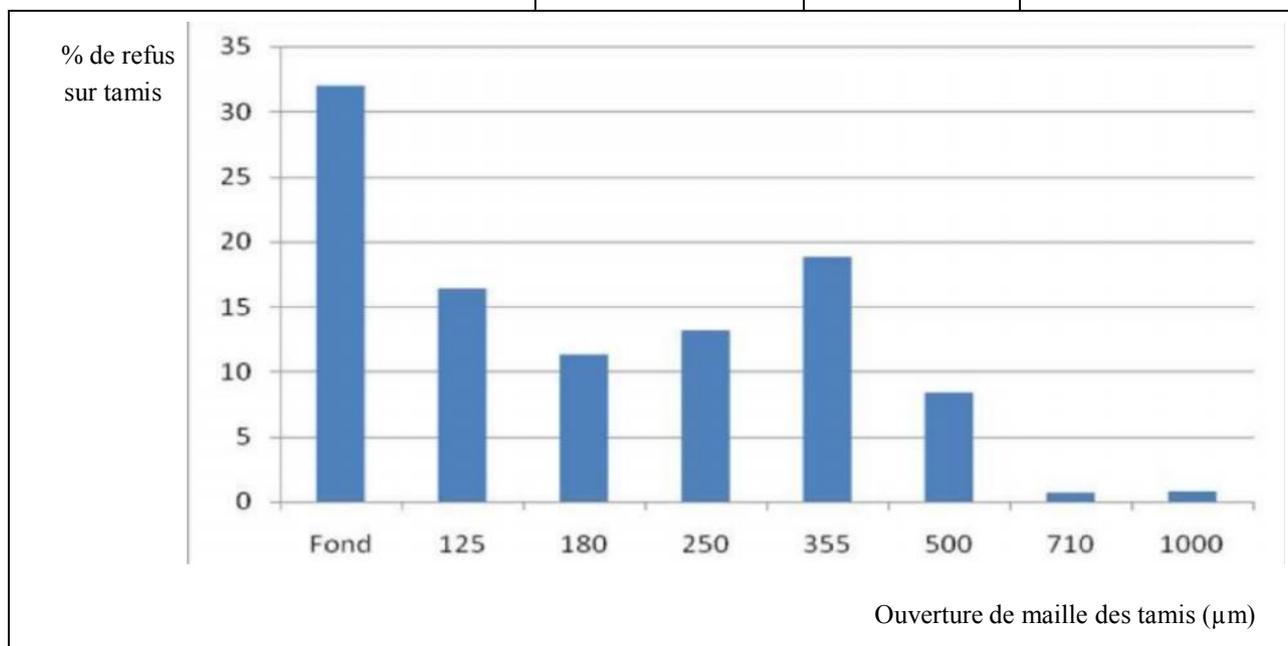


Figure 53 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 12
La distribution granulométrique de l'essai 12 a montré un taux de fines de 32%.
Une population majoritaire (18,8%) dont le diamètre est compris entre 355 μm et 500.

Comme pour l'essai précédent, Il y avait une mauvaise répartition de la solution liante dans le mélange de poudre au cours du procédé de granulation.

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 13

Tableau 23: Distribution granulométrique de l'essai 13

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
57,7	Fond
10,4	125
8	180
8,3	250
12,3	355
3,6	500
0,4	710
0,4	1000

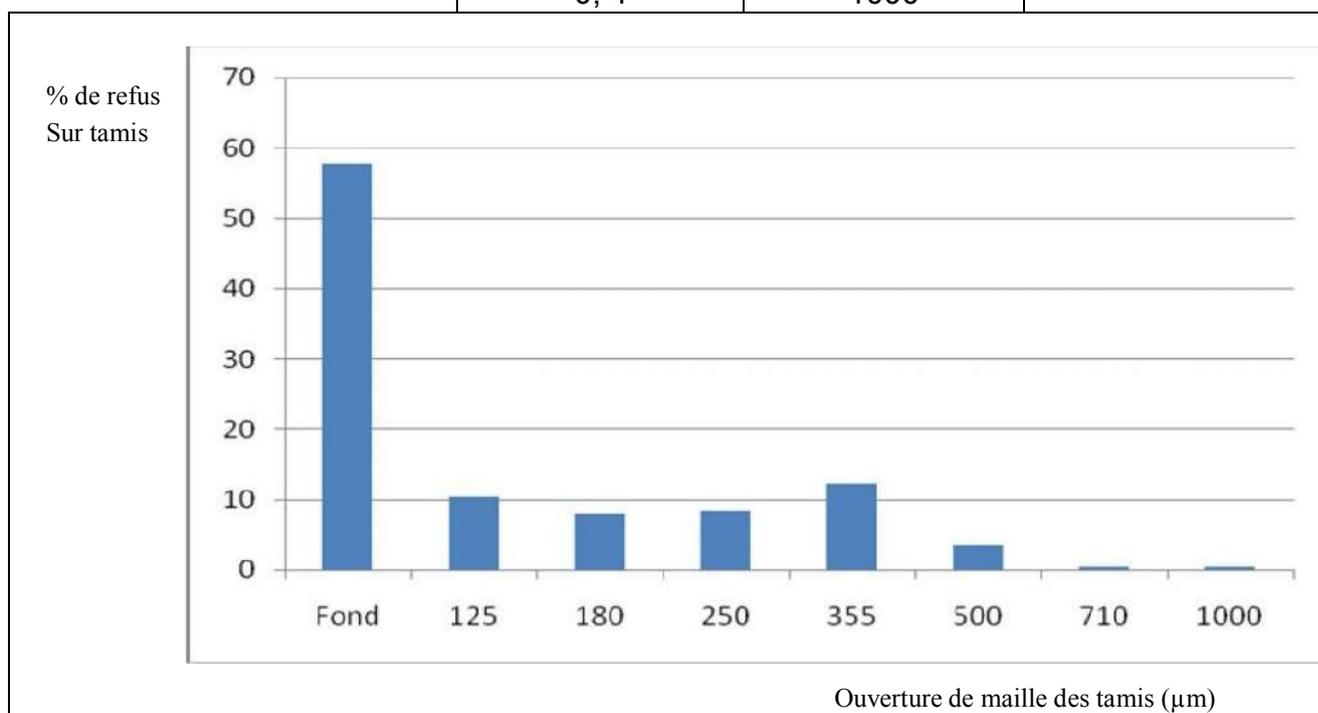


Figure 54 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 13

La distribution granulométrique de l'essai 13 a montré un taux de fines supérieur à 50%. Il y avait une mauvaise cohésion entre les particules due à une mauvaise répartition de la solution liante au sein du lit de poudre.

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 14

Tableau 24: Distribution granulométrique de l'essai 14

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (μm)
57,7	Fond
10,4	125
8	180
8,3	250
12,3	355
3,6	500
0,4	710
0,4	1000

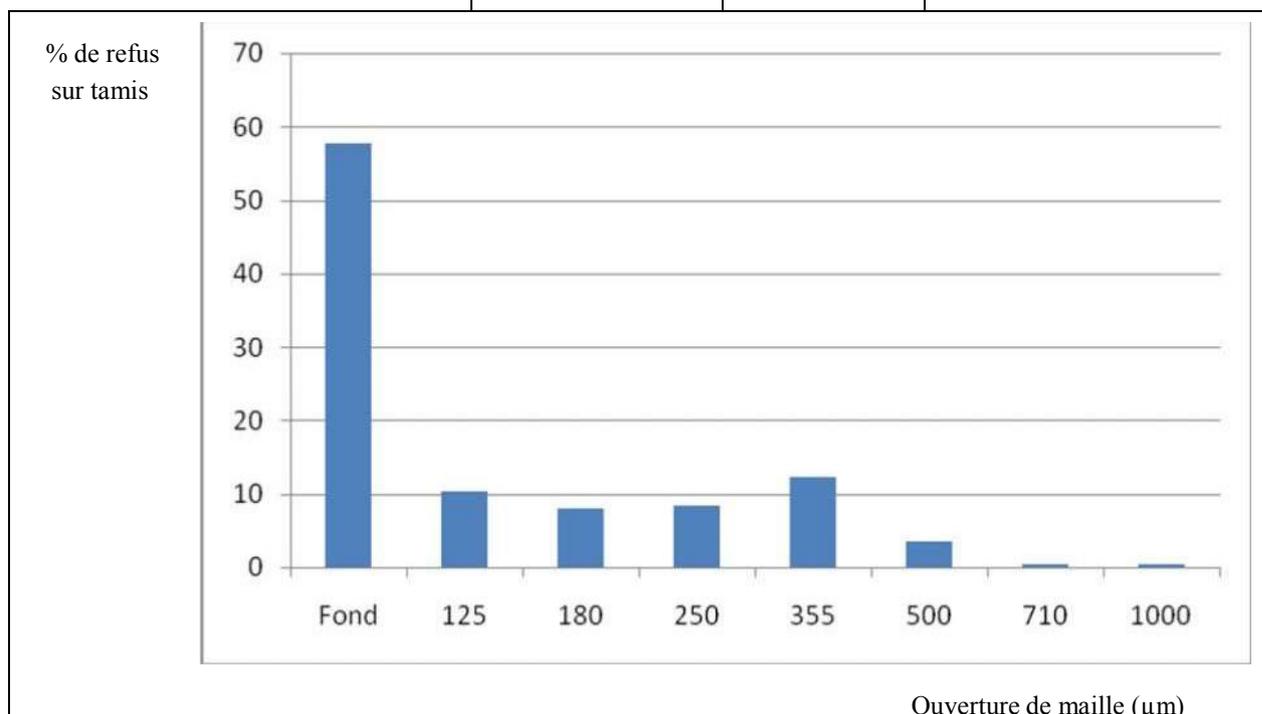


Figure 55 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 14

La distribution granulométrique de l'essai 14 a montré un taux de fines supérieur à 50%. Il y avait une mauvaise cohésion entre les particules due à une mauvaise répartition de la solution liante au sein du lit de poudre.

- ✓ Distribution granulométrique de l'essai 15

Tableau 25: Distribution granulométrique de l'essai 15

Pourcentage de refus (%)	Ouverture de maille (µm)
36,2	Fond
11,6	125
10	180
13	250
20	355
8,6	500
1,2	710
0,8	1000

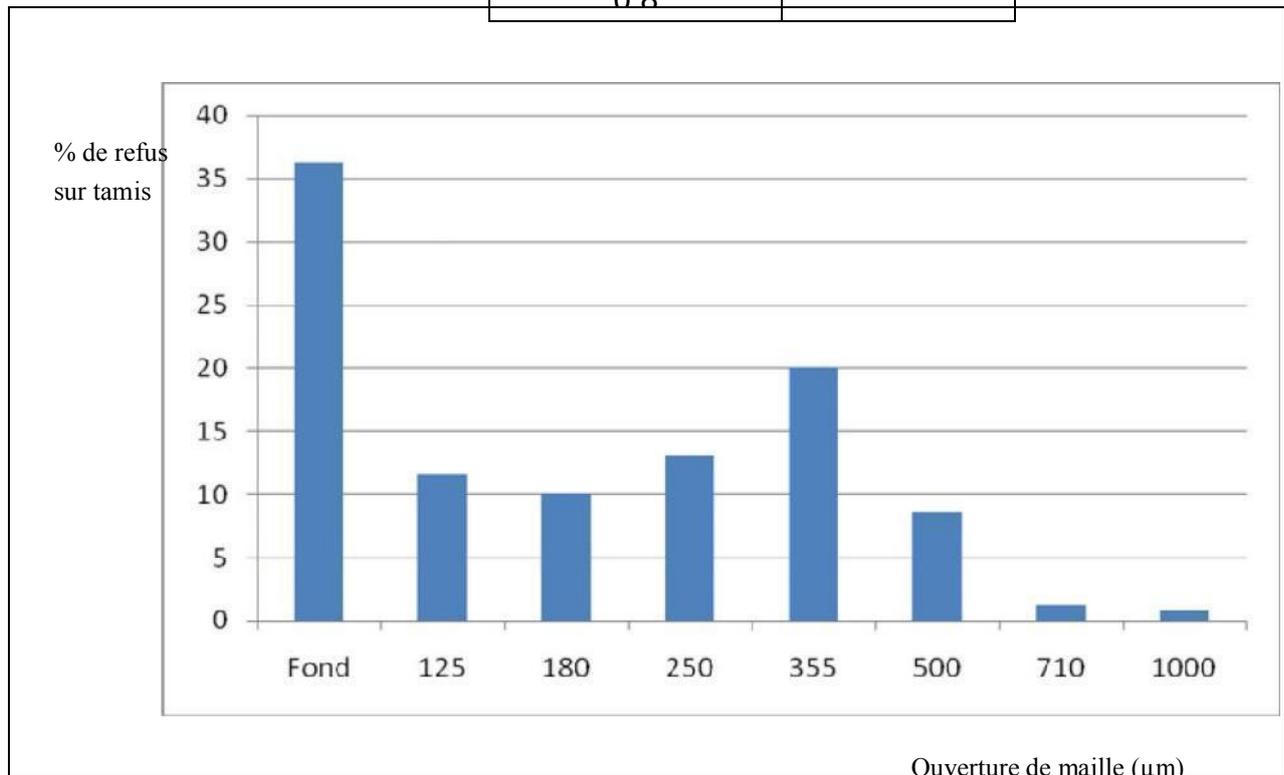


Figure 56 : Histogramme de la distribution granulométrique de l'essai 15

A partir de l'essai 07, on a constaté le phénomène inverse, c'est-à-dire : plus la proportion d'amidon de maïs augmentait (à partir de 30%), plus le taux de fines

était élevé. La solution liante devenait plus visqueuse et se répartissait difficilement dans le lit de poudre. Par conséquent il y avait une mauvaise cohésion entre les particules. Le grain ne s'est pas formé correctement.

1.1.1.1.2.2. Résultats des Contrôles sur le comprimé :

Les résultats des essais pharmaco-techniques réalisés sur les comprimés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

- Test de friabilité :
 - Série A :

Tableau 26 : Résultats du test de friabilité des essais de la série A

Paramètre/ Essai	Norme	Résultat
Essai 1	< 1%	> 1%
Essai 2		> 1%
Essai 3		> 1%

Pour les trois premiers essais de la série A, la compression était difficile à réaliser et les comprimés obtenus très friables.

- Série B :

Tableau 27 : Résultats du test de friabilité des essais de la série B

Paramètre/ Essai	Norme	Résultat
Essai 4	< 1%	0,89
Essai 5		0,63
Essai 6		0,56

L'augmentation de la quantité d'amidon de maïs pour les trois essais de la série B a permis la réalisation de la compression et l'obtention de comprimés non friables.

