

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB BLIDA I
Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de fin d'études

de

MASTER EN GÉNIE DES PROCÉDÉS

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Optimisation du Procédé de Fabrication d'une
Forme Pharmaceutique Sèche en vue d'Améliorer
son Homogénéité et sa Dissolution**

Présenté par :

Mlle Berrahmoun Yousra

Mlle Hammoudi Mounira

Encadrées par :

Mme Alim Farah

Mme Chikh Rebiha

Année universitaire 2019/2020

Résumé

Le but de notre étude est la contribution à l'optimisation du procédé de fabrication de comprimés de CoAproart® 300 mg/12,5 mg, produit d laboratoire EL-KENDI, afin de pallier aux problèmes d'homogénéité et de dissolution. En effet, avec le procédé de fabrication actuel, le médicament présente des défauts de libération incomplète de l'hydrochlorothiazide, qui pourrait être à l'origine d'un sous-dosage. Pour cela, une recherche bibliographique minutieuse a été menée, dans le but de déceler toutes les pistes possibles qui pourraient aider à la résolution de ce problème par l'amélioration du procédé de fabrication actuel du produit.

Mots clés : Homogénéité, dosage, dissolution, comprimés, Irbesartan, Hydrochlorothiazide.

Abstract

The purpose of our study is to contribute to the optimization of the CoAproart® 300 mg/12,5 mg tablet manufacturing process, produced by EL-KENDI laboratories, to address homogeneity and dissolution issues. Indeed, with the current manufacturing process, the drug presents defects of incomplete release of hydrochlorothiazide, which could be the cause of under-dosage. For this, a thorough bibliographic search was conducted, in order to identify all possible avenues that could help solve this problem by improving the current manufacturing process of the product.

Key words: Homogeneity, dose, dissolution, tablets, Irbesartan, Hydrochlorothiazide.

ملخص

تهدف الدراسة إلى المساهمة في تحسين عملية تصنيع أقراص المنتج الصيدلاني "كو أبروزارت"® 300 مغ /12,5 مغ الذي تنتجه مختبرات EL-KENDI، لمعالجة قضايا التجانس والتفكك. والواقع أن هذا الدواء، في ظل عملية التصنيع الحالية، يشكل عيباً في الإطلاق غير الكامل للهيدروكلوروثيازيد، وقد يكون سبباً في عدم تناول الجرعة بشكل كامل. ولهذا الغرض، تم إجراء بحث ببليوغرافي شامل لتحديد جميع السبل الممكنة التي يمكن أن تساعد على حل هذه المشكلة عن طريق تحسين عملية تصنيع المنتج الحالية.

كلمات مفتاحية : التجانس، الجرعة، التفكك، أقراص، إيربزارتان، هيدروكلوروثيازيد.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Allah de nous avoir donné la force et la volonté qui nous ont permis de réaliser ce travail.

La réalisation de cette étude n'a été rendue possible que grâce à un nombre de personnes que nous tenons à remercier, particulièrement :

- Les membres du jury qui nous honorent en acceptant de présider et d'examiner notre travail.
- Notre promotrice madame Chikh Rebiha qui nous a accordé son soutien pédagogique et moral jusqu'au terme de ce travail.
- Notre co-promotrice Alim Farah, avec son aide durant notre courte durée de stage pratique au laboratoire pharmaceutique EL-KENDI.
- Madame Hadj Ziane, porteur de Master, ainsi que l'équipe du laboratoire EL-KENDI.
- Nous espérons que tous les enseignants qui ont participé à notre formation, tout au long de notre cursus universitaire, trouveront le fruit de leurs efforts.

Nous remercions nos très chers parents pour leur amour inestimable, leur présence, leur confiance, leur soutien et pour leurs sacrifices.

Nous tenons à remercier nos frères et sœurs pour leur amour, leur complicité et leur soutien.

Enfin, nous remercions le staff de la bibliothèque centrale et nos très chers camarades ainsi que toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction générale	1
Présentation du milieu de stage	2
Première partie : Étude bibliographique	
<u>Chapitre I</u> : Généralités sur les formes pharmaceutiques solides	
I.1. Forme pharmaceutiques solides	3
I.1.1. Principes actifs	3
I.1.2. Excipients	3
I.1.3. Types de formes pharmaceutiques solides	5
<u>Chapitre II</u> : Les comprimés et leurs procédés de fabrication	
II.1. Introduction	6
II.2. Types de comprimés	6
II.3. Avantages de la forme comprimée	7
II.4. Procédé de fabrication des comprimés	7
II.4.1. Première étape : Mélange	7
II.4.2. Deuxième étape	7
II.4.3. Troisième étape : Compression	10
II.5. Contrôle qualité des comprimés	11
II.6. Granulation	12
II.6.1. Avantages et inconvénients de la granulation	13
II.6.2. Mécanismes de la granulation humide	14
II.6.3. Fin de la granulation	15
II.6.4 Facteurs influençant la granulation	16

Chapitre III : Dissolution et Bioéquivalence

III.1. Dissolution des comprimés	20
III.2. Test de dissolution	20
III.3. Facteurs influençant la dissolution	20
III.3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule	20
III.3.2. Facteurs liés à la formulation	23
III.3.3. Facteurs liés aux procédés de fabrication	24
III.4. Biodisponibilité	25
III.5. Relation entre la désintégration, la dissolution et l'absorption	25

Deuxième partie : Traitement théorique de la problématique d'inhomogénéité et de défauts de dissolution de comprimés CoAprosart®

Chapitre IV : Présentation de CoAprosart® 300mg/12,5mg et de son historique d'inhomogénéité et de défauts de dissolution

IV.1. Présentation de CoAprosart® 300mg/12,5mg	27
IV.1.1. Composition du produit	27
IV.1.2. Procédé de fabrication	28
IV.2 Non-conformité de CoAprosart® 300mg/12,5mg	32
IV.3. Historique des modifications apportées au procédé de fabrication	32
IV.4. Résultats des modifications	34
IV.5. Conclusion	38

Chapitre V : Synthèse bibliographique sur les défauts d'homogénéité et de dissolution des comprimés

V.1. Introduction	40
V.2. Revue bibliographique sur la problématique d'inhomogénéité de granulés	40
V.3. Revue bibliographique sur la problématique de défauts de dissolution	45
V.4. Discussion générale et recommandations	48
Conclusion générale	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1.	Propriétés requises du PA en fonction de la forme galénique.	3
Tableau I.2.	Excipients utilisés dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides.	4
Tableau II.1.	Types de comprimés.	6
Tableau IV.1.	Composition qualitative de CoAprosart® 300mg/12,5mg.	27
Tableau IV.2.	Résultats du test de l'uniformité de masse (en mg).	34
Tableau IV.3.	Résultats de test de mesure de l'épaisseur du comprimé (en mm).	35
Tableau IV.4.	Résultats du test de dureté des comprimés (en N).	36
Tableau IV.5.	Résultats du test de désagrégation des comprimés (en minutes).	37
Tableau IV.6.	Résultats du test de friabilité comprimés (en %).	38

LISTE DES FIGURES

Figure I.1.	Diagramme englobant les formes pharmaceutiques solides	5
Figure II.1.	Processus de compression	11
Figure II.2.	Mécanismes inclus dans la granulation humide	15
Figure II.4.	Évolution du couple (i) en cours de granulation	16
Figure III.1.	Processus de dissolution	22
Figure III.2.	Relation entre désintégration, dissolution et absorption	26
Figure IV.1.	Logigramme de l'étape de pré-mélange	28
Figure IV.2	Logigramme du procédé de fabrication de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg	29

LISTE DES ABRÉVIATIONS

PA	Principe actif.
USP	United States Pharmacopeia.
HCTZ	Hydrochlorothiazide.
Mn	Minutes.
HR	Humidité résiduelle.
LP	Libération prolongée.
LI	Libération immédiate.
RLPO	Copolymère de méthacrylate d'ammonium type A.
RSPO	Copolymère de méthacrylate d'ammonium type B.
AZT ou ZDV	Zidovudine ou Azidothymidine.
VIH	Virus de l'Immunodéficience humaine.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Un produit pharmaceutique doit présenter des caractéristiques physiques, chimiques, mécaniques, thérapeutiques et toxicologiques constantes, qui permettraient d'obtenir des résultats de tests de contrôle qualité conformes aux normes [1].

Dans le cas précis de fabrication d'une forme pharmaceutique solide, l'homogénéité et la dissolution sont deux caractéristiques principales qui doivent être immuables, sous peine d'aboutir à un produit dont le dosage est non conforme. Pour garantir la constance de ces deux caractéristiques physiques, il est impératif, lors de la fabrication, d'assurer les qualités d'écoulement et d'aptitude à la compression des poudres et, d'autre part, de prévenir la ségrégation des constituants du mélange. En effet, un démêlage de poudre, par exemple, peut affecter l'homogénéité des grains obtenue suite à l'opération de granulation.

L'objectif de notre travail est l'optimisation du procédé de fabrication d'une forme sèche, les comprimés de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg, produit des laboratoires El-Kendi. Ce médicament, fabriqué par le procédé de granulation par voie sèche et humide, présente un problème d'homogénéité du grain suite à l'étape de mélange, et son profil de dissolution s'est révélé non conforme lors du contrôle qualité du produit fini. Et pour cause, plusieurs changements ont survenus dans le procédé de fabrication, en raison des changements des qualités des matières premières, qui provenaient de fournisseurs différents, selon la disponibilité.

En raison de la situation de confinement que nous avons vécu, notre stage n'a pu, malheureusement, avoir lieu en milieu industriel et notre travail est purement théorique. Il consiste, dans la première partie, en une étude bibliographique sur les différents procédés de fabrication de comprimés, où sont abordés les différents paramètres clés qui peuvent avoir une influence sur l'homogénéité et la cinétique de dissolution du produit fini. Dans la deuxième partie du mémoire, nous avons réalisé une synthèse bibliographique sur différents travaux effectués sur des problématiques similaires. Enfin, Nous avons essayé dans la dernière partie de disserter sur notre problématique et de proposer des pistes à suivre, afin d'apporter des modifications dans le procédé de fabrication de CoAprosart® 300 mg/ 12,5 mg, qui permettraient d'obtenir un produit conforme.

Présentation du lieu de stage : Laboratoires EL-KENDI

EL-KENDI est un laboratoire pharmaceutique algérien, avec des investissements étrangers directs. En plein expansion, ce laboratoire emploie une équipe compétente de plus de 1100 personnes, dirigées par de jeunes managers dont la moyenne d'âge ne dépasse pas la quarantaine.

EL-KENDI a consenti en Algérie l'un des plus grands investissements industriels dans le domaine pharmaceutique, il s'agit de l'usine située dans la zone industrielle de Sidi Abdellah (Zeralda), d'un montant global de 100 millions de dollars, avec les nouveaux projets en cours, notamment une usine jumelle.

La fabrication des produits d'EL-KENDI est effectuée selon les normes internationales, dans des installations dont les plans sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration).

Toutes les formes usuelles sont fabriquées, à savoir, les formes sèches (comprimés, gélules, sachets), liquides, crèmes et gels. Les formes injectables, dont le projet est à un stade avancé sur le plan de la conception, constitueront un motif de fierté supplémentaire, puisqu'il est prévu de fabriquer, entre autres, des produits d'oncologie et des médicaments bio-similaires.

EL-KENDI est en phase de consolidation de sa position dans les domaines du système nerveux central, des maladies auto-immunes, de la cardiologie, de l'uro-gynécologie et de l'oncologie.

En parallèle, le laboratoire enrichit son portefeuille avec des produits hospitaliers et des médicaments issus de la biotechnologie, grâce à l'acquisition de licences pour de nouvelles thérapies dans ces classes.

Afin de répondre à ses ambitieux objectifs, EL-KENDI ne lésine pas sur la mise en place de moyens humains et matériels destinés à propulser cette entreprise au rang d'acteur important sur le marché algérien et de leader dans l'exportation de médicaments à partir de l'Algérie. Elle est actuellement dans le top 3 des laboratoires pharmaceutiques algériens, et premier laboratoire de génériques en Algérie. Elle a récemment intégré le groupe pharmaceutique régional MS PHARMA, qui est une plateforme lui permettant un accès rapide aux marchés voisins, comme le Maroc, la Tunisie et les pays africains francophones.

Première Partie

Étude Bibliographique

Chapitre I

Généralités sur les formes pharmaceutiques solides

I.1. Formes pharmaceutiques solides

Les formes solides sont des médicaments secs, qui se conservent mieux, car les produits en solution sont susceptibles de réagir entre eux, ce qui peut être la source d'incompatibilités. Les goûts désagréables sont plus facilement masqués lorsque le médicament est à l'état solide [1].

I.1.1 Principes actifs

Le PA de la forme solide doit présenter des caractéristiques physicochimiques et organoleptiques compatibles avec la formulation et le type de la forme solide, sinon, il faut :

- Modifier le comportement du PA par adjonction de multiples excipients.
- Tenir compte de contraintes : choix des équipements de fabrication [1].

Tableau I.1. Propriétés requises du PA en fonction de la forme galénique [1].

