

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

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



# **Mémoire de fin d'étude**

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : Pharmacie industrielle.**

Intitulé du mémoire :

**Investigations sur l'impact de la granulation  
humide d'une poudre hygroscopique sur la  
qualité finale des comprimés Metfor850mg-  
Troubleshooting et scale up**

**Réalisé par :**

M<sup>elle</sup>. BOUALOUANA Aicha

M<sup>elle</sup>. MEBARKI Amani

**Encadré par :**

M<sup>me</sup>. TAOUALIT Nadjat

M<sup>r</sup>. MAAMRI Yacine

Année universitaire 2019/2020

## التلخيص

الهدف من هذا العمل هو حل المشكلة المتعلقة بتصنيع الأقراص **Metfor850mg** في شركة الكاندي للأدوية المشكل هو هشاشة في الأقراص و السبب يعود لوجود نسبة عالية من المسحوق الناعم في الخليط. و هذا يعود لطبيعة الأقراص الجافة جدا و عدم ملائمة عملية التصنيع المطبقة. و لذلك عملنا على بعض التغييرات في عملية التصنيع. من حيث كمية الموثق و سرعة المحرك و عملية التجفيف و زيادة وقت مرحلة الرطوبة مع ضبط كميات مسحوق الناعم. و قمنا بهذا في مرحلة مقياس تحويل التصاعدي. و تحصلنا على نتائج جد مرضية و أقراص بنوعية جيدة بعد البحث عن السبب الرئيسي و قيام بدراسة مقارنة مع الدفعة القديمة و دفعة التحقق الجديدة.

**كلمات المفتاحية:** العملية الرطوبة، مقياس تحويل التصاعدي ، مسحوق الجاف، استكشاف الأخطاء وإصلاحها.

## Abstract

The purpose of this work is to solve the problem related to the manufacture of tablets METFOR850mg, in the el kendi industry, the problem is the friability of the tablets and the reason is due to the presence of a high percentage of fine powder in the mixture. Because of the extremely dry nature of the powder and the disadvantages of the applicable manufacturing process. Therefore, we have been working on some changes in the manufacturing process. In terms of amount of binder, engine speed, drying process, increased wet phase time with amounts of fine powder bound. We did this at the scale up . We obtained very satisfactory results and good quality tablets after investigating the main cause and carrying out a comparative study with the old batch and the new validation batch.

**Key words:** wet granulation, Scale up, hygroscopic powder, troubleshooting.

## Résumé

Le but de ce travail est de résoudre le problème lié à la fabrication des comprimés METFOR850mg, dans l'industrie el kendi. Il s'agit de la friabilité des comprimés et à cause de la présence d'un pourcentage élevé de poudre fine dans le mélange. Cela est dû à la nature hygroscopique de la poudre et aux inconvénients du processus de fabrication applicable. Par conséquent, nous avons travaillé sur certains changements dans le processus de fabrication. En termes de quantité de liant, de vitesse du moteur, de processus de séchage, de temps de phase humide accru avec des quantités de poudre fines liées. Nous l'avons fait au stade de transposition d'échelle ascendante. Nous avons obtenu des résultats très satisfaisants et des comprimés de bonne qualité après avoir recherché la cause racine et mené une étude comparative avec l'ancien lot et le nouveau lot de validation.

**Mot clés:** granulation humide, Transposition d'échelle ascendante, poudre hygroscopique, résolution des problèmes.

## Remerciements

*Avant toutes choses, Nous tenant à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le savoir et la faculté de pouvoir réaliser ce travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre Promotrice Mme. Taoualit.N, pour avoir accepté la charge d'être rapporteuse de ce mémoire, pour sa disponibilité, ses pertinents conseils et efforts, pour avoir pris le temps de corriger et juger ce travail de manière très complète.*

*Un remerciement chaleureux à Mr. Meziane. M. Directeur de production au sein de l'industrie EL KENDI, pour votre orientation dans l'élaboration de ce mémoire, de part votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide. Il a été agréable de travailler avec vous.*

*Nos remerciements à notre encadreur au sein de l'industrie EL KENDI, Mr. Maamri. Y. Superviseure des formes sèches. D'avoir honoré ce travail en acceptant d'encadrer. Nous exprimons nos profondes gratitude pour leur disponibilité, et leur aide pour le bon déroulement de notre travail, pour la bonne humeur régnant au sein du laboratoire.*

*Nos remerciements s'adressent à tous l'équipe de laboratoire EL KENDI, pour leurs gentillesse et les immenses services qu'ils nous ont rendu.*

*Nos remerciements sont adressés également à ceux qui ont mis à notre disposition les conditions matérielles nécessaires pour la réalisation de ce travail tout au long de la période de recherche.*

*On voudrait tout exprimer notre profonde reconnaissance à tous les enseignants et les étudiants en département de génie des procédés de l'université de Blida pour leurs encouragements et leurs amitiés, et à tous ceux et celles qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre dans notre travail.*

# Dédicace

*Je tiens avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :*

*A ma chère mère Hayat, A mon cher père Mohamed,*

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je  
puisse atteindre mes objectifs.*

*A ma chère sœur Fedwa, Pour son soutien moral et ses conseils précieux tout au long de mes études.*

*A mes chères sœurs d'amour Hanine et Djoumana, A mon petit prince frère Taj Elmoulouk, Que ce travail  
soit pour vous un exemple à suivre et vous incite à mieux faire.*

*A mes deux meilleurs copines Fadila et Farah, Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles, Pour  
leur soutien et conseils qu'elles ne cessent de m'apporter.*

*A ma chère amie et ma binôme Aicha, et à mes chères copines Incen, Hbiba, Hind, Fella.*

*Et a toute ma famille.*

***Amani MEBARKI***

# Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A *mon cher père Mohamed*, qui m'a permis de continuer mes études dans les meilleures conditions. Votre amour et soutien ont fait de moi ce que je suis fière de l'être aujourd'hui.

A *mon adorable mère Saida*, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis.

*Que dieu vous protège-pour moi.*

A mon très cher *Walid* qui n'a jamais cessé, de me motiver, de me soutenir. Ta confiance, compréhension, tendresse et amour ont été toujours ma source d'encouragement. Que dieu te garde pour moi.

A mes très chers frères *Abel Karim* et *Abdel Aziz*.

A mes belles sœurs et leurs maris : *Rafika, Fatima, Samira, Hanane, Soumia, Radouan, Farid, Hamid, Fatah.*

A mes chers neveux et nièces, mon petit sif eldin qu'Allah ait pitié de votre âme.

*Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

A mes très chères amies : *Meriem, Sara, Dounia.* Que de bonheur mes sœurs de cœur.

A ma chère Binôme *Amani*, pour les bons moments et les souvenirs inoubliables. Ainsi que pour tous mes copines : *Hind, Felle, Incen, Habiba, Aya.*

Et a toute ma famille.

*Boualouana Aicha*

## TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre 1 : Partie bibliographique.....</b>	<b>2</b>
1.1. Granulation humide.....	3
1.1.1. Procédés de fabrication par voie Humide.....	3
1.1.2. Logigramme de procédés de fabrication par voie humide.....	3
1.1.3 Mécanisme de formulation des liaisons particulaire au coure de la granulation humide..	4
1.1.3.1 Ponts solides.....	4
1.1.3.2 Ponts liquides immobiles.....	4
1.1.3.4 Ponts liquides mobiles.....	4
1.1.3.5 Forces d'interactions.....	4
1.1.3.6 Imbrications mécaniques.....	5
1.1.4 Méthode d'étude des grains (Les contrôles sur les graines) .....	5
1.1.4.1 Contrôles granulométriques.....	5
1.1.4.2 Teneur en eau.....	5
1.1.4.3 Caractéristiques rhéologiques.....	6
1.1.4.4 Friabilité des granulés.....	6
1.1.5 Mécanisme d'agglomération.....	6
1.1.6 Détermination du point de fin de la granulation humide.....	7
1.1.7 Granulateur mélangeur à fort cisaillement.....	8
1.1.8 Agglomération en lit d'air fluidisé.....	9
1.2 Compression.....	10
1.2.1 Définition.....	10
1.2.2 Presse à comprimés rotative.....	10

1.2.3 Les principales opérations de presse rotative.....	11
1.2.5 Processus de compactage .....	13
1.2.5.1 Réarrangement des particules et réduction du volume.....	13
1.2.5.2 Déformation de particule.....	13
1.2.5.3 Dépendance temporelle du processus de compactage.....	14
1.2.6 Contrôles des comprimés.....	14
1.2.6.1 Description.....	14
1.2.6.2 Identification .....	14
1.2.6.3 Dosage .....	14
1.2.6.4 Impuretés .....	14
1.2.6.5 Épaisseur .....	14
1.2.6.6 Test de dureté.....	15
1.2.6.7 Test de friabilité.....	15
1.2.6.8 Essai d'uniformité de masse.....	15
1.2.6.9 Essai d'uniformité de teneur.....	15
1.2.6.10 Test de désagrégation.....	15
1.3 Influence de certaines caractéristiques physico-chimiques du principe actif sur la qualité du produit fini.....	15
1.4 Influence de certaines caractéristiques de la granulation humide sur la compression.....	16
Troubleshooting .....	17
1.5.1 Définition de troubleshooting.....	17
1.5.2 Investigations.....	18
1.5.3 Méthode 5M – Ishikawa.....	18
1.5.4 Actions correctives et actions préventives .....	19
1.5.4.1 Actions correctives.....	19

1.5.4.2 Actions préventives.....	19
1.5.4.3 Processus de CAPA.....	20
1.5.4.4 Déviation.....	20
1.5.4.5 Gestion du changement.....	20
1.6 Transposition d'échelle .....	21
1.6.1 Transposition d'échelle : Scale up.....	21
1.6.2 Validation simultanée.....	21
<b>Chapitre II : Metfor 850mg.....</b>	<b>22</b>
2.1 Metformine comprimés pelliculés 850mg.....	22
2.1.1 La Metformine.....	22
2.1.2 Présentation du médicament METFOR® 850mg.....	22
2.1.3 Pharmacologies.....	23
2.1.4 Caractéristiques des excipients.....	23
2.1.4.1 Povidone K30.....	24
2.1.4.2 Stéarate de magnésium.....	25
2.1.4.3 Talc.....	25
2.1.4.4 Hydroxypropylméthylcellulose E5 E6.....	26
2.1.4.5 Dioxyde de titane.....	26
2.1.4.6 Siméthicone émulsion 30%.....	27
2.1.5 Pharmacocinétiques.....	27
2.1.5.1 Absorption.....	27
2.1.5.2 Distribution.....	27
2.1.5.3 Métabolisme.....	28
2.1.5.4 Elimination.....	28



2.1.6 Effet indésirables.....	28
2.1.7 Contre-Indication.....	28
2.1.8 Posologie et mode d'administration.....	29
2.2 Étapes de la fabrication.....	29
2.2.1 Les étapes de la fabrication des comprimés de le Metfor 850mg.....	30.
2.2.2 Les étapes incluses dans la formation des grains.....	30
2.2.2.1 Préparation de la solution de mouillage pour la 1ère fraction.....	30
2.2.2.2 Granulation humide pour la 1ère fraction.....	30
2.2.2.3 Séchage.....	31
2.2.2.4 Tamisage et broyage.....	31
2.2.2.5 Lubrification et mélange finale.....	31
<b>Chapitre III : Matériels et Méthodes.....</b>	<b>33</b>
3.1 Matières premières utilisées dans la formulation du METFOR 850mg.....	33
3.2 Appareillages et équipements.....	33
3.2.1 Mélangeur granulateur.....	34
3.2.2 Cuve de préparation.....	34
3.2.3 Séchage à lit d'air fluidisé.....	35
3.2.4 Tamisage.....	36
3.2.5 Mélangeur.....	36
3.2.6 Comprimeuse.....	37
3.3 Contrôles au cours de la fabrication de Metfor.....	38
3.3.1 Tests effectués sur les grains humides .....	38
3.3.1.2 Humidité résiduelle.....	38
3.3.1.3 Distribution granulométrique.....	38

3.3.1.4 Densité.....	39
3.3.1.5 Aptitude à l'écoulement.....	39
3.3.1.6 Angle de repos.....	40
3.3.2 Compression.....	40
3.3.2.1 Paramètres de compression.....	41
3.3.2.2 Friabilité.....	42
3.3.2.3 Test de désagrégation.....	42
3.3.2.4 Test de l'uniformité de masse.....	42
3.3.2.5 Test de dureté.....	42
3.4 Considérations à prendre durant la transposition d'échelle ascendante .....	43
3.4.1 Transposition d'échelle pour l'étape de granulation humide.....	43
3.4.1.1 Stratégies de transposition dans le cas de la granulation à haut cisaillement.....	43
3.4.1.2 Stratégie de transposition d'échelle fondée sur les attributs.....	43
3.4.1.3 Stratégie de transposition d'échelle fondée sur les paramètres.....	44
3.4.1.4 Parant de l'émoteur.....	44
3.4.1.5 Quantité d'eau.....	44
3.4.1.6 Vitesse de la pale d'agitation.....	44
3.4.1.7 Temps de massage humide.....	44
Conclusion.....	45
<b>Chapitre 4 : Résultats et discussion.....</b>	<b>46</b>
4.1 Identification du problème par l'étude de comparaison entre les lots.....	46
4.1.1 Aspect.....	46
4.1.2 Test d'uniformité de la masse, l'épaisseur et la dureté.....	46
4.1.3 Résultat du test de friabilité.....	47

4.1.4 Résultat du test de désagrégation.....	48
4.2 Analyse et détection de l'anomalie et l'approche de l'application de la méthode 5M avec diagramme d'Ishikawa.....	49
4.2.1 Détermination de la cause racine.....	52
4.2.1.1 Cause directe.....	52
4.2.2 Effet de la poudre fine sur la compression.....	53
4.2.2.1 Test de l'écoulement.....	53
4.2.2.2 Distribution granulométrique.....	54
4.2.2.3 Test de tassement.....	54
4.3 Optimisation de la transposition d'échelle .....	56
4.3.1 Influence de séchage et effets de l'ajout de l'eau purifiée sur les caractéristiques de la poudre hygroscopique.....	56
4.3.1.1 Test d'humidité résiduelle.....	56
4.3.1.1.1 Test d'humidité de lot de 708 de 311,50kg (produit non conforme).....	56
4.3.1.1.2 Test d'humidité de lot de validation.....	57
4.3.2 Effet de la vitesse des pales et des couteaux sur le point de granulation.....	58
4.3.2.1 Lot 708 de 311,50kg (produit non conforme).....	58
4.3.2.2 Lot de Validation N°007.....	58
4.4 Test de cohésion.....	59
4.5 Change-control.....	60
4.5.1 Scale up.....	60
4.5.2 Optimisation de procédé de fabrication du Metfor 850mg.....	61
Conclusion générale.....	62

Listes des références

Annexe

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1 : Organigramme des différentes étapes de fabrication par voie humide.
- Figure 1.2 : Représentations schématique des forces interarticulaires dans les agglomérats.
- Figure 1.3 : Schématisation du mécanisme d'agglomération.
- Figure 1.4 : Mélangeur granulateur.
- Figure 1.5 : Les pales du mélangeur granulateur.
- Figure 1.6 : Apparition des zones collantes à la surface des particules lors de l'agglomération des particules en lit fluidisé.
- Figure 1.7 : Le schéma de la presse à comprimés rotative.
- Figure 1.8 : Schéma de processus de compactage.
- Figure 1.9 : diagramme d'Ichikawa causes et effets.
- Figure 1.10 : Schéma de processus de CAPA.
- Figure 2.1: La plante du Galega Officinalis.
- Figure 2.2 : Organigramme des étapes de fabrication de METFOR850mg.
- Figure 2.3 : Méthodologie de la granulation humide.
- Figure 3.1 : Mélangeur granulateur à haut cisaillement.
- Figure 3.2 : Cuve de préparation.
- Figure 3.3 : Sécheur à lit d'air fluidisé.
- Figure 3.4 : Tamiseur vibreur.
- Figure 3.5 : Mélangeur à double cône.
- Figure 3.6 : Cuve de transfert.
- Figure 3.7 : Comprimeuse.
- Figure 3.8 : Station de décharge.
- Figure 3.9 : Dessiccateur.
- Figure 3.10 : Test de tassement.
- Figure 3.11 : Test d'écoulement.
- Figure 3.12 : Friabilimètre.
- Figure 3.13 : Appareil de test de ségrégation.
- Figure 3.14 : Duromètre.