- Série C :

Tableau 28 : Résultats du test de friabilité des essais de la série C

Paramètre/ Essai	Norme	Résultat
Essai 7	< 1%	0,34
Essai 8		0,45
Essai 9		0,29

L'utilisation de l'amidon de maïs à un taux de 30% a permis une compression aisée et l'obtention de comprimés avec un taux de friabilité très faible.

- Série D :

Tableau 29: Résultats du test de friabilité des essais de la série D

Paramètre/ Essai	Norme	Résultat
	< 1%	> 1%
Essai 11		> 1%
Essai 12		> 1%

Au-delà de 30% d'amidon de maïs, la solution liante devient trop visqueuse et se répartit difficilement dans le lit de poudre. Le grain obtenu colle aux poinçons et à la matrice. Par conséquent, il est impossible d'obtenir des comprimés.

- Série E :

Tableau 30 : Résultats du test de friabilité des essais de la série E

Paramètre/ Essai	Norme	Résultat
Essai 13	< 1%	> 1%
Essai 14		> 1%
Essai 15		> 1%

Comme pour la série D, la solution liante est trop visqueuse et se répartit difficilement dans le lit de poudre. Le grain obtenu colle aux poinçons et à la matrice. Par conséquent, il est impossible d'obtenir des comprimés.

- Dureté des comprimés :

- Série A :

Pour les trois premiers essais de la série A, la compression était difficile et les comprimés obtenus étaient très friables. Par conséquent, il était impossible d'effectuer le test de dureté.

- Série B :

Pour la deuxième série, le contrôle de la résistance à la rupture des comprimés a donné les résultats suivants :

Tableau 31 : Résultats du test de dureté des essais de la série B

Dureté (Newton)		
ESSAI 4		
Comprimé 1	60	La moyenne = 64 N
Comprimé 2	58	
Comprimé 3	67	
Comprimé 4	63	
Comprimé 5	61	
Comprimé 6	69	
Comprimé 7	68	
Comprimé 8	65	
Comprimé 9	66	
Comprimé 10	63	
ESSAI 5		
Comprimé 1	76	La moyenne =78 N
Comprimé 2	77	
Comprimé 3	85	
Comprimé 4	78	
Comprimé 5	74	
Comprimé 6	79	
Comprimé 7	82	
Comprimé 8	81	
Comprimé 9	76	
Comprimé 10	72	
ESSAI 6		
Comprimé 1	98	La moyenne 92 N
Comprimé 2	84	
Comprimé 3	93	
Comprimé 4	81	
Comprimé 5	96	
Comprimé 6	92	
Comprimé 7	89	
Comprimé 8	93	
Comprimé 9	96	
Comprimé 10	98	

- Série C :

Pour la série C, le contrôle de la résistance à la rupture des comprimés a donné les résultats suivants :

Tableau 32 : Résultats du test de dureté moyenne des essais de la série C

Paramètre/ Essai		Résultat
ESSAI 7		
Comprimé 1	98	La moyenne = 104 N
Comprimé 2	110	
Comprimé 3	99	
Comprimé 4	103	
Comprimé 5	109	
Comprimé 6	108	
Comprimé 7	107	
Comprimé 8	102	
Comprimé 9	99	
Comprimé 10	105	
ESSAI 8		
Comprimé 1	116	La moyenne = 112 N
Comprimé 2	109	
Comprimé 3	107	
Comprimé 4	111	
Comprimé 5	115	
Comprimé 6	110	
Comprimé 7	117	
Comprimé 8	113	
Comprimé 9	108	
Comprimé 10	114	
ESSAI 9		
Comprimé 1	141	La moyenne = 139 N
Comprimé 2	138	
Comprimé 3	142	
Comprimé 4	137	
Comprimé 5	130	
Comprimé 6	141	
Comprimé 7	145	
Comprimé 8	135	
Comprimé 9	142	
Comprimé 10	139	

- Série D :

Il a été impossible d'obtenir des comprimés. Le grain collait à la matrice et aux poinçons.

- Série E :

Il a été impossible d'obtenir des comprimés. Le grain collait à la matrice et aux poinçons.

- Test de désintégration

- Série A

Pour cette série la compression est difficile et les comprimés sont très friables.

- Série B

Tableau 33 : Résultats du test de Désintégration des essais de la série B

Désintégration		
Paramètre/ Essai	Norme	Résultat (secondes)
Essai 4	< 3minutes	54
Essai 5		56
Essai 6		66

Le temps de désintégration pour ces trois essais répondait aux normes de la pharmacopée.

- Série C

Tableau 34 : Résultats du test de Désintégration des essais de la série C

Désintégration		
Paramètre/ Essai	Norme	Résultat (secondes)
Essai 7	< 3minutes	92
Essai 8		84
Essai 9		96

Le temps de désintégration pour ces trois essais était conforme par rapport aux normes de la pharmacopée.

- Série D

Il a été impossible d'obtenir des comprimés dans ces conditions. Le grain collait aux parois de la chambre de compression.

- Série E

Il a été impossible d'obtenir des comprimés dans ces conditions. Le grain collait aux parois de la chambre de compression.

CHAPITRE II

FORMULATION ET CONTROLE D'UN COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE

2.1. OPTIMISATION DE LA FORMULE

2.1.1. MATÉRIEL ET METHODE

Les essais préliminaires réalisés dans un premier temps en utilisant un diluant : le mannitol et un agent liant : l'amidon de maïs, nous ont permis de déterminer la proportion de l'amidon de maïs optimale pour avoir des comprimés répondant aux deux exigences :

- Dureté suffisante ;
- Temps de désintégration court.

La proportion d'amidon de maïs retenue est de 20%. Les trois essais réalisés avec cette proportion sont conformes par rapport aux contrôles pharmacotechniques.

Parmi les trois essais celui qui a été retenu est l'essai 5.

Cet essai possède un temps de désintégration de 56 secondes avec une dureté moyenne de 7,8 et un taux de friabilité de 0,63%.

Afin d'optimiser le temps de désintégration, la formule de l'essai retenu a été reprise en y incorporant :

- Un agent désintégrant du groupe des superdésintégrants ;
- Un agent d'écoulement

2.1.2. METHODE DE PRÉPARATION

Les essais préliminaires réalisés dans un premier temps en utilisant un diluant : le mannitol et un agent liant : l'amidon de maïs, nous ont permis de déterminer la proportion de l'amidon de maïs optimale pour avoir des comprimés répondant aux deux exigences :

- Dureté suffisante ;
- Temps de désintégration court.

La proportion d'amidon de maïs retenue était de 20%. Les trois essais réalisés avec

cette proportion étaient conformes par rapport aux contrôles pharmacotechniques.

Parmi les trois essais celui qui a été retenu est l'essai 5.

Cet essai possède un temps de désintégration de 56 secondes avec une dureté moyenne de 7,8 N et un taux de friabilité de 0,63%.

Afin d'optimiser le temps de désintégration, la formule de l'essai retenu a été reprise en y incorporant :

- Un agent désintégrant du groupe des superdésintégrants ;
- Un agent d'écoulement.

2.1.2.1. Formule :

Tableau 35 : Formule quantitative de l'essai optimal.

Matière Première	Rôle	proportion dans la formule (%)
Mannitol	Diluant	69,5
Amidon de maïs	Liant	20
Crospovidone	Désintégrant	10
Silice colloïdale	Agent d'écoulement	0,5

Le procédé de granulation utilisé suit les mêmes étapes précédemment citées dans les essais préliminaires réalisés avec le mannitol et l'amidon de maïs. Il s'agit d'un procédé de granulation par voie humide.

Etape 0 : Vérification de la propreté du matériel et des locaux

Etape 1 : Tamisage et Pesée des matières premières

Les matières premières :

- Mannitol ;
- Amidon de maïs ;
- Crospovidone ;
- Silice colloïdale.

sont tamisées et pesées.

Etape 2 : Préparation de la solution liante (dispersion de l'empois d'amidon)

La solution liante est préparée en dispersant l'amidon de maïs dans l'eau (dispersion de l'empois d'amidon).

La proportion d'amidon de maïs utilisée pour préparer l'empois d'amidon est de 30% de la quantité totale d'amidon contenue dans la formule (la proportion de l'amidon de maïs dans la formule est de 20%, un tiers de cette quantité est utilisé pour préparer l'empois d'amidon)..

La quantité d'amidon de maïs pesée pour chaque essai est dispersée dans environ un volume d'eau distillée et sera versée dans un autre récipient contenant de l'eau distillée chauffée préalablement à 90°C. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes.

Etape 3 : Mouillage du mélange de poudre

La solution liante est versée sur le mélange de poudre dans un mélangeur granulateur type LODIGE PM.

La totalité de la solution de mouillage est introduite dans le mélangeur granulateur LODIGE PM contenant le mélange de poudre à une vitesse de 385 tr/min (7grad), jusqu'à obtention d'un grain. Une fois la solution de mouillage épuisée, l'agitation est maintenue pendant 1min.

Etape 4 : Granulation proprement dite

la granulation proprement dite de la masse préalablement humidifiée est réalisée sur un granulateur oscillant FREWITT sur une grille d'ouverture de maille de 1,6 mm de diamètre.

Etape 5 : Séchage

Le séchage a été réalisé dans une étuve à plateaux GLATT à la température de 50°C.

Etape 6 : Calibrage

Le grain a été calibré dans une grille avec une ouverture de maille de 0,6mm.

Etape 7 : Compression

Le grain obtenu a été comprimé sur une compresseuse alternative FROGERAIS.

2.1.3. Résultats des contrôles**2.1.3.1. Résultats des contrôles sur le grain**

- **Taux d'humidité résiduelle :**

L'essai est destiné à déterminer le taux d'humidité résiduelle du grain au cours du séchage après granulation par voie humide.

Tableau 36 : Taux d'humidité résiduelle du grain.

Essais	Résultat
Lot 1	3,1 %
Lot 2	3,5 %
Lot 3	3,0 %
MOYENNE	3,2%

- **Test d'écoulement :**

Les résultats du test d'écoulement des trois essais de reproductibilité sont résumés dans tableau ci-dessous :

Tableau 37 : Résultat du test d'écoulement du grain.

Essais	Résultat
Lot 1	7,8 Secondes
Lot 2	7,4 Secondes
Lot 3	8,1 Secondes
MOYENNE	7,76 Secondes
ECART TYPT	0,35
COEFFICIENT DE VARIATION	4,51

- **Aptitude au tassement :**

Tableau 38 : Résultat du test d'aptitude au tassement du grain.

Essais	Aptitude au tassement			
	V₀ (ml)	V₁₀ (ml)	V₅₀₀ (ml)	V₁₀ - V₅₀₀ (ml)
Lot 1	220	198	188	10
Lot 2	225	207	194	13
Lot 3	219	199	187	12
Moyenne			11,66	
Ecart type			1,52	
Coefficient de variation			13,03	

L'aptitude de tassement du grain est conforme et répond aux normes de la pharmacopée.

▪ **Analyse granulométrique**

L'essai consiste à déterminer la distribution granulométrique du grain obtenu.

Il est réalisé sur une colonne de tamis (8 tamis, classés en fonction de leur ouverture de maille : 1000, 710, 500, 355, 250, 180, 125 et 90 μm). Ces tamis sont préalablement pesés vides.

Le grain calibré est placé sur le tamis supérieur (tamis de 1000 μm).

Après 10 minutes de vibrations, les tamis sont pesés une deuxième fois. La différence de poids entre les tamis vides et les tamis après analyse permettra de déterminer le pourcentage de refus sur chaque tamis.

L'essai est réalisé selon les recommandations de l'Agence Générale des Equipements et Produits de santé (AGEPS).

Les résultats de l'analyse sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 39: Distribution granulométrique du grain avant le test de friabilité.

Diamètre (μm)	Poids des tamis vides(g)	poids des tamis pleins(g)	Refus (%)
1000	522.5	522.8	0.3
750	505.6	506.0	0.4
500	466.5	473.5	7
355	482.2	490.3	8.1
250	453.8	461.7	7.9
180	455.6	464.8	9.2
125	427.9	473.8	45.9
90	448.4	467.8	19.4
Fond récepteur	430.8	436.5	5.7

Le grain est récupéré et placé dans le tambour du friabilimètre. On lui fait subir des rotations (25 tours /minute) pendant 5 minutes.

L'analyse granulométrique est réalisée à la fin du test de friabilité. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 40 : Distribution granulométrique du grain après le test de friabilité.