Poudre	Granulés	Gélules	Comprimés
- Bon écoulement. - Faible pouvoir électrostatique. - Granulométrie homogène. - Étude rhéologique.	- Bon écoulement. - Pas ou peu hygroscopique. - Faiblement thermosensible.	- Bon écoulement. - Aptitude au tassement.	- Bon écoulement. - Aptitude à la compression. - Non abrasif.

I.1.2. Excipients

Le tableau suivant représente les différents excipients utilisés dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides

Tableau I.2. Excipients utilisés dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides [1].

Rôles	Fonction	Principales familles
Diluants	Compléter le volume de la matière active pour réaliser la forme galénique.	Amidons, sucres, polyols, celluloses, sels de calcium...
Liants (agglutinants)	Améliorer la cohésion des particules.	Amidons, sucres, gomme arabique, dérivés cellulosiques, povidone, copolymères PVP/VA...
Agents de désagrégation	- Augmentation de la vitesse de désagrégation. - Favorise la biodisponibilité du PA.	Amidons de maïs pré-gélatinisé, gomme adragante, acide alginique, cellulose microcristalline, croscarmellose.
Lubrifiants	- Ralentissent la désagrégation des comprimés. - Donne un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.	- Agent de glissement : talc. - Antifriction antiadhésifs non-hydrosoluble hydrophiles et hydrophobes. - Antifriction antiadhésifs hydrosolubles.
Agents d'enrobage	Utilisation pour enrobage du comprimé pour sa protection.	Excipients pour dragéification et pelliculage. Filmogènes, plastifiants, solvants, colorants.
Correcteurs de goût	Masquer le goût désagréable de quelques PA.	- Arômes. - Édulcorants : polyols...
Adjuvants	Autres : compléter l'action du médicament, stabiliser la forme galénique...	Mouillants, conservateurs, substances tampons, absorbants.

I.1.3 Types de formes pharmaceutiques solides

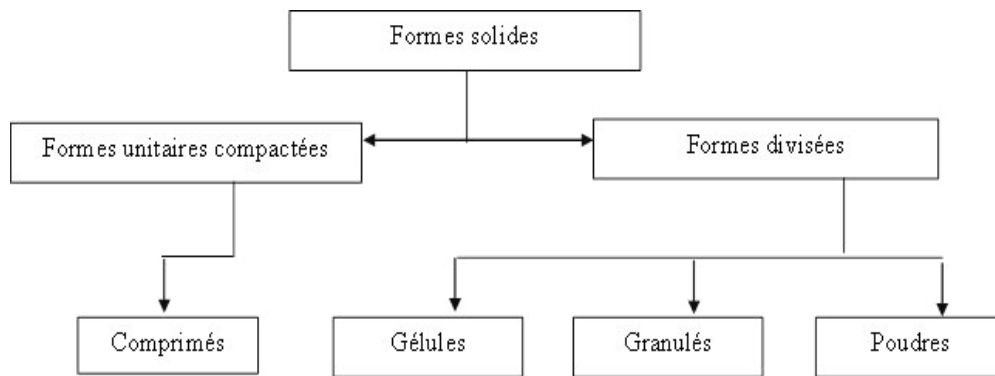


Figure I.1. Diagramme englobant les formes pharmaceutiques solides.

➤ **Poudres**

Il peut s'agir de poudres simples ou de poudres composées, les principes actifs étant dilués ou non dans une poudre inerte. Pour l'administration par voie orale, les poudres sont aromatisées pour en rendre l'administration plus agréable.

Les poudres ne se sont pas absorbées directement ; chaque dose est soit dissoute ou mise en suspension dans l'eau ou dans une autre boisson [2].

➤ **Granulés**

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudres d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Ils se présentent sous forme de petits grains de grosseurs sensiblement uniformes, de formes irrégulières, plus ou moins poreux selon le mode de fabrication [2].

➤ **Gélules**

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s), destinées à l'administration par voie orale. Leur contenu peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse, il ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu [1].

Comprimés

Chapitre II

Les Comprimés et leur Procédés de Fabrication

II.1. Introduction

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs PA et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par voie orale [3].

II.2. Types de comprimés

Tableau II.1. Types de comprimés.

Type de comprimé	Description
Comprimé à action immédiate	Libération immédiate après administration
Comprimé à action retardée	Libération après qu'un événement physique aura lieu (exemple : changement de pH)
Comprimé à action prolongée	Libération lente à temps prolongé
Comprimé soluble	Comprimé dissout dans l'eau avant administration
Comprimé dispersible	Comprimé ajouté à l'eau pour former une suspension avant administration
Comprimé effervescent	Comprimé ajouté à l'eau, libérant le dioxyde de carbone pour former une solution effervescente
Comprimé masticable	Comprimé mastiqué puis avalé
Comprimé buccal et sublingual	Comprimé placé dans la cavité buccale pour une action locale ou systémique
Comprimé à désintégration orale	Comprimé désintégré dans la bouche sans besoin d'eau

II.3. Avantages de la forme comprimée

- Méthodes de fabrication variées.
- Facile à administrer grâce à sa taille réduite et avec des modes d'administration variés.
- Peut être produit en masse à faible coût.
- Une qualité et une précision de dosage constantes.
- Peut-être auto-administrée.
- Stabilité mécanique, chimique et microbiologique améliorées par rapport aux formes galéniques liquides.
- Protection des PA et très bonne conservation.
- Possibilité de réaliser des formes à libération modifiée [3][4].

II.4. Procédés de fabrication des comprimés

II.4.1. Première étape : Mélange

La qualité primordiale d'un mélange est son homogénéité de répartition. Elle dépend de 3 types de paramètres principaux :

- Les caractéristiques physiques des poudres à mélanger.
- L'intensité de l'action de brassage permettant de réaliser le mélange.
- La durée du brassage [1].

La taille des particules des différents composants, leur densité et leur état de surface sont des paramètres essentiels dans l'obtention d'un mélange homogène et dans la conservation de cette homogénéité ; lors de la compression, ces propriétés influent également sur la capacité d'écoulement du mélange, donc sur l'uniformité et la régularité des masses obtenues en compression. Plus les différentes particules sont de granulométrie et de densités voisines, plus le mélange sera facile à obtenir et restera stable. Ces exigences ont en principe été prises en compte dans le traitement préalable des matières (broyage, tamisage, etc.) [1].

II.4.2. Deuxième étape

En se basant sur les caractéristiques des matières premières, qui influencent les propriétés du mélange de poudres, 3 types de processus sont utilisés pour la préparation des mélanges de poudres à comprimer :

- Compression directe
- Granulation sèche
- Granulation humide

En addition, la stabilité du principe actif en présence des autres excipients utilisés pour la préparation du mélange à comprimer et des conditions du processus (exemple : utiliser l'eau dans la granulation humide) est exigée. Par exemple : la granulation sèche est préférée lorsque les PA sont sensibles à la chaleur et/ou à l'humidité.

Le but de la granulation sèche et de la granulation humide est d'améliorer l'écoulement du mélange ainsi que de renforcer ses propriétés de compression.

La granulation augmente également la taille des particules des composants en poudre. La technique alternative est de comprimer le mélange de poudres en bricks entre 2 rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse : c'est le compactage [5].

➤ **Compression directe**

C'est la méthode préférée si le mélange de poudre a un écoulement, une compactibilité et une cohésion adéquats avec un faible potentiel de ségrégation.

C'est le procédé le plus simple qui inclue la gestion de moindres équipements. Il est réalisé en mélangeant les composants requis et en les compressant en comprimés. Suivant la compression et l'enrobage, les comprimés sont conservés dans des récipients bien fermés et sont protégés de la chaleur et de l'humidité [5].

➤ **Granulation sèche**

La granulation sèche est préférable dans les cas où le flux, la cohésion et/ou le potentiel de séparation de la poudre doivent être améliorés, mais où la compactibilité est suffisante. Ce procédé consiste à compacter un mélange de poudres. Le mélange de poudres est forcé dans les matrices d'une presse à comprimer, puis compacté. Les masses compactées sont appelées "limaces". Une technique plus courante consiste à comprimer le mélange de poudres en un gâteau solide entre des rouleaux. Cette technique est connue sous le nom de compactage au moyen de rouleaux. La poudre compactée au rouleau est broyée par la suite, pour former des granulés dont la taille des particules est généralement plus grande que celle du mélange de

poudre de départ. Ces granulés sont ensuite mélangés à des excipients extra-granulaires et comprimés sur la presse à comprimer [5].

➤ **Granulation humide**

La granulation humide est préférable lorsque la compactibilité de la poudre n'est pas très élevée et qu'il est nécessaire d'améliorer les caractéristiques du mélange de poudres. Ce dernier est chargé dans un granulateur (récipient avec une lame rotative pour mélanger la poudre) et granulé avec une solution de liants ou de l'eau (si un liant sec est ajouté au mélange de poudres). Dans la granulation par voie humide, le liant est normalement incorporé dans une solution. L'eau est le véhicule mélangeur le plus utilisé. L'utilisation de liquides de granulation non aqueux, tels que l'éthanol, n'est plus privilégiée pour des raisons de sécurité et d'environnement. Les granulés formés sont séchés dans un séchoir à plateaux ou à lit fluidisé à des températures modérément élevées, ils sont ensuite mélangés avec des excipients extra-granulaires et comprimés sur la presse à comprimer [5].

• **Granulation humide à faible ou à fort cisaillement**

Selon la conception du granulateur, la granulation humide peut conférer un cisaillement faible ou élevé au mélange de poudre et est appelée ainsi. Par exemple, un broyeur à fond plat avec des lames horizontales qui se déplacent dans un mouvement circulaire au fond du lit de poudre, entraîne un cisaillement élevé, tandis que l'utilisation de lames verticales dans un bol ovale entraîne un faible cisaillement. L'ampleur du cisaillement peut affecter la porosité, la compactibilité et la densité des granulés. Une granulation à faible cisaillement donne généralement une porosité plus élevée, une compactibilité plus grande et une densité plus faible des granulés formés. Le choix entre une granulation à faible cisaillement et une granulation à fort cisaillement est basé sur la sensibilité des attributs de qualité du produit souhaité aux conditions du processus [5].

• **Granulation en lit fluidisé**

La granulation en lit fluidisé consiste à pulvériser le liquide de granulation sur le lit fluidisé de poudre. Ce procédé combine l'étape de séchage de la granulation humide conventionnelle avec l'étape de granulation. Dans ce procédé, l'évaporation du liquide de

granulation est simultanée à la granulation du mélange de poudres. C'est un processus relativement lent, mais bien contrôlé, qui conduit à la génération de granulés plus poreux, moins denses et de forme plus uniforme [5].

- **Autres processus**

D'autres procédés couramment utilisés pour la préparation de mélanges de poudres pour la compression, impliquent une combinaison de trois procédés de base mentionnés précédemment et/ou tentent d'utiliser un procédé de granulation continue pour minimiser les transferts de matériaux. Par exemple, la granulation sèche activée par l'humidité consiste à pulvériser une quantité minimale d'eau sur le mélange de poudres avant la compression. Les procédés continus, d'autre part, tentent de développer un tunnel de flux de poudre avec des positions séquentielles où les procédés de granulation humide sont effectués en tandem [5].

II.4.3. Troisième étape : Compression

La compression consiste à obtenir un comprimé soit directement à partir d'un mélange de poudres (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide [1].

Le principe de la compression est le suivant : une matrice dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé.

Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.

Il existe deux types de machines à comprimer :

- Machines à comprimer alternatives.
- Machiner à comprimer rotatives [1].

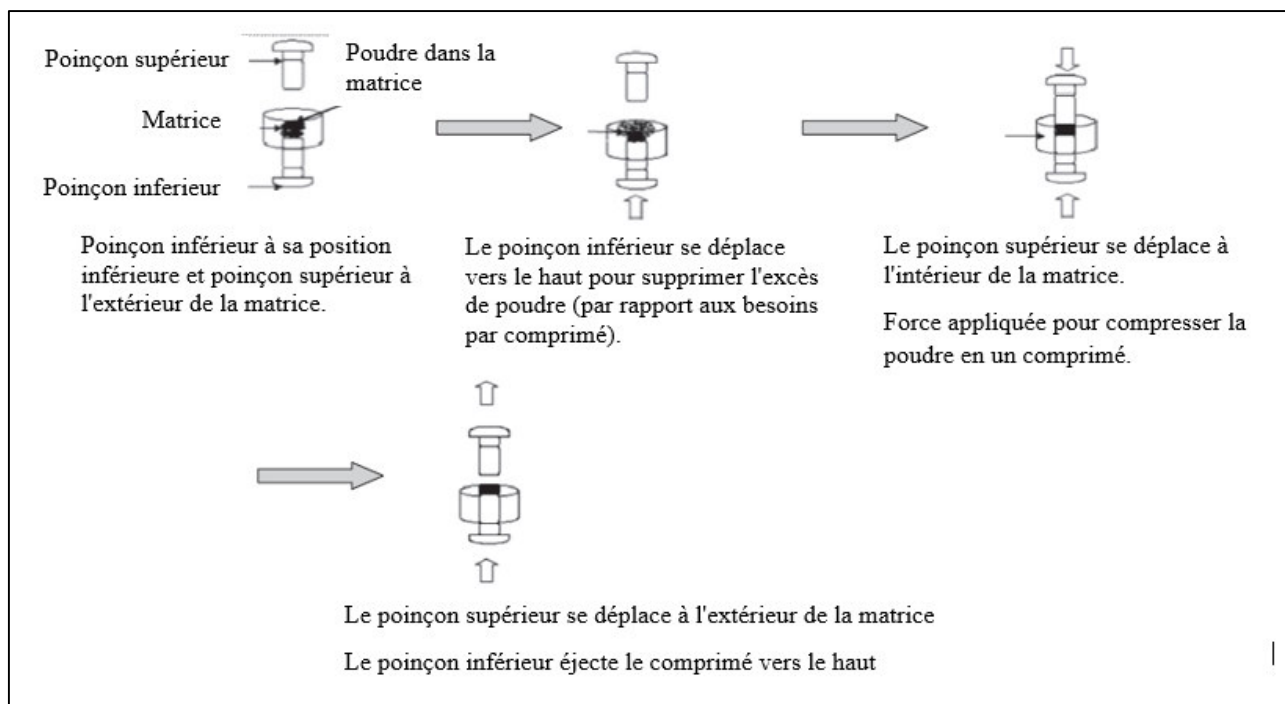


Figure II.1. Processus de compression.