Figure 3.15 : Stratégie de transposition d'échelle ascendante pour le procédé de granulation humide à haut cisaillement.

Figure4.1 : Des comprimés cassés du lot N°708 et N°751.

Figure4.2 : Des comprimés conforme du lot N°007.

Figure4.3 : Diagramme d'Ichikawa pour la non-conformité du produit.

Figure4.4 : L'aspect des trois poudres.

Figure4.5 : Angle de repos de l'écoulement de la poudre du lot 708.

Figure4.6 : Angle de repos de l'écoulement de la poudre du lot 007.

Figure4.7 : Angle de repos d'écoulement de la poudre du lot 751.

Figure4.8 : Granulométrie de la poudre des lots différents.

Figure4.9 : La teneur en humidité en fonction de temps des deux moitiés des deux fractions.

Figure4.10 : L'augmentation du point de granulation sous l'effet de la vitesse des pales et couteaux au coure du temps de la première fraction.

Figure4.11 : l'augmentation du point de granulation sous l'effet de la vitesse des pales et couteaux au coure du temps de la deuxième fraction.

Figure4.12 : Presse par la main.

Figure4.13 : Séparer en granules individuels.

Figure4.14 : Recherche la quantité et la forme des fins particules collant au gant.

Figure4.15 : schéma de la méthode de transposition d'échelle ascendante.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau1.1 : Facteurs affectant le processus de granulation humide à haut cisaillement.

Tableau1.2 : Parties fonctionnelles d'une presse à comprimés rotative.

Tableau1.3 : Influence des caractéristiques du principe actif sur le produit fini.

Tableau1.4 : Problèmes de compression et leurs causes liées à la granulation humide.

Tableau 2.1 : Propriétés physicochimique du chlorhydrate de metformine.

Tableau2.2 : Propriétés physicochimiques du povidone K30.

Tableau2.3 : Propriétés physicochimiques du stéarate de magnésium.

Tableau2.4 : Propriétés physicochimiques du talc.

Tableau2.5 : Propriétés physicochimiques de L'hydroxypropylméthylcellulose E5 E6.

Tableau2.6 : Propriétés physicochimiques du dioxyde de titane.

Tableau2.7 : Propriétés physicochimiques du siméthicone émulsion 30%.

Tableau2.8 : Différences entre les deux procédés de fabrication.

Tableau3.1 : La formulation de le METFOR® 850mg.

Tableau3.2 : Paramètres de compression.

Tableau4.1 : Résultat des tests réalisés sur le lot 007.

Tableau4.2 : Résultat des tests réalisés sur le lot 708.

Tableau 4.3 : Résultat des tests réalisés sur le lot 751.

Tableau4.4 : Résultat de la perte de masse des trois lots.

Tableau4.5 : Résultat des trois lots du test de désagrégation.

Tableau4.6 : Causes potentielles des non-conformités.

Tableau4.7 : Les causes possibles qui ressortent lors de l'investigation.

Tableau4.8 : Les différents diamètres en fonction du pourcentage de la masse recueillie sur les différents tamis et dans la base.

Tableau4.9 : Résultats du test d'aptitude au tassement.

Tableau4.10 : Humidité résiduelle du lot 708.

Tableau4.11 : Résultat de l'humidité résiduelle.

## Liste des abréviations

OOS: out of specification.

FDA: Food and Drug Administration.

CGMP : Caisse de Garantie des Marchés Publics.

ICH Q9: The International Council for Harmonisation.

CAPA : Actions correctives et actions préventives.

SUPAC: Scale-Up and Post-Approval Changes.

DCI : Dénomination commune internationale.

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée.



## Introduction générale

Chaque année les industries pharmaceutiques inscrivent des troubles dans la fabrication des médicaments notamment les comprimés. Parmi ces problèmes ceux liés aux comprimés fabriqués par voie humide.

La granulation humide à cisaillement élevé est la plus couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique car elle améliore la fluidité des mélanges en poudre en réduisant leur cohésion, réduit les fines, améliorant ainsi l'électrostatique du mélange, et augmente la taille moyenne des particules. La granulation humide considérée comme le processus le plus complexe et difficile à contrôler, donc il mérite une attention particulière [1].

Pendant le processus de granulation humide à haute cisaillement la taille des granulés est influencée par les différentes variables de processus comme le taux de liant, le temps de la masse humide, la vitesse de la roue. La fonction principale de la vitesse de la roue est d'agiter le mélange de poudre pour obtenir une distribution uniforme. La sélection de la vitesse optimale de la roue peut être critique pour obtenir des granulés avec des propriétés physiques souhaitables. De même, le temps de masse humide a également un rôle crucial pour contrôler les propriétés de granulés et de comprimés [2].

Par ailleurs, la quantité de liquide de granulation est une variable importante qui pourrait affecter les propriétés des granulés dans la granulation à cisaillement élevé. La quantité d'eau peut être optimisée en observant le changement de consommation électrique, qui s'est avéré être un contrôle fiable, en raison de sa corrélation avec les différentes étapes du temps de massage humide. Néanmoins les granulés humides sont séchés à une faible teneur en humidité, généralement inférieure à 3%, et soit tamisé pour éliminer le surdimensionnement et les fines particules, pour obtenir la taille de particule souhaitée et la distribution granulométrique pour la compression [3].

Nous avons décidé de porter notre attention sur l'un de ces problèmes qui est lié aux comprimés pelliculés antidiabétique Metfor850mg, produit par l'industrie pharmaceutique el Kendi et investigué de manière approfondie.

L'objectif principal de la présente étude est donc d'investiguer l'impact des paramètres du processus de granulation humide : la vitesse de la turbine, temps de massage humide et taux

d'addition de liquide, et leur interaction sur les propriétés physiques des granulés et des comprimés.

La présent manuscrit est subdivisé en plusieurs chapitres :


Chapitre 1 : regroupe des généralités permettant de décrire le procédé de la granulation humide ainsi que l'étape de la compression avec l'analyse de résolution du problème.

Chapitre 2 : est consacré aux généralités sur le metformine permettant d'identifier le procédé de fabrication des comprimés Metfor 850mg.

Chapitre3 : c'est le chapitre qui décrit la partie matériels et méthodes utilisés lors de la fabrication des comprimés Metfor 850mg.

Chapitre4 : regroupe les résultats obtenus lors de notre étude tout en essayant d'interpréter et de donner des solutions aux problèmes de la friabilité des comprimés fabriqués au niveau de l'industrie pharmaceutique El Kendi.

Enfin, nous terminons par une conclusion générale qui englobe tous les résultats obtenus tout en souhaitons une continuation de ce travail de recherche qui a été malheureusement interrompu à cause de la pandémie (Covid19).



# **Chapitre I :**

## **Partie**

### **Bibliographique**

# Chapitre 1 : Partie bibliographique

## 1.1. Granulation humide

Dans le processus de fabrication des comprimés, la granulation est un processus important. Les particules données dans le processus de granulation amélioreront l'uniformité du contenu, le débit et les caractéristiques de compression, réduiront la ségrégation et élimineront les quantités excessives de particules. Les résultats améliorent le rendement, réduisent les défauts du comprimé. L'objectif du processus est de produire un comprimé de qualité [4].

### 1.1.1. Procédés de fabrication par voie Humide

La granulation humide est le procédé le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il consiste à pulvériser un liquide de mouillage (avec ou sans liant) en créant des liaisons entre les particules de poudre humide par une combinaison de forces capillaires et visqueuses, pour former une masse humide. Cette masse est séchée et ensuite dimensionnée, ce qui conduit à la formation des agglomérations [5].

### 1.1.2. Logigramme de procédés de fabrication par voie humide

Les différentes étapes de fabrication des comprimés par voie humide à haut et à faible cisaillement sont représentées sur la figure 1.1 comme suit [6].

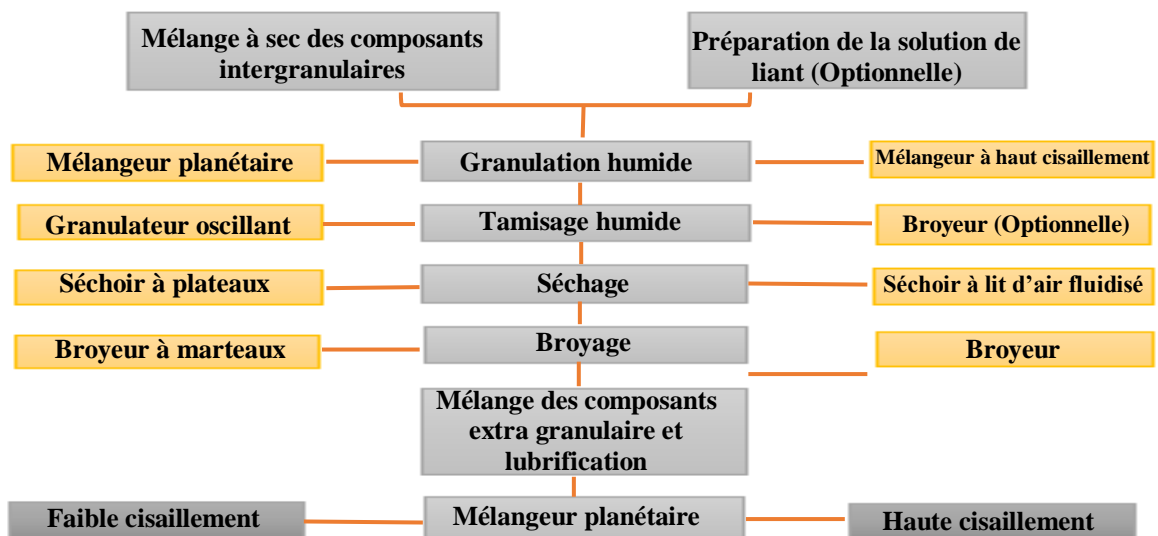


Figure 1.1 : Organigramme des différentes étapes de fabrication par voie humide.

### **1.1.3 Mécanisme de formulation des liaisons particulaire au coure de la granulation humide**

L'agglomération est l'assemblage des particules élémentaires par la formation de grain de poudres sous l'action d'une contrainte mécanique seule comme la compression ou des forces chimiques entre les particules elles-mêmes, ou par des modifications physiques ou chimiques des solides qui sont affectées par des conditions de processus spécifiques. L'agglomération nécessite souvent l'utilisation d'un liant liquide. Les substances qui adhèrent chimiquement ou physiquement aux surfaces solides et forment un pont matériel entre les particules.

#### **1.1.3.1 Ponts solides**

Ils sont de natures variées, les mécanismes les plus couramment rencontrés se manifestent : Lors d'une solubilisation partielle suivie d'une recristallisation durant le séchage, ou lors de l'ajout d'un liant durcissant, les points de contacts entre les molécules peuvent se former par diffusion, ou bien par le dépôt de particules colloïdales en suspension dans le liant.

#### **1.1.3.2 Ponts liquides immobiles**

Elles résultants de forces d'adhésion d'un liant non mobile et de cohésion d'un pont liquide, qui nécessite des liants durcissant, très visqueux, enrobant ce qui rend l'emploi de ces agents très difficile en granulation humide. Ce mécanisme n'interviendra donc que très rarement mais plus souvent dans le cadre de l'obtention d'une cohésion et une bonne dispersion finale lors de la compression pour provoquer un rapprochement des particules de façon à mettre en contact deux surfaces recouvertes par ce film.

#### **1.1.3.4 Ponts liquides mobiles**

Les forces de capillarité qui se développent à la surface des agrégats, elles réalisent par la création de ponts de natures liquide entre deux grains grâce à la tension superficielle, ces forces dépendent à la quantité de liquide présent dans le milieu et de ses propriétés. Elles se produisent avec des liquides de faible viscosité qui permettront la formation ultérieure de ponts solides par évaporation du liquide de mouillage.

#### **1.1.3.5 Forces d'interactions**

Elles sont résultantes des forces d'attraction moléculaires, parmi elles, les forces électrostatiques sont interviennent de la double couche électrique qui se trouve autour de chaque particule et lors de l'agglomération de petites particules. Les forces de van der Waals (les forces

moléculaires) agissent à courte distances qui ne peut suffire à assurer l'adhésion, par contre les forces magnétiques interviennent à plus longue distance que les forces moléculaires.

### 1.1.3.6 Imbrications mécaniques

Ce sont les forces d'enchevêtrements mécaniques, Elles appartiennent dans le cas de particules rigoureuses en forme fibrillaires, dendritiques, donc une structure géométrique non sphérique. Pour atteindre ce résultat, les mécanismes d'interactions mis en jeu, comme la montrés sur la figure 1.2, sont renforcés par l'application de mouvements mécanique appropriés, et en ajoutant des liants [7].

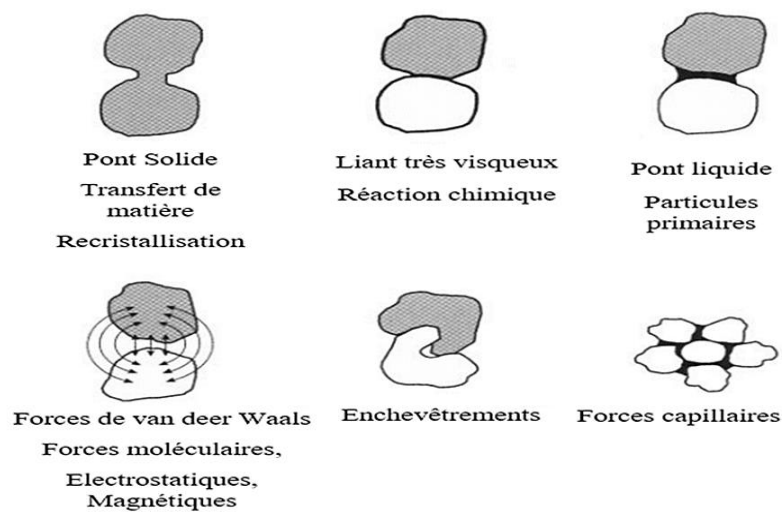


Figure 1.2 : Représentations schématisées des forces interparticulaires dans les agglomérats [8].

## 1.1.4 Méthode d'étude des grains (Les contrôles sur les graines)

### 1.1.4.1 Contrôles granulométriques

la granulométrie permet de mesurer les dimensions et la forme des grains. La technique la plus classique de déterminer la taille c'est le tamisage qui donne des renseignements précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur. La forme peut être évaluée par une simple description à la loupe binoculaire, microscopie optique.

### 1.1.4.2 Teneur en eau

Facteur important qui influence certaines propriétés (cohésion, électricité statique.) mais aussi la stabilité du principe actif, donc sa conservation. La mesure du taux d'humidité se fait par la perte à la dessiccation (perte de masse à l'étuve) ou à l'aide d'une balance à humidité (dessiccateur).

### **1.1.4.3 Caractéristiques rhéologiques**

L'écoulement peut être réalisé par une méthode directe en déterminant le temps d'écoulement d'une quantité donnée de poudre ou de grains au travers d'un orifice. L'essai est destiné à déterminer des conditions définies, l'aptitude de solides divisés (poudre, granulé) à s'écouler verticalement. Ordre grandeur  $\approx 100\text{g}$ , temps d'écoulement souhaité  $< 10\text{s}$ .

Le Tassement est déterminé par la mesure des volumes apparents et la détermination du volume vrac (volume occupé par la poudre sans tassement) et les volumes apparents :  $V_0, V_{10}, V_{500}$ , et on détermine l'aptitude de tassement par la variation du volume de la colonne de poudre entre le 10ème et le 500ème coup ( $V_{10} - V_{500}$ ) pour 100mg.

Si ( $V_{10} - V_{500}$ ) est supérieure à 20 ml, le produit présentera des difficultés d'écoulement à cause de l'air persistant entre les particules, liées à une capacité de réarrangement importante.

### **1.1.4.4 Friabilité des granulés**

L'essai décrit la réduction de masse quand les granulés sont soumis à des sollicitations mécaniques (chutes, vibrations, fluidisation...), il y a deux types d'appareils : l'appareil à lit fluidisé et l'appareil à oscillation. Les granulés sont pesés avant et après l'agitation dans l'un des appareils ; la perte de masse rapportée à la masse initiale permet de déterminer la friabilité exprimée en % [9].