Diamètre (μm)	Poids des tamis vides(g)	poids des tamis pleins(g)	Refus (%)
1000	522.5	522.7	0.2
750	505.6	506.1	0.5
500	466.5	473.6	7.1
355	482.2	490.3	8.1
250	453.8	462.4	8.6
180	455.6	463.0	7.4
125	427.9	468.6.	40.7
90	448.4	468.3	19.9
Fond récepteur	430.8	436.1	5.3

Les résultats de la distribution granulométrique sont illustrés dans le graphe ci- dessus :

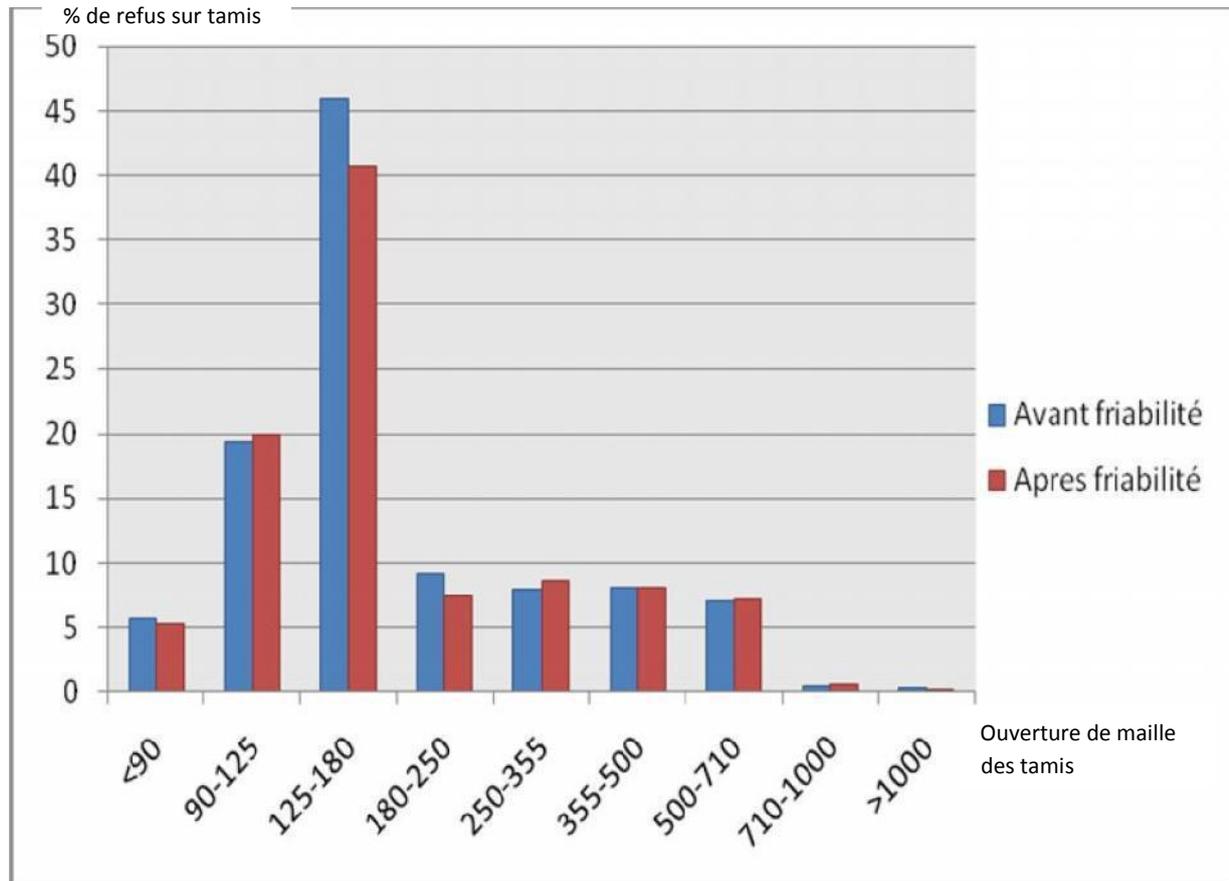


Figure 57 : Distribution granulométrique de l'essai optimal avant et après le test de friabilité.

La population majoritaire avait une granulométrie comprise entre 180 et 250 μm . L'analyse de la distribution granulométrique avant et après le test de friabilité du grain a montré que ce dernier n'est pas friable.

Par conséquent le grain résisterait à l'effet des vibrations de la machine de compression, il y avait donc une bonne cohésion entre les particules.

2.1.3.2. Résultats des contrôles sur le comprimé :

Le grain obtenu est comprimé dans un premier temps sans principe actif afin de confirmer les résultats obtenus précédemment.

La compression est réalisée sur une compresseuse alternative type FROGERAIS sur des poinçons de 10mm de diamètre. Le poids de ces comprimés est de 350mg.

- **Dureté des comprimés**

La valeur moyenne de la dureté des comprimés obtenus est de 79 Newton.

- **Uniformité de masse des comprimés**

Tableau 41 : Uniformité de masse des comprimés

ESSAIS	Résultat	Ecart limite	Observation
Lot 1	352,5	± 5% 332,5 mg – 367,5	Conforme
Lot 2	350,4		
Lot 3	353,1		
MOYENNE	352		
ECART TYPE	1,41		
COEFFICIENT DE VARIATION	0,4		

- **Friabilité des comprimés**

Tableau 42 : Taux de friabilité des comprimés

ESSAIS	Résultat (%)	Norme (%)	Observation
Lot 1	0,53	< 1	Conforme
Lot 2	0,51		
Lot 3	0,55		
MOYENNE	0,53		
ECART TYPE	0,02		
COEFFICIENT DE VARIATION	3,77		

Le taux de friabilité des comprimés obtenus est de 0,56%. Il est conforme aux normes de la pharmacopée.

- **Désagrégation des comprimés**

Tableau 43 : Test de désintégration des comprimés

ESSAIS	Temps (Secondes)	Norme (Minutes)
Lot 1	28	< 3 min
Lot 2	30	
Lot 3	32	
MOYENNE	30	
ECART TYPE	2	
COEFFICIENT DE VARIATION	0,06	

Une méthode conventionnelle est utilisée pour mesurer le temps de mouillabilité et la capillarité des comprimés orodispersibles.

Les comprimés sont placés dans une boîte de pétri contenant 6 ml d'eau (colorée avec du jaune orangé S, pour mieux observer l'expérience) à température ambiante et le temps pour que le comprimé se mouille est chronométré.

Le temps de mouillabilité est déterminé sur 6 comprimés [118, 119, 120, 121,122].



(a)

(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Figure 58 : Les différentes phases de mouillabilité de la matrice.

Le temps de mouillabilité des trois essais de reproductibilité réalisés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 44 : Test de mouillabilité des comprimés

ESSAIS	TEMPS (Secondes)
Lot 1	28
Lot 2	27
Lot 3	29
Moyenne	28
Ecart Type	0,81
Coefficient de variation	2,8

La présence dans cette formulation d'excipients très avides d'eau tel que la crospovidone et l'amidon a permis ainsi un appel d'eau à l'intérieur du comprimé ce qui a généré une désagrégation rapide du comprimé au niveau de la cavité buccale.

2.2. MISE AU POINT DE COMPRIMÉS ORODISPERSIBLES SELON LA FORMULE OPTIMISÉE:

2.2.1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.2.1.1. CHOIX DES MATIÈRES PREMIÈRES

La matrice obtenue est appliquée à plusieurs principes actifs appartenant à différentes classes thérapeutiques.

- Paracétamol ;
- Acébutolol ;
- Prednisone ;
- Furosémide ;
- Glimépiride.

Ces principes actifs existent déjà sous forme de comprimés conventionnels. Leur formulation sous forme de comprimés orodispersibles a été tentée dans un seul objectif : l'adhésion du patient au traitement et par conséquent assurer son efficacité.

Le comprimé orodispersible de par sa formulation se désagrège dans la bouche par la suite il est avalé et suit son devenir dans le tractus gastro-intestinal.

Ceci étant intéressant en pédiatrie et en gériatrie mais aussi dans certaines pathologies notamment en psychiatrie.

Cette application permettra de vérifier la possibilité d'obtenir des comprimés orodispersibles par simple mélange et compression directe en utilisant la matrice obtenue et voir l'impact des différents principes actifs sur cette matrice notamment en ce qui concerne les caractéristiques pharmaco-techniques de cette matrice et en particulier le temps de désintégration.

2.2.1.1.1. Paracétamol :

a. Structure chimique :

Le paracétamol est une molécule qui appartient au groupe des anilides. La molécule est composée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para **[40]**.

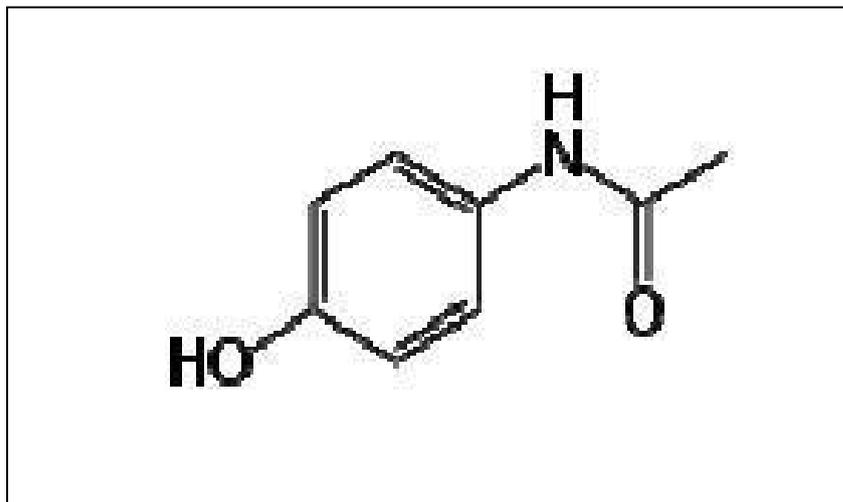


Figure 59 : Formule chimique du paracétamol [40]

La dénomination commune internationale (DCI) est le PARACETAMOL.

Formule brute : $C_8H_9NO_2$

Masse molaire : 151,2 g/mol

b. Caractères :

- *Aspect* : le paracétamol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche inodore et de saveur amère.
- *Solubilité* : Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'éther et le chloroforme.

2.2.1..1.2. Furosémide :

a. Structure chimique :

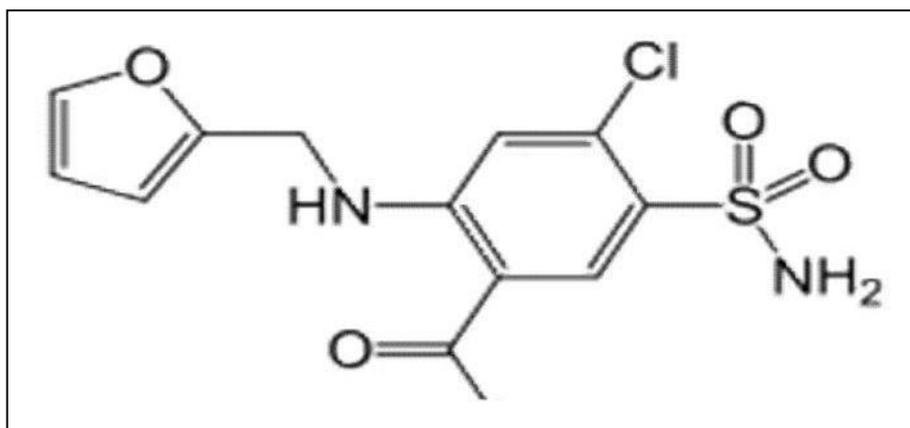


Figure 60: Structure chimique du Furosémide [40]

Formule : $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

Masse molaire : 330,745 g/mol

b. Caractères :

- Aspect : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone.
Peu soluble dans l'éthanol à 96°C. Il se dissout dans les solutions alcalines d'hydroxydes diluées [40].

2.2.1.1.3. Prednisone :

a. Structure chimique

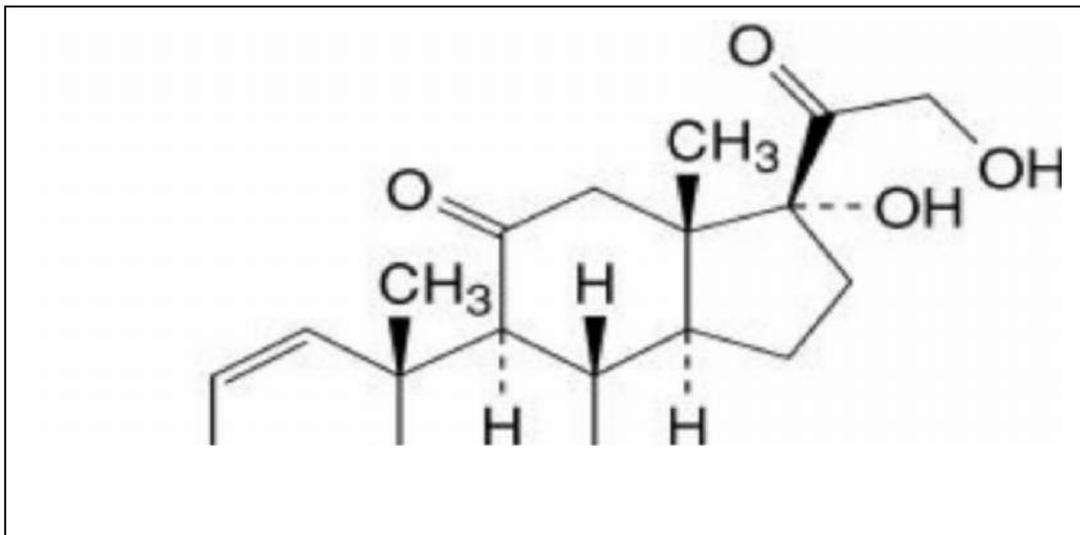


Figure 61 : Structure chimique de Prédnisone [40]

Formule brute : $C_{21}H_{26}O_5$

b. Caractères :

- Aspect : Poudre cristalline blanche.
- Solubilité : Insoluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol.

2.2.1..1.4. Acébutolol :

L'acébutolol est la substance active d'un médicament bêta-bloquant utilisé comme antihypertenseur. Il est administré sous forme de chlorhydrate d'acébutolol [40].

a. Structure chimique :

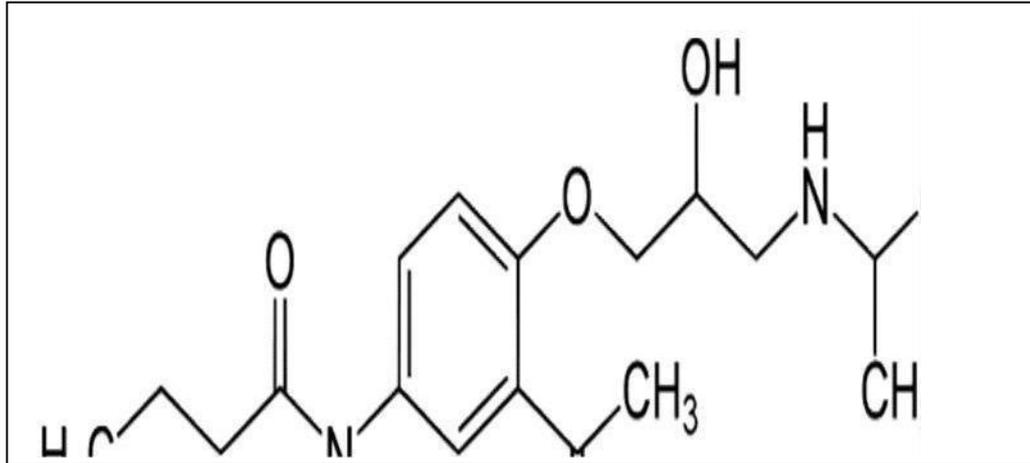


Figure 62 : Structure chimique de l'Acébutolol [40]

Formule brute : $C_{18}H_{28}N_2O_4$

b. Caractères :

- Aspect : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- Solubilité : Très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96°C. Très faiblement soluble dans l'acétone et dans le méthylène chloride.

2.2.1.1.5. Glimépiride :

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des sulfonyles. Il est utilisé dans le diabète de type II.

Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Comme les autres sulfonyles, cet effet repose sur une augmentation de la réponse de ces cellules au stimulus physiologique dû au glucose [40].

a. Structure Chimique

Dénomination commune internationale : Glimépiride.