II.5. Contrôle qualité des comprimés

Les comprimés doivent généralement être testés pour les caractéristiques suivantes en se référant aux pharmacopées :

- **Apparence générale**

Tous les comprimés doivent avoir une taille, une forme, une épaisseur, une couleur et des marques de surface identiques. L'aspect général du comprimé permet de surveiller l'uniformité de lot à lot, l'uniformité de comprimé à comprimé.

L'épaisseur de comprimé à un comprimé dans un lot, et l'épaisseur moyenne des comprimés dans tous les lots, sont définis et contrôlés [5].

- **Uniformité du contenu**

Elle est généralement testée par une méthode analytique pour le dosage du PA dans plusieurs comprimés individuels si son dosage est faible, et la variation du poids des comprimés si le dosage du PA est élevé (poids du PA par poids du comprimé) [5].

- **Dureté**

La dureté des comprimés a un impact sur la désintégration, la dissolution et la friabilité des comprimés. Elle se réfère à la quantité de force requise pour écraser diamétralement un comprimé. Elle est représentative de la résistance à la traction d'un comprimé et elle est déterminée par les caractéristiques de la cohésion du mélange [5].

- **Friabilité**

La friabilité est la tendance des comprimés à s'effriter, c'est-à-dire perdre de la poudre ou se briser en plus petits morceaux sous une contrainte mécanique telle que la chute d'une distance fixe. Elle est en fonction de la fragilité du mélange de poudres compressées, de la forme des comprimés, de la cohésion et de la dureté.

Une faible friabilité des comprimés est souhaitée pour garantir leur intégrité physique lors de l'emballage et de la manipulation [5].

- **Uniformité du poids**

Les comprimés sont compressés à un poids prédéfini ; en supposant la normalité de la distribution statique de leurs poids, qui doivent se situer dans une certaine plage de poids prédéfini des comprimés. 20 comprimés sont généralement pesés individuellement et le poids moyen est calculé pour garantir qu'ils contiennent les quantités souhaitées [5].

- **Désintégration**

Elle est évaluée pour s'assurer que le PA est entièrement disponible pour la dissolution et l'absorption dans l'organisme.

La désintégration des comprimés est évaluée dans un appareil normalisé qui soumet les comprimés à une contrainte mécanique définie dans un milieu aqueux approprié à 37°C, pour refléter les conditions lors de l'ingestion orale. Le temps nécessaire à un comprimé pour se désintégrer en particules plus petites est contrôlé [5].

II.6. Granulation

Les tailles individuelles des particules d'une poudre et leurs caractéristiques de surface, telles que la charge électrostatique et la cohésion, déterminent les propriétés de la poudre en vrac telles que son écoulement, sa densité et sa compactibilité. Souvent, les propriétés d'une poudre en vrac doivent être modifiées pour faciliter sa transformation et son utilisation.

Par exemple, un PA cohésif, finement pulvérisé, peut ne pas bien se mélanger avec les ingrédients inactifs d'une formulation (excipients) et peut ne pas s'écouler rapidement et de manière uniforme à travers les équipements utilisés dans la fabrication pharmaceutique. Ces problèmes peuvent affecter clairement l'uniformité du dosage d'un médicament.

La granulation implique généralement l'adhésion de plusieurs particules de plusieurs types de poudres. Cela peut être réalisé avec ou sans l'utilisation d'eau ou de substances naturellement adhésives, connues sous le nom de liants. Par conséquent, la granulation peut être caractérisée en fonction des moyens utilisés pour obtenir l'adhésion des composants de poudres par granulation sèche ou par granulation humide [5].

II.6.1. Avantages et inconvénients de la granulation

Il y a de nombreux avantages à produire et à utiliser des agglomérats plutôt que des poudres finement divisées :

- Réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions, les risques d'inhalation et d'explosion.
- Amélioration des propriétés d'écoulement du solide permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaires (par dosage volumétrique).
- Augmentation de la densité apparente des grains (facilité de stockage, de transport, de manutention...).
- Minimisation des phénomènes de ségrégation des particules d'un mélange.
- Meilleur contrôle des cinétiques de dissolution.
- Meilleure cohésion au cours de la compression.
- Possibilité de pelliculage.

L'utilisation de cette technologie permet donc de concevoir des grains qui ont des propriétés physiques différentes des produits de départ.

En contrepartie, la granulation humide est un procédé multi-étape dont la validation, le contrôle et l'optimisation sont complexes. Son coût est important (besoin de temps, d'espace, d'équipement, et perte de produit possible au cours des différentes étapes).

L'introduction du liquide, la dissipation de chaleur consécutive à une agitation intense ainsi que l'opération de séchage, peuvent impacter directement la stabilité des médicaments : formation de polymorphes, d'hydrates, etc.

Enfin, l'impact des caractéristiques physiques des matières premières, et notamment celles du principe actif qui change d'une formule à l'autre, rend difficile la standardisation du procédé et implique de disposer d'expressions quantitatives reliant ces paramètres aux caractéristiques finales du produit [6].

II.6.2. Mécanismes de la granulation humide

Le mécanisme de la granulation par voie humide comporte quatre processus :

- 1- L'agglomération des particules primaires de poudres en agrégats ou granulés grossiers ;
- 2- La rupture de gros agrégats en deux ou plusieurs petits agrégats en raison du cisaillement ou de l'impact de la collision
- 3- La consolidation, impliquant la densification des granules par des forces de cisaillement et de compression conduisant à la réduction de la porosité des granules
- 4- L'attrition due aux forces de cisaillement et aux collisions entre particules entraînant la rupture des particules de la surface des granules

Les attributs de qualité importants des granulés produits par granulation humide comprennent la distribution granulométrique et la densité des granulés. Ceux-ci peuvent être modifiés à l'aide de paramètres de procédé tels que la quantité d'eau et de liant, la durée et la vitesse du mélange pendant la granulation, l'utilisation d'un granulateur à fort ou faible cisaillement et la taille du tamis utilisé pour calibrer la granulation [5].

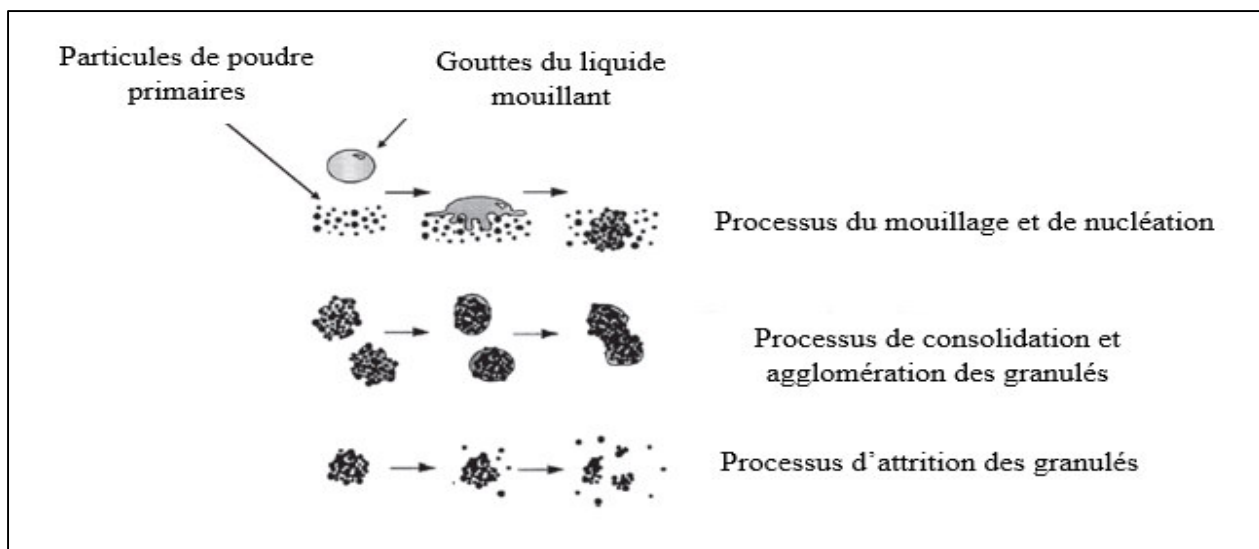


Figure II.2. Mécanismes inclus dans la granulation humide

II.6.3. Fin de la granulation

La détermination de la fin de granulation est un point sensible. Une granulation arrêtée trop tôt ne permettra pas au grain d'obtenir toutes les propriétés attendues (homogénéité, densité, granulométrie...), alors qu'une « sur granulation » peut rapidement entraîner une mauvaise compression.

Différentes méthodes sont mises en œuvre pour déterminer ce point final de granulation. La mesure du couple de l'agitateur principal est un bon indicateur de l'évolution du comportement du grain, sa résistance au mélange étant fonction de sa texture [1].

Le graphique ci-après illustre ce principe :

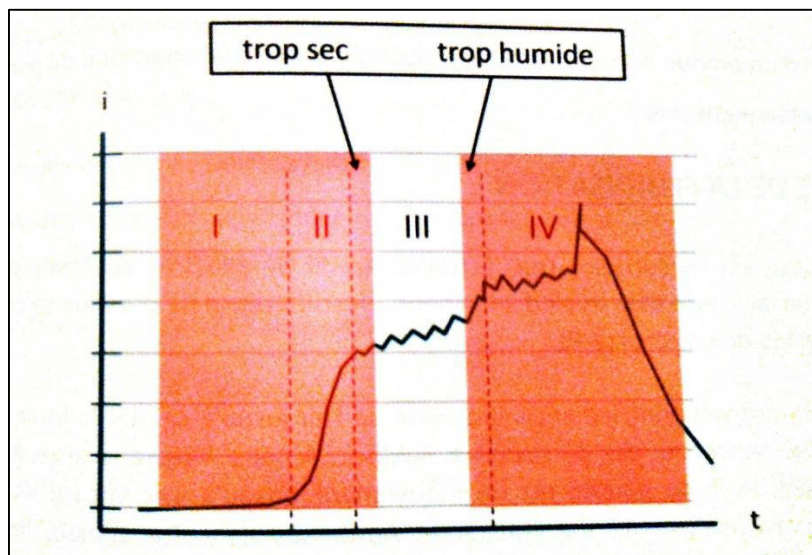


Figure II.4. Évolution du couple (i) en cours de granulation.

Phase I : Mouillage.

Phase II : Début de la granulation.

Phase III : Suite et fin de granulation.

Phase IV : Surmouillage.

Ce monitoring est généralement associé à la mise en œuvre de contrôle d'échantillons (contrôle visuel, taux d'humidité, densité apparente)

II.6.4. Facteurs influençant la granulation

A. Dans l'étape de mouillage et de nucléation

Au cours de cette étape, des paramètres de nature thermodynamique, mécanique et cinétique conjuguent leurs effets pour donner naissance à une population de particules prêtes à s'agglomérer tel quel :

- La forme du ménisque caractérisant l'interface liquide-particule (degré de mouillage)
- La vitesse et l'homogénéité de la distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre [6].

- **Paramètres thermodynamiques de la nucléation**

Le mouillage et la nucléation sont thermodynamiquement déterminés par la nature énergétique des interactions moléculaires : entre le liquide de mouillage et la surface des particules [6].

- **Paramètres cinétiques de la nucléation**

Il est indispensable de s'intéresser à la vitesse et au temps caractéristiques de croissance des grains pour tenter de maîtriser le processus d'agglomération [6].

- **Paramètres mécaniques de la nucléation**

Les paramètres mécaniques du système comme : la méthode d'ajout du liquide en jet ou sous forme dispersée, le débit, la taille des gouttes arrivant sur le lit de poudre, le taux de remplissage, la vitesse de l'agitateur [6].

- **Ségrégation des particules pendant le mouillage**

La différence de taille de particules entre les différentes poudres mélangées peut générer un démixage du lit de poudre [6].

B. Dans l'étape de croissance et consolidation

Cette phase dépend d'un grand nombre de facteurs dont

- Les propriétés mécaniques des grains
- La disponibilité du liquide de mouillage à la surface des grains [6].