### **1.1.5 Mécanisme d'agglomération**

La granulation humide peut être décrite comme une combinaison de trois processus :

- 1- Mouillage de poudre et distribution du liant, conduisant à la formation initiale des noyaux.
- 2-Consolidation et croissance des granules, en raison de les collisions entre deux granulés, entre un granulé et les particules primaires.
- 3-Attrition et fractionnement, car certains granulés se déforment et se cassent sous l'effet des forces de cisaillement et affectent les forces de la turbine et les collisions de particules [10].

Ci-après un schéma qui montre les mécanismes d'agglomération représenté dans la figure 1.3 :

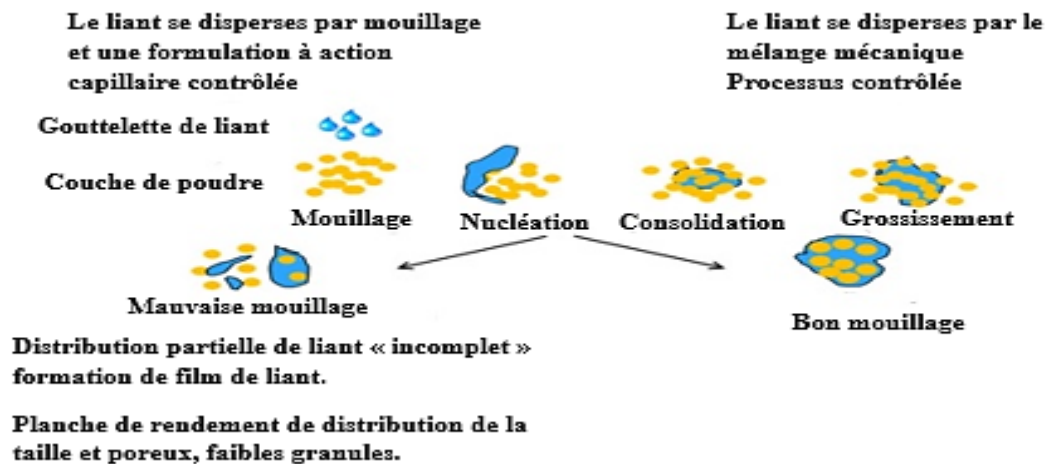


Figure 1.3 : Schématisation du mécanisme d'agglomération [11].

### 1.1.6 Détermination du point de fin de la granulation humide

La tâche la plus difficile lors de la granulation humide dans des mélangeurs à haut cisaillement est la détermination du point de fin et ça reproductibilité par le contrôle de diverses variables de processus.

Le paramètre peut être défini comme étant la taille ou la distribution de grains de qualité désiré. Il a été montré qu'une fois que vous avez atteint le point de fin voulu, les propriétés des granulés et les propriétés des comprimés sont très similaires indépendamment des facteurs de traitement de granulation, tels que la vitesse de la pale d'agitation ou du l'émoteur ou le taux d'introduction du liant. Le but ultime de toute mesure dans un processus de granulation est d'estimer la viscosité et la densité des granules, et, peut-être, d'obtenir une indication de la taille des particules moyenne et de la distribution. Ces facteurs peuvent être surveillés et contrôlés par l'utilisation de dispositifs de mesure appropriés pour atteindre la reproductibilité dans le processus. Divers facteurs indépendants primaires dans différents processus de granulation qui peuvent affecter le point de fin de granulation sont présentés dans (Tableau 1.1) [12].



**Tableau 1.1** Facteurs affectant le processus de granulation humide à haut cisaillement.

VARIABLES DU PROCESSUS	VARIABLES DU PRODUIT	VARIABLES DE L'APPAREILLAGE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitesse de la pale d'agitation</li><li>• Vitesse de l'émoteur</li><li>• Débit de liquide</li><li>• Charge de la pale d'agitation</li><li>• Méthode d'ajout de liquide</li><li>• Temps de mélange</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quantité de liant liquide</li><li>• Type de liant</li><li>• Tension superficielle</li><li>• Viscosité</li><li>• Adhérence</li><li>• Répartition granulométrique</li><li>• Solubilité</li><li>• Mouillabilité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Taille et forme de la chambre de mélange</li><li>• Taille et forme de la pale d'agitation</li><li>• Taille et forme de l'émoteur</li></ul>

### 1.1.7 Granulateur mélangeur à fort cisaillement

Le mélangeur granulateur à haut cisaillement a été largement utilisé dans les industries pharmaceutiques pour le mélange et la granulation. Dans ce type d'équipement, les particules sont mises en mouvement par une turbine rotative à grande vitesse (Approx 50- 100 rpm). L'équipement contient également un émoteur qui tourne autour de 1500 à 4000 tr/min [13]. La fonction principale de l'émoteur est de couper de gros grumeaux en de plus petits fragments qui augmentent la distribution de liant dans le mélange. La solution de mouillage ou bien le liquide liant est ajouté par le coulage, le pompage ou la pulvérisation à partir du haut.

L'agglomération humide dans un mélangeur à haut cisaillement comporte généralement trois phases :

1. Mélange de poudre sèche (environ 2 à 5 minutes).
2. Ajout de la solution de mouillage (environ 1 à 2 minutes).
3. Masse humide.

Après la production de la masse humide, elle est traitée pour obtenir des granules de granulométrie de qualité sèche.

1. Tamisage humide des granulés.
2. Séchage.

### 3. Tamisage à sec des granulés.

La figure 1.4 présente les détails d'un mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement et la figure 1.5 représente la forme des pales du mélangeur granulateur.

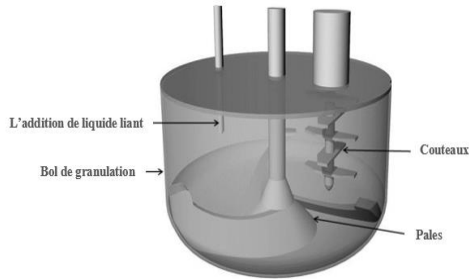


Figure 1.4 : Mélangeur granulateur.

Figure 1.5 : Les pales du mélangeur granulateur.

La première étape est le mélange à sec, après la pulvérisation du liquide en fines gouttelettes pendant le mélange. Ensuite, l'humidification de la masse humide afin d'obtenir une distribution granulométrique étroite. Par la suite, les granulés humides sont tamisés, séché et tamisé à nouveau. La quantité de liquide est critique, parce que le procédé est susceptible d'être surchauffé, ce qui entraîne une croissance incontrôlable de l'agglomérat. Des variations dans les matières premières peuvent affecter les besoins en liquides. Le couple de la pale d'agitation [14] et la consommation d'énergie [15] des mélangeurs ont été utilisés pour surveiller les propriétés des masses humides pendant l'agglomération. Cette méthode donne la mesure de la résistance de la pale d'agitation pour maintenir une certaine vitesse de rotation [16].

#### 1.1.8 Agglomération en lit d'air fluidisé

Dans le cas de l'agglomération de poudres en lit fluidisé permet d'une part, la répartition du liquide pulvérisé à la surface des particules au niveau de la zone de mouillage et d'autre part, la circulation des particules dans le lit et leur mise en contact par collision (Figure 1.6). Dans le même temps, les transferts de chaleur et d'eau entre l'air chaud de fluidisation et les particules entraînent une élévation de la température du lit et l'évaporation de la majeure partie de l'eau apportée par la pulvérisation. Les phénomènes de mouillage, collision et séchage permet la croissance progressive des agglomérats. La granulation est alors le résultat de deux opérations concomitantes : le mouillage et le séchage [17].

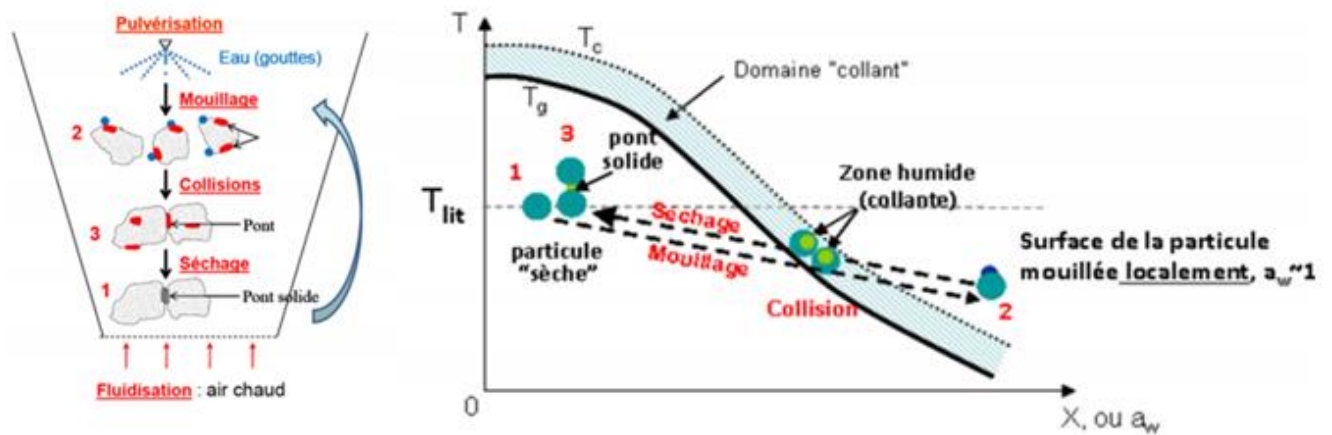


Figure 1.6 : Apparition des zones collantes à la surface des particules lors de l'agglomération des Particules en lit fluidisé.

## 1.2 Compression

### 1.2.1 Définition

La compression s'effectue dans une chambre de compression dont le volume est adapté à la dose médicamenteuse choisie et consiste à une réduction du volume de la poudre sous force due au déplacement de l'air entre les particules. Par l'application d'une pression donnée et limiter par une matrice et deux poinçons. La compression entraîne une réduction de l'espace vide entre les particules solides, ce qui signifie une diminution de la porosité d'un comprimé. On sait que la porosité, avec la taille et la distribution des pores, affecte la surface totale, la désintégration et le temps de dissolution. Le résultat dépend de plusieurs facteurs parmi, des paramètres liés à la poudre, de la méthode de remplissage de la matrice ainsi que des conditions opératoires [18-23].

### 1.2.2 Presse à comprimés rotative

C'est une presse à comprimés qui comprime les poudres ou le mélange de granules en comprimés de taille, forme et de poids constants. Le processus travaillant principalement est de remplir le matériau, de compresser et de sortie le comprimé. Ces procédures sont continuellement effectuées. Il y a tableau de bord et le cadran calibré sur les systèmes de régulation de remplissage et de compression. La plupart des machines rotatives à grande vitesse se présente sous la forme d'une tourelle rotative qui transporte un certain nombre de matrices et de poinçons. Pendant qu'ils tournent autour de la tourelle, les poinçons entrent en contact avec des cames qui modulent la posture verticale de chaque poinçon. Dans la presse rotative,

les poinçons supérieur et inférieur exercent la force de compactage sur le matériau de remplissage en laissant les granules de poudre que vous voulez compresser au milieu comme le montre la figure 1.7 [23].

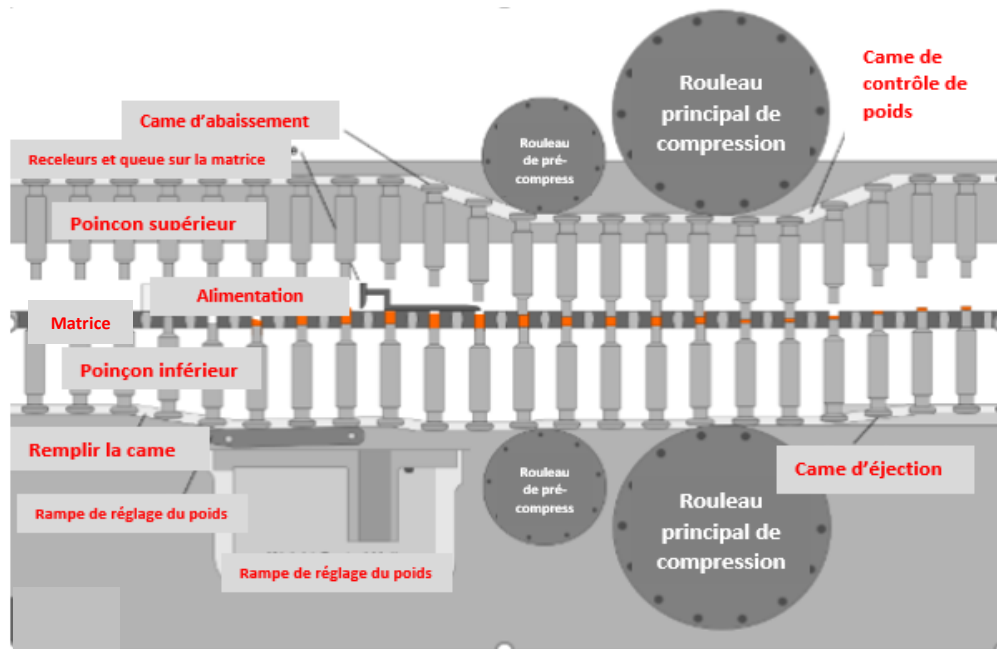



Figure 1.7 : Le schéma de la presse à comprimés rotative [25].

### 1.2.3 Les principales opérations de presse rotative

La presse rotative moderne comprend généralement les composants qui sont résumés dans le tableau 1.2 suivant : [24]

**Tableau 1.2.** Parties fonctionnelles d'une presse à comprimés rotative.

Nom de composantes	Fonction(s)	Photos
La trémie	-Contenant de la poudre	
Le système d'alimentation	-Distribuer de l'énergie dans la cavité de la matrice	
La matrice	-Fournir un mélange supplémentaire	
La tourelle	-Positionner et progresser le poinçon et la matrice	
Poinçon supérieur et inférieur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accepter la poudre du distributeur</li> <li>- Contenir la poudre jusqu'à ce que la compression se produise</li> <li>- Densifier et comprimer la poudre</li> <li>- Éjecter le comprimé compressé</li> </ul>	
Came de compression	-Forcer le poinçon supérieur et inférieur pour comprimer	
Came d'alimentation	-Abaissez le poinçon inférieur pour permettre à la poudre d'entrer	
Came d'éjection	- Soulevez le poinçon inférieur et poussez le comprimé au-dessus de la tourelle	
Plaque d'éjection	- Retirer le comprimé de la tourelle.	

### 1.2.5 Processus de compactage :

Le processus de compactage peuvent être schématisés comme représenté sur la figure 1.8 :

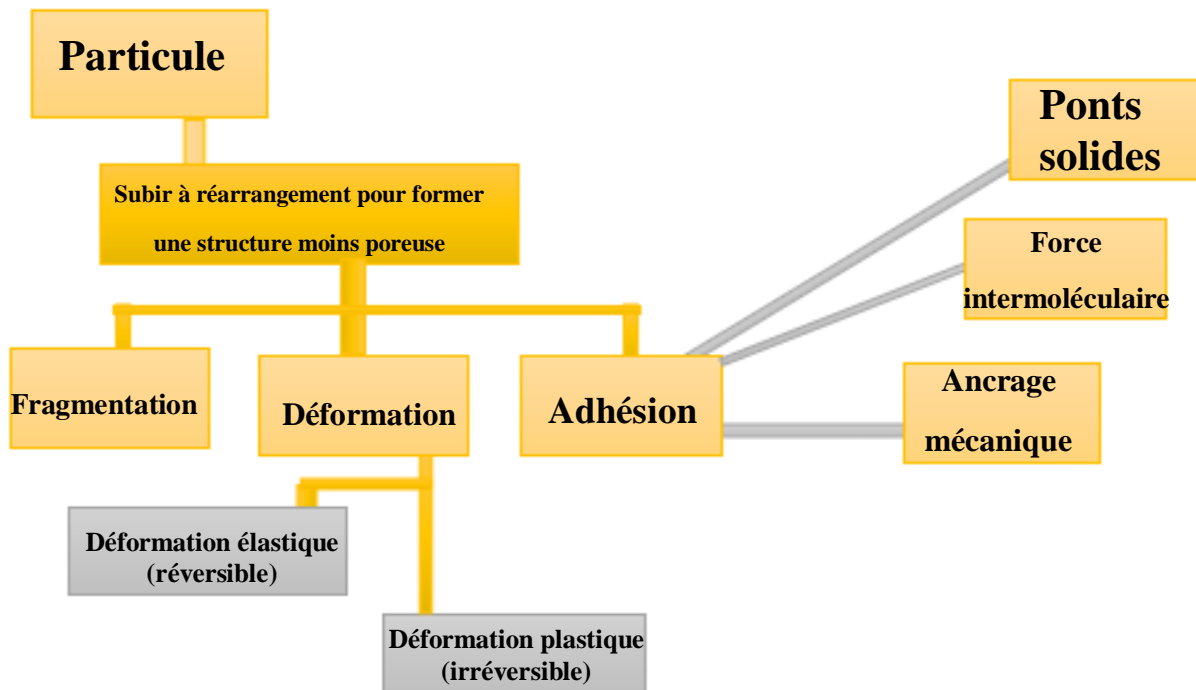


Figure 1.8 : Schéma de processus de compactage [26].