Formule développée :

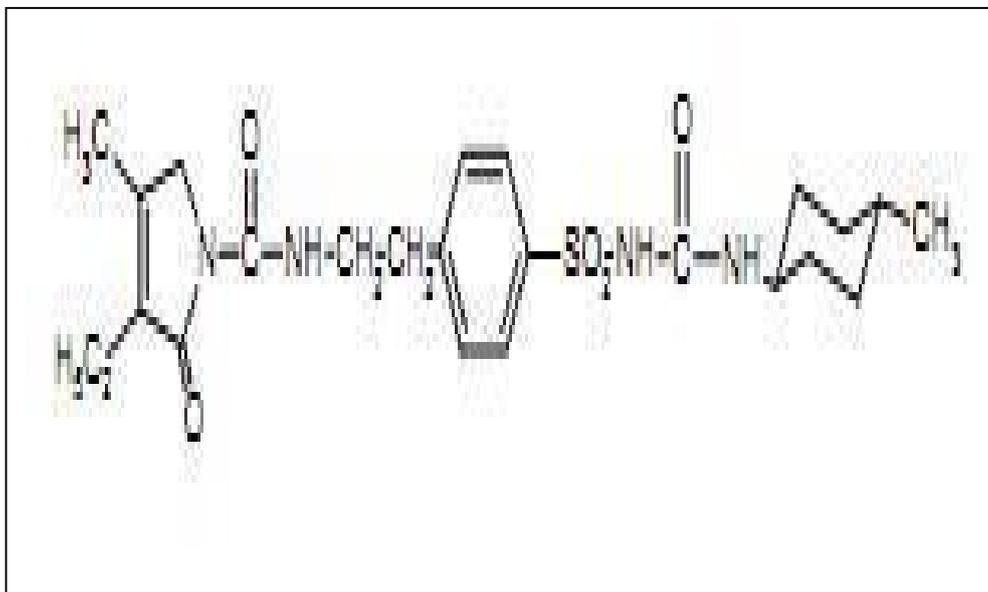


Figure 63: Formule développée du Glimépiride. [40]

Nom chimique : 1-[[p-[2-(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-3-pyrroline

1carboxamido)éthyl]phényl]sulfonyl]-3-(trans-4-méthylcyclohexyl)urée

Formule moléculaire C₂₄H₃₄NS₄ O₅

Masse moléculaire : 490,62. Valeur pKa : 6,2 ± 0,1 à 37 °C Point de fusion : 207°C.

b. Caractères :

- Aspect : Le glimépiride est une poudre cristalline, blanche à blanc jaunâtre, inodore ou presque inodore.
- Solubilité : Le glimépiride est pratiquement insoluble dans l'eau.

2.2.1.2. Préparation des comprimés de paracétamol

La préparation des comprimés de paracétamol dosés à 500 mg et dont le poids est de 700 mg (Poinçons de 12mm de diamètre), se fait par simple mélange physique du grain et du principe actif selon la formule suivante (pour un essai de 200g) :

Tableau 45 : Formule quantitative des comprimés de paracétamol à 500mg

Constituant	Formule centésimale (%)	Proportion (g)
Grain	26,08	52,16
Paracétamol	71,42	142,84
Arôme	0,5	1
Stéaryl fumarate de Sodium	2	4
Taille de l'essai	100	200g

Etape 1 :

Dans le mélangeur granulateur sont introduits/

- 52,16 g du grain (matrice obtenue)
- 142,84 g de paracétamol
- 1 g d'Arôme

Etape 2 :

Lubrification :

Dans le mélangeur cubique le Stéaryl fumarate de Sodium est incorporé au mélange précédent. L'agitation est maintenue pendant 2 minutes à 100 tours/minute.

Etape 3 :

Compression :

Le mélange obtenu est comprimé sur une compresseuse alternative type FROGERAIS équipée de poinçons plats de 13mm de diamètre. Le poids des comprimés est de 700mg.

2.2.1.2.1. Contrôle des comprimés obtenus : [40, 123, 124]

- Poids :

Tableau 46: Résultats des contrôles pharmaco-techniques des comprimés de paracétamol à 500 mg.

Paramètre	Résultat	Norme	Observation
Masse moyenne	708	± 5% 665 mg – 735mg	Conforme
Taux de friabilité (%)	0, 59	< 1%	Conforme
Temps de désintégration (secondes)	33	< 3 min	Conforme
Dureté moyenne (Newton)	104	/	/

- Test de dissolution

Le test de dissolution a été réalisé selon la pharmacopée américaine USP 2014.

✓ L'essai de dissolution est réalisé dans un dissoluteur de marque SOTAX.

L'appareil est équipé de récipients ou vases à fond hémisphérique, d'une capacité de 1000ml, muni de plusieurs orifices permettant l'introduction de Thermomètre ainsi que le système de prélèvement (Seringue).

Un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée à une palette. Un bain d'eau thermostaté permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

- ✓ Milieu : pH 5,8 (Tampon phosphate)
- ✓ Le milieu de dissolution a été préparé en faisant dissoudre 0,95g de Sodium phosphate dibasique Na_2HPO_4 et 8,25g de Potassium phosphate dibasique KH_2PO_4 et compléter à 1000ml avec l'eau distillée.
- ✓ Ajuster si nécessaire le pH à 5,8 en utilisant l'hydroxyde de sodium (NaOH).

- ✓ Vitesse de rotation des palettes : 50 tr/min

- ✓ La durée du test est de 30 minutes avec des fréquences de prélèvement à 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 minutes.

- ✓ Solution standard :
Pour calculer le pourcentage de principe actif libéré, on a utilisé une solution de référence dont la concentration est identique à celle de la solution à examiner.

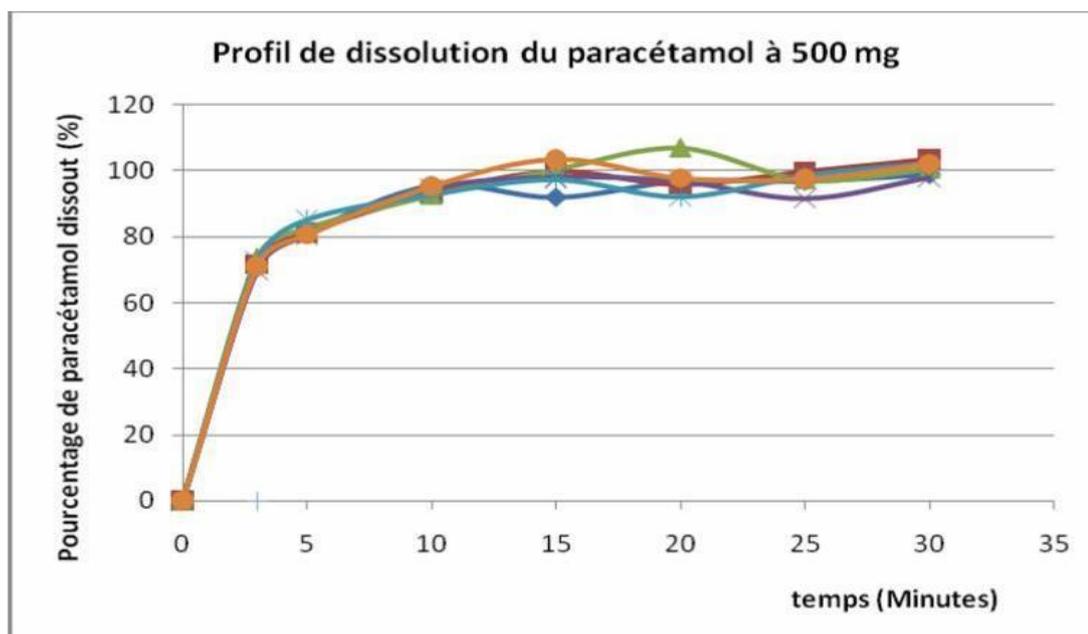
- ✓ Dosage du principe actif par spectrophotométrie U.V. la longueur d'onde est de 243 nm.

- ✓ Normes : Taux de paracétamol libéré $\geq 80\%$ en 30 minutes

Les résultats du profil de libération du paracétamol sont présentés ci-après :

Tableau 47 : Pourcentage moyen de principe actif dissout en fonction du temps

% de principe actif dissout en fonction du temps							
	3 Minutes	5 minutes	10 minutes	15 minutes	20 minutes	25 minutes	30 minutes
1	70,54	80,99	95,46	91,91	96,86	96,86	98,81
2	71,64	81,19	93,11	99,81	95,84	99,81	103,53
3	73,53	82,51	92,47	100,30	106,84	97,17	100,43
4	69,99	80,46	94,66	98,10	96,86	91,62	98,024
5	72,54	85,10	92,78	97,30	92,09	98,53	102,34
6	70,91	80,42	95,10	103,29	97,54	97,26	101,86

**Figure 64** : Profil de libération du paracétamol.

La libération du principe actif a lieu dès les premières minutes, plus de 80% sont libérés au cours des cinq premières minutes.

- Dosage du paracétamol :

Méthode de dosage monographiée dans la pharmacopée britannique 2014. Dosage par spectrophotométrie Ultra-violet.
Longueur d'onde 257 nm.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 48 : Résultats du dosage du paracétamol dans les comprimés.

Dosage du paracétamol dans le produit fini	101,23 %		NORME 90-110%
Uniformité de teneur	Comprimé 1	101,49%	
	Comprimé 2	100,62%	
	Comprimé 3	100,99%	
	Comprimé 4	100,8%	
	Comprimé 5	101,37%	
	Comprimé 6	101,06%	
	Comprimé 7	101,54%	
	Comprimé 8	100,85%	
	Comprimé 9	101,25%	
	Comprimé 10	101,37%	

Le dosage du paracétamol dans le produit fini (comprimé) est conforme.

2.2.1.3. Préparation des comprimés d'**Acébutolol** :

La préparation des comprimés d'Acébutolol à 200 mg se fait par simple mélange physique du grain et du principe actif selon la formule suivante (pour un essai de 200g) :

Tableau 49 : Formule quantitative des comprimés d'Acébutolol à 200mg

Constituant	Formule centésimale (%)	Proportion (g)
Grain	52,04	104,09
Acébutolol	45,45	90,9
Arôme	0,5	1
Stéaryl fumarate de Sodium	2	4

Etape 1 :

Dans le mélangeur cubique SONT INTRODUIITS :

- 104,09 g du grain (matrice obtenue) ;
- 90,9 g d'Acébutolol ;
- 1g d'arôme.

L'agitation est maintenue pendant 10 minutes à 200 tours/minute

Etape 2 :

Lubrification :

Dans le mélangeur cubique le stéaryl fumarate de Sodium incorporé au mélange précédent. L'agitation est maintenue pendant 2 minutes à 100 tours/minute.

Etape 3 :

Compression :

Le mélange obtenu est comprimé sur une compresseuse alternative type FROGERAIS équipée de poinçons plats de 12mm de diamètre. Le poids des comprimés est de 440 mg.

2.2.1.3.1. Contrôle des comprimés obtenus : [40, 123, 124]**Tableau 50** : Résultats contrôles pharmacotechniques des comprimés d'Acébutolol à 200mg

Paramètre	Résultat	Norme	Observation
Masse moyenne	443,6	$\pm 5\%$ 418 mg – 462mg	Conforme
Taux de friabilité (%)	0,50	< 1	Conforme
Temps de désintégration (secondes)	31	< 3 min	Conforme
Dureté moyenne (Newton)	84	/	/

- Dissolution

Le test de dissolution du produit acébutolol comprimé n'est pas monographié. C'est la forme gélule qui est monographiée. La méthode utilisée a été validée.

Le test de dissolution est réalisé dans les conditions suivantes :

- Dissolutest de Marque SOTAX
- Système d'agitation : palette
- Vitesse de rotation 75 tours/minute
- Volume de dissolution : 900ml
- Température $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
- Méthode de dosage : spectrophotométrie UV/VIS
- Longueur d'onde : 232nm
- Norme : Taux de dissolutin $\geq 80\%$ en 30 minutes

Les résultats du test de dissolution sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 51 : Pourcentage moyen de principe actif dissout en fonction du temps

	3 minutes	5 minutes	10 minutes	15 minutes	20 minutes	30 minutes
1	72,80	84,76	98,83	102,87	101,34	103,98
2	70,65	89,93	101,36	100,43	102,34	100,23
3	68,45	75,98	87,88	98,97	100,76	102,87
4	71,73	87,34	100,09	101,65	101,84	102,10
5	69,55	85,45	94,62	99,70	101,55	101,55
6	70,64	85,22	96,02	100,76	101,48	102,36

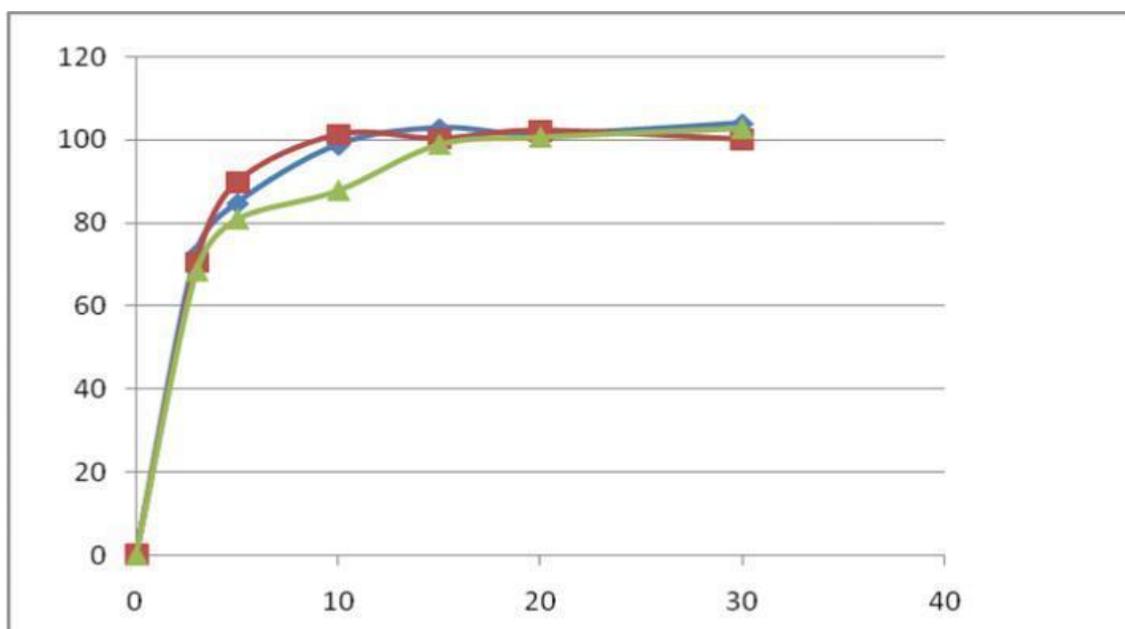


Figure 65 : Profil de libération de l'Acébutolol.