- **Taille des particules**

La diminution de la taille des particules entraîne une augmentation de la résistance des granulés et donc un déplacement vers le bas des régimes de croissance [6].

- **Teneur en liant**

L'augmentation de la teneur en liant augmente la saturation maximale des pores, ce qui déplace le régime de croissance des granulés vers la croissance rapide ou vers le régime de surmouillage. Le niveau de consolidation que les granulés doivent atteindre pour être saturés est plus faible. Par conséquent, la période d'induction est moins longue, la croissance par coalescence est favorisée, et la taille finale atteinte par le système sera habituellement supérieure [6].

- **Tension de surface de liant**

La diminution de la tension de surface du liant peut empêcher de faire passer le comportement du système de la nucléation seule vers la croissance. Mais aussi, il peut faire passer le comportement du système de la nucléation seule ou de la croissance vers de la fragmentation [6].

- **Viscosité de liant**

Les nucléis formés seront souvent plus gros et l'uniformité de taille sera plus difficile à obtenir. La vitesse de consolidation des granulés est également réduite et leur résistance plus grande. Ces deux facteurs limitent la croissance des granulés lorsque les forces visqueuses deviennent prédominantes [6].

- **Type d'équipement et l'intensité de l'agitation**

Une vitesse de rotation élevée de l'agitateur entraîne un échauffement de la masse granulaire humide, conduisant à une augmentation de la déformabilité des granulés [6].

- Pour l'étape de consolidation

- **Teneur en liquide liant et sa viscosité** ont des effets complexes sur la consolidation. Iveson et coll ont montré qu'une augmentation de la quantité d'un liant peu visqueux semble généralement accélérer et renforcer la consolidation en augmentant la mobilité des particules (action de lubrifiant) [6].

- **Une augmentation de la quantité d'un liant visqueux** peut diminuer la vitesse et le niveau de consolidation : Il semble donc qu'il existe une valeur critique de viscosité du liant, fonction de l'équipement utilisé, au-delà de laquelle les forces visqueuses entre les particules réduisent la vitesse de consolidation [6].

- **Vitesse de consolidation** est plus faible pour **des particules de petite taille**

La densité des contacts inter-particulaires augmente, réduisant la taille des pores au travers desquels le liquide doit migrer durant la consolidation [6].

- **Vitesse de rotation du mélangeur a un effet variable sur la consolidation**

En mélangeurs rapides, une accélération de la pale d'agitation comme l'action de l'émetteur augmentent la compaction des granulés. En revanche, pour des liants de trop faible viscosité, ces mêmes paramètres peuvent augmenter le fractionnement des granulés et contrarier la densification [6].

- **Taille des équipements** a une action sur la consolidation si les impacts que subissent les granulés sont différents à échelles différentes. Une modification de la porosité minimale indique que l'énergie des impacts est modifiée [6].

Chapitre III

Dissolution et Bioéquivalence

III.1. Dissolution des comprimés

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments, quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant [7].

III.2. Test de dissolution

Le test de dissolution est un moyen de surveiller le taux de libération d'une substance médicamenteuse à partir d'une forme pharmaceutique orale, et est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique durant le développement d'une formulation, pour le contrôle qualité, le test de stabilité, la prédiction de la biodisponibilité et pour la détermination de la bioéquivalence.

A des fins de contrôle qualité, le test de dissolution est un moyen d'assurer la cohérence entre les lots et leur conformité aux spécifications. Le taux de dissolution peut mettre en évidence si des changements sérieux ou des défauts sont survenus dans la formulation, la fabrication, ou le stockage d'un produit [8].

III.3. Facteurs influençant la dissolution

III.3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution.

A. Facteurs qui influencent la solubilité

- **Nature chimique de la molécule :** la solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions), dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre), les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène) [7].

- **pH du milieu de dissolution** : dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Par conséquent, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux : les bases faibles se dissolvent plus lentement aux pH basiques, tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement aux pH basiques [7].
- **Température** : selon l'équation (1) de Stokes, le coefficient de diffusion D d'une molécule en solution, dépend de la température T :

$$D = kT / 6\eta r$$

k est la constante de Boltzman ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), η en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et $(6\eta r)$ est la force de Stokes d'une molécule sphérique.

Par conséquent, la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments [7].

- **Polymorphisme** : c'est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute. Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline [7].

B. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés qui sont plus organisés que les produits amorphes.

On distingue dans le cas des produits cristallisés une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide et, d'autre part, une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le milieu de dissolution.

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule (2) de Noyes et Whitney :

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Avec :

dc/dt est la vitesse de dissolution, S est la surface de contact solide liquide, C_s est la concentration à saturation du produit à dissoudre, C_t est la concentration de la solution à l'instant t , K est la constante de dissolution, et $(C_s - C_t)$ est le gradient de concentration [7].

Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont :

- **Taille des particules** : elle est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers : au fur et à mesure que la taille des particules diminue, la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact, et donc la vitesse de dissolution [7].
- **Vitesse d'agitation** : l'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface [7].

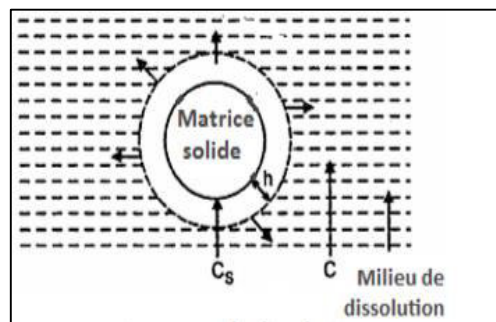


Figure III.1. Processus de dissolution.

- **Viscosité du milieu de dissolution** : selon la loi de Fick, représentée par l'équation (3):

$$K = D / hV$$

Avec : D est le coefficient de diffusion,

h est l'épaisseur de la couche de diffusion,

V est le volume du milieu de dissolution,

K est la constante de la vitesse de dissolution.

Et sachant que dans l'équation de Stokes (facteur température) le coefficient de diffusion est directement proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité, l'augmentation de la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion [7].

- **Tension superficielle** : les agents de surface, ou tensioactifs, ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [7].

III.3.2. Facteurs liés à la formulation

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif.

- **Diluants** : ils sont ajoutés lorsque la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même, peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [7].
- **Délitants ou désintégrants** : leur rôle est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif (exemples : cellulose, gomme xanthane et l'amidon). Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés. La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé, et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution [7].
- **Liants ou agglutinants** : ils servent à favoriser l'adhésion des particules entre elles, et à augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres, gommages, amidon, cellulose et

dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol et la gélatine). Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration, et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [7].

- **Lubrifiants** : ils jouent un triple rôle :
 - Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité de poids.
 - Faciliter l'absorption du comprimé.
 - Donner un bel aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice).

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé, retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution en son sein, et ralentissant la vitesse de dissolution [7].

III.3.3. Facteurs liés aux procédés de fabrication

- **Méthode de granulation** : la vitesse de dissolution des substances peu soluble peut être augmentée grâce au procédé de granulation. Avec la disponibilité de matériels à la pointe de la technologie, la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule, sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de dissolution et non pas la méthode de granulation en elle-même [7].
- **Compression** : elle influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact, grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules, ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté [7].

III.4. Biodisponibilité et bioéquivalence

La bioéquivalence correspond à l'équivalence des biodisponibilités des produits comparés. La biodisponibilité est la mesure de la vitesse et de l'intensité de l'absorption par l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du PA ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action [9].

III.5. Relation entre la désintégration, la dissolution et l'absorption

Un comprimé doit se désintégrer en petites particules et libérer le médicament avant que l'absorption puisse avoir lieu. Toutefois, les comprimés destinés à être mâchés ou à être libérés de façon prolongée ne doivent pas se désintégrer. Les divers excipients utilisés pour la formulation des comprimés ont une incidence sur les taux de désintégration, de dissolution et d'absorption. L'absorption systémique de la plupart des produits consiste en une succession de processus de vitesse, tels que :

- Désintégration du produit médicamenteux en granulés.
- Dissolution du médicament à partir des granules dans un environnement aqueux.
- Absorption à travers les membranes cellulaires dans la circulation systémique.

La désintégration, la dissolution et l'absorption des comprimés sont influencées par les propriétés physico-chimiques (par exemple, la solubilité, la compactibilité, la densité et l'écoulement) et la stabilité (par exemple, à la chaleur, à l'humidité et à la lumière) du PA, sa compatibilité avec les excipients dans la forme posologique, le site et l'étendue de son absorption dans le tractus gastro-intestinal et sa dose.

Dans ces processus, la vitesse à laquelle le médicament atteint le système sanguin est déterminée par l'étape la plus lente de la séquence. La désintégration d'un comprimé est généralement plus rapide que la dissolution et l'absorption du médicament. Pour le médicament qui a une faible solubilité aqueuse, la vitesse à laquelle le médicament se dissout (dissolution) est souvent l'étape la plus lente, et exerce donc un effet de limitation de la vitesse sur la biodisponibilité du médicament. En revanche, pour les médicaments à forte solubilité aqueuse, la vitesse de dissolution est rapide et la vitesse à laquelle le médicament traverse ou pénètre les membranes cellulaires est l'étape la plus lente ou celle qui limite la vitesse [5].

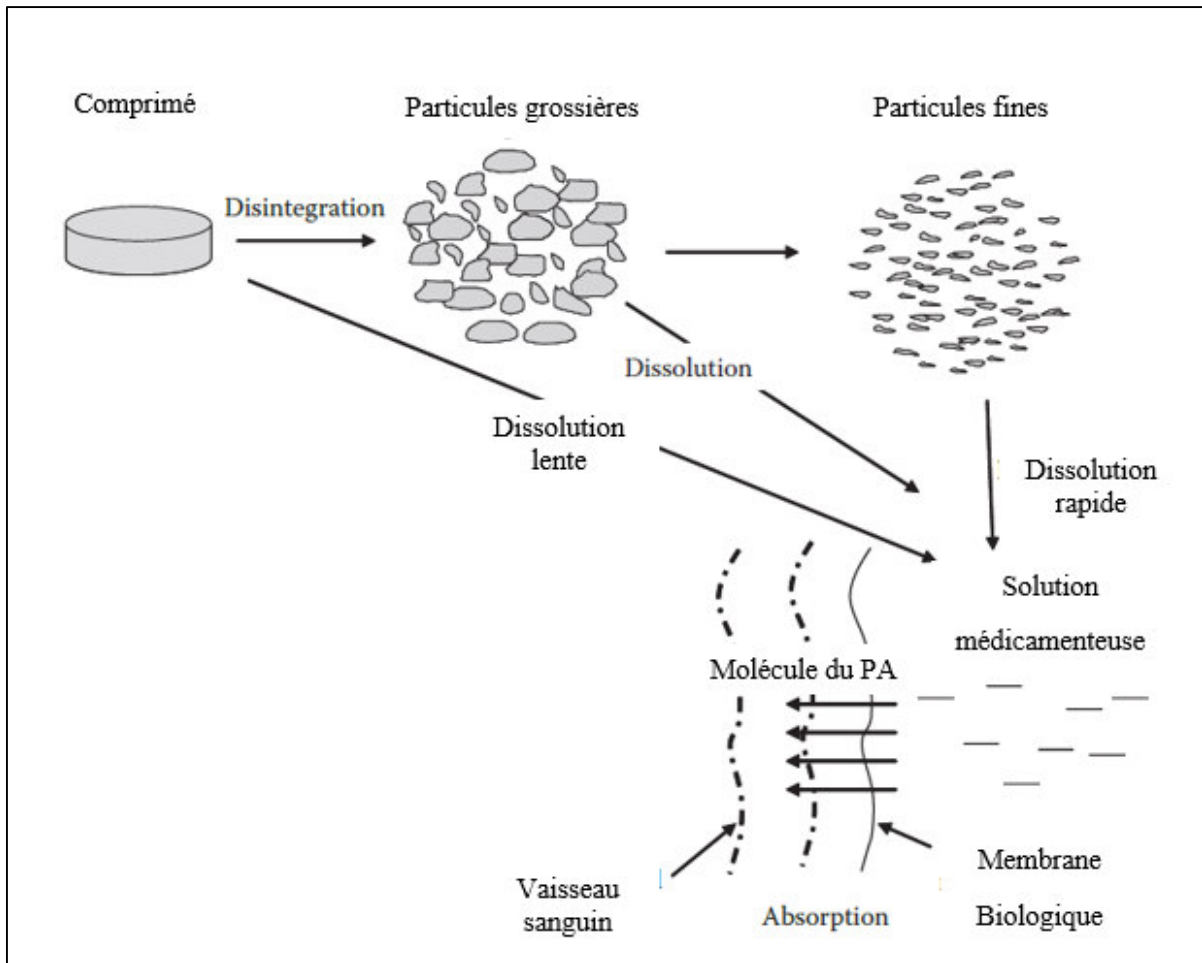


Figure III.2. Relation entre désintégration, dissolution et absorption.