#### 1.2.5.1 Réarrangement des particules et réduction du volume

Lorsqu'une poudre est initialement compressée, les particules sont réarrangées sous de faibles pressions de compactage pour former une structure d'emballage plus proche. Les particules les plus fines pénètrent dans les vides entre les plus grosses et donnent un arrangement plus serré. Dans ce processus, l'énergie est dégagée, en raison du frottement interparticulaire et il y a une augmentation de la quantité de surface de particules capable de former des liaisons interparticulaires. Les matériaux cassants qui subissent une fragmentation importante entraînent généralement des comprimés de porosité relativement élevée en raison du grand nombre de points de liaison qui sont créés, ce qui empêche une nouvelle réduction de volume.

### **1.2.5.2 Déformation de particule**

En raison de la résistance d'un matériau à la déformation, le stress à l'intérieur des particules augmente. Les particules se déforment élastiquement, c'est-à-dire que la déformation est réversible et que les particules à l'intérieur retrouvent leurs formes d'origine. Après la contrainte de valeur critique, la poudre se déforme plastiquement, c'est-à-dire que l'élimination de la pression appliquée de la poudre compressée n'aura aucun effet sur les particules déformées.

### **1.2.5.3 Dépendance temporelle du processus de compactage**

La formation réussie d'un comprimé pharmaceutique par la compression de particules solides dépend de la liaison interparticulaire à travers les interfaces particule-particule. Certains processus de déformation (par exemple, la déformation plastique) dépendent du temps et se produisent à différentes vitesses pendant la séquence de compactage, de sorte que la masse du comprimé n'est jamais dans un équilibre contraint / déformation pendant l'événement de compression réel. Cela signifie que la vitesse à laquelle la charge est appliquée et retirée peut être un facteur critique. Ainsi, les paramètres viscoélastiques des comprimés et de leurs composants devraient révéler la sensibilité relative de la formation des comprimés aux taux de compression et de décompression et le taux et la nature de l'éjection de la filière. Cela peut conduire à une situation où une formulation peut produire un bon comprimé à une vitesse de machine lente, mais échoue à une vitesse de machine plus élevée [27].

## **1.2.6 Contrôles des comprimés**

**1.2.6.1 Description :** Ce test est souvent appelé apparence sur une spécification et est une description qualitative du comprimé pharmaceutique.

**1.2.6.2 Identification :** Le but d'un test d'identification ou d'identité est de vérifier l'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (API) dans le comprimé pharmaceutique.

**1.2.6.3 Dosage :** Ce test détermine le contenu de l'API dans le comprimé pharmaceutique.

**1.2.6.4 Impuretés :** Ce test détermine la présence de tout composant qui n'est pas l'API ou un excipient de comprimé pharmaceutique. Le type le plus courant d'impuretés mesurées sont des impuretés traitées synthèse de nouvelles substances médicamenteuses, produits de dégradation de l'API.

**1.2.6.5 Épaisseur :** L'épaisseur d'un comprimé est la seule variable dimensionnelle liée au processus. L'épaisseur des comprimés doit être contrôlée dans une variation de  $\pm 5\%$  d'une

norme. L'épaisseur doit être contrôlée pour faciliter l'emballage. Elle est exprimée en millimètre.

**1.2.6.6 Test de dureté :** Permet de s'assurer que les comprimés non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures.

**1.2.6.7 Test de friabilité :** Permet de s'assurer que les comprimés non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

**1.2.6.8 Essai d'uniformité de masse :** Des comprimés non enrobés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés d'un même lot.

**1.2.6.9 Essai d'uniformité de teneur :** Des comprimés non enrobés permet de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des comprimés non enrobés d'un même lot de spécialité.

**1.2.6.10 Test de désagrégation :** Des comprimés non enrobés permettent de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du principe actif qu'ils contiennent [28].

### **1.3 Influence de certaines caractéristiques physico-chimiques du principe actif sur la qualité du produit finis**

Ces caractéristiques peuvent être résumées dans le tableau 1.3 suivant [29] :



**Tableau 1.3.** Influence des caractéristiques du principe actif sur le produit fini.

Caractéristiques du principe actif	Influence sur produit fini
Chimiques	
Impuretés Niveaux d'impureté Métaux lourds Teneur en eau	Stabilité du produit fini
Physiques	
Morphologie Solubilité Surface spécifique	Biodisponibilité
Taille et forme des particules Masse volumique	Biodisponibilité Ecoulement du mélange Uniformité du mélange
Hygroscopicité	Biodisponibilité Ecoulement du mélange Reproductibilité du procédé de fabrication

#### **1.4 Influence de certaines caractéristiques de la granulation humide sur la compression**

Dans le tableau 1.4 suivant on peut résumer quelques caractéristiques de la granulation [30].

**Tableau 1.4.** Problèmes de compression et leurs causes liées à la granulation humide.

Les problèmes des comprimés	Les causes
Décalottage, Clivage	-Grande quantité de fines dans la granulation. -Quantité de liant insuffisante ou liant inapproprié. -lubrifiant insuffisant ou inapproprié.
Feuilletage	-Trop de lubrifiant hydrophobe. -Stéarate de magnésium.
Ebrèchement, Fragmentation.	-trop de reliure provoque un écaillage en bas. - Granule trop secs
Craquèlement	-Grande taille de granule -Granule trop
Collage	-Lubrification insuffisante ou incorrecte. -Trop de liant. -Matériau granulaire hygroscopique.
Piquetage	-Humidité excessive en granulés. -Granule trop chaude lors de la compression. -Lubrification insuffisante ou incorrecte.
Grippage	-Granule trop humides -Granules trop grossiers -Granules trop durs
Tiqueture, Marbrage	-Un colorant migre à la surface du granule pendant le séchage

## 1.5 Troubleshooting

### 1.5.1 Définition de troubleshooting

C'est l'activité ou le processus de la résolution de problèmes qui est permettant de trouver la cause d'un problème ou de difficultés majeures qui surviennent dans une entreprise et de le corriger, Il s'agit d'un travail très important, car l'ensemble de l'opération de production peut dépendre de la capacité de l'équipe de l'investigation à résoudre le problème rapidement et économiquement [31-33].

## 1.5.2 Investigations

L'investigation est une enquête suivie pour éliminer la déviation relevée et déterminer les causes premières. Tout d'abord, pour clairement identifier le problème :

- Il convient d'avoir le recueil des faits qui permet de décrire le problème.
- Il doit être réalisé avant de qualifier la déviation.
- Ensuite, vient la recherche de la cause racine ou cause première, la cause première est l'ensemble des facteurs qui ont contribué à créer le fait générateur de la déviation qualité et le résultat méprisé qui en a suivi. Il convient de lister toutes les causes possibles.
- Puis vient l'étape qui permet d'éliminer les causes pour lesquelles il y a la preuve que celles-ci ne peuvent pas être retenues : vérification des documents de traçabilité, réalisation de tests (autocontrôle d'appareils, contrôles sur le produit) et / ou interviews de personnes. Ne sont retenues que les causes probables qui doivent être approfondies pour trouver la cause racine.
- Enfin, il y a l'évaluation des impacts : il faut déterminer le périmètre de la déviation c'est-à-dire son importance sur le produit et / ou le système impacté, sa récurrence, les risques pour le patient, les conséquences réglementaires et les effets sur l'organisation du service [34].

## 1.5.3 Méthode 5M – Ishikawa

La méthode 5M appelée aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet est un outil créé et diffusé par Ishikawa, ingénieur japonais à l'origine des cercles de qualité [35]. Elle permet :

- D'identifier les multiples causes possibles pour un problème.
- De hiérarchiser et d'organiser les causes, comme représente la figure 1.9 par la suite :

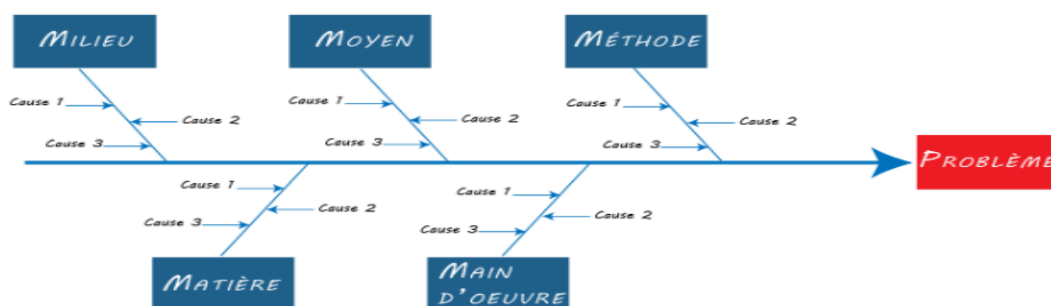


Figure 1.9 : Diagramme d'Ishikawa causes et effets.

Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M :

- Main d'œuvre : exécutants, services.
- Matériels : équipements, machines, locaux.
- Milieu : environnement physique et humain, condition de travail, aspect relationnel.
- Matières : consommables, éléments à transformer dans le processus.
- Méthodes : correspond à la façon de faire (instructions, procédures).

Cette méthode s'est développée en incluant d'autres critères : on parle de méthode 6M pour inclure la Monnaie et de méthode 7M pour le Management [36].

#### **1.5.4 Actions correctives et actions préventives**

##### **1.5.4.1 Actions correctives**

Une action corrective consiste à éliminer la cause d'une détection de la non-conformité ou d'autres situations indésirables. Il peut être plus d'une cause de non-conformité. La Correction des actions sont prises pour résoudre le problème et éviter qu'il ne se reproduise et peuvent résulter d'une déviation de fabrication, OOS (Out Of Spécifications) investigation, rapports, constatations d'audit, rappels de lots...etc., [37].

##### **1.5.4.2 Actions préventives**

Une action préventive est un processus visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou des problèmes n'ayant pas nécessairement été soulevés jusqu'à maintenant ou toute autre situation indésirable et à les éradiquer. Des actions préventives peuvent résulter de données de processus, de données analytiques, de constatations d'audit, des causes fondamentales des non-conformités ou rapports, des examens annuels des produits, l'analyse de risque qualitative...etc., [37].

### 1.5.4.3 Processus de CAPA

Le document d'orientation de la FDA intitulé Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Régulations indique que trois concepts distincts sont utilisés dans le modèle de système qualité pour le CAPA (Figure 1.10), [38]

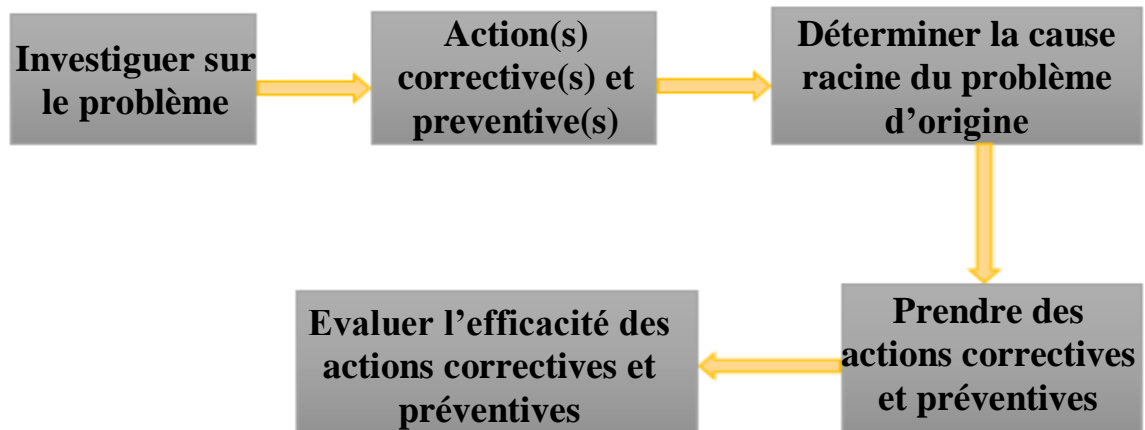


Figure 1.10 : Schéma de processus de CAPA.

### 1.5.4.4 Déviation

Les déviations sont les différences mesurées entre la valeur observée et la valeur prévue ou normale pour un procédé ou un produit, ou un écart par rapport à une norme ou à une procédure documentée. Un écart peut se produire pendant l'échantillonnage et les essais, matières premières- et l'acceptation et la fabrication des produits finis. Des écarts peuvent également être distingués par des issues d'audit interne ou des issues des inspections des autorités ou des réclamations des clients lorsque les normes de l'entreprise cliente ne répondent pas aux caractéristiques critiques telles que livrées par certificat [39].

### 1.5.4.5 Gestion du changement

La gestion des changements est définie dans ICH Q9 guideline sur le management du risque qualité comme un outil efficace pour gérer les changements en fonction des connaissances et de l'information accumulées dans le développement pharmaceutique et pendant la fabrication; et qui permet d'évaluer l'impact des changements sur la disponibilité du produit final; et pour évaluer l'impact sur la qualité du produit des changements apportés à l'installation, à l'équipement, au matériel, processus de fabrication ou transferts techniques; avec la détermination des mesures appropriées avant la mise en œuvre d'un changement [40].

## **1.6 Transposition d'échelle**

### **1.6.1 Transposition d'échelle : Scale up**

**1.6.1.1 Définition :** Le processus de l'augmentation d'échelle et les changements apportés après la validation de la composition, du processus de fabrication, de l'équipement de fabrication et du changement du site sont connus sous le nom de Scale-Up et Post approval changes, ou SUPAC. Des changements sont apportés au processus de fabrication et à la composition chimique d'un produit pharmaceutique après la validation et se poursuivent tout au long de sa durée de vie. Selon les exigences prévues (ou imprévues), il peut y avoir des changements dans les matières premières, le processus, l'équipement ou le site de fabrication, et la taille des lots, ce qui influe en fin de compte sur la qualité d'un médicament ou d'un produit fini. Par conséquent, il faut prévoir et évaluer pleinement l'impact de tout changement sur la qualité du médicament ou du produit fini [41].

### **1.6.2 Validation simultanée**

Validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation. Si une approche de validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition du pharmacien responsable avant certification du lot [42].



# Chapitre II :

## Metfor 850mg

## Chapitre 2 : Metfor850mg

### 2.1 Metfor850mg comprimés pelliculés

#### 2.1.1 La Metformine

La metformine a été découverte en 1922 par le médecin français Jean Sterne. Elle est la molécule qui fait partie de la famille des biguanides normoglycémiantes (elle n'agit pas sur la sécrétion d'insuline, mais augmente la sensibilité à l'insuline des tissus utilisateurs de glucose), provenant du Lilas français ou Galega Officinalis (Figure1) une plante utilisée en médecine depuis des siècles dont le principe actif (PA) est la Galéagine ou Isomylinebiguanidine. La metformine est considérée comme le principe actif antidiabétique oral le plus largement utilisé dans le monde. C'est un médicament anti hyperglycémiant préconisé au début du traitement du diabète de type 2, elle permet de diminuer le taux de glucose sanguin [43-46].



Figure 2.1 : La plante du Galega Officinalis.