La libération du principe actif a lieu dès les premières minutes, plus de 80% sont libérés au cours des cinq premières minutes.

- Dosage de l'acébutolol dans le comprimé :

Le dosage de l'acébutolol se fait selon la pharmacopée britannique 2014. Dosage par spectrophotométrie Ultra-violet. Longueur d'onde 232 nm.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 52 : Résultats du dosage de l'acébutolol dans les comprimés.

Dosage de l'acébutolol dans le produit fini	100,26%		NORME 90-110%
Uniformité de teneur	Comprimé 1	100,93%	
	Comprimé 2	100,07%	
	Comprimé 3	99,66%	
	Comprimé 4	100,56%	
	Comprimé 5	99,21%	
	Comprimé 6	99,25%	
	Comprimé 7	101,42%	
	Comprimé 8	99,68%	
	Comprimé 9	100,28%	
	Comprimé 10	96,6%	

Le dosage de l'acébutolol dans le produit fini (comprimé) est conforme.

2.2.1.4. Préparation des comprimés de Prédnisone

La préparation des comprimés de Prédnisone à 20 mg se fait par simple mélange physique du grain et du principe actif, selon la formule suivante (pour un essai de 200g) :

Tableau 53 : Formule quantitative des comprimés de Prédnisone à 20 mg.

Constituant	Formule centésimale (%)	Proportion (g)
Grain	91,78	183,57
Prédnisone	5,71	11,42
Arôme	0,5	1
Stéaryl fumarate de Sodium	2	4

Etape 1 :

Dans le mélangeur cubique sont introduits:

- 183,57g du grain (Matrice obtenue) ;
- 11,42 de prédnisone ;
- 1g d'arôme.

L'agitation est maintenue pendant 10 minutes à 200 tours/minute

Etape 2 :

Lubrification :

Dans le mélangeur cubique le stéaryl fumarate de Sodium est incorporé au mélange précédent.

Maintenir l'agitation pendant 2 minutes à 100 tours/minute.

Etape 3 :

Compression :

Le mélange obtenu est comprimé sur une compresseuse alternative type FROGERAIS équipée de poinçons plats de 10mm de diamètre.

Le poids des comprimés est de 350mg.

2.2.1.4.1. Contrôle des comprimés obtenus : [40, 123, 124]

Tableau 54: Résultats de la masse moyenne des comprimés de Prédnisone à 20 mg

Paramètre	Résultat	Norme	Observation
Masse moyenne	350	± 5% 332,5 mg – 367,5 mg	Conforme
Taux de friabilité (%)	0,57	< 1	Conforme
Temps de désintégration (secondes)	27	< 3 min	Conforme
Dureté moyenne (Newton)	64 N	/	/

- Dissolution

Le test de dissolution est réalisé sur un appareil de marque SOTAX. Les conditions opératoires sont :

- Milieu de dissolution : Eau
- Volume utilisé : 900ml
- Type d'agitation : palette
- Dosage par spectrophotométrie UV/VIS.
- Longueur d'onde 252 nm

Tableau 55 : Pourcentage moyen de principe actif dissout en fonction du temps

	3 minutes	5 minutes	10 minutes	15 minutes	20 minutes	30 minutes
1	60,61	117,34	119,39	120,72	116,52	111,20
2	59,12	100,83	103,03	107,81	104,75	104,56
3	73,99	100,93	104,10	108,24	107,86	104,49
4	78,59	97,37	104,52	109,59	106,61	101,44
5	86,21	103,32	107,92	108,84	110,18	103,72
6	84,59	102,21	107,50	108,28	107,60	103,29

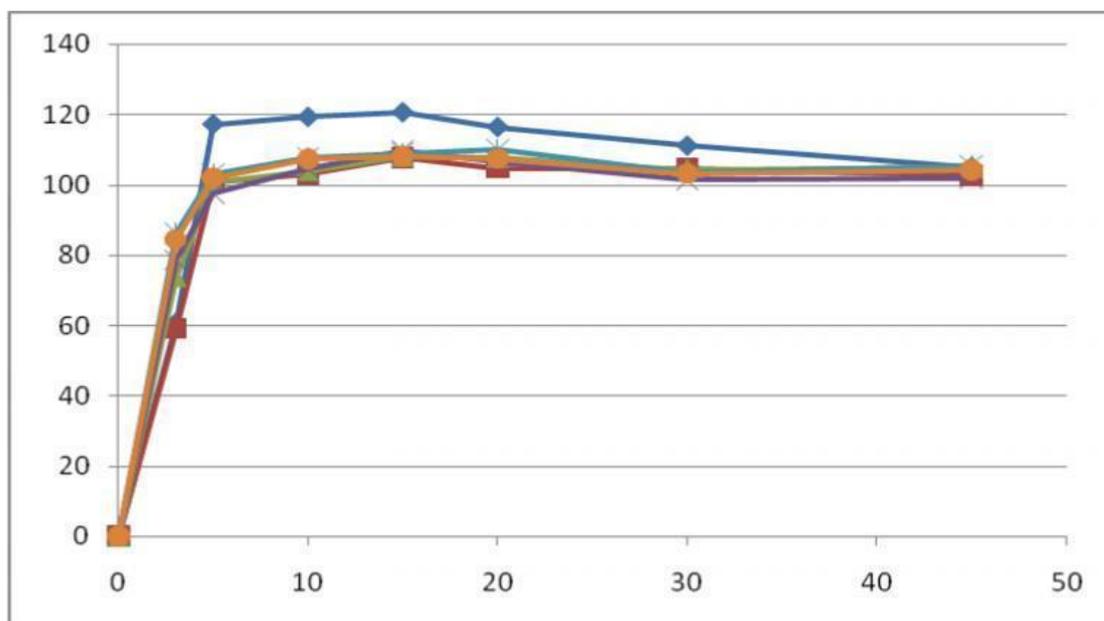


Figure 66 : Profil de libération de la prédnisone.

La libération du principe actif a lieu dès les premières minutes, 100% sont libérés avant les cinq premières minutes.

2.3. Dosage de la prédnisone dans le comprimé :

Le dosage de la prednisone se fait selon une méthode interne validée au Centre de Recherche et de Développement du Groupe SAIDAL.

Dosage par spectrophotométrie Ultra-violet. Longueur d'onde 239 nm.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 56 : Résultats du dosage de la Prédnisone dans les comprimés.

Dosage de la Prédnisone dans le produit fini	102,27		NORME 90-110%
Uniformité de teneur	Comprimé 1	103,09%	
	Comprimé 2	102,85%	
	Comprimé 3	100,63%	
	Comprimé 4	98,24%	
	Comprimé 5	102,97%	
	Comprimé 6	102,88%	
	Comprimé 7	102,92%	
	Comprimé 8	103,08%	
	Comprimé 9	103,04%	
	Comprimé 10	103,12%	

Le dosage de la prednisone dans le produit fini (comprimé) est conforme

2.2.1.5. Préparation des comprimés de Furosémide

La préparation des comprimés de Furosémide à 40 mg se fait par simple mélange physique du grain et du principe actif selon la formule suivante (pour un essai de 200g) :

Tableau 57 : Formule quantitative des comprimés de Furosémide à 20mg.

Constituant	Formule centésimale (%)	Proportion (g)
Grain	66,73	133,46
Furosémide	30,77	61,54
Arôme	0,5	1
Stéaryl fumarate de Sodium	2	4

Etape 1 :

Dans le mélangeur cubique sont introduits :

- 133,46g du grain (matrice obtenue) ;
- 61,54g de Furosémide ;
- 1g d'arôme.

Mélanger pendant 10 minutes à 200 tours/minute

Etape 2 :

Lubrification :

Dans le mélangeur cubique le stéaryl fumarate de Sodium est incorporé au mélange précédent.

Maintenir l'agitation pendant 2 minutes à 100 tours/minute.

Etape 3 :

Compression :

Le mélange obtenu est comprimé sur une compresseuse alternative type FROGERAIS équipée de poinçons plats de 10mm de diamètre. Le poids des comprimés est de 350mg.

2.2.1.5.1. Contrôle des comprimés obtenus : [40, 123, 124]

Tableau 58: Résultats de la masse moyenne des comprimés de furosémide
200 mg

Paramètre	Résultat	Norme	Observation
Masse moyenne	130,3	$\pm 7,5\%$ 120,25mg – 139,75 mg	Conforme
Taux de friabilité (%)	0,52	< 1	Conforme
Temps de désintégration (secondes)	25	< 3 min	Conforme
Dureté moyenne (Newton)	88 N	/	/

- Dissolution

Le test de dissolution est réalisé sur un appareil de Marque SOTAX. Les conditions opératoires sont :

- Milieu de dissolution : tampon phosphate à pH= 5,8.
- Vitesse de rotation : 50 tpm.
- Volume du milieu : 900 mL
- Température : 37°C ± 0,5
- Dosage du principe actif par spectrophotométrie UV/VIS.
- Longueur d'onde 277 nm
- Norme/ : ≥ 80 % de principe actif libéré.

Tableau 59 : Pourcentage Moyen de principe actif dissout en fonction du temps

	3 Minutes	5 minutes	10 minutes	15 minutes	20 minutes	30 minutes
1	93,09	97,32	98,53	99,034	99,23	99,13495
2	91,68	97,90	98,41	98,41	99,41	98,51183
3	92,48	98,26	99,17	99,07	100,08	98,77094
4	93,89	96,81	100,24	99,63	99,43	98,02
5	95,12	96,34	99,09	102,04	99,29	99,50281
6	96,91	102,47	103,30	103,40	100,52	100,41

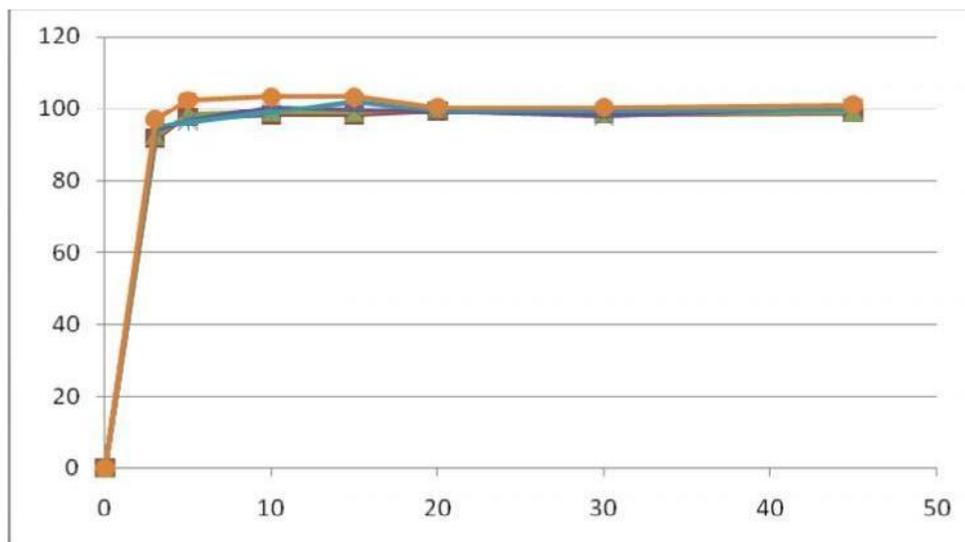


Figure 67 : Profil de libération du Furosémide.

La libération du principe actif a lieu dès les premières minutes, plus de 80% de ce dernier sont libérés au cours des cinq premières minutes.

- Dosage du Furosémide dans le comprimé :

Le dosage du Furosémide a été réalisé par spectrophotométrie Ultra-Violet à une longueur d'onde 271 nm.

La méthode de dosage est monographiée dans la pharmacopée britannique 2014.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 60 : Résultats du dosage du furosémide dans les comprimés.

Dosage du Furosémide dans le produit fini	102,51%		NORME 90-110%
Uniformité de teneur	Comprimé 1	103,73%	
	Comprimé 2	105,29%	
	Comprimé 3	103,13%	
	Comprimé 4	101,64%	
	Comprimé 5	103,35%	
	Comprimé 6	100,96%	
	Comprimé 7	103,23%	
	Comprimé 8	101,74%	
	Comprimé 9	102,61%	
	Comprimé 10	99,47%	

Le dosage du furosémide dans le produit fini (comprimé) est conforme

2.2.1.6. Préparation des comprimés de Glimépiride

La préparation des comprimés de Glimépiride à 4 mg a été réalisée par simple mélange physique du grain et du principe actif selon la formule suivante (pour un essai de 200g) :

Tableau 61 : Formule quantitative des comprimés de Glimépiride à 4mg.

Constituant	Formule centésimale (%)	Proportion (g)
Grain	89,50	179
Glimépiride	8	16
Arôme	0,5	1
Stéaryl fumarate de Sodium	2	4
Taille totale de l'essai	100	200

Etape 1 :

Dans le mélangeur cubique sont introduits :

- 179 g du grain (matrice obtenue);
- 16 g de Glimépiride ;
- 1g d'arôme.

Maintenir l'agitation pendant 10 minutes à 200 tours/minute.

Etape 2 :

Lubrification :

Dans le mélangeur cubique le stéaryl fumarate de Sodium est incorporé au mélange précédent.

L'agitation est maintenue pendant 2 minutes à 100 tours/minute.

Etape 3 :

Compression :

Le mélange obtenu a été comprimé sur une compresseuse alternative type FROGERAIS équipée de poinçons plats de 5mm de diamètre.

Le poids des comprimés est de 50mg.

2.2.1.6.1. Contrôle des comprimés obtenus :**Tableau 62:** Résultats de la masse moyenne des comprimés de Glimépiride à 4mg

Paramètre	Résultat	Norme	Observation
Masse moyenne	50	± 5% 45 mg – 55 mg	Conforme
Taux de friabilité (%)	0,57	< 1	Conforme
Temps de désintégration (secondes)	31	< 3 min	Conforme
Dureté moyenne (Newton)	N	/	/

- Dissolution

Le test de dissolution n'a pas donné de résultats exploitables.