Deuxième Partie

**Traitement théorique de la
problématique d'inhomogénéité et
de défauts de dissolution de
Comprimé de CoAprosart[®]**

Chapitre IV

Présentation de CoAprosart[®]

**300 mg/12,5 mg et de son historique
d'inhomogénéité et de défauts de
dissolution**

IV.1 Présentation de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg

C'est un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée, destiné au traitement de l'hypertension artérielle essentielle, contenant deux principes actifs : l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide.

IV.1.1. Composition du produit

Tableau IV.1. Composition qualitative de CoAprosart® 300mg/12,5mg.

Constituants	Rôle fonctionnel	État
Irbésartan	Principe actif	Solide
Hydrochlorothiazide	Principe actif	Solide
Crospovidone	Agent désintégrant	Solide
Lauryl sulfate de sodium	Agent lubrifiant	Solide
Poloxamer 188	Agent liant	Solide
Cellulose microcristalline Silicifiée (Prosolv SMC 90)	Agent diluant	Solide
Lactose monohydraté	Agent diluant	Solide
Povidone K30	Agent liant et diluant et agent d'enrobage pour HCTZ	Solide
Croscarmellose sodique	Agent désintégrant	Solide
Cellulose microcristalline (Avicel PH 101)	Agent liant et diluant	Solide
Talc	Agent anti-adhérent et lubrifiant	Solide
Dioxyde colloïdal de silicone (Aerosil200)	Anti-adhérent et lubrifiant	Solide
Stéarate de magnésium	Agent lubrifiant	Solide
Sepifilm 003	Agent d'enrobage	Solide
Dioxyde de titane	Agent d'enrobage et opacifiant	Solide
Emulsion siméthicone	Agent antimoussant	Liquide
Colorant jaune orangé	Pigment	Solide
Eau purifiée	Solvant	Liquide

IV.1.2. Procédé de fabrication

Le processus de fabrication de CoAprosart® est basé sur la granulation de chaque PA séparément : l'HCTZ est préparé en premier, par la granulation sèche, et donc il sera reformulé, et ensuite, l'irbésartan qui passe par la granulation humide, puis ces deux mélanges sont combinés dans le mélange finale te lubrification.

A. Première partie du processus : Reformulation de l'hydrochlorothiazide

C'est la phase initiale du processus de fabrication, qui est le pré-mélange et la granulation sèche de l'HCTZ :

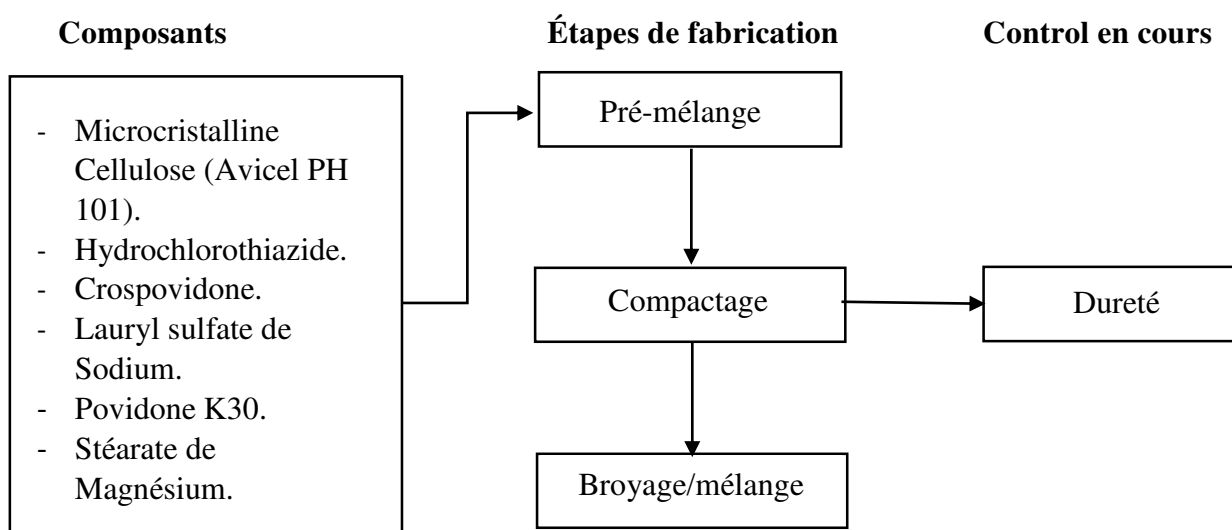


Figure IV.1. Logigramme de l'étape du pré-mélange.

Les étapes de cette phase sont :

- Tamiser à travers la toile de 20 Mesh et introduire par ordre chronologique dans le mélangeur double cône : la Cellulose microcristalline, l'HCTZ, le Crospovidone, le Lauryl sulfate de sodium et le Povidone K 30.
- Mettre en marche le mélangeur double cône à une vitesse de 15 RPM pendant 15 mn.
- Transférer approximativement 1 kg du mélangeur double cône dans un sac en Polyéthylène adapté, puis lui ajouter le stéarate de magnésium tamisé à travers la toile de 40 Mesh.
- Agiter manuellement le contenu du sac en polyéthylène pendant 3 mn, puis l'introduire dans le mélangeur double cône.
- Mettre en marche le mélangeur à une vitesse de 15 RPM pendant 3 mn.
- Transférer le pré-mélange dans des fûts en inox, préalablement tarés.

B. Deuxième partie du processus : fabrication de CoAprosart®

Les étapes de cette phase sont résumées dans le logigramme qui suit :

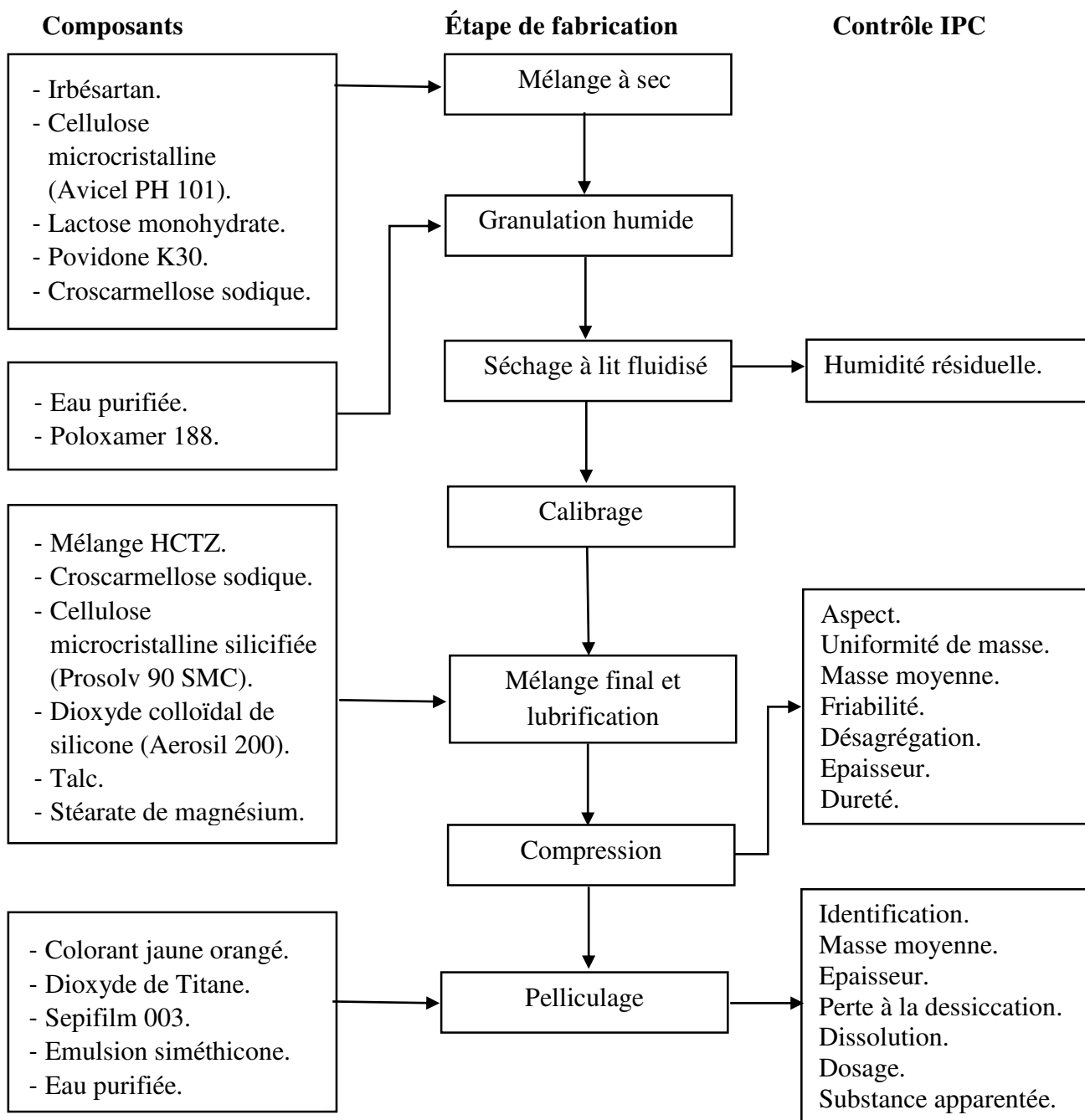


Figure IV.2. Logigramme du processus de fabrication de CoAprosart®.

- **Préparation de la solution de mouillage**

- Peser et introduire dans la cuve de préparation l'eau purifiée.
- Dissoudre dans la cuve de préparation par addition graduelle et sous agitation modérée la Polaxamer 188 et maintenir l'agitation modérée jusqu'à la dissolution complète.
- Transférer la solution obtenue vers la cuve en acier inoxydable, bien fermer le couvercle et la transférer en salle de granulation.

- **Mélange et granulation humide de l'Irbésartan**

- Introduire dans la cuve du mélangeur/granulateur, par ordre chronologique, en tamisant à travers une toile de 20 Mesh : la Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), l'Irbésartan, le Povidone K30, le Croscarmellose de sodium et le Lactose monohydrate.
- Mettre en marche les pales du mélangeur/granulateur à 110 RPM pendant 5 mn pour mélanger le tout.
- Introduire dans la cuve tampon du mélangeur/granulateur, la solution de mouillage déjà préparée.
- Programmer le mélangeur/granulateur à 10 mn, la vitesse des pales à 110 RPM et introduire la solution de mouillage dans un temps ne dépassant pas les 2 mn.
- Actionner les couteaux à une vitesse 1000 RPM jusqu'à la fin des 10 mn.
- Programmer le mélangeur/granulateur à 2 mn, la vitesse des pales à 150 RPM et introduire l'eau purifiée préalablement pesée en 10 secondes approximativement.
- Puis démarrer les couteaux à une vitesse de 1000 RPM jusqu'à la fin des 2 mn.
- Avant d'arrêter de mélangeur/granulateur, noter le point de granulation et renseigner le tableau de contrôle du profil de granulation.
- Mettre en marche le système d'aspiration du lit d'air fluidisé et le calibreur du granulateur.
- Préchauffer de lit d'air fluidisé à 50 °C pendant 10 mn.
- Récupérer le granulé dans la cuve du sécheur à lit d'air fluidisé par aspiration, à travers la grille de 14 mm du calibreur lié au granulateur.
- Maintenir la température d'air entrant à 50°C pendant 5 mn et ajuster l'ouverture du volet d'air sortant à 70 °C et sécher les granulés humides.
- Racler les parois de la cuve à matières du sécheur à lit d'air fluidisé puis reprogrammer le temps de séchage à 90 mn et recommencer le séchage.
- Effectuer un prélèvement représentatif du granulé sec et vérifier l'humidité résiduelle HR à 105 °C pendant 10 mn (limite < 3,5%).
- Refroidir le granulé à une température < 35 °C dans le lit d'air fluidisé.

- Transférer le granulé dans des fûts en inox étiquetés et tarés, puis les peser.
- **Mélange final et lubrification**
- Noter le poids du granulé séché.
- Broyer la quantité de granulé sec à travers la grille de 1,2 mm du broyeur.
- Tamiser la quantité obtenue en utilisant un tamis de 20 Mesh.
- Broyer la quantité du granulé qui reste dans le tamiseur à travers la grille de 1,0 mm du broyeur.
- Tamiser la quantité obtenue en utilisant un tamis de 20 Mesh, jusqu'à passage complet du granulé.
- Transférer sous vide la totalité du granulé sec vers le mélangeur bi-cône fixe.
- Mettre en marche le mélangeur bi-cône fixe à une vitesse de 12 RPM pendant 2 mn.
- Co-tamiser les ingrédients suivants vers le mélangeur double cône mobile à travers le tamis de 30 Mesh : l'HCTZ et la Cellulose microcristalline silicifiée.
- Mettre en marche le mélangeur bi-cône mobile à une vitesse de 15 RPM pendant 5 mn.
- Transférer les ingrédients suivants vers le mélangeur bi-cône mobile à travers le tamis de 20 Mesh : la Croscarmellose sodique et le Dioxyde de silicone colloïdal.
- Mettre en marche le mélangeur bi-cône mobile à une vitesse de 15 RPM pendant 5 mn.
- Décharger exactement la moitié du contenu du mélangeur bi-cône fixe dans un fût préalablement taré.
- Transférer le contenu du mélangeur bi-cône mobile vers le mélangeur bi-cône fixe.
- Transférer la quantité qui a été déchargée dans les fûts vers le mélangeur bi-cône fixe.
- Mettre en marche le mélangeur bi-cône fixe à une vitesse de 12 RPM pendant 15 mn.
- Tamiser à travers la toile de 60 Mesh et introduire dans le mélangeur bi-cône fixe le Talc et le Stéarate de magnésium.
- Mettre en marche le mélangeur bi-cône fixe à une vitesse de 12 RPM pendant 4 mn.
- Transférer le mélange final de grains obtenu dans des fûts en inox préalablement taré.
- Vérifier et noter le poids du mélange final.
- Vérifier l'intégrité fonctionnelle du détecteur de métaux avant et pendant le réglage pour la compression.
- Régler la presse à comprimer afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques données.
- Démarrer la compression du mélange final, en respectant les paramètres définis lors des réglages après l'accord de l'assurance qualité.