#### 2.1.2 Présentation du médicament METFOR® 850mg

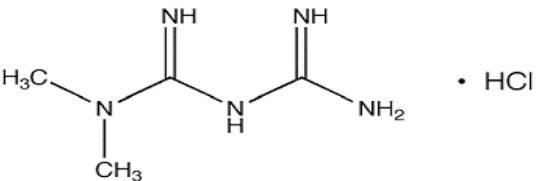
METFOR® 850mg (Chlorhydrate de metformine) se présente sous forme de comprimés pelliculé à 850 mg (blanc à blanc cassé) de forme circulaire et convexe. Chaque boîte contient 6 blisters en (PVC/PVDC/ALU) et chaque blister contient 10 comprimés [47].

#### 2.1.3 Pharmacologies

Les principales propriétés physicochimiques du chlorhydrate de metformine sont résumées dans le tableau 2-1, [48].



**Tableau 2.1.** Propriétés physicochimiques du chlorhydrate de metformine.

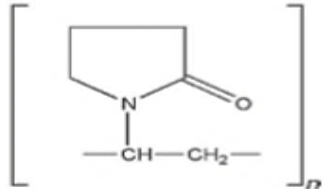
Dénomination commune International (DCI)	Chlorhydrate de metformine.
Nom chimique selon L'IUPAC	Chlorhydrate 1,1 diméthylbiguanide
Formule Brute	$C_4H_{14}ClN_5$
Formule chimique développée	
Aspect	Poudre hygroscopique cristalline blanche ou sensiblement blancs.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau à 95%, Peu soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222-226 C°.
Masse moléculaire	165.62g/mole
pH en solution aqueuse	6,7 (Solution à 1%)

#### 2.1.4 Caractéristiques des excipients

Les principales caractéristiques des excipients sont résumées dans les tableaux allant de tableau 2.2 jusqu'à 2.7 [49] :

### 2.1.4.1 Povidone K30

Tableau 2.2. Propriétés physicochimiques du povidone K30.

Nom chimique	PVP N-vinyle-2-pyrrolidinone homopolymère
Formule chimique	$(C_6H_9NO)_n$
Poids moléculaire	2500–3000000
Solubilité	facilement soluble dans l'eau
Poids moléculaire de K30	50000
Formule structurelle	
Utilisation	Désintégrant, liant granulation humide
Concentration	0.5-5 liant
Aspect	poudre hygroscopique fine, blanche à blanc crème, inodore ou presque inodore.
Point de fusion	150°C
Teneur en humidité	très hygroscopique, des quantités importantes d'humidité étant absorbées à de faibles humidités relatives
Viscosité	[5.5–8.5] mPa.s

### 2.1.4.2 Stéarate de magnésium

**Tableau 2.3.** Propriétés physicochimiques du stéarate de magnésium.

Nom chimique	Acide octadécanoïque, sel de magnésium
Formule structurelle	$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$ $C_{36}H_{70}MgO_4$
Poids moléculaire	591.24
Rôle	Lubrifiant
Aspect	poudre impalpable de faible densité de masse, très fine, blanche, précipitée ou moulue.
Point de fusion	117–150 °C
Solubilité	pratiquement insoluble dans l'eau.

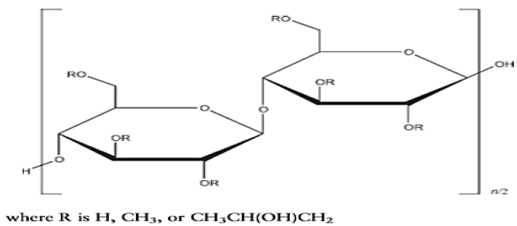
### 2.1.4.3 Talc

**Tableau 2.4.** Propriétés physicochimiques du talc.

Nom chimique	Talc
Définition	un silicate de magnésium purifié, hydraté.
Rôle	Agent anti agglomérant; glidant; diluant pour comprimé et capsule; lubrifiant pour comprimé et capsule.
Utilisation	largement utilisé comme produit ignifugeant la dissolution dans le développement de produits à libération contrôlée
Aspect	Poudre cristalline très fine, blanche à blanc grisâtre, inodore, impalpable, onctueuse.
Taux d'humidité	absorbe des quantités insignifiantes d'eau à 25°C et des humidités relatives jusqu'à environ 90 %

#### 2.1.4.4 Hydroxypropylméthylcellulose E5 E6

**Tableau 2.5.** Propriétés physicochimiques de L'hydroxypropylméthylcellulose E5 E6.

Nom	Hypromellose
Nom Chimique	L'hydroxypropylméthylcellulose
Poids moléculaire	10000–1500000
Structure chimique	 <p>where R is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub></p>
Rôle	liant ou agent filmogène
Aspect	légèrement jaune, granuleuse, sans goût et sans odeur caractéristique.
Solubilité	soluble dans l'eau chaude,

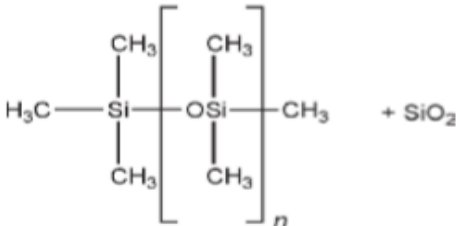
#### 2.1.4.5 Dioxyde de titane

**Tableau 2.6.** Propriétés physicochimiques du dioxyde de titane.

Formule chimique	TiO <sub>2</sub>
Poids moléculaire	79.88
Rôle	Agent d'enrobage
Aspect	Poudre non hygroscopique blanche, amorphe, inodore et sans goût.
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau.
Point de fusion	1855°C

### 2.1.4.6 Siméthicone émulsion 30%

**Tableau 2.7.** Propriétés physicochimiques du siméthicone émulsion 30%.

Nom chimique	$\alpha$ -(triméthylsilyl)- $\omega$ -méthylpoly [oxy(diméthylsilylène)]
Formule structurale	
Rôle	Agent antimousse; diluant pour comprimés; agent hydrofuge.
Aspect	sous la forme d'un fluide visqueux translucide de couleur grise
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau.
Poids moléculaire	14000–21000

### 2.1.5 Pharmacocinétiques

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. On peut distinguer 4 étapes dans la pharmacocinétique de notre médicament :

**2.1.5.1 Absorption :** Son absorption se fait au niveau de l'intestin grêle avec une biodisponibilité de l'ordre de 50 à 60%. La demi-vie d'absorption est estimée entre 0,9 et 2,6 heures avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures pour une dose de 500 à 1000 mg.

**2.1.5.2 Distribution :** La metformine a une fixation protéique minime (inférieure à 20%). La molécule se distribue suivant un modèle bi-compartimental dans le secteur plasmatique et intracellulaire, et en particulier intra-érythrocytaire. Le volume de distribution moyen est compris entre 63 et 276 litres.

**2.1.5.3 Métabolisme :** La demi-vie plasmatique est estimée entre 1,5 et 4,9 heures. La metformine n'est pas métabolisée au niveau hépatique.

**2.1.5.4 Elimination :** Son élimination est exclusivement rénale sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La clairance de la metformine en l'absence d'insuffisance rénale est de 440 ml/min. En cas d'insuffisance rénale, sa clairance se réduit considérablement en parallèle à celle de la créatinine [50\_51].

### **2.1.6 Effet indésirables :**

Comme toutes les molécules thérapeutiques, la metformine peut provoquer des effets secondaires, mais qui ne surviennent pas chez tout le monde :

- Des troubles gastro-intestinaux qui sont très fréquents comme les nausées, vomissements douleurs abdominales et diarrhées.
- Chez les individus sains, la metformine affecte le glucose, la vitamine B12 et l'absorption digestive de sels biliaires ; dans le côlon, il agit localement en modifiant le métabolisme cellulaire du glucose.
- L'acidose lactique est la complication la plus grave du traitement par chlorhydrate de metformine avec un potentiel de mortalité proche de 50 % ; elle est très rare.
- Le risque d'acidose lactique est accru en cas de surdosage.
- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables car ils ont souvent des morbidités multiples et généralement une santé plus fragile [52\_57].

### **2.1.7 Contre-Indication**

Quand le médicament se rencontre au sein de l'organisme, les réactions peuvent entraîner des effets inattendus qui sont les suivants :

-Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

-Insuffisance rénale modérée (stade 3b) à sévère ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 45 mL/min ou DFG<sub>e</sub> < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

-Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc. -Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée)

pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc [46].

### 2.1.8 Posologie et mode d'administration

Pour les adultes en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux, la posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas. Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3g par jour, en 3 prises distinctes. -La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

Pour la population pédiatrique, glucofage peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent. -La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 1 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas [46].

**2.2 Étapes de la fabrication :** Les différentes étapes de la fabrication des comprimés de METFOR par voie humide sont présentes et résumés dans la figure 2.2 suivante :

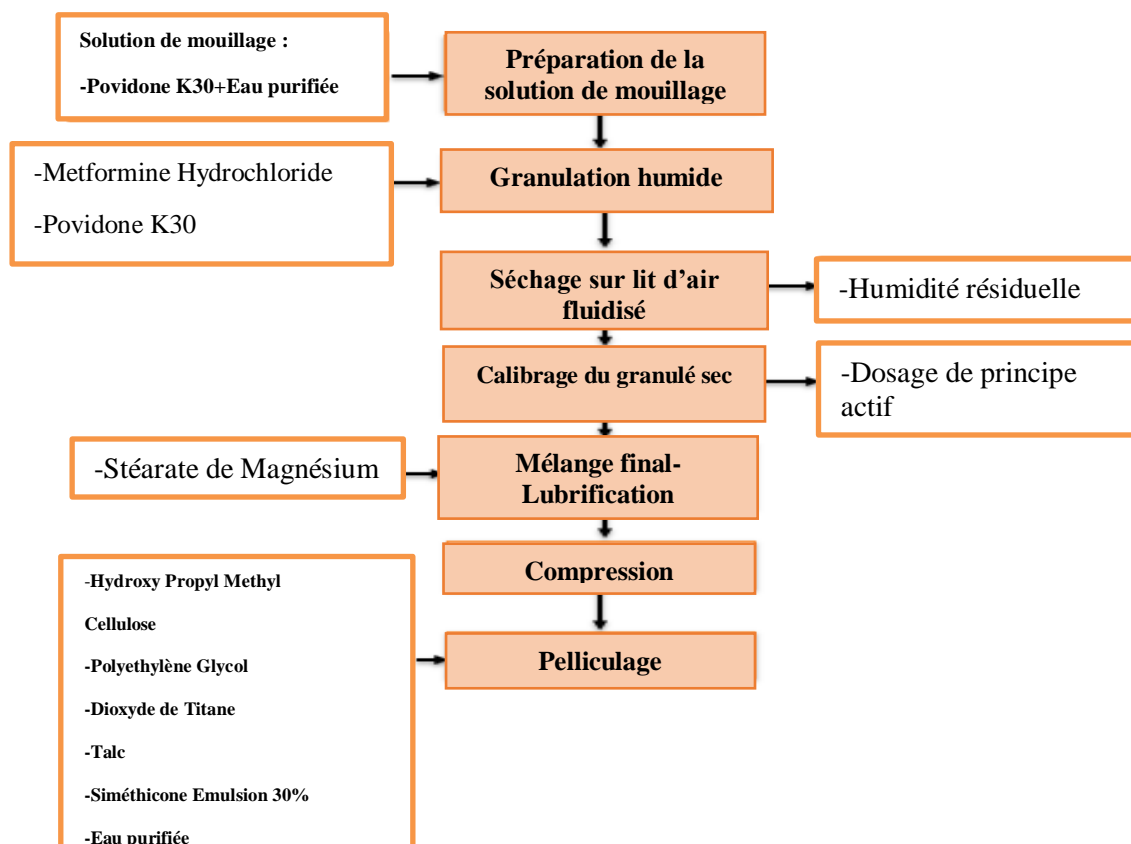


Figure 2.2 : Organigramme des étapes de fabrication de Metfor 850mg.

### **2.2.1 Les étapes de la fabrication des comprimés de le Metfor 850mg**

Les comprimés sont fabriqués par voie humide puis viendra la compression des grains humides. Pour cela, on va détaillés l'étape de la granulation humide, puis la compression.

### **2.2.2 Les étapes incluses dans la formation des grains**

Les comprimés de METFOR 850 mg sont fabriqués par granulation humide constitué de deux fractions selon la méthodologie de formulation suivante :

Une fois les matières pesées, ces dernières sont acheminées vers le site de fabrication.

#### **2.2.2.1 Préparation de la solution de mouillage pour la 1ère fraction**

Cette étape consiste à introduire dans la cuve de préparation d'eau purifiée (<30°) puis de dissoudre le Povidone K30 en maintenant l'agitation jusqu'à dissolution complète, afin d'éviter la formation des grumeaux. Après effectuer un transfert de la solution de mouillage vers la salle de granulation.

#### **2.2.2.2 Granulation humide pour la 1ère fraction**

- Tamisage-mélange à sec : On commence par tamiser le principe actif Métformine hydrochloride et l'excipient povidone K30 à travers une toile de 30mesh. Puis ces composants sont alors mis dans le mélangeur granulateur et on procède à un mélange à sec pendant 10 min.
- Introduction de la solution de mouillage : Mettre en marche les pales à vitesse de 75 RPM avec l'introduction de la solution de mouillage en 2min et après 8 min démarrer les couteaux à vitesse de 1000RPM jusqu'à la fin des 10 min.

#### **2.2.2.3 Séchage**

Après la granulation humide, on récupère la moitié de la 1ère fraction du granulé humide dans la cuve du sécheur à Lit d'Air Fluidisé par aspiration à travers la grille de 14mm du calibre lié au mélangeur granulateur. Au cours de la granulation la température doit être de l'ordre de 20° et la pression de l'ordre de 0.8 Bar. Le temps de transfert dans le sécheur est de l'ordre de 2 min.

- Vérification de l'humidité résiduelle : Le taux d'humidité est réalisé sur un prélèvement représentatif du granulé sec vérifié à 105°C pendant 15 min à l'aide d'un testeur



d'humidité, La valeur du taux d'humidité résiduelle obtenue doit être comprise dans les limites exigées 2,5-3.5 %.

#### 2.2.2.4 Tamisage et broyage

Tamiser les grains secs à travers la toile de 20mesh puis broyer la quantité qui reste dans le tamiseur à travers la grille de 2 mm du broyeur. Avec la revérification de l'humidité résiduelle.

•Remarque : les mêmes étapes de granulation humide pour la 2<sup>ème</sup> fraction.

#### 2.2.2.5 Lubrification et mélange final

Après l'étape de la granulation, on effectue le mélange final, pour cela, transfère les deux fractions de granulés sec vers le mélangeur double cône et mettre en marche le mélangeur pendant 10 min pour assurer une distribution homogène, ensuite on fait tamiser à travers la toile de 60mesh le Stéarate de Magnésium. Puis on les introduit dans le mélangeur et on effectue le mélange final pendant 4 min.

Voici un schéma explicatif dans la figure 2.3 qui représente la méthodologie de la granulation humide d'une façon simplifié :

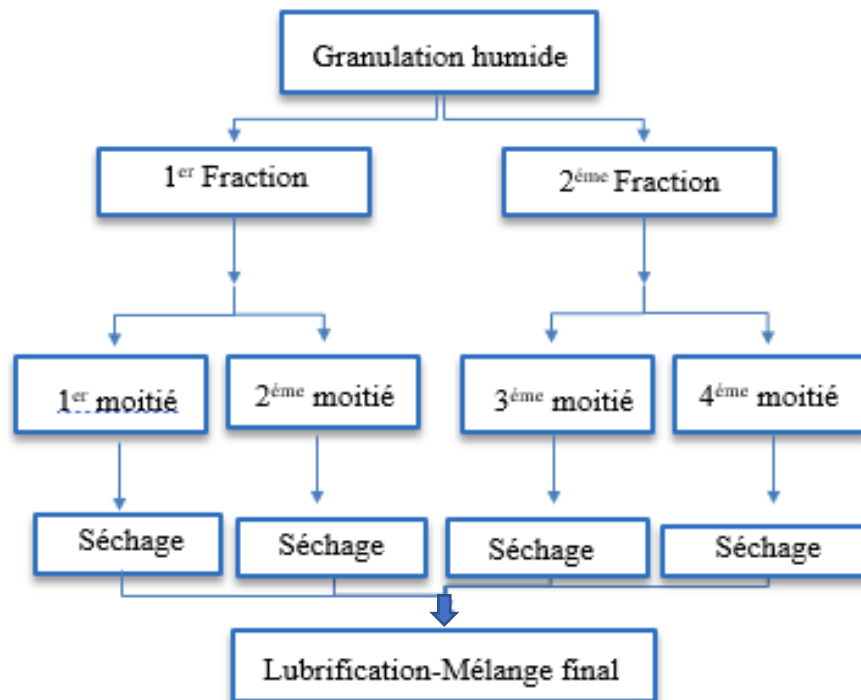


Figure 2.3 : Méthodologie de la granulation humide.