La méthode a même été appliquée sur la spécialité de référence et on n'a pas pu avoir de résultats interprétables.

- Dosage du principe actif dans les comprimés :

Le dosage du Glimépiride dans les comprimés n'a pas donné de résultats exploitables.

La méthode a été appliqué sur le princeps mais nous n'avons pas pu avoir des résultats.

Cependant, plusieurs tentatives de mettre au point une méthode de dosage par spectrophotométrie UV ont été menées. Ces études de validation de méthode de dosage n'ont pas pu donner de résultats fiables.

CHAPITRE III :
DISCUSSION DES RESULTATS

Ce travail de thèse vise à formuler une matrice à désintégration rapide à laquelle pourrait être appliqué plusieurs molécules actives.

Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé dans un premier temps à des essais de granulation en utilisant des mélanges binaires en vue d'optimiser la quantité d'amidon de maïs à utiliser pour obtenir des comprimés répondant aux deux exigences :

- Posséder une résistance mécanique et une cohésion suffisante pour résister aux différentes opérations de transport et de conditionnement ;
- Mais doit avoir une structure poreuse et au contact des liquides biologiques va se désagréger pour libérer le principe actif.

Au cours de ces différents essais de granulations, nous avons fait varier la proportion de l'amidon de maïs dans la solution liante et ce dans un seul objectif : optimiser le temps de désintégration de la matrice.

Selon le handbook of pharmaceutical excipient [79], l'amidon de maïs est un excipient qui présente l'avantage d'avoir à la fois des propriétés liante et désintégrantes.

L'amidon de maïs incorporé en phase externe c'est-à-dire à l'état sec possède seulement une action désintégrante, tandis qu'en phase interne, sous forme d'empois d'amidon, il est à la fois liant et désintégrant.

A cet effet, nous avons incorporé l'amidon de maïs en phase interne et en phase externe à des proportions variables.

Nous avons réalisé cinq séries d'essais en faisant varier la proportion d'amidon de maïs dans la formule : 10%, 20%, 30%, 40% et 50%.

Afin d'optimiser les proportions de l'amidon en phase interne et externe, pour chaque série d'essais, une quantité d'amidon de maïs est utilisée pour préparer la solution liante. Cette proportion est de : 10%, 30% et 50%. Et ce afin de bien visualiser l'impact de l'incorporation de l'amidon de maïs en phase interne et externe sur les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés.

L'analyse granulométrique du grain obtenus à l'issu des quinze essais réalisé a montré qu'en dessous de 20% d'amidon de maïs dans la formule, il n'y a pas de cohésion suffisante entre les particules et par conséquent :

- Le grain ne s'est pas formé ;
- Le taux de fines était très important supérieur à 20% ;
- La compression était pratiquement impossible.

Les résultats obtenus concordent d'une part avec les travaux de Davies et Gloor [125] qui ont montré qu'une augmentation de la viscosité de la solution liante entraînait une diminution de la friabilité et une augmentation de la taille moyenne des grains, et d'autre par avec les études de Schaefer [100] qui stipulent que l'augmentation de la viscosité du liant suite à l'augmentation de sa concentration dans la solution liante, entraine une répartition moins homogène du liant ce qui est susceptible d'augmenter l'hétérogénéité granulométrique.

Les grains obtenus avec une proportion d'amidon de maïs inférieure à 20% présentaient un taux de fines très important supérieur à 20%. Ce taux dépassait 30% pour l'essai 1. Par ailleurs, la taille du grain était très faible ce qui confirme que le grain ne s'est pas formé avec cette proportion de liant dans la formule.

Pour ces essais, la compression était très difficile à réaliser et les comprimés obtenus étaient très friables.

En augmentant la proportion de l'amidon de maïs à 20%, nous avons constaté une amélioration de la qualité du grain obtenu. A partir de l'essai 4, le taux de fines diminue et la taille du grain formé augmente.

Ce dernier s'écoule librement et les comprimés obtenus ne sont pas friables et se désagrègent en moins de 3 minutes ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

A l'issu des résultats de cette expérience, nous avons constaté qu'à partir d'un taux de 20%, l'amidon de maïs jouait le rôle de liant et de désintégrant à la fois dans la formule.

Les propriétés désintégrantes de l'amidon de maïs sont dues à son pouvoir gonflant dans l'eau.

Ceci est valable pour les deux séries B et C.

Au cours du procédé de granulation, l'amidon de maïs forme une matrice interne, par conséquent, la dureté du grain augmente ce qui induit une augmentation de la dureté des comprimés. Ceci confirme que l'augmentation de la concentration du liant dans la solution de mouillage entraîne une augmentation de la dureté des comprimés.

Les résultats de nos expériences montrent que, l'augmentation de la concentration du liant permet la formation du grain et l'augmentation de sa taille, ce qui se caractérise par une diminution du taux de fines et de la friabilité du grain. Cependant, au-delà d'une certaine concentration, la viscosité de la solution liante augmente ce qui gênerait la répartition homogène du liant au sein du lit de poudre et par conséquent une hétérogénéité granulométrique en résulte. Au-delà de 30% d'amidon de maïs dans la formule, nous assistons à l'effet inverse. En effet, la solution liante acquiert une viscosité considérable et sa répartition dans le lit de poudre devient difficile. Par conséquent la cohésion entre les particules était mauvaise, la compression était très difficile voire impossible à réaliser pour les essais des séries A, D et E étant donné qu'il n'y a pas eu formation de grain.

Les solutions liantes très visqueuses ont donné un grain friable, qui à son tour a abouti à des comprimés friables.

Le grain obtenu pour les essais réalisés dans les séries A, D, E était friable, il y avait une mauvaise cohésion entre les particules:

- Pour la série A: la concentration en liant était insuffisante pour assurer la liaison entre les particules;
- Pour les deux séries D et E: la concentration en liant était élevée par conséquent la solution liante était trop visqueuse, elle se répartit difficilement dans la masse d'où une mauvaise cohésion entre les particules.

Les résultats obtenus concordent avec ceux de la littérature notamment ceux de Walker et al., 2006 ; Mills et al., 2000 et Johansen et Schaefer, 2001 qui mettent en évidence une augmentation du taux de croissance des grains avec l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage. Cette augmentation est retrouvée jusqu'à une certaine valeur critique au-delà de laquelle l'augmentation des forces visqueuses produirait l'effet inverse [126, 127,128].

Les effets observés reviennent sur le modèle de croissance par collision. Les explications avancées postulent que l'augmentation de la viscosité assure une meilleure croissance des grains en dissipant mieux l'énergie cinétique des grains lors de la collision et les maintiendraient ainsi mieux en contact pour qu'ils coalescent. Mais, l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage contribuerait aussi à former des grains moins déformable dont la croissance par coalescence serait alors plus difficile. Ainsi, la croissance des grains résulterait d'un équilibre entre ces deux effets opposés et le taux de croissance maximum serait déterminé par une valeur critique de viscosité [127].

Le processus de consolidation des grains semble être impacté par une variation de la viscosité du liquide de mouillage ; en effet, les travaux d'Iveson et al. [90, 129, 130, 131] ont permis de montrer que la viscosité du liquide de mouillage agit à la fois sur la dispersion du liquide de mouillage mais aussi sur la croissance du grain ; en outre, ces études ont montré qu'une diminution de la viscosité semble généralement accélérer la consolidation des grains en augmentant la mobilité des particules. En revanche une augmentation de la viscosité peut diminuer la vitesse et le niveau de consolidation par l'intermédiaire des forces de viscosité qui domineraient le processus de consolidation et réduiraient alors le taux de drainage du liquide de l'intérieur vers la surface des grains, limitant ainsi les possibilités de coalescence.

Par ailleurs, Schaefer et al. [100] ont étudié l'impact de la viscosité sur la durée de dispersion du liquide mouillage. Une viscosité élevée du liquide de mouillage rend difficile sa dispersion de façon uniforme dans le mélange de poudre. Ainsi l'augmentation de la viscosité tend à augmenter la durée de dispersion du liquide de mouillage à travers le lit de poudre et donc retarde l'initiation de la croissance uniforme du grain

Les essais préliminaires nous ont permis de sélectionner la proportion d'amidon de maïs permettant d'avoir des comprimés suffisamment durs pour qu'ils puissent résister aux différentes opérations de transport et de conditionnement mais aussi qui soient capables de se désagréger en moins d'une minutes.

A cet effet, l'essai retenu est l'essai 5 étant donné qu'il se caractérise par :

- un temps de désintégration faible, inférieur à une minute (56 secondes);
- une dureté suffisante permettant d'avoir des comprimés non friables.

Afin d'optimiser encore le temps de désintégration de la matrice nous avons incorporé un superdésintégrant mais également un agent d'écoulement pour améliorer ses propriétés rhéologiques.

Les comprimés obtenus ont un temps de désintégration de 30 secondes tout en gardant une dureté suffisante.

Une fois la formule de la matrice à désintégration rapide arrêtée, elle a été appliquée sur plusieurs principes actifs:

- Paracétamol,
- Acébutolol,
- Furosémide,
- Prédnisone,
- Glimépiride

Ces principes actifs appartiennent à des classes thérapeutiques différentes et sont commercialisés sous forme de comprimés conventionnels.

L'application de ces principes actifs à la matrice formulée est réalisée en utilisant les proportions suivantes des principes actifs dans le comprimé:

Tableau 63 : Pourcentage du Principe actif dans les comprimés orodispersible préparés

Comprimé	Dosage (mg)	Poids du comprimé (mg)	Pourcentage du principe actif dans la formule (%)	Pourcentage de la matrice dans la formule (%)
Paracétamol	500	700	71,42	26,08
Acébutolol	200	440	45,45	52,04
Prédnisone	20	350	5,71%	91,78
Furosémide	40	130	30,77%	66,73
Glimépiride	4	50	8%	89,50

Lors de la préparation des comprimés de paracétamol à 500mg, il était impossible de réaliser la compression du mélange en utilisant un principe actif qui n'était pas autocompressible étant donné sa très grande proportion dans la formule (71,42%).

Afin de palier à ce problème, on a eu recours à l'utilisation de paracétamol autocompressible.

Cependant ces comprimés auraient pu être formulés en utilisant un principe actif qui n'est pas autocompressible. Ceci étant possible à condition d'augmenter la proportion de la matrice dans la formule afin d'optimiser l'aptitude à la compression du mélange (principe actif et matrice). On obtiendra ainsi de gros comprimés. Il s'agit de comprimés orodispersibles qui vont se désagréger au contact de la salive en quelques secondes donc il n'y a pas de risque de fausse route.

Nous avons remarqué que jusqu'à une proportion de principe actif dans la formule de 45%, la compression du mélange obtenu avec notre matrice est facile à mettre en œuvre.

Mais pour des proportions importantes supérieures à 50%, comme celles du paracétamol, on a eu recours à un principe actif pour compression directe. Les différents comprimés obtenus présentaient un temps de désintégration court et une dureté satisfaisante.

L'industrie pharmaceutique fait appel de plus en plus à ce type d'excipient polyfonctionnel encore appelé « coprocessed excipient » étant donné qu'il de nombreux avantages notamment :

- Permet par simple mélange physique avec le principe actif d'obtenir des comprimés par compression directe. Ce qui permet un gain de temps mais aussi un gain économique ;
- Il possède de bonnes propriétés rhéologiques et une aptitude à la compression permettant ainsi de fabriquer des comprimés avec des principes actifs qui ne s'appâtent pas à une compression directe c'est-à-dire qu'ils permettent de corriger les mauvaises propriétés de compressibilité de ces principes actifs.

De nombreux travaux ont été réalisés dans ce domaine. Ils concordent avec les résultats obtenus et confirment que les principes actifs peuvent être ajoutés à ces excipients polyfonctionnels à des taux allant de 30 à 50% [132, 133, 134, 135,136].

Notre excipient polyfonctionnel a pu être appliqué sur plusieurs principes actifs permettant ainsi la fabrication de comprimés orodispersibles par simple mélange de la matrice avec le principe actif, suivi d'une aromatisation et d'une étape de lubrification. L'optimisation de la formule nous a permis d'aboutir à des comprimés qui se désagrègent en quelques secondes dans la bouche conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne [40].

Les profils de dissolution obtenus mettent en évidence une libération en quelques minutes du principe actif. Cette libération rapide du principe actif est due au temps de désintégration très court.

La désintégration est l'étape qui précède la dissolution, si le comprimé ne se désagrège pas, il n'y aura pas de libération de principe actif.

Les résultats de la dissolution montrent une libération rapide du principe actif permettant ainsi une rapidité d'action ce qui est particulièrement intéressant pour les médicaments antalgiques par exemple.

Au total, à l'issue de cette étude expérimentale, la matrice qui a été formulée possède des caractéristiques remarquables, notamment:

- des propriétés d'écoulement satisfaisantes;
- applicable pour le paracétamol à différents dosages qu'il soit autocompressible ou pas. Mais aussi applicable pour divers d'autres principes actifs : acébutolol, prédnisone, furosémide et glimépiride ;
- est un excipient polyfonctionnel pour compression directe;
- possède de bonnes propriétés de mélange et permet le maintien de l'homogénéité sous les vibrations de la machine à comprimer ce qui a été démontré par les différents dosages effectués sur les diverses substances actives utilisées pour l'obtention des comprimés orodispersibles.

**CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES**

Au cours de ce travail, on a procédé à une formulation d'une matrice à désintégration rapide en faisant appel à des excipients spécifiques et à un procédé de granulation classique afin de permettre la transposition de la formule à l'échelle industrielle aisément.

Une première étape, réalisée avec des mélanges binaires, a permis de sélectionner la concentration optimale de l'amidon de maïs dans la formule. Ces essais nous ont permis de démontrer qu'il y a une concentration d'amidon de maïs en dehors de laquelle il était impossible d'obtenir des comprimés conformes aux normes de la pharmacopée.

Cette proportion d'amidon de maïs est de 20% dans la formule. Elle a été divisée en deux parties : 60% en phase externe et 30% en phase interne afin d'optimiser aussi bien les propriétés désintégrantes que les propriétés liantes du liant dans notre matrice.

Bien que la pharmacopée européenne mentionne un temps de désintégration des comprimés orodispersibles inférieur à 3 minutes, la formule retenue a été améliorée en y incorporant un superdésintégrant et un agent perméabilisant. Ceci a permis d'optimiser le temps de désintégration et de le réduire à 30 secondes.

A l'issue des conclusions tirées, nous avons abouti à une formule quantitative de la matrice qui correspond le mieux aux objectifs fixés, c'est-à-dire offrir les propriétés indispensables de la forme orodispersible à savoir un délitement rapide des comprimés associé à une bonne résistance mécanique.