IV.2. Non conformités de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg

Suite aux changements survenus dans les sources d'approvisionnement en matières premières, notamment l'irbésartan et l'HCTZ, des non conformités ont apparues lors des contrôles qualité in process et des comprimés finis de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg.

Dans l'étape de mélange final, une homogénéité non conforme a été constatée. Pour les comprimés, un temps de dissolution trop long a été enregistré lors le test de dissolution.

IV.3. Historique des modifications apportées au procédé de fabrication

Afin de remédier aux défauts sus cités, plusieurs modifications ont été apportées à l'échelle laboratoire, à la formule et au procédé de fabrication, dans les étapes de mélange et de granulation, notamment dans l'ordre d'incorporation des matières premières.

IV.3.1. Première version des modifications

Modification des quantités de quelques excipients, par rapport aux quantités initiales :

- Réduction de la quantité du lubrifiant, stéarate de magnésium, de 0,25 %.
- Augmentation de la quantité de la Cellulose microcristalline (Avicel PH101) de 2,07 %.

IV.3.2. Deuxième version des modifications

Les changements techniques dans le processus de fabrication :

- Diminution du temps de mélange de 3 mn.
- Diminution du temps de granulation humide de 2 mn.
- Augmentation du temps de mélange (granulés + lubrifiants) de 1 mn.
- Introduction de l'étape de co-tamassage de l'HCTZ et de la Cellulose microcristalline silicifiée (PA et diluant).
- Diminution du temps de mélange final de 5 mn.
- Abaissement de taux d'humidité relative jusqu'à ≤ 80 %.
- Augmentation de la quantité du désintégrant, Croscarmellose sodique, de 21 %.
- Diminution de la quantité du diluant, Le Lactose, de 27 %.

IV.3.3. Troisième version des modifications

- Diminution de la quantité d'eau purifiée de la solution de mouillage de 6%, et augmentation de la quantité du liant, le Poloxamer 188, de 16 %.
- Utilisation du Crospovidone, d'un grade différent.
- Changement des paramètres de calibrage dans l'étape de granulation.
- Augmentation de la quantité de Croscarmellose sodique de 27 % et diminution de la quantité du diluant, Lactose monohydraté, de 27 %.
- Augmentation de la maille du tamis dans l'étape de co-tamisage de l'HCTZ et de la cellulose microcristalline silicifiée (PA et diluant),
- Introduction des granulés de l'HCTZ entre deux parties du mélange de granulés de l'Irbésartan.

IV.3.4. Quatrième version des modifications

- Diminution de la quantité d'eau purifiée de la solution de mouillage de 6,8 % et augmentation de la quantité du Poloxamer 188, de 18,5 %.
- Augmentation de la quantité du désintégrant, Croscarmellose sodique, de 27 % et diminution de la quantité du diluant, Lactose monohydraté, de 27 %.

IV.3.5. Cinquième version des modifications

- Augmentation du temps d'ajout de la solution liante de 3 mn (à travers la pompe).
- Diminution du temps de granulation de 4 mn, sans actionnement des couteaux.

IV.3.6. Sixième version des modifications

- Augmentation du temps de granulation de 4 mn avec actionnement des couteaux.
- Division de la quantité de diluant, cellulose microcristalline silicifiée, en 2 parties pour une phase de mélange géométrique, une nouvelle technique pour le mélange de l'HCTZ.

IV.3.7. Septième version des modifications

- Diminution du temps de granulation humide à vitesse élevée de 2 mn.
- Augmentation du temps de mélange dans le mélangeur de 1 mn.
- Co-tamisage de l'HCTZ et de la cellulose microcristalline silicifiée (PA et diluant).
- Diminution du temps de mélange dans le mélangeur de 5 mn.

IV.3.8. Huitième version des modifications

- Changement de la taille de la maille du tamiseur lors de l'étape de co-tamisage de l'HCTZ et de la microcristalline cellulose silicifiée (PA et diluant).
- Introduction des granulés de l'HCTZ entre deux parties du mélange de granulés de l'Irbésartan.

IV.4. Résultats des modifications et discussions

Dans ce qui suit, nous allons présenter les résultats et les discussions des contrôles qualité des différents essais réalisés à l'échelle laboratoire, afin de déterminer la formulation galénique et le procédé de fabrication qui répondent au mieux aux exigences pharmaco techniques et biopharmaceutiques du produit étudié.

Malheureusement, en raison des conditions de confinement que nous vivons, nous n'avons pu nous procurer tous les résultats, nous nous contentons donc, dans ce qui suit, de présenter et de commenter uniquement quelques-uns.

- **Résultat du test de l'uniformité de masse**

Tableau IV.2. Résultats du test de l'uniformité de masse (en mg)

N° test	Lot 1			Lot 2			Lot 3		
	Masse min	Masse max	Masse moyenne	Masse min	Masse max	Masse moyenne	Masse min	Masse max	Masse moyenne
1	662,4	668,9	674,3	663,9	679,1	672,4	662,3	682,8	670,6
2	663,2	679,2	667,7	667,2	679	673,6	660,5	673,8	665,7
3	659,8	677,4	666	664,8	681,4	672,8	654,6	674,6	663,9
4	661,4	669,7	665,4	654,9	678,4	669,9	661,8	674,7	667,4
5	663,2	674,6	666,5	660,7	679	668	650,7	675,7	666,5
6	660,2	680,2	665,2	659	672,6	666,6	643,9	680,6	663,6

Les comprimés obtenus dans les lots 3, 4 et 6 satisfont au test d'uniformité de masse

N° test	Lot 4			Lot 5			Lot 6		
	Masse min	Masse max	Masse Moyenne	Masse min	Masse max	Masse moyenne	Masse min	Masse max	Masse moyenne
1	655,3	671,4	663,8	649,5	695,6	676,6	668,4	670	665,5
2	660	669,3	663,6	662	698,4	680,1	662	671,2	666,4
3	660,9	674,1	666,6	658,2	697,3	679,5	660,7	672,9	666,2
4	664,6	670,3	667,4	658,4	697,5	674,6	657	670,7	668,4
5	662,7	671,1	667,5	651	694,4	694,4	661,3	668,7	667,2
6	661,9	670,3	665,9	670,3	697,3	697,3	653,1	669,7	668,9

dont la norme est de 669 ± 5 % mg. Par contre, les lots : 1, 2 et 5 ne sont pas conforme à cette norme. Cette irrégularité de poids est un signe de non homogénéité du grain dont la porosité est réduite, ce qui peut affecter les propriétés de désintégration et de dissolution des comprimés et des PA.

- **Résultats de test de mesure de l'épaisseur**

Tableau IV.3. Résultats de test de mesure de l'épaisseur du comprimé (en mm)

N° test	Lot 1			Lot 2			Lot 3		
	Epaisseur min	Epaisseur max	Epaisseur moyenne	Epaisseur min	Epaisseur max	Epaisseur moyenne	Epaisseur min	Epaisseur max	Epaisseur moyenne
1	5,61	5,71	5,66	5,68	5,78	5,72	5,7	5,79	5,75
2	5,63	5,69	5,66	5,7	5,78	5,74	5,71	5,78	5,75
3	5,59	5,68	5,66	5,68	5,77	5,72	5,7	5,78	5,75
4	5,65	5,7	5,67	5,69	5,78	5,73	5,71	5,79	5,76
5	5,61	5,69	5,66	5,65	5,75	5,7	5,7	5,78	5,75
6	5,61	5,69	5,66	5,68	5,78	5,73	5,7	5,77	5,75

N° test	Lot 4			Lot 5			Lot 6		
	Epaisseur min	Epaisseur max	Epaisseur moyenne	Epaisseur min	Epaisseur max	Epaisseur moyenne	Epaisseur min	Epaisseur max	Epaisseur moyenne
1	5,83	5,9	5,87	5,42	5,55	5,47	5,47	5,58	5,52
2	5,87	5,9	5,89	5,45	5,55	5,49	5,47	5,56	5,51
3	5,85	5,9	5,88	5,41	5,51	5,47	5,47	5,55	5,51
4	5,83	5,89	5,87	5,42	5,5	5,46	5,47	5,56	5,51
5	5,84	5,89	5,86	5,42	5,51	5,47	5,48	5,56	5,52
6	5,82	5,9	5,86	5,48	5,54	5,5	5,47	5,55	5,51

Les épaisseurs des comprimés des lots 1, 5 et 6 sont acceptables par rapport à la norme qui est de $5,7 \pm$ mm, mais non acceptables pour les lots 2, 3 et 4.

- **Résultats du test de dureté**

Tableau IV.4. Résultats du test de dureté des comprimés (en N)

N° test	Lot 1			Lot 2			Lot 3		
	Dureté min	Dureté max	Dureté moyenne	Dureté min	Dureté max	Dureté moyenne	Dureté min	Dureté max	Dureté Moyenne
1	130	160	145	107	123	111	101	121	111
2	135	152	144	113	124	118	91	116	104
3	118	135	125	110	122	116	93	111	101
4	119	130	125	113	124	119	93	110	102
5	116	133	125	113	124	118	96	111	103
6	120	150	134	112	123	118	90	113	101

N° test	Lot 4			Lot 5			Lot 6		
	Dureté min	Dureté max	Dureté moyenne	Dureté min	Dureté max	Dureté moyenne	Dureté min	Dureté max	Dureté moyenne
1	91	103	97	92	113	101	91	106	98
2	97	105	100	94	114	103	96	110	101
3	97	103	100	85	110	5	94	103	102
4	95	109	101	85	103	95	96	111	100
5	96	110	101	89	124	99	98	110	100
6	94	110	102	92	114	102	99	110	100

Les duretés des comprimés des lots 1, 2 et 3 ne sont pas conformes par rapport à la norme qui est de 110 N, mais pour les lots 4, 5 et 6 elles sont conformes.

• **Résultats de test de désagrégation**

Tableau IV.5. Résultats du test de désagrégation des comprimés (en minutes)
(TD : temps de désagrégation)

N° Test	Lot 1		Lot 2		Lot 3		Lot 4		Lot 5		Lot 6	
	TD min	TD max	TD min	TD max	TD min	TD max	TD min	TD max	TD min	TD max	TD min	TD max
1	9,45	10,10	7,51	8,14	7,11	7,31	5,46	5,56	3,17	4,05	4,19	4,47
2	8,56	9,12	7,39	8,17	6,56	7,17	5,46	6,01	4,36	5,11	4,18	4,49
3	9,25	9,51	8,03	8,01	7,02	6,66	6,35	6,41	4,40	5,25	4,25	5,53

Les temps de désagrégation des comprimés obtenus pour les lots 4, 5 et 6 est acceptable ; néanmoins, pour les lots 1, 2 et 3 ils ne le sont pas. Cette anomalie peut être due au manque de porosité des comprimés, causé par la solubilisation du principe actif par les solutions de mouillage.

• **Résultats du test de friabilité**

Tableau IV.6. Résultats du test de friabilité comprimés (en %)

N° Test	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6
1	0,01	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00
2	0,00	0,03	0,00	0,00	0,07	0,00
3	0,02	0,01	0,00	0,00	0,06	0,00

Les comprimés des lots 3, 4 et 6 sont moins friables par rapport à la norme qui est de 1 % ; cependant, les comprimés des lots 1, 2 et 5 présentent des friabilités conformes.

IV.5. Conclusion

L'optimisation de la formulation et du procédé de fabrication de comprimés de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg, par 8 versions différentes, a permis d'obtenir des comprimés ayant des caractéristiques pharmaco techniques et bio pharmaceutiques non satisfaisantes dans l'ensemble.

Une dilution progressive des matières premières, en plus faibles quantités, a été appliquée, en plus d'un pré mélange qui a été adopté pour avoir une bonne homogénéité car, selon la répartition des matières premières, il peut être nécessaire d'avoir recours à un ou plusieurs pré mélanges.

D'après les résultats de l'uniformité de masse, les variations de poids des comprimés peuvent être dues à plusieurs causes :

- Fonctionnement irrégulier ou mauvais réglage des machines à comprimer.
- Mauvaise distribution de la poudre ou du granulé dans les matrices à la suite des caractéristiques d'écoulement défavorables ou de la non homogénéité du mélange.

Dans certains lots, les comprimés étaient très durs, ce qui explique une résistance mécanique élevée qui affecte la dissolution du PA.