Dans notre cas il y a deux méthodes de fabrication et ce tableau 2.8 montre les différences entre les deux procédés : Les lots 708 et 751 sont fabriqués par le procédé A et le lot 007 est fabriqué par le procédé B.

**Tableau 2.8.** Différences entre les deux procédés de fabrication.

Les différentes étapes classées chronologiquement	Procédé A	Procédé B
Solution de mouillage	-Les mêmes étapes	
Granulation humide	-Deux fractions	-Deux fractions -Chaque fraction est divisée en deux moitiés
Séchage	-Séchage par le Lit d'air fluidisé pendant 4 minutes.	-Pas de séchage
Broyage et tamisage	-Broyage	-Broyage -Tamisage sur une toile de 20 mesh
Lubrification et mélange final	-Pendant 2 minutes	-Pendant 4 minutes
Tamisage finale	-Tamisage sur une toile de 10 mesh	-pas de tamisage



# **Chapitre III :**

## **Matériels et Méthodes**

## Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

### Introduction :

Dans cette partie d'étude, nous présenterons les matières premières (produits chimiques) utilisées ainsi que les matériels (appareillages et équipements) utilisés dans ce travail. Nous décrivons également les méthodes de contrôles des comprimés et des grains humides, et puis nous nous intéresserons à l'approche visant à appliquer la méthodologie de transposition d'échelle des procédés. L'objectif est d'identifier et quantifier les effets des différents facteurs qui sont critiques durant le processus de la granulation humide.

### 3.1 Matières premières utilisées dans la formulation du METFOR 850mg

Le principe actif et la liste des excipients qui sont utilisés pour la fabrication de le METFOR® ainsi que leurs rôles sont représentés dans le tableau suivant (Tableau3.1) :

**Tableau 3.1** : La formulation de le METFOR® 850mg.

<i>Les composants</i>	<i>Leurs rôles</i>
Metformine Hydrochloride	Principe actif
Povidone K30	Liant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Talc	Agent épaississant
L'hydroxypropylméthylcellulose E5 et E6	Agent de viscosité
Dioxyde de titane	Conservateur, antioxydant, colorant
Siméthicone émulsion 30%	Agent anti moussant
L'eau purifiée	Solvant

### 3.2 Appareillages et équipements

Les matériels pour les expériences de granulation et de compression sont décrits de la manière succincte ci-dessous :

### 3.2.1 Mélangeur granulateur

La granulation humide menée dans le mélangeur-granulateur est schématisée sur la figure 3.1. C'est un mélangeur- granulateur à haut cisaillement équipé d'un système de contrôle et système de dosage manuel pour la solution liante associé avec un contrôleur de débit. Le bol contenant à l'intérieur deux pales et un couteau. En bas à l'extérieure il y a une unité de déchargement associée avec un tuyau de transfert qui est lié directement avec le lit d'air fluidisé.

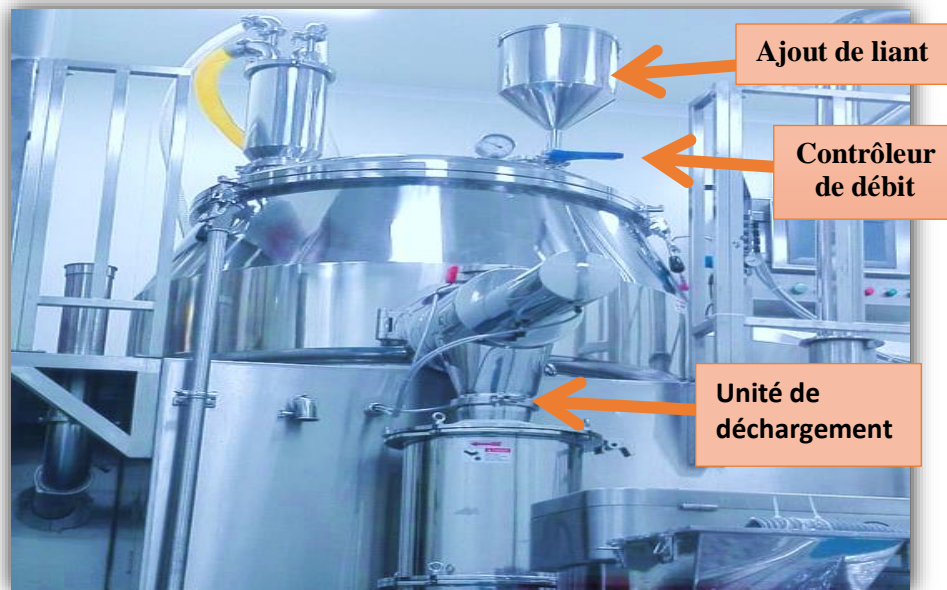


Figure 3.1 : Mélangeur granulateur à haut cisaillement.

### 3.2.2 Cuve de préparation

La solution de mouillage est préparée avant la granulation dans une cuve de préparation telle représentées sur la figure 3.2, la cuve contient une agitation pendulaire au fond de la cuve à entraînement magnétique, défini en fonction des viscosités et densités des produits pour garantir un maintien homogène en cuve.

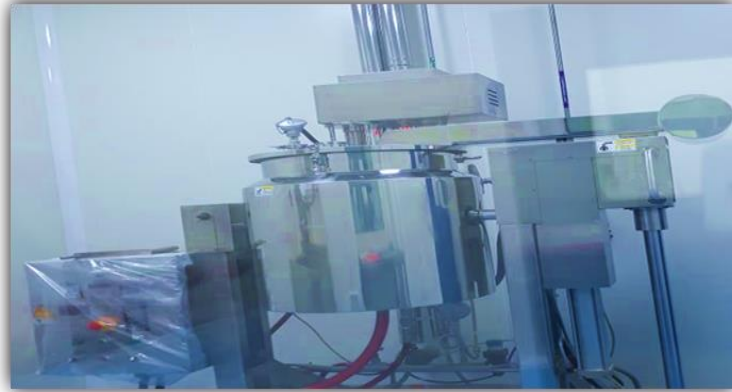


Figure 3.2 : Cuve de Préparation.

### 3.2.3 Séchage à lit d'air fluidisé

Lorsque le procédé de granulation est effectué, il est souvent nécessaire que les granulés soient fluidisés dans la chambre de séchage et que le conteneur utilise un turbo-souffleur, l'air chaud passant à travers la poudre ou les granulés du bas vers le haut de la chambre de séchage pour éliminer l'humidité. Le séchage à lit d'air fluidisé est montré sur la figure 3.3.

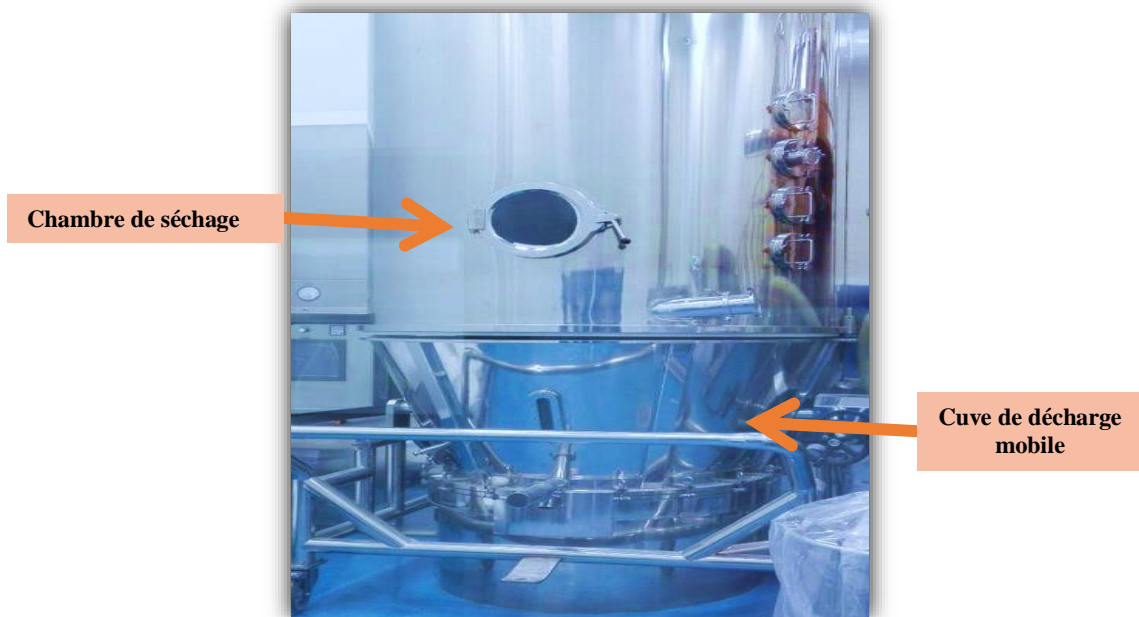


Figure 3.3 : sécheur à Lit d'air fluidisé.

### 3.2.4 Tamisage

Après le séchage, les granules sont déposés dans un tamiseur vibreur comme le montre la figure 3.4, pour éliminer les grains et les particules fines à l'aide de différents tamis équipé d'une maille de 20mesh, et déterminer précisément et quantitativement la distribution des particules.

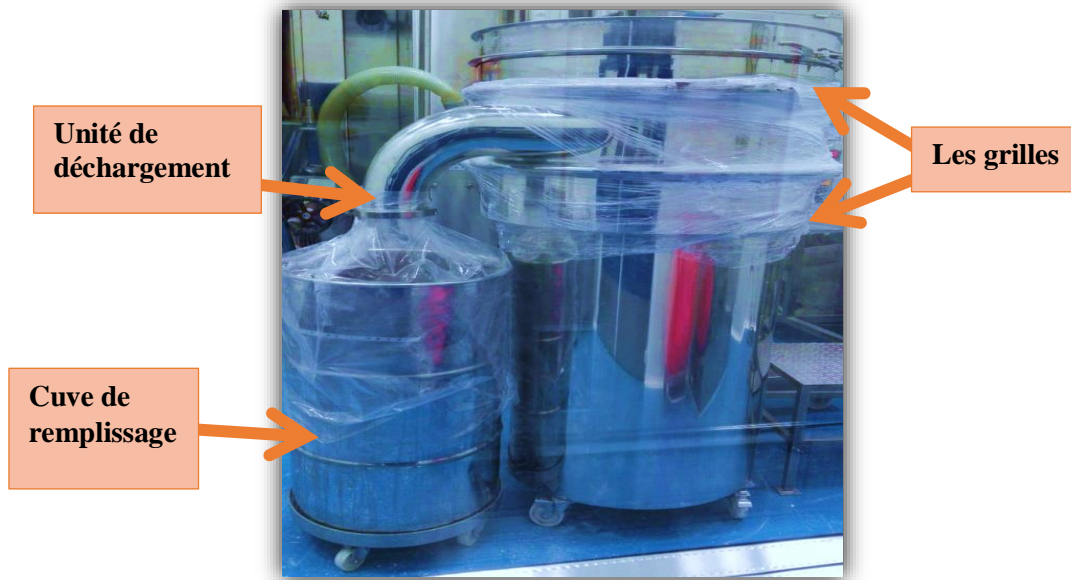


Figure 3.4 : Tamiseur vibreur.

### 3.2.5 Mélangeur

Dans cette étude nous avons mélangé les 2 fractions dans le mélangeur double cône fixe qui appartient aux mélangeurs à chute libre qui sont des tambours mélangeurs à cuves tournantes. La rotation de l'appareil entraîne un meilleur écoulement et un effet parfait avec une bonne fluidité et du mélange granulaire dans la cuve avec de haute efficacité. Les matériaux sont affectés à l'intérieur de la cuve de mélange double cône en raison de la rotation du réservoir. Le mélangeur à cône est capable de tourner à un angle de 0 à 360 degrés avec une action de mélange

à 4 voies. La lubrification se produit au cours du mélange à l'aide d'un tuyau de transfert qui lie la cuve de remplissage du lubrifiant avec le mélangeur comme le montre la figure 3.5 et la figure 3.6.

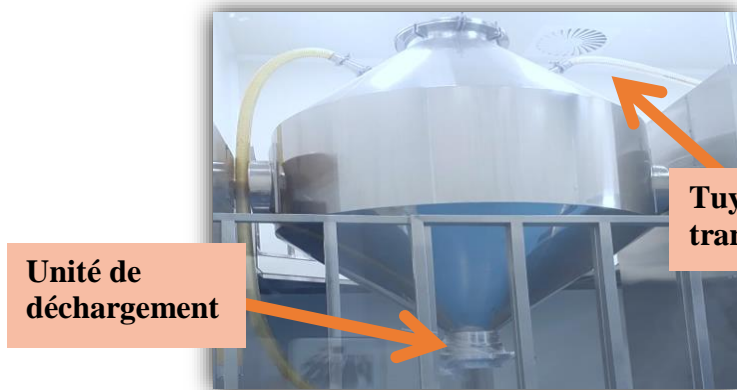


Figure 3.5 : Mélangeur à double cône.

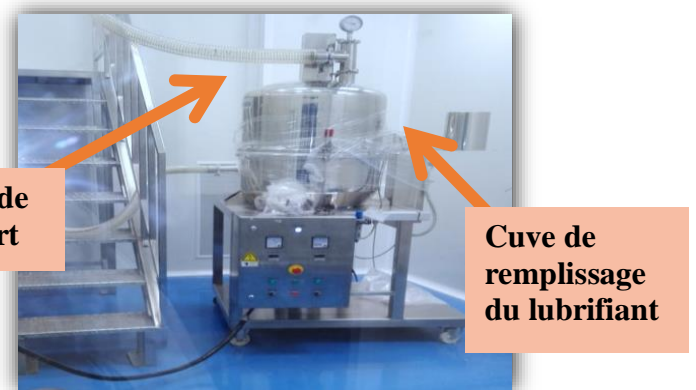


Figure 3.6 : Cuve de transfert.

### 3.2.6 Comprimeuse

La compression est effectuée dans une comprimeuse représentée sur la figure 3.7 avec deux stations de décharges présentées sur la figure 3.8. C'est une presse à comprimés rotative équipée avec poinçons ronds 13.0mm de diamètre. Nous utilisons une huile alimentaire dans les poinçons avant le démarrage pour l'écoulement des grains, Dans le système de contrôle au cours de l'essai de réglage l'opérateur dirige les paramètres des phases de compression et pré-compression.

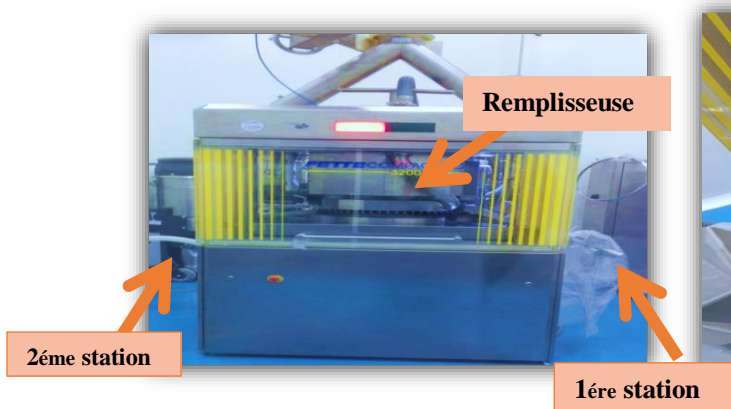


Figure 3.7 : Comprimeuse.