Cette matrice a été appliquée par la suite à plusieurs principes actifs et a permis, par simple mélange et compression directe, d'obtenir des comprimés orodispersibles conformes.

Ce qui a permis de démontrer la polyvalence de notre excipient polyfonctionnel.

Ainsi, pour fabriquer des comprimés orodispersibles, il suffit par simple mélange du principe actif et de la matrice obtenue suivi d'une étape de lubrification, de procéder à une compression directe. Ce qui permet un gain de temps mais aussi ce type de procédé permet d'assurer la reproductibilité de la formule lors de la transposition d'échelle.

A travers ce travail nous pensons avoir apporté notre contribution au projet de développement des comprimés orodispersibles en permettant une autonomie d'approvisionnement en excipient de charge (matrice) et en maîtrisant une technologie de fabrication de ces formes pharmaceutiques innovantes.

Par conséquent, afin de compléter cette étude expérimentale, il serait intéressant de poursuivre ce travail en :

- procédant à une transposition à l'échelle pilote, puis industrielle ;
- réalisant des études de bioéquivalence ;
- élargissant l'application de la matrice à d'autres principes actifs notamment ceux qui sont le plus utilisés en gériatrie et en pédiatrie.

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1]. **J. Petermans, A. Samalea Suarez, T. Vanttees**, Observance thérapeutique en gériatrie. Rev Med Liège 2010 ; 65 : 5-6.
- [2]. **L.Manuila, A.Manuila, M.Nicoulin**, Petit dictionnaire médical, 2^{ème} édition masson.
- [3]. **L.Crevier-Buchmann, S.Borel, D.Brasnu**. Physiologie de la déglutition normale. EMC. Edition Elsevier Masson 2011.
- [4]. **R.Combelles, JP.Chevrel, C.Fontaine**, Anatomie clinique tête et cou. Paris Springer-Verlag ; 1996. P. 87-103.
- [5]. **J-M. Prades, T. Schmidt, A. Timoshenko**. Cancers de la langue. EMC, ORL 1, 2004. p. 35-55.
- [6]. **H. Kamina**, Anatomie : Introduction à la clinique, tête, cou, nerfs crâniens et organes de sens. Paris, Maloine, 1996, Tome I.
- [7]. **Mc Farland**. L'anatomie en orthophonie. Parole, voix et déglutition. Edition Elsevier Masson. 2006. p226
- [8]. **P. Bonfils, J.-M. Chevallier**, Anatomie tome 3: ORL. Edition Flammarion. (2005).
- [9]. **L.Genton**, Risque nutritionnel lors de la dysphagie; Nutriton clinique, HUG, 22 Novembre 2012
- [10]. **Koichiro Mastuo, DDS, PhD, Jeffrey B. Palmer, MD**. Anatomy and Physiology of Feeding and swallowing: Normal and Abnormal. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America 19 (2008) 691-707.
- [11]. **WJ. Dodds, ET.Stewart, JALogemann**. Physiology and radiology of the normal and paryngeal phases of swallowing. AJR Am J Roentgenol. 1990 May;154(5):953-63.
- [12]. **JA. Logemann**. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd Edition. Pro-Ed; Austin Texas, 1998.
- [13]. **R.Shaker, WJ.Dodds, RO.Dantas, WJ.Hogan, RC.Amdorfer**. Coordination of deglutitive glottis closure with uropharyngeal swallowing. Gastroenterology. June 1990; 98(6): 1478-84.

- [14]. **Y.Ohmae, JA Logemann, P.Kaser, DG.Hanson, PJ.Kahrilas.** Timing of glottis closure during normal swallow. *Head neck.* 1995 Sep-Oct; 17(5): 394-402.
- [15]. **J. Lacau St Guily, S. Périé, M. Bruel, B. Roubeau, B. Susini, C. Gaillard,** Troubles de la déglutition de l'adulte. Prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- [16]. **V. Schweizer,** Troubles de la déglutition de la personne âgée. *Revue Médicale Suisse* 2010, Volume 6, 1859-1862.
- [17]. **S. Allepaerts, S. Delcourt, J .Patermans,** Les troubles de la déglutition chez l'adulte : le point sur la prise en charge fonctionnelle. Eds Solal, 2003.
- [18]. **Woisard V, Puech M.** La réhabilitation de la déglutition chez l'adulte: le point sur la prise en charge fonctionnelle. Eds Solal, 2003.
- [19]. **Feinberg MJ, Knebl J, Tully J, et al.** Aspiration and elderly. *Dysphagia*, 1990, 5, 61-71.
- [20]. **Schindler JS, Kelly JH.** Swallowing disorders in the elderly. *Laryngoscope* 2002; 112: 589-602.
- [21]. **Pelissier P, Finiels H, Poudroux P, Jacquot JM.** Les troubles de la déglutition du sujet âgé. *La presse médicale*, 2001, 33, 1617-1664.
- [22]. **S.Allepaerts, S.Delcourt, J.Petermans,** Les troubles de la déglutition chez le sujet âgé : un problème trop souvent sous-estimé. *Rev Med Liège* 2008 ; 63 : 12:715-721.
- [23]. **Metman EH, Debbabi S, Negreanu L.** Troubles moteurs de l'œsophage. *EMC. Gastro-Entérologie*, 9-201-A-10, 2006, 1-20.
- [24]. **Valérie Barry Perdereau, Christelle Moreau, Patrick Friocourt, Corinne Harnois,** Ecrasement des médicaments en gériatrie : mise au point et recommandations de bonnes pratiques. *La revue de Gériatrie*, Tome 40, N°8 Octobre 2015.
- [25]. **Caussin M et al.** *L'écrasement des médicaments* en gériatrie : une pratique "artisanale" avec de fréquentes erreurs qui nécessitent des recommandations. *Rev. Med. Interne.* 2012; 33: 546-551.

- [26]. **Barry Perdereau.V, Moreau.C, Friocourt.P, Harnois.C**, Pill crushing in a geriatric setting: current situation and best practice recommendations. La Revue de Gériatrie, Tome 40, N° 8 Octobre 2015.
- [27]. **Vallat J Barro-Belaygues N Ramjaun Z Lebrun N**. Dysphagie de la personne âgée : quels sont les médicaments pilables ? Soins Gériatrie, 2010, 85: 10-13.
- [28]. **Salmon D et al**. Pharmaceutical and safety considerations of tablet crushing in patients undergoing enteral intubation. International Journal of Pharmaceutics 443 (2013) 146-153.
- [29]. **M. Fodil, A. Fillette, C. Trivalle**. Considérations portant sur l'écrasement des comprimés en gériatrie : Considerations on the crushing a tablets in geriatrics. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie (2013) **13**, 35-40
- [30]. **M. Caussin, C. Jouini, M. Adam, N. Reynero, S. Philippe, A.S. Colombier, W. Mourier, K. Kadri, C. Capet, I. Landrin, F. Marc, J. Doucet**, Administration non conventionnelle des médicaments (écrasement des comprimés ouverture des gélules) : Etude prospective et propositions. 2009
- [31]. **LE HIR.A** Abrégé de Pharmacie galénique. 7^{ème} Edition, France, Masson.1997.
- [32]. **Antunes A, Jabaud-Gazin G, Aufaure S, Chabbert D, Camus M**. Bonnes pratiques d'administration des formes orales sèches et préconisations pharmaceutiques. Le pharmacien Hospitalier et Clinicien 2012 ; 265
- [33]. **Doelker E**. Modifications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. Ann Pharm Fr 2002, 60 : 161-176.
- [34]. **Anand BAICHWAL, Thomas SCIASCIA**. 2007. From oral drug delivery technology to proprietary product development. Penwest Pharmaceuticals.
- [35]. **Dr Richard J.WELTER, Dr Derek MOE**. More than just fast-dissolve: CIMA'S Broad oral delivery technology offering. 2007.
- [36]. **Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA**. Recent technological advances in oral drug delivery – A review. Pharm Sci Technolo Today. 2000;3:138–45.
- [37]. **Ian MUIR**. Growing sales and new opportunities or oral fast dissolve. Cardinal health. 2007.

- [38]. **Dalton James**, and **R. Yates Charles**, Bioavailability of Drugs and Bioequivalence, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition. p.164-175.
- [39]. **Chein YW. Marcel Dekker**, Oral drug delivery and delivery systems. 2nd ed. New York,1992.
- [40]. Pharmacopée européenne 8.0, 2014.
- [41]. **Prudence Gibert**. Médicaments et âges extrêmes de la vie. Institut de formation en soin infirmiers. CHU de Grenoble. Année universitaire 2014/2015.
- [42]. **Vincent Grenouilleau**. Modifications galéniques des formes orales sèches : Amélioration des pratiques en gériatrie, Sciences pharmaceutiques. 2014.
- [43]. **F.RIEG**, Nouvelles Formes Médicamenteuses ; édition LAVOISIER, 2004.
- [44]. **Françoise Falson Riege, Vincent Faivre, and Fabrice Pirot**, “Comprimés solubles et dispersibles.,” in *Nouvelles formes médicamenteuses*, pp. 83–89.
- [45]. **K.B. DeshpandeN.S. Ganesh**, Orodispersible Tablets: An Overview Of Formulation And Technology. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. Volume 2/ Issue 1/ Jan-Mars 2011
- [46]. **Rewar S, Singh C J, , Bansal B K, Pareek R, Sharma A K**. Oral Dispersible Tablets: An Overview; Development, Technologies And Evaluation. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. October - November, 2014, Vol. 3, No.6, No.4, pp 1223-1235
- [47]. **Tapan Kumar Giri, Dulal Krishna Tripathi and Rana Majumdar**. Formulation aspects in development of orodispersible tablets: An overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 2, Suppl 3,2010
- [48]. **James C. McElnay and Carmel M. Hughes**, “DRUG DELIVERY—BUCCAL ROUTE,” in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker., 2002, pp.800–811.

- [49]. **D. Shukla**, "Mouth Dissolving Tablets II: An Overview of Evaluation Techniques," *Scientia Pharmaceutica*, vol. 77, no. 2, pp. 327–341, 2009.
- [50]. **J. J. Hirani**, "Orally Disintegrating Tablets: A Review," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 8, no. 2, pp. 61–172, 2009.
- [51]. **Takao MIZUMOTO, Yoshinori MUSUDA, Takshi YAMAMOTO, Estuo YONEMOCHI, Katsuhide TERADA**. Formulation design of a novel fast- disintegrating tablet. *International Journal of Pharmaceutics* 306, 83-90. 2005.
- [52]. **A. K. Nayak and K. Manna**, "Current developments in orally disintegrating tablet technology," *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, vol. 2, no. 1, pp. 21–34, 2011.
- [53]. **Velmurugan and Vinushitha**, "Oral Disintegrating Tablets: An Overview," *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, no. 2, pp. 1–12, 2010.
- [54]. **Y. Fu**, "Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste- Masking and Clinical Studies," *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, vol. 21, no. 6, pp. 433–476, 2004.
- [55]. **Parul S, Anoop K, Pankaj S, Sharad V**. Fast disintegrating oral films: A recent trend of drug delivery. *Int J Drug Dev Res*. 2012;4:80–94
- [56]. **Bhushan SY, Sambhaji SP, Anant RP, Mahadik KR**. New drug delivery system for elderly. *Indian Drugs*. 2003;37:312–18.
- [57]. **Bradoo R, Shahani S, Poojary S, Deewan B, Sudarshan S**. Fast dissolving drug delivery systems. *JAMA India*. 2001;4:27–31.
- [58]. **G.S.Bangale, G.J.Yadav, G.V.Shinde, and B.Stephen Rathinaraj**, "New Generation of Orodispersible Tablets: Recent Advances and Future Prospects," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research*, vol. 1, no.2, pp. 52–62, 2011
- [59]. **J. Hirani**, "Orally Disintegrating Tablets: A Review," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 8, no. 2, pp. 161–172, 2009.

- [60]. **BHATU P. BADGUJAR** and **ATISH S. MUNDADA**, "The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review," *Acta Pharmaceutica*, vol. 61, no. 2, pp. 117–139, 2011.
- [61]. **Kuldeep Mehta et al**, "AN EMERGING TREND IN ORAL DRUG DELIVERY TECHNOLOGY: RAPID DISINTEGRATING TABLETS," *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, vol. 2, no. 10, pp. 318–329, 2010.
- [62]. **Sahu Chandra Mohan** and **Chandira R. Margret**, "Recent advances in orodispersible tablets: A Review," *INTERNATIONAL JOURNAL OF DRUG DISCOVERY AND HERBAL RESEARCH*, vol. 1, no. 2, pp. 78–83, 2011.
- [63]. **Priyanka Nagar** and **Kusum Singh**, "Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 1, no. 4, pp. 35–45, 2011.
- [64]. **KARIA , Dr Ramesh B. Parmar**. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of Olmesartan Medoxomil by using coprocessed excipient technique. Volume 4, Issue 05, 1356-1373.
- [65]. **Metker Vishal, Kumar Anuj, Pathak Naveen, Padhee Kumud, Sahoo Sangram**, Formulation and evaluation of orodispersible tablets of Lornoxicam. *International Journal of Drug Development and Research*; Jan-March 2011, 3(1):281-285.
- [66]. **Prasanth VV, Sidhyartha Sarkar, Sourav Tribedi, Rinku Mathappan, and Sam T Mathew**. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of Salbutamol Sulfate; *Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 2013.
- [67]. **G.Sandhyarani, M.Sarangapani**, Formulation and evaluation of rodispersible tablets of Domperidone; *IOSR Journal Of Pharmacy*; Volume 6, Issue 9 Version 1 Sep 2016), PP. 39-47.
- [68]. **N. Ravi Kiran, S. Palanichamy, M.Rajesh, T.GodwinRajadhas, V.Anusha, Parasakthi and A. Thanga Thirupathi**. Formulation and evaluation of orodispersible Piroxicam tablets; *Journal of pharmaceutical sciencesand research*; Vol.2 (10), 2010, 615-621.
- [69]. **WHERLE.P**, Pharmacie galénique.Edition Maloine, 2007.
- [70]. **Prashant Nadavadekar, Sheeja Kol**. Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form, *International Journal of Pharma Research &*

Review, April 2014; 3(4):95-100 ISSN: 2278-6074

[71]. **Ujwala Desai, Rohini Chavan, Priti Mhatre, Ruchira Chinchole**, A review: coprocessed excipients, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, Volume 12, Issue 2, January – February 2012; Article-019.