Les temps de désagrégation des comprimés n'étaient pas conformes dans certains lots, ce qui peut être dû à une mauvaise porosité des comprimés, causée par la solubilisation du principe actif par les solutions de mouillage.

Enfin, nous pouvons dire à la lumière de ces résultats que les problèmes d'inhomogénéité et de dissolution des comprimés de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg ne sont pas encore résolus malgré toutes les tentatives qui ont été faites ; l'investigation devrait être poursuivie jusqu'à l'aboutissement à la bonne formule et au bon procédé de fabrication, qui permettraient de fabriquer un produit conforme aux normes.

Chapitre V

**Synthèse bibliographique sur les
défauts d'homogénéité et de
dissolution des comprimés**

V.1. Introduction

Dans ce chapitre, en nous basons sur une recherche bibliographique sur des problématiques similaires à la nôtre, nous proposerons d'autres pistes à suivre afin de pouvoir fabriquer un produit conforme aux normes.

V.2. Revue bibliographique sur la problématique d'inhomogénéité de granulés

V.2.1 Inhomogénéité de granulés de carbonate de calcium/sorbitol

L'inhomogénéité de la fraction granulaire des granulés compactés au rouleau a été examinée sur des mélanges de trois formes morphologiques différentes de carbonate de calcium et de trois tailles de particules de sorbitol. L'inhomogénéité de la fraction granulaire a été déterminée par la distribution du carbonate de calcium dans chacune des 10 fractions granulométriques entre 0 et 2000 μm et par le calcul du potentiel de démixtion. Une occurrence non homogène significative de carbonate de calcium dans les fractions granulométriques a été mise en évidence, en fonction principalement de la taille des particules de sorbitol mais également des formes morphologiques du carbonate de calcium. La distribution hétérogène du carbonate de calcium était liée à la diminution de la compactibilité des granulés compactés au rouleau par rapport aux matériaux non granulés. Ce phénomène s'expliquait par un mécanisme où la fracturation du ruban lors de la granulation se produisait au niveau des liaisons interarticulaires les plus faibles (les liaisons carbonate de calcium - carbonate de calcium) et par conséquent exposait les zones les plus faibles de formation de liaisons à la surface des granulés [10].

V.2.2. Homogénéité des grains dans les étapes de mélange et de granulation

D'après Massol - Chaudeur, le mélange de poudres diffère du mélange des liquides par trois aspects :

- Il n'y a pas de mouvement relatif des particules solides sans apport d'énergie comme pour les liquides ou les gaz. La vitesse d'homogénéisation des poudres ne dépend que des propriétés d'écoulement des particules, des conditions opératoires et des contraintes mécaniques imposées par le dispositif d'agitation.
- Bien que les molécules d'un système liquide monophasé puissent être différentes et diffuser à des vitesses différentes, elles atteindront toujours un état de mélange parfait dans un

temps plus ou moins long. L'homogénéisation de solides est, en revanche, souvent accompagnée d'un processus de démêlage, qui ne permet souvent pas l'obtention d'un mélange parfait. L'état final d'un mélange est un équilibre entre un processus d'homogénéisation et un processus de démêlage.

➤ Enfin, la taille d'une particule solide est toujours largement plus élevée que celle de n'importe quelle molécule de liquide ou de gaz. Ceci ajoute un ensemble de phénomènes au niveau mésoscopique que l'on ne sait actuellement pas encore bien décrire. Une fois les particules mises en mouvement, elles peuvent aussi bien se mélanger que ségréger, selon le mouvement imposé au système et les caractéristiques des constituants.

Ce dernier point est primordial dans toute manutention de mélange de poudre. Ainsi, pour des solides, l'attention ne doit pas seulement porter sur le dimensionnement du mélangeur mais aussi sur la chaîne de production entière, les étapes de transport, de chargement, de vidange et de stockage comprises, afin de minimiser les risques de ségrégation du mélange. Ainsi, le phénomène de ségrégation est extrêmement lié aux propriétés d'écoulement des particules : une poudre qui ne s'écoule pas bien ne ségrége pas.

Par contre, un mélange de solides différents qui s'écoulent très bien aura tendance à ségréger. Ces considérations sont essentielles dans le choix et le dimensionnement des mélangeurs. Si le nombre de particules de chaque composantes identique, l'objectif de l'opération de mélange est l'obtention d'une distribution dans laquelle chaque particule d'un constituantes adjacente d'une particule de l'autre composant. Cette configuration du mélange est appelé mélange parfait. Ceci semble peu réalisable dans un contexte industriel et la qualité du mélange que nous cherchons souvent à atteindre est le mélange aléatoire. Les particules qui constituent le mélange sont distribuées de façon aléatoire, si la probabilité de trouver une particule de l'un des constituants est la même en tout point du mélange, et ceci pour une taille d'échantillon donnée. Pour obtenir cet état de mélange, il faut que les propriétés des poudres soient relativement proches afin d'éviter tout démêlage [11].

V.2.3. Caractérisation de la structure et de la résistance des granulés dans un granulateur à cisaillement élevé

Les résultats d'une étude de l'influence de la vitesse de la roue sur la résistance, la structure et la morphologie de granulés de carbonate de calcium (durcal 65), produits dans un granulateurs/mélangeurs à cisaillement élevé (Cyclomix) d'une capacité de 5 L, sont rapportés.

Les granulés produits en utilisant une solution aqueuse de polyéthylène glycol comme liant, ont été séchés et leur structure visualisée à l'aide d'un équipement de micro-tomographie à rayons X.

Il a été démontré que le fonctionnement du granulateur à des vitesses élevées produit des granules avec une résistance supérieure et une porosité inférieure à ceux produits à des vitesses moyennes et faibles.

Deux microstructures et morphologies de granules différentes sont produites à des vitesses de turbine élevées et faibles [12].

V.2.4. Temps de pénétration des gouttes dans les lits de poudre hétérogènes

La granulation par voie humide est une technique qui consiste à produire des particules agrandies ou "granules" à partir de la coalescence de particules fines, dans le but d'améliorer les propriétés de la poudre. Des granulateurs à haut cisaillement sont souvent utilisés pour effectuer le processus de granulation dans lequel la masse de poudre est agitée dans un récipient par des moyens mécaniques, tandis que le liquide est pulvérisé par le haut sur la surface du lit de poudre.

Lorsque les gouttelettes de liant frappent la surface de la poudre, le temps de pénétration de la gouttelette dans la poudre est important pour la dispersion uniforme du liant et la prédiction de la formation de noyaux de granules à partir de la carte de nucléation, qui dépend du flux de pulvérisation sans dimension.

Des études antérieures sur le temps de pénétration des gouttes ont été réalisées sur des lits de poudre à prédominance hydrophile. Bien que cela donne une bonne prédiction du comportement de la nucléation lors de la granulation, cela ne reflète pas les conditions dans lesquelles les médicaments hydrophobes sont utilisés dans la formulation sans tensioactifs.

Cette étude vise à examiner les effets de l'hydrophobicité des lits de poudre sur le temps de pénétration des gouttes. Des expériences de nucléation d'une seule goutte à l'aide d'une seringue et d'un petit lit de poudre ont été menées sur des proportions variables de poudres d'acide salicylique et de lactose, afin d'étudier la cinétique de la pénétration des gouttes.

Il a été révélé que le temps de pénétration des gouttes a augmenté à mesure que la proportion de composant hydrophobe dans le mélange de poudre augmentait. Cependant, de longs temps de pénétration des gouttes ont été observés pour de faibles degrés de charge de médicament, ce qui montre que l'hydrophobie influence fortement le temps de pénétration des gouttes.

La mouillabilité du mélange de poudres a également un effet prononcé sur les propriétés des granules, l'hydrophobicité du mélange de poudres étant proportionnelle à la force des granules et inversement proportionnelle à leur taille.

Ces résultats ont des implications importantes en termes de conception du processus de granulation, où des conditions de flux de pulvérisation minimum ou de forces mécaniques efficaces sont recommandées pour produire un lot de granulation plus uniforme [13].

V.2.5. Évaluation quantitative de l'influence de la polydispersité de la taille des particules primaires sur l'inhomogénéité des granules

Cette étude vise à quantifier l'effet de la polydispersité de la taille des particules primaires de mannitol sur l'inhomogénéité des granules pour la granulation en lit fluidisé, en utilisant de l'hydroxypropyl cellulose comme agent liant. Plus précisément, elle examine comment la variabilité de la distribution des tailles des particules affecte les principales propriétés des granules au point final de la granulation.

Les granulations ont été effectuées à partir de particules primaires ayant la même taille moyenne mais des largeurs différentes de la distribution granulométrique. Les granules ont ensuite été "désassemblés", tant physiquement que par calcul, pour analyser leur composition.

Les résultats ont montré que la distribution de la taille des particules n'a eu aucun effet sur la distribution de la taille des granulés, mais a fortement influencé leur composition et leur porosité.

Il est intéressant de noter que l'incidence des particules primaires grossières (4180 µm) était la plus élevée dans les plus petites fractions de taille des granules, et que, inversement, les gros granules contenaient principalement des particules primaires fines (125 µm).

Ces résultats ont des implications significatives pour la granulation de mélanges de poudres hétérogènes (par exemple, PA et excipient) [14].

V.2.6. Approche expérimentale et modéliste pour expliquer l'inhomogénéité des granulés par une croissance préférentielle

La granulation humide d'un mélange de poudres entraîne souvent l'accumulation des plus petites particules dans les gros granulés. L'absorption préférentielle de ces particules donne un granulat non homogène.

L'objectif de cette étude était d'étudier le mécanisme de croissance préférentielle d'un seul granulé par l'ajout d'une gouttelette de liant liquide à un mélange de poudre de paracétamol et de lactose.

Les tailles des particules des deux composants ont été modifiées et à différents moments, la masse et la teneur en paracétamol du granulé ont été déterminées.

Les résultats ont montré dans tous les cas, que les particules fines ont une présence relativement plus élevée dans le granulé que les particules grossière, indépendamment du fait que les particules fines soient constituées de lactose ou de paracétamol.

Lors de la croissance en couches du granulé, causée par la pénétration radiale du liquide, les particules fines semblaient avoir une croissance plus élevée que les particules grossières. Il a été avancé que les petites particules pénètrent plus facilement dans les pores du granulé que les grosses particules, ce qui entraîne une absorption préférentielle des constituants de fines.

Un modèle basé sur ce mécanisme de croissance, a pu prédire les résultats expérimentaux. Il a été conclu que ce processus de croissance non aléatoire conduit à la formation de granules inhomogènes.

Van den Dries et Vromans (2002) ont montré que le plus grand degré d'inhomogénéité était observé pendant les premières minutes du processus de granulation à fort cisaillement. À ce stade initial, la fraction de particules primaires non granulées est importante, ce qui favorise la croissance des couches. Par conséquent, la stratification sera le mécanisme de croissance prédominant au début du processus de granulation. Si ces granules stratifiés et non homogènes restent intacts après la coalescence, l'inhomogénéité est durable. Par contre, la rupture des granules coalescés neutralisera l'inhomogénéité. Cela indique que bien que la coalescence puisse être un mécanisme supplémentaire de croissance des granules dans le mélangeur à haut cisaillement, elle n'empêche pas le démixage [15].

V.2.7. Conclusion

La granulation humide d'un mélange de poudre avec divers composants entraîne l'accumulation des plus petites particules dans le granulé, ce qui donne des granules inhomogènes. On peut conclure qu'un processus de croissance non aléatoire, appelé croissance préférentielle, est à la base de ces phénomènes d'inhomogénéité.

V.3. Revue bibliographique sur la problématique de défauts de dissolution

C'est dès la fin du XIX^e siècle que le premier test de dissolution a été réalisé par Arthur Noyes et Willis Whitney, qui ont étudié la dissolution des substances dans leurs propres solutions. Ces expériences n'étaient certainement pas destinées à déterminer la qualité des formes posologiques pharmaceutiques, mais fondamentales pour les tests de dissolution pharmaceutique modernes.

Noyes et Whitney ont pu expliquer les fondements théoriques des tests de dissolution, mais il a fallu plus de 50 ans à partir de là, jusqu'à ce qu'avec l'appareil à panier rotatif en 1970, le premier appareil officiel de dissolution soit incorporé dans la pharmacopée américaine (USP).

Au cours des années 1970, il y a eu 12 tests de dissolution officiels utilisant des paniers dans les monographies de l'USP. L'appareil à palette a suivi peu de temps après.

Au cours des décennies suivantes, les tests de dissolution ont pris de plus en plus d'importance. Les progrès comprenaient le développement de nouveaux instruments, de nouveaux milieux de dissolution et de méthodes.

Des progrès significatifs ont été réalisés dans l'utilisation de milieux de dissolution biorelevants et dans la simulation de l'hydrodynamique in vivo, pour estimer la libération de médicaments in vivo de formes posologiques orales. De plus, un nombre significatif de nouvelles méthodes ont été développées pour des formes posologiques qui ne sont pas administrées par voie orale [16].

V.3.1. Comprimés de théophylline à libération prolongée par compression directe

L'étude a porté sur une formulation à libération prolongée à compression directe simple, constituée principalement du PA, théophylline, et d'un excipient : l'éthyle cellulose.