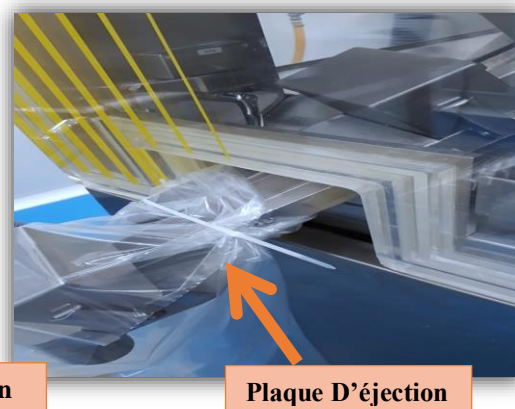


Figure 3.8 : Station de décharge.



### 3.3 Contrôles au cours de la fabrication de Metfor

#### 3.3.1 Tests effectués sur les grains humides

##### 3.3.1.2 Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle de la poudre est mesurée selon une approche thermogravimétrique, c'est-à-dire par la méthode de la perte à la dessiccation à l'aide d'un dessiccateur à infrarouge. Dans notre cas, l'échantillon est chauffé et la perte de poids due à l'évaporation de l'humidité est enregistrée, l'appareil est représenté sur la figure 3.9 est constitué d'une balance, d'un système de chauffage par lampe infra-rouge. La poudre à analyser est mise sur un plateau en aluminium avec lequel on a précédemment taré la balance.

Une prise d'essai d'environ 10g est placée sous la balance. L'appareil réalise ensuite la mesure de la perte de masse de l'échantillon chauffé à 105°C pendant 30 minutes.

L'intervalle d'acceptabilité de l'humidité résiduelle est 2.5 jusqu'à 3.5%.



Figure 3.9 : Dessiccateur.

##### 3.3.1.3 Distribution granulométrique

La distribution granulométrique des grains est déterminée par un groupe de tamis déposés l'un sur l'autre qui forme une, les échantillons sont passés au travers de 6 tamis dont les maillages respectifs ont comme dimensions 53 - 63 - 90 - 125 - 212 et 355  $\mu\text{m}$ .

L'analyse granulométrique par tamisage est effectuée sur des échantillons de 50g qui permettent de maintenir un niveau de saturation correct des tamis tout en garantissant une quantité suffisante de chènevotte analysée, On y prélève alors 50g mesurés à l'aide d'une balance électronique de précision avant de les introduire dans le tamis supérieur, de maille 355 $\mu\text{m}$ .

L'amplitude de vibration utilisée lors des tests est de 1,5mm, durant 10 minutes.

### 3.3.1.4 Densité

La densité des poudres est mesurée comme décrit dans les pharmacopées, par mesure de la hauteur de la poudre dans une éprouvette de 250ml placée sur le plateau du voluminomètre présenté sur la figure 3.10, après une série de battements verticaux, et par le versement de 100g de poudre qui va subir des tassements. Ces mesures permettent de calculer la densité vrac de la poudre et la densité tassée.

Les volumes sont notés  $V_0$  (volume vrac),  $V_{10}$  (après 10 coups ou tassement), et  $V_{500}$  (après 500 coups).

On mesure la différence  $V_{10} - V_{500}$ (ml) qui est une grandeur empirique pour exprimer la réduction de volume subie par le matériau et estimer la qualité de l'écoulement, lorsque  $V_0 - V_{500} > 20$  ml : mauvais écoulement et donc une phase de tassement importante pendant le cycle de compression.



Figure 3.10 : Test de tassement.

### 3.3.1.5 Aptitude à l'écoulement

L'appareillage représenté sur la figure 3.11 se compose d'un cylindre avec les disques interchangeables avec des trous de divers diamètres au fond. La détermination de la fluidité est basée sur la capacité de la poudre de tomber librement par un trou dans le disque. Plus le trou par lequel une poudre chute librement est petit, plus grande est sa coulabilité.

50 grammes sont chargés soigneusement dans le récipient cylindrique, on tape l'entonnoir légèrement de sorte que la poudre soit présentée sans se compacter. Après chargement, on attend environ 30 secondes ; avec le levier dégagez l'entrée et on observe si la poudre coule. On a Commencé avec un disque de 14 mm pour les trois poudres. Si l'essai est positif, on répète le procédé avec de plus petits disques jusqu'à ce que l'essai soit négatif. Si la poudre ne coule pas, on répète l'essai avec des disques avec de plus grands trous jusqu'à ce que le test soit positif.

L'échantillon passera trois essais consécutifs. Les ouvertures utilisées sont : 4 ; 5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9 ; 10 ; 12 ; 14mm.

### 3.3.1.6 Angle de repos :

Il est défini comme l'angle entre l'horizontale et la pente d'un tas de poudre ayant chuté d'une certaine hauteur. L'angle de repos est déterminé à partir d'une surface libre d'un tas de poudre statique soumis seulement à la gravité.

Plus l'angle est faible, plus le produit s'écoule facilement et plus il est fluide.



Figure 3.11 : Test d'écoulement.

### 3.3.2 Compression

Le mélange final est ensuite transporté vers la salle de compression, on effectue la compression sur la presse à comprimer rotative (61 postes) avec poinçons ronds (12,5 mm) de diamètres. Afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques données dans le tableau suivant :

#### 3.3.2.1 Paramètres de compression

Le tableau 3.2 représente les différents paramètres de compression avec les critères d'acceptation.

Tableau 3.2 : Paramètres de compression.

Paramètres	Critères d'acceptation		Cible
Aspect (20 comprimés)	Comprimés blancs à blanc cassé, Ronds, convexe chanfreinés, sans défauts visuels sans ébrèchement, Collage et décallotage.		
Épaisseur (10 Cp)	≤ 7.10 mm		6.45 mm
Dureté (10 Cp)	≥ 50 N		80 N
Uniformité de masse (20 Cp)	881-973 mg		927 mg
Masse moyenne (20 Cp)	17.61-19.47 mg		18.54 mg
Friabilité (10 Cp)	≤ 1.0 %		
Désagrégation (6 Cp)	≤ 15 min		

Des contrôles au cours de compression « In-Process-Control (IPC) » qui sont les suivantes :

### 3.3.2.2 Friabilité

Le test de friabilité représenté sur la figure 3.12 consiste à vérifier la perte de masse d'un comprimé et de s'assurer que les comprimés non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les chocs mécaniques, frottements, attrition, les chutes.

Pour le Metfor, le comprimé est de masse unitaire supérieure à 0,65 g, donc on prélève 10 comprimés, les comprimés sont placés dans le tambour du friabilimètre à la vitesse de 25 rotations/minute. Ils sont pesés précisément après l'élimination des poussières libres, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1%, On répète l'essai à 2 reprises et on calcule la moyenne des 3 résultats.



Figure 3.12 : Friabilimètre.

### 3.3.2.3 Test de désagrégation

Le test de désagrégation représenté sur la figure 3.13 réalisé sur les comprimés non enrobés fait partie des essais pour contrôler la « disponibilité in vitro » du principe actif qu'ils contiennent, il est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu acide avec une température de 37 °C.

La désintégration consiste à faire aller et venir 6 comprimés individuels dans un panier jusqu'à la désintégration complète de ces derniers, dans un temps prescrit de 15 minutes au maximum dans des conditions expérimentales bien définies.

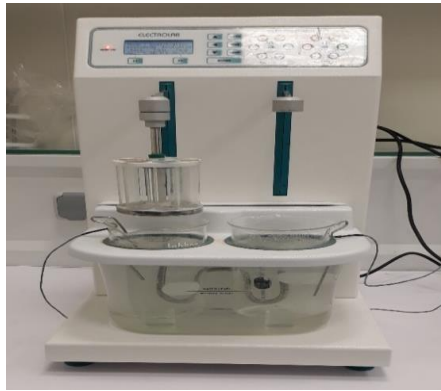


Figure 3.13 : Appareil de test de ségrégation.

#### **3.3.2.4 Test de l'uniformité de masse**

L'essai d'uniformité de masse des comprimés non enrobés consiste à vérifier, que les poids individuels de 20 comprimés prélevés au hasard, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen de l'ensemble des comprimés de l'échantillon prélevé. Les comprimés sont pesés sur une balance de précision.

#### **3.3.2.5 Test de dureté**

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures. La dureté des comprimés est déterminée en mesurant l'intensité de la pression de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre, qui lui est diamétralement appliquée jusqu'à son point de rupture par écrasement

Le test est effectué sur 10 comprimés individuels est mesuré à l'aide du testeur de dureté en (N) et représenté sur la figure 3.14.

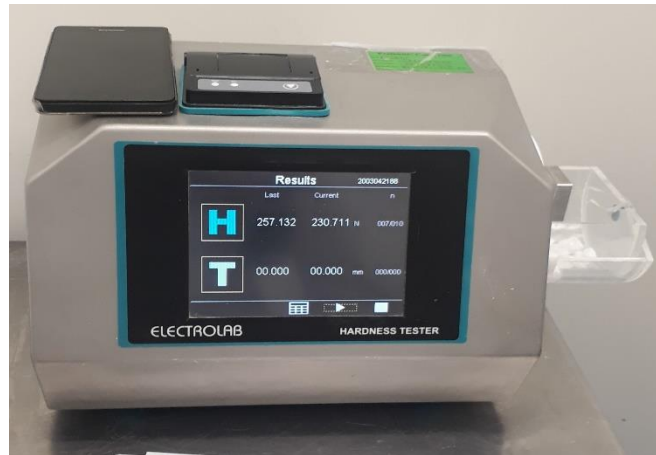


Figure 3.14 : Duromètre.

### 3.4 Considérations à prendre durant la transposition d'échelle ascendante

#### 3.4.1 Transposition d'échelle pour l'étape de granulation humide

La façon dont on envisage une transposition d'échelle ascendante dans le cas de la granulation humide à haut cisaillement est comme suit :

Le procédé de granulation humide peut avoir un impact important sur les propriétés des granules et, par conséquent, influencer certaines des propriétés critiques du produit pharmaceutique, comme la dissolution, l'uniformité de masse, l'écoulement et la dureté des comprimés [58].

L'objectif ultime de toutes les règles de transposition d'échelle en général est de veiller à ce que les particules subissent les mêmes conditions à l'échelle pilote afin d'obtenir la même qualité de granulés pour des futurs lots industriels [59].

##### 3.4.1.1 Stratégies de transposition dans le cas de la granulation à haut cisaillement

Les stratégies de la transposition d'échelle ascendante pour la granulation à haut cisaillement peuvent donc être classées comme suit :

##### 3.4.1.2 Stratégie de transposition d'échelle fondée sur les attributs

Les attributs de granule se rapportent aux propriétés des granules en cours de fabrication, comme la distribution de la taille des particules, la distribution de la taille des pores, la dureté des granules, les propriétés de compactage, la masse volumique et la densité, etc. la clé du succès de cette stratégie est d'abord d'identifier la mesure de point de fin appropriée qui assure la qualité souhaitée du produit pour cette formulation/système particulier. Il est également important d'examiner non seulement les propriétés des granulés à la fin de la granulation, mais aussi de surveiller la progression de la formulation au cours de la granulation et la présence d'un membre de la transposition afin de répondre aux différentes interrogations et de réagir en cas de déviation survenant lors de la production.

Les contrôles de point de fin ont fait l'objet d'études approfondies, mais les résultats varient grandement quant à la meilleure façon de déterminer le point final de la granulation. à ce jour, La méthode la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour déterminer le point de fin de granulation est toujours le test de « pression à la main », où l'opérateur évalue les granules visuellement et à la main et prend une décision finale en fonction de l'expérience antérieure [60].

#### **3.4.1.3 Stratégie de transposition d'échelle fondée sur les paramètres**

Il consiste à déterminer les paramètres de processus à plus grande échelle à partir des paramètres à l'échelle labo à l'aide de certains principes/facteurs d'échelle.

Si les attributs souhaités ne correspondent pas à la cible établie à l'échelle labo, les paramètres du processus de l'échelle industrielle peuvent être modifiés pour mieux correspondre aux attributs de la qualité ciblée.

En ce qui concerne la granulation humide à haut cisaillement, ces facteurs de scale up sont les plus courants liés à la vitesse de la pale, au temps de masse humide, et à la quantité d'eau [60].

#### **3.4.1.4 Parlant de l'émoteur**

Il est à noter qu'il n'y a pas de règle universelle de mise à l'échelle pour l'émoteur. Le but principal du l'émoteur est de décomposer les gros granulés formés pendant la granulation et des études ont montré qu'il n'affecte pas les propriétés critiques potentielles des granules.

#### **3.4.1.5 Quantité d'eau**

La quantité d'eau correspond à la quantité d'eau utilisée pour la granulation qui est la variable le plus important du processus de granulation humide et dépend directement des propriétés de la poudre [60].

La quantité d'eau peut devoir être ajustée à grande échelle dans certains cas afin d'atteindre une croissance et une consolidation similaires à l'échelle laboratoire.

#### **3.4.1.6 Vitesse de la pale d'agitation**

Les différentes approches couramment utilisées pour le scale up de la vitesse de la pale agitatrice comme le concept de granulation « point de fin » est très courant dans la granulation humide à fort cisaillement.

Selon ce concept, la quantité de liant (eau) et/ou le temps de massage humide sont basés sur un contrôle en cours de fabrication, qui est utilisé pour déterminer quand la granulation atteint les propriétés souhaitées ou « point de fin » et par conséquent, l'ajout d'eau ou la masse humide sont arrêtés lorsque le point de fin est atteint.

#### **3.4.1.7 Temps de massage humide**

Il n'y a pas de règle universelle sur la façon dont le temps de massage humide devrait être

augmenté, le temps de masse humide doit être ajusté en fonction du rapport entre les vitesses de la pale d'une échelle à l'autre, afin de conserver le même nombre total de rotations de la pale pour les prochains lots. Parfois, le temps de massage humide est utilisé comme un moyen d'atteindre le point de fin désiré et l'ensemble de propriétés de granules pendant le scale-up. La figure 3.15 représente les bonnes stratégies de transpositions d'échelle de granulation humide à haute cisaillement [59].

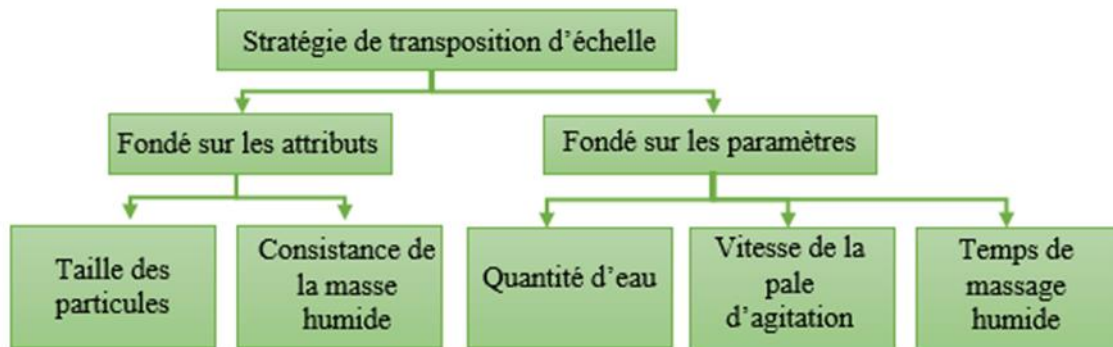


Figure 3.15 : Organigramme de stratégie de transposition d'échelle ascendante pour le procédé de granulation humide à haut cisaillement.

### **Conclusion :**

Cette partie d'étude a permis d'identifier les facteurs qui ont un impact sur les propriétés des comprimés et nous orientes aux techniques d'optimisation qui seront utilisées pour localiser un ensemble optimal de conditions de fonctionnement, afin de mieux définir un point final prospectif, une méthode a été élaborée pour mesurer ce paramètre et qui a été décrite dans la partie précédente de cette étude (pour un processus donné) et qu'on doit la surveiller au cours de l'optimisation de la transposition d'échelle, qui sera étudié dans le chapitre suivant.





# **Chapitre IV:**

## **Résultats et discussion**

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

### Introduction

La réussite du procédé de compaction et l'obtention d'un comprimé conforme demande une compréhension des propriétés fondamentales des grains obtenues au cours de la granulation humide. Ces propriétés permettent d'expliquer comment une formulation pourrait se comporter en compaction. C'est pour cela, nous avons étudié et investigué les résultats obtenus des différents tests qu'on a faits sur les grains. Afin d'obtenir des résultats reproductibles.