[72]. **Neha J. Bhor, Snehal E. Bhusare and Pallavi T. Kare**. Multifunctional Excipients: The Smart Excipients. Int. J. Pure App. Biosci. 2 (5): 144-148 (2014) ISSN: 2320 – 7051.

[73]. **Ravi Teja Pusapati, MVR Kalyan Kumar, Siva Satyanandam Rapeti, TEGK Murthy**, Development of co-processed excipients in the design and evaluation of Atorvastatin Calcium tablets by direct compression method. International journal of pharmaceutical investigation, Avril 2014, Volume 4, Issue 2.

[74]. **Arvind K. Bansal, Satish K. Nachaegari**, Co-processed excipients for oral dosage forms. Pharmaceutical technology. Janvier 2004;

[75]. **Sylvester Okhuelegbe Eraga, Matthew Ikhuoria, Michael Uwumagbe Uhumwangho**, Characterisation of a novel,multifonctionnal, co-Processed excipient and its effect on release profile ofparacetamol from tablets prepared by direct compression. Asian Pacific journal of Tropical Biomedicine 2015; 5(9): 768-772.

[76]. **M.C. Gohel**, A review of co-processed directly compressible excipient. Journal of Pharmaceutical Science 2005; 8(1): 76-93.

[77]. **Hetal Patel, Mukesh Gohel**, A Review On Development Of Multifunctional Co- Processed Excipient. Journal of Critical Reviews, Vol 3, issue 2, 48-54.

[78]. **K. Ramya, K.P.R Chowdary**, Preparation, characterization and evaluation of a novel co-processed excipient as directly compressible vehicle in tablet formulation. Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences; Volume 4; Issue4: 1322-1328, October- December 2013.

[79]. **R. C. Rowe, P. J. Sheskey, and M. E. Quinn**, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Revised ed. Pharmaceutical Press, 2009.

[80]. **John Carter**, "THE ROLE OF DISINTEGRANTS IN SOLID ORAL DOSAGE MANUFACTURING." Carter Pharmaceutical Consulting, Inc.

[81]. **Rakesh Pahwa and Nisha Gupta**. Superdisintegrants In The Development

Of Orally Disintegrating Tablets: A Review . IJPSR, 2011; Vol. 2(11): 2767-2780. ISSN: 0975-8232.

[82]. **Parind Mahendrakumar Desai, Celine Valeria Liew, Paul Wan Sia Heng.** Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. Journal of Pharmaceutical Science 105 (2016) 2545-2555.

[83]. **Pabari RM, Ramtoola Z.** Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. Journal of Young Pharmacists Vol 4 / No 3.

[84]. **Pooja Arora, Vandana Arora Sethi,** Orodispersible tablets: A comprehensive overview. International Journal of Research and Development in Pharmacy and life Sciences; Volume 2 (2013), N°2: 270-284.

[85]. **W. Arne Hölzer, John Sjögren,** Evaluation of Sodium Stearyl Fumarate as tablet lubricant, International Journal of Pharmaceutics; 2(1979): 145-153.

[86]. **Swarbrick.J.** Handbook of pharmaceutical granulation technology, Second Edition. 2005.

[87]. **Khashayar SALEH, Pierre GUIGON,** Mise en œuvre des poudres- Granulation humide: bases et théorie, 10 sept. 2009

[88]. **SWARBRICK.J.** Encyclopédia of pharmaceutical technology. 3rd Edition 2007.

[89]. **W. Pietsch,** *An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration.* Powder Technology, 2003. **130**(1-3): p. 8-13.

[90]. **Iveson, S.M. and J.D. Litster,** *Fundamental studies of granule consolidation - Part 2. Quantifying the effects of particle and binder properties.* Powder Technology, 1998. 99(3): p. 243-250.

[91]. **D.M. Newitt,** *A contribution to the theory and practice of granulation.* Trans. I. Chem. Eng., 1958. **36**: p. 422-441.

[92]. **Saint-Pol, J.F.,** *Standardisation du procédé de granulation humide en vue de la comparaison de quelques liants.* Th. D. Pharm, 1988.

[93]. **Schwartz, J.B.,** *Granulation.* Drug Dev. Ind. Pharma., 1988. 14: p.2071-2090.

[94]. **Miller RW.** Roller compaction technology. In: Handbook of pharmaceutical granulation technology, Parikh, Marcel Dekker Inc., New York, 1997: 81, 99-150.

[95]. **Rossetto.Y,** Pharmacotechnie Industrielle Phi 41.

- [96]. **K Saleh**, Mise en oeuvre des poudres - Granulation humide : bases et théorie [J2253]. Techniques de l'ingénieur, 2009. **Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique.**
- [97]. **D. DUCHENE.** 1976, Problèmes posés par la granulation humide. Labo- Pharma- Problèmes et techniques. N° 259. Novembre 1976. 957-964.
- [98]. **HAPGOOD.K P, KHANMOHAMMADI. B.** (2008). Granulation of hydrophobic powders. Powder Technology
- [99]. **SWARBRICK.J.** Encyclopédia of pharmaceutical technology. 3rd Edition 2007.
- [100]. **T. Schaefer, D. Johnsen, and A. Johansen,** *Effects of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation.* Eur J Pharm Sci, 2004. 21(4): p. 525-31.
- [101]. **J.N.Healey, M.H. Rubinstein, and V. Walters,** *The mechanical properties of some binders used in tableting.* J Pharm Pharmacol, 1974. 26 Suppl: p. 41P-46P [102]. **B.J. Ennis, J.D. Litster,** Particle size enlargement, in R. Perry and D. Green (Eds.), Perry's. Chemical Engineers' Handbook (7th ed.), New-York : McGraw- Hill, 1997.
- [103]. **Herder, J., A. Adolfsson, and A. Larsson,** *Initial studies of water granulation of eight grades of hypromellose (HPMC).* Int J Pharm, 2006. 313(1-2): p.57-65.
- [104]. **James, I., et al.,** *The influence of granulating fluids upon granule and tablets properties: the role of secondary binding.* Int. J. Pharm., 1983.
- [105]. **Bouwman, A.M et al.,** The effect of the amount of binder liquid on the granulation mechanism and structure of microcrystalline cellulose granules prepared by high shear granulation. International Journal Pharmaceutical, 2005. N°290.
- [106]. **M. Denesuk, G. L. Smith, B. J J Zelinski, N. J. Kreidl, D. R. Uhlmann,** Capillary Penetration of Liquid Droplets into Porous Materials. *Journal of Colloid and Interface Science*, 158(1), 114-120.
- [107]. **John Oluwasogo Ayorinde; Oludele Adelanwa Itiola; Oluwatoyin Adepeju Odeku; Michael Ayodele Odeniyi,** Influence of binder type and process parameters on the compression properties and microbial survival in

diclofenac tablet formulations. Braz. J. Pharm. Sci. vol.47 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2011

[108]. **Stuart L. Cantor, Larry L. Augsburger, Stephen W. Hoag**, Pharmaceutical granulation processes, mechanism and the use of binders. Juin 2008.

[109]. **P. A. Hannan, J. A. Khan, A. Khan, and S. Safiullah**, Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. Indian J Pharm Sci. Jan-Feb;78(1): 2–7. 2016.

[110]. **Anupam Roy**, Orodispersible tablets: A review. Asian Journal of pharmaceutical and clinical research, Vol 9, Issue 1, 2016.

[111]. **Bhatu p. Badgujaratish s. Mundada**, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. Acta Pharm. 61 (2011) 117–139.

[112]. **RALPH.F, SHANGRAW**. Compressed tablets by direct compression. Pharmaceutical Dosage Forms. 2^{ème} Ed. MARCEL DEKKER INC. 1989. p195-246.

[113]. **Lun.B, Rastel.D, Crépin.D, Bruniaux.P**, La physique de la compression: définition et méthodes d'évaluation. Phlébologie 2014, 67, 2, P24-32

[114]. **ROLAND. M.** Physique de la compression dans la fabrication de comprimés pharmaceutiques. Prod et Prob Pharm. Vol21. N°1. Janvier 1966. p70-72.

[115]. **MENARD THIERRY**. Institut de la Garonne : Granulation et compression: de la théorie à la pratique. Conférence. Alger 12 Avril 2005.

[116]. **STAINMESSE.S, A.BORY, P.RUVOT, O.RENEAUX**. Qualification d'une presse à comprimer. Stp Pharma Pratiques. Volume 13, N°3, Mai-Juin 2003, p139-157.

[117]. **Malahah Binti Mohamed, Mahesh Kumar, Minaketan Tripathy, Abu Bakr Abdul Majeed**, Pharmaceutical applications of Crospovidone: A review. International journal of drug formulation and research. Volume 3 Issue1, Jan- Feb 2012.

[118]. **Metker Vishal, Kumar Anuj, Pathak Naveen, Padhee Kumud, Sahoo Sangram**, Formulation and evaluation of orodispersible tablets of Lornoxicam. International Journal of Drug Development and Research. 2011

- [119]. **Metker Vishal, Kumar Anuj, Pathak Naveen, Padhee Kumud, Sahoo Sangram**, Formulation and evaluation of orodispersible tablets of omperidone. IOSR Journal Of Pharmacy, Volume 6, Issue 9 Version. 1(Sep2016), P. 39-47.
- [120]. **G.Rajalakshmi*, N. Damodharan, Abhinav chaudhary, D.Maheswara Reddy**, Formulation and evaluation of orodispersible tablets of pheniramine maleate. International Journal of PharmTech Research Vol.2, No.1, pp 310-318, Jan-Mar 2010
- [121]. **N. Ravi Kiran, S. Palanichamy, M.Rajesh, T.Godwin Rajadhas, V.Anusha, N.Parasakthi and A.Thanga Thirupathi**. Formulation and Evaluation of Orodispersible Piroxicam Tablets. J.Pharm. Sci. & Res. Vol.2 (10), 2010,615-621.
- [122]. **Shailesh T. Prajapati*, Priyank D. Maheshwari and Chhaganbhai N. Patel**. Formulation And Evaluation Of Orodispersible Tablets Of Cilnidipine By Spray Drying Technique. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. Volume 4, Issue 5, 1526- 1539.
- [123]. Pharmacopée Américaine USP 2014.
- [124]. Pharmacopée Britannique 2014.
- [125]. **Davies, W.L. and W.T. Gloor, Jr.**, Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed. II. Effects of various binders and their concentrations on granulations and compressed tablets. J Pharm Sci, 1972. 61(4): p.618-22.
- [126]. **Walker G.M., Andrews G., Jones D.**, Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders, Powder Technology, 165, 161-166,2006.
- [127]. **Mills P.J.T., Seville J.P.K., Knight P.C.**, Adams M.J., The effect of binder viscosity on particle agglomeration in a low shear mixer / agglomerator, Powder Technology, 113, 140-147, 2000.
- [128]. **Johansen A., Schæfer T.**, Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 12, 297-309 2001.

- [129]. **Iveson, S.M.**, et al., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology*, 2001. 117(1-2): p. 3-39.
- [130]. **Iveson, S.M.** and J.D. Litster, Growth regime map for liquid-bound granules. *AIChE Journal*, 1998. **44**(7): p. 1510-1518.
- [131]. **Iveson, S.M.**, J.A. Beathe, and N.W. Page, The dynamic strength of partially saturated powder compacts: the effect of liquid properties. *Powder Technology*, 2002. **127**(2): p. 149-161.
- [132]. **Satish K. Nachaegari and Arvind K. Bansal**, Coprocessed excipients for solid dosage forms, *Pharmaceutical technology*, Janvier 2004.
- [133]. **Rakesh P. Patel, Ms. Mansi Bhavsar**, Directly compressible material via co- processing, *International Journal of PharmTech Research*, ISSN : 0974-4304, Vol.1, No.3, pp 745-753, July-Sept 2009.
- [134]. **Karsten Hauschild, Katharina M. Picker**, Evaluation of a New Coprocessed Compound Based on Lactose and Maize Starch for Tablet Formulation, *AAPS PharmSci* 2004; 6 (2) Article 16.
- [135]. **Avinash Gangurde, Rahul Kashinath Patole, , Ajay Kumar Sav, Purnima Dharnraj Amin**, A Novel Directly Compressible Co-Processed Excipient for Sustained Release Formulation, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 3 (09), pp. 089-097, September, 2013.
- [136]. **Nidhi Garg, Parijat Pandey, Deepak Kaushik, Harish Dureja**, Development of novel multifunction directly compressible co-processed excipient by melt granulation technique, *International Journal of PharmaceuticallInvestigation*, October 2015; Vol 5; Issue 4.

Résumé

Le but de ce travail est de développer une nouvelle forme pharmaceutique qui est le comprimé orodispersible en mettant au point une matrice à désintégration rapide qui représente un excipient de charge pour ces comprimés.

Pour une première approche, des essais préliminaires ont permis de définir la proportion du liant dans la formule. Par la suite la formule retenue a été améliorée en y incorporant un superdésintégrant et un agent d'écoulement.

La matrice obtenue répond aux objectifs fixés au départ ; temps de désintégration inférieur à 3 minutes et dureté suffisante des comprimés.

Cette matrice a été appliquée sur plusieurs substances actives. Les résultats sont conformes.

Mots clefs : désintégration rapide, matrice, excipient, principe actif, formulation.

Abstract

The purpose of this work is to formulate a novel pharmaceutical dosage form which is the orodispersible tablet by developing a fast disintegrating matrix which represents a charge excipient for these tablets.

For a first approach, preliminary tests made it possible to define the proportion of the binder in the formula. Subsequently the retained formula was improved by incorporating a super-disintegrant and a flow agent.

The matrix obtained meets the objectives initially set; disintegration time less than 3 minutes and sufficient hardness of the tablets.

This matrix has been applied to several active substances. The results are in accordance with specifications of pharmacopeia.

Keywords: fast disintegration, matrix, excipient, drug, formulation.

ملخص

الغرض من هذا العمل هو صياغة شكل جديد من الجرعة الصيدلانية وهو عبارة عن قرص من خلال تطوير مصفوفة سريعة التفكك تمثل صاحب الشحنة لهذه الأقراص. المصفوفة التي تم الحصول عليها تلبى الأهداف المحددة في البداية ؛ وقت التفكك أقل من 3 دقائق وصلابة كافية-تم تطبيق هذه المصفوفة على العديد من المواد الفعالة. الكلمات المفتاحية: التفكك السريع ، المصفوفة ، السواغ ، المبدأ النشط ، الصياغة .