L'éthyle cellulose se compacte bien et retarde également la libération du PA. De plus, les matrices de ce polymère présentent une érosion de surface lente qui peut être augmentée par l'incorporation d'un agent gonflant. Cette propriété a été utilisée pour tenter de diminuer l'atténuation de la vitesse de libération qui est observée avec des comprimés matriciels.

La vitesse de libération diminue car les couches externes du comprimé s'épuisent et l'eau doit pénétrer dans les couches plus profondes du comprimé pour atteindre le PA restant.

Ils ont trouvé que le rapport théophylline/éthyle cellulose et la dureté du comprimé influent sur la vitesse de libération du PA. Il a été possible de maintenir la libération d'une dose thérapeutique de théophylline sur une période de 12 h.

La modélisation mathématique a montré un ajustement tout aussi bon. Cependant, la forme de la courbe de libération a été légèrement modifiée dans les comprimés qui s'érodaient dans une plus grande mesure et l'analyse des résidus a illustré un meilleur ajustement avec un des modèles mathématiques [17].

V.3.2. Profils d'absorption irréguliers observés sur des comprimés de diclofénac à libération prolongée

La prédiction des caractéristiques de libération in vivo de formes orales à libération modifiée, par des tests de dissolution in vitro, est une condition préalable à la réussite du développement de ce type de produits pharmaceutiques.

Un nouvel appareil de test de dissolution qui imite les conditions physiques rencontrées par une formulation orale pendant le transit gastro-intestinal a été développé : Il comprend la simulation des forces de pression exercées par la motilité de la paroi intestinale, les forces de cisaillement générées pendant la propagation et la perte de contact avec l'eau lorsque le médicament est situé dans une poche d'air intestinale.

Le nouvel appareil a été évalué en utilisant un comprimé de diclofénac à libération prolongée. Les profils de dissolution in vitro ont été comparés entre le nouvel appareil d'essai et un appareil de dissolution conventionnel (USP II).

Ces données ont été comparées aux profils de concentration plasmatique en fonction du temps qui, ont été obtenus après l'administration d'un comprimé LP à 24 volontaires sains dans des conditions de jeûne.

Des pics multiples ont été observés dans les profils individuels de concentration plasmatique en fonction du temps après la prise du comprimé LP de référence. Les tests de dissolution standard ont montré les caractéristiques typiques d'une libération presque continue pour cette formulation ; cependant, les tests de dissolution avec le nouvel appareil ont suggéré que la libération des comprimés de diclofénac LP serait extrêmement variable et dépendrait du stress appliqué.

Les données suggèrent que les multiples pics de concentration plasmatique observés après l'administration des comprimés de diclofénac LI sont très probablement causés par la sensibilité aux événements de stress physique pendant le transit gastro-intestinal [18].

V.3.3. Formulation et évaluation in vitro et in vivo d'un comprimé à matrice à libération prolongée de zidovudine

L'objectif de cette étude était de préparer et de caractériser des comprimés matriciels de zidovudine à libération prolongée en utilisant l'eudragit RLPO et la RSPO hydrophiles seuls ou leur combinaison avec de l'éthyle cellulose hydrophobe.

En outre, les comprimés de zidovudine à libération prolongée in vitro et in vivo nouvellement formulés ont été comparés à des comprimés commercialisés de manière conventionnelle (zidovir, Cipla Ltd, Mumbai, Inde).

L'étude in vitro sur la libération du médicament a révélé que les deux préparations d'Eudragit n'étaient capables de maintenir la libération du médicament que pendant 6 heures ($94,3 \% \pm 4,5 \%$ de libération).

La combinaison d'eudragit et d'éthyle cellulose a permis de maintenir la libération du médicament pendant 12 heures ($88,1 \% \pm 4,1 \%$ de libération).

L'ajustement des données de libération du PA in vitro à l'équation de Korsmeyer a indiqué que la diffusion ainsi que l'érosion pourraient être le mécanisme de libération du médicament.

Une étude in vivo chez le lapin a montré un profil pharmacocinétique de la zidovudine à libération prolongée à partir des comprimés de la matrice formulés en utilisant une combinaison d'eudragit et d'éthyle cellulose.

La zidovudine (AZT), premier composé anti-VIH approuvé pour un usage clinique, est largement utilisée pour le traitement du sida, soit seule, soit en combinaison avec d'autres agents antiviraux. Après administration orale, elle est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal

Les systèmes de matrices polymères hydrophiles sont largement utilisés pour concevoir des formes de dosage de médicaments à libération contrôlée par voie orale, en raison de leur flexibilité à fournir un profil de libération de médicament souhaitable, un bon rapport coût-efficacité et une large acceptation réglementaire.

Les polymères hydrophiles sélectionnés pour la présente étude sont eudragit RLPO et RSPO. Ces polymères permettent une libération de médicament indépendante du pH pour les formes de dosage orales, qui peuvent être utilisées pour la formulation des formes orales à libération prolongée.

Les résultats de cette étude ont démontré que la combinaison de polymères hydrophiles et hydrophobes pouvait être utilisée avec succès pour formuler des comprimés matriciels d'AZT à libération prolongée. Le comprimé matriciel à libération prolongée étudié était capable de maintenir une concentration plasmatique constante d'AZT pendant 12 heures. On peut s'attendre à ce que cela réduise la fréquence d'administration et diminue les effets secondaires liés à la dose associés à l'administration répétée de comprimés d'AZT classiques

En conclusion, les résultats suggèrent que les comprimés de zidovudine à libération prolongée développés pourraient être plus performants sur le plan thérapeutique que les formes de dosage conventionnelles, ce qui permettrait d'améliorer l'efficacité et l'observance du traitement par les patients [19].

V.4. Discussion générale et recommandations

Les produits granulés présentent souvent des améliorations notables par rapport à leur forme non granulée et certaines d'entre elles comprennent

Une augmentation ou une diminution de la densité apparente, une amélioration des propriétés d'écoulement et une uniformité dans la distribution des multiples composants solides.

Dans le domaine de la granulation, il est maintenant généralement admis que trois procédés sont suffisants pour élucider son comportement. Il s'agit du mouillage et de la nucléation, de la consolidation et de la croissance, et de la rupture et de l'attrition [14].

L'inhomogénéité intra-granulaire au sein d'un lot de produits est l'un des problèmes majeurs des processus de granulation [14].

La distribution inhomogène (ou non souhaitée) du liant et des ingrédients actifs, et/ou des particules primaires dans les différentes fractions des tailles des granulés peut influencer l'uniformité de la forme solide orale finale et donc la performance de l'application [14].

La répartition de tous les composants mentionnés ci-dessus entre les différentes classes des tailles des granulés est profondément affectée par les conditions de traitement et de formulation suivants :

- la vitesse de la roue dans les mélangeurs à haut cisaillement,
- la taille des gouttelettes du liant liquide dans les procédés à lit fluidisé,

- la viscosité du liant et sa vitesse de solidification/séchage, ainsi que la température du processus, jouent toutes un rôle important dans la distribution uniforme (ou non) du liant dans les particules granulées finales [14].

De même, la méthode d'ajout de la substance active et sa taille relative sont parmi les nombreux facteurs qui contrôlent son agencement radial dans la matrice de granulés.

Conclusion

Le mélange de solides divisés, de poudres ou de milieux granulaires, est une opération clé pour de nombreux domaines industriels. Cette opération permet d'atteindre les spécifications et propriétés d'usage des produits formulés, car elle est responsable en grande partie de l'homogénéité du produit à l'échelle requise, souvent celle du conditionnement. C'est donc une étape incontournable au cours de laquelle de nombreuses difficultés peuvent survenir. La notion d'homogénéité d'un mélange de solides, indissociable de celles d'échelles d'observation et de ségrégation, est difficile à atteindre par la mesure.

Pour qu'un mélange soit homogène, il faut que les différents constituants soient en mouvement. Cette mobilité du mélange est essentiellement due aux mécanismes de convection, de cisaillement et de diffusion, qui sont le résultat des propriétés des particules, du milieu, mais aussi des possibilités technologiques des appareils de mélange [11].

Les produits pharmaceutiques, indépendamment de leur forme galénique, leur procédé de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration, doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité, comme une bonne observance, un procédé de fabrication efficace reproductible et économique, avec une bonne stratégie de contrôle ; et en amélioration continue pour assurer une qualité constante dans le temps [12].

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives : premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) [13].

Le procédé de fabrication de comprimés de CoAprosart® 300 mg/12,5 mg a subi beaucoup de changement lors des étapes de mélange et de granulation, malgré cela, le problème de dissolution dans le contrôle des comprimés a persisté. Dans ce travail, nous avons tenté de réunir toutes les informations concernant le procédé, mais il y avait des informations que seuls les membres du personnel du laboratoire recherche et développement d'EL-KENDI détenaient et auxquelles nous n'avons pu, malheureusement avoir accès, en raison de la situation de confinement.

Références bibliographiques

[1] : φ41 : Pharmacotechnie industrielle, un groupement d'auteurs industriels, français, juillet 2016, IMT Edition, 3ème édition, ISBN/ 979-10-95285-02-1.

[2] : ALAIN LE HIR, JEAN-CLAUDE CHAUMEIL, DENIS BROSSARD, Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, français, 2009, Elsevier Masson, 9ème édition, ISBN : 9782294612046.

[3] : OLIVIER ALLO, PASCALE BLANC, MARIE-ANGE DALMASSO, BP S4 : pharmacie galénique, 2ème édition, français, 2013, Wolters Kluwer France, 2ème édition, ISBN : 978-2362920127.

[4] : SHAYNE COX GAD, Pharmaceutical manufacturing handbook, Production and Processes, English, 2008, Wiley, ISBN: 978-0-470-25958-0.

[5] : RAM I.MAHATO, AJIT S. NARANG, pharmaceutical dosage forms and drug delivery, English, 2012, CRC Press, ISBN: 9781439849194.

[6] : ANNE- LAURE BOUILLON-CAMARA, thèse « Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse », Institut National Polytechnique de Lorraine, 2005.

[7] : RIDOUAN KHADIJA, thèse « Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du Diclofénac sodique », université Mohamed V, 2010, français.

[8] : ALAN TOWNSHEND, COLIN F. POOLE, PAUL J.WORSFOLD, , Encyclopedia of analytical science, English, 2005, Elsevier Academic Press, 2ème edition, ISBN: 9780127641003.

[9] : M.L. LAROCHE, S CREPIN, L. MERLE, article : « Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés », lettre du pharmacologue, volume 19, n° 03, Septembre 2005.

[10] : CHARLOTTE BACHER, P.M OLSEN, P. BERTELSEN, J.M. SONNERGAARD, article “Granule fraction inhomogeneity of calcium carbonate/sorbitol in roller compacted granules”,(fabruary2008) International Journal of Pharmaceutics, Volume 349, Issues 1–2, Pages 19-23.

- [11] : M. JEAN-FRANÇOIS DEMEYRE, thèse «Caractérisation de l'homogénéité de mélange de poudres et de l'agitation en mélangeur TRIAXE® », École doctorale : Sciences des Procédés, 2007.
- [12] : NEJAT RAHMANIAN, M GHADERI, X JIA, F STEPANE, article “Characterization of granule structure and strength made in a high shear granulator “powder technologies, 2009,192 (2), page 184-194.
- [13] : THANH NGUYEN, WEI SHEN, KAREN HAPGOOD, article “Drop penetration time in heterogeneous powder beds”, chemical engineer science ,9 September 2009, page 5210-5221.
- [14] : ROHIT RAMACHANDRAN, MANSOOR A. ANSARI, ANWESHA CHAUDHURY, AVI KAPADIA, ANUJ V. PRAKASH , FRANTISEK STEPANEK, article “ A quantitative assessment of the influence of primary particle size polydispersity on granule inhomogeneity”, chemical engineer science,2012, page 104-110.
- [15] : KASPAR VAN DEN DRIESA, HERMAN VERMANS, article “Experimental and modelistic approach to explain granulate inhomogeneity through preferential growth”, European Journal of Pharmaceutical Sciences 20, page 409–4178, September 2003.
- [16] : SANDRA KLEIN, article “ Advancements in dissolution testing of oral and non-oral formulations”,AAPS PharmSciTech 20 (7), 266, 2019.
- [17] : S. INDIRAN PATHER, IRINA RUSSEL, JAMES A SYCE, STEVEN H. NEAU, article “ theophylline sustained release tablets by direct compression part1 : formulation and in vitro testing” , International Journal of Pharmaceutics 164 (1-2),page 1-10, 1998.
- [18] : GRZEGORZ GARBACZ, RALPH-STEVEN WEDEMEYER, STEFAN NAGEL, THOMAS GIESSMANN, HUBERT MÖNNIKES, CLIVE G WILSON, WERNER SIEGMUND, WERNER WEISCHIES, article “ the irregular absorption profile observed on diclofenac extended release tablets ca be predicted using a dissolution testing device that mimic physical stress in vitro” , European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 70 (2), page 421-428, 2008.
- [19] : ATUL KUKSAL, ASHOK K, , TIWARY NARENDRA K. JAIN, article ”Formulation and In Vitro, In Vivo Evaluation of Extended- release Matrix Tablet of Zidovudine: Influence of Combination of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix Formers” , January 3, 2006.