### 4.1 Identification du problème par l'étude de comparaison entre les lots

Dans cette partie, une étude comparative entre trois lots a été faite, un lot de validation N°007 et deux lots anciens N°751 et N°708, afin d'identifier le problème ou bien la non-conformité pour qu'on puisse définir la cause racine lors de la prochaine étude.

#### 4.1.1 Aspect

Les comprimés obtenus lors de l'étape de la compression du lot 007 et après l'observation faite à l'œil, les comprimés présentent une couleur blanchâtre avec une forme arrondie avec deux faces bombées et une texture lisse, et ne révèlent pas d'anomalies. Cependant, pour les comprimés du lot 708 et du lot 751, une anomalie est révélée, qui présente le phénomène de décalottage.

#### 4.1.2 Test d'uniformité de la masse, l'épaisseur et la dureté

En dessus il y a les trois tableaux allant de tableau 4.1 jusqu'à 4.3 qui représente les résultats de la masse, l'épaisseur, la dureté pour les trois lots présentés en valeurs minimum, maximum, moyen :

**Tableau 4.1 :** Résultat des tests réalisés sur le lot 007.

<i>Lot 007</i>	<i>Minimum</i>			<i>Moyen</i>			<i>Maximum</i>		
<i>La masse (mg)</i>	900,6	900	903,9	914,5	916,7	915,4	931,1	932,5	922,2
<i>L'épaisseur (mm)</i>	6,85	6,87	6,89	6,92	6,91	6,90	6,98	6,96	6,94
<i>La dureté (N)</i>	170	175	180	200	202	200	230	228	220

**Tableau 4.2 : Résultat des tests réalisés sur le lot 708.**

<i>Lot 708</i>	<i>Minimum</i>			<i>Moyen</i>			<i>Maximum</i>		
<i>La masse (mg)</i>	898,3	907,9	874,15	906,7	911,6	906,6	916,2	919,9	935,5
<i>L'épaisseur (mm)</i>	6,95	6,80	6,82	6,99	6,96	7,00	7,03	7,00	7,17
<i>La dureté (N)</i>	86	87	40	90	97	49	110	100	58

**Tableau 4.3 : Résultat des tests réalisés sur le lot 751.**

<i>Lot 751</i>	<i>Minimum</i>			<i>Moyen</i>			<i>Maximum</i>		
<i>La masse (mg)</i>	903,9	906,7	904,5	912,5	911,2	917,5	925,3	919,9	926,4
<i>L'épaisseur (mm)</i>	6,81	6,87	6,91	6,90	6,92	6,95	6,94	6,96	6,99
<i>La dureté (N)</i>	111	105	25	124	122	36	136	138	48

En comparant les résultats des deux lots avec les limites nous constatons que la masse des 20 comprimés du lot 007 et du lot 751 ont toutes une valeur entre 881-973mg avec une épaisseur inférieure au 7,10mm, donc les comprimés du lot 007 et du lot 751 satisfont à l'essai d'uniformité de masse est conforme par contre la masse de quelques comprimés du lot 708 était inférieur à la limite d'acceptation, et l'épaisseur était supérieure à la limite 7,17mm.

En se référant aux trois tableaux, on note que les comprimés du lot 007 qui ont une dureté moyenne de 200 N, sont dans l'intervalle acceptable et largement plus durs que les comprimés du lot 708 et du lot 751 présente un échec de compression sur le 3ème fut et qui ont une répartition de dureté moyenne de 49 N, 25N et c'est hors les limites, donc on note que les comprimés du lot 708 et du lot 751 sont moins dure et donc dureté non conforme.

#### **4.1.3 Résultat du test de friabilité**

On a fait une comparaison des résultats du test de friabilité entre les trois lots, le pourcentage de la perte de masse réalisé chaque heure est présenté dans le tableau 4.4 suivant :

**Tableau 4.4 :** Résultat de la perte de masse des trois lots.

<i>Chaque 1 heure</i>	Lot 007	Lot 708	Lot 751
<i>La perte de masse (%)</i>	0,07%	0,30%	0,15%
	0,08%	0,24%	0,14%
	0,05%	3,14%	2,27%

D'après les résultats résumés dans le tableau précédent, on conclut que les comprimés du lot 007 satisfait à l'essai de friabilité, contrairement au lot 708 et au lot 751 qui présente une friabilité de 3,14%, 2,27% est qui est 3 fois, 2 fois supérieur à la norme et non conforme ( $\leq 1\%$ ).

Les photos suivantes présentés dans les figures 4.1 et 4.2, montrent les comprimés résultants de test de la friabilité des lots 708, 751 et 007 :



Figure 4.1 : Comprimés cassés du lot N°708 et N°751.



Figure 4.2 : Comprimés conformes du Lot N°007.

#### **4.1.4 Résultat du test de désagrégation**

Le tableau 4.5 résume les valeurs minimum et maximum des temps de désagrégation au début, au milieu et à la fin de la compression pour les trois lots.

**Tableau 4.5 : Résultat des trois lots du test de désagrégation.**

<i>Temps de désagrégation (Début, milieu, fin)</i>	Lot 007	Lot 708	Lot 751
<i>Minimum</i>	07,38 07,48 07,53	07,01 07,31 07,07	06,54 07,04 04,54
<i>Maximum</i>	07,53 08,03 08,11	07,11 07,39 07,15	07,26 07,36 05,32

Les trois lots présentent des temps de désagrégation conformes aux normes ( $\leq 15$ min).

Nous remarquons que les comprimés du lot 007 satisfont à tous les tests par contre les comprimés du lot 708 et du lot 751 sont plus friables et présentent un échec de compression.

Nous pouvons donc déduire que le taux du liquide de mouillage influence favorablement sur la dureté et la friabilité du comprimé et inversement proportionnel à la vitesse de désagrégation et de dissolution du comprimé.

#### **4.2 Analyse et détection de l'anomalie et l'approche de l'application de la méthode 5M avec diagramme d'Ishikawa**

Dans cette partie de notre travail. Un rapport de non-conformité a été émis par le superviseur du service de production des formes sèches. L'échantillonnage des comprimés pendant la phase de compression du lot 708 de notre produit, a présenté une dureté et friabilité hors-norme supérieure à la valeur limite. Nous avons observé, après investigation, que des non-conformités similaires avaient été détectées sur les lots 701, 662...etc, du même produit METFOR 850 mg. Une investigation plus poussée a été initiée pour déterminer et identifier la ou les causes de ces non-conformités. L'analyse de ce cas a été réalisée selon la méthodologie de résolution de problèmes. Les causes potentielles qui peuvent entrainer dans ce processus d'analyse son repris dans le tableau 4.6.

**Tableau 4.6 :** Causes potentielles des non-conformités.

Famille	Causes potentielles
<b>Matières</b>	Sensibilité chimique (Humidité relative, hygroscopicité).  Identifiées, contrôlées, stockage, conservation.
<b>Main-d'œuvre</b>	Formée et habilitée au poste de travail.  Suivre bien les étapes du procédés et respect des règles.  Leurs Comportement et compétences.
<b>Méthodes</b>	Etapes du procédé (Mode opératoire).  Procédure technique.  Disponibles, détaillées, précises, vérifiées.
<b>Milieu</b>	Conception locaux, Flux matières.  Infrastructures de production qualifiées.  Température, Humidité, Pression.
<b>Matériel</b>	Conception.  Usage dédié.  Identifié, entretenu, qualifié, étalonnage, vérification, utilisation.

D'après le tableau précédent et la discussion entre les membres de l'équipe, les causes potentielles des 5M ont été ciblées et consignées dans l'étude suivant :

- Pour la main d'œuvre, l'erreur humaine dans notre cas n'a pas d'impact sur la qualité du notre médicament parce que les opérateurs sont bien suivis les étapes dans le BMR

(Batch manufacturing Record), ils n'ont pas fait aucune erreur et n'est donc pas prise en compte.

- Pour le milieu, notre produit est bien protégé par rapport à les conditions de l'environnement de production donc n'est pas pris en compte.
- Pour le matériel, il été bien vérifié et qualifié pour l'utilisation n'est donc pas pris en compte.
- En ce qui concerne les matières, peut-être la nature du notre PA qui est très hygroscopique et son pourcentage élevé dans la formulation influe sur la qualité des comprimés étudié, donc en pris en compte.
- Pour la méthode, peut-être la granulation humide avec ces différentes étapes comme le séchage influe sur la qualité des comprimés ainsi que les différentes variables du procédé, aussi la quantité de réaliser au cours de ce procédés impacte sur la qualité de notre médicament, donc on prit en compte.

Nous avons schématisé les causes potentielles dans le diagramme d'Ichikawa comme représentés dans la figure 4.3 suivant :

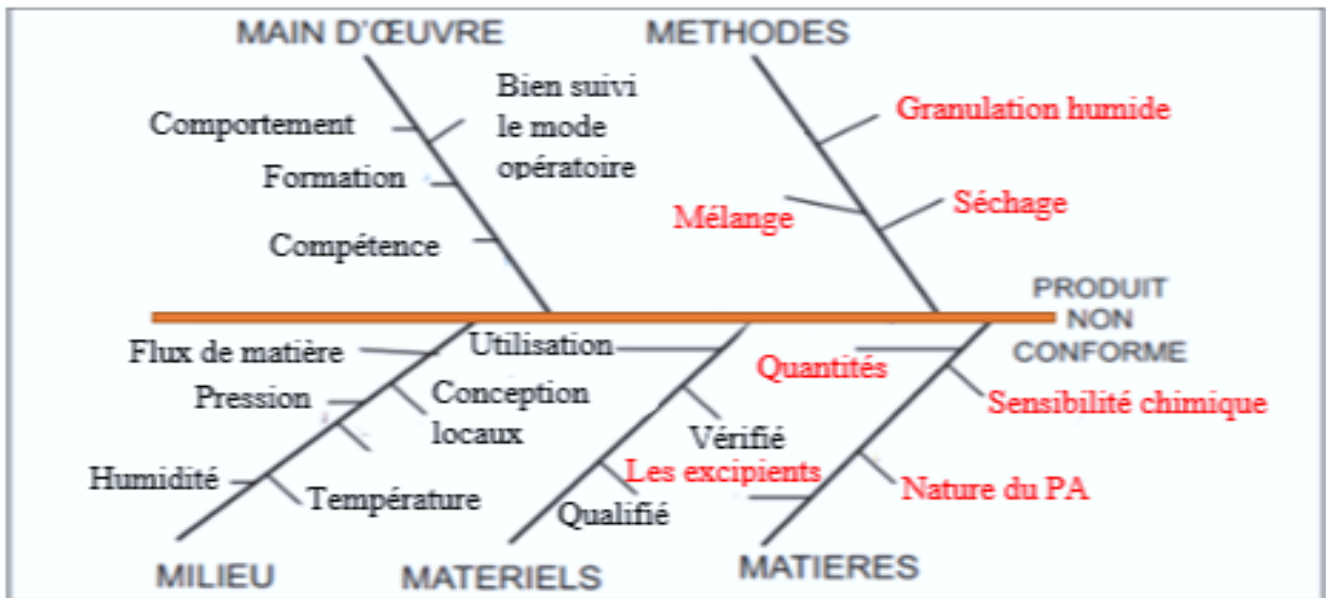


Figure 4.3 : Diagramme d'Ichikawa pour la non-conformité du produit [64].

### 4.2.1 Détermination de la cause racine

Une investigation est réalisée pour comprendre ce qui s'est passé afin d'enquêter en profondeur sur chaque cause potentielle et ainsi identifier la cause ou les causes retenues pour le problème de la friabilité.

La cause directe au problème est identifiée à la fin de l'investigation. Le but de cette démarche est dans un premier temps de trouver la cause première du problème qui peut être une cause matière, méthode.

Le diagramme d'Ishikawa a été construit avec les causes ciblées comme étant les plus probables. Elles sont identifiées dans le tableau précédent (Tableau 4.6). Ces causes ont été identifiées et retenues sur le tableau 4.7 pour en dégager les causes racines (Les Causes probables et origines de l'incident) :

**Tableau 4.7 :** Les Causes possibles qui ressortent lors de l'investigation.

Investigations	Résultats
Main d'œuvre	<b>Pas de relation</b>
Milieu	<b>Pas de relation</b>
Matériel	<b>Pas de relation</b>
Matières	On a pris des précautions de ne pas laisser le produit en quarantaine à cause de sa nature hygroscopique : <b>Contribution</b>
Méthode	-Le point de granulation qui résulte lors de l'étape de granulation humide et qui affecte directement sur la compression : <b>Cause direct</b> -L'étape de séchage : <b>Contribution</b>

#### 4.2.1.1 Cause directe

Description de la non-conformité et l'étendue du problème :

- Le point de granulation était faible, avec la présence d'un grand pourcentage de la poudre fine, qui représente la cause racine.



#### 4.2.2 Effet de la poudre fine sur la compression

La méthodologie a permis de mettre en évidence la cause racine du problème qui était le but de cette analyse. Il s'agit donc d'une cause méthode liée à l'étape de la granulation humide sur le pourcentage de la poudre fine.

On a fait ces tests sur les trois lots, ces figures représentées sur la figure 4.4, montrent l'aspect des trois poudres :



Figure 4.4 : L'aspect des trois poudres.

##### 4.2.2.1 Test de l'écoulement

La gamme des diamètres de l'orifice est choisie de façon à obtenir un cône bien formé. Les disques dont les valeurs sont : 4, 7, 9 et 10mm.

L'angle de repos de l'écoulement de chaque lot est représenté sur la figure 4.5, 4.6 et 4.7 successivement.



Figure 4.5 : Angle de repos de l'écoulement de la poudre du lot 708.

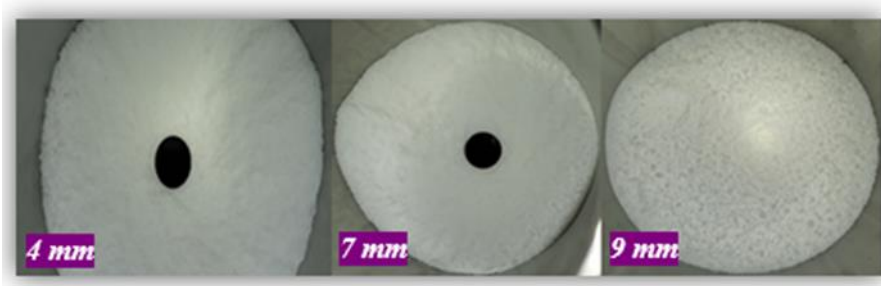


Figure 4.6 : Angle de repos d'écoulement de la poudre du lot 007.

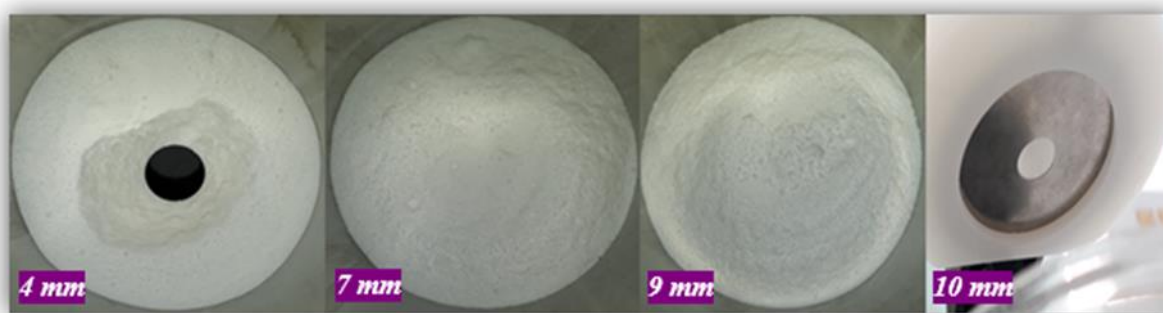


Figure 4.7 : Angle de repos d'écoulement de la poudre du lot 751.

Les résultats obtenus pour chaque lot sont comme suit :

- Lot 007 : la forme est conique ce qui indique que la poudre représente un écoulement de bonne qualité.
- Lot 751 : la forme est cylindrique ce qui indique que la poudre est cohésive ce qui montre qu'elle représente un faible écoulement.
- Lot 708 : la forme est cylindrique avec présence de gros grumeaux qui encombrant l'écoulement de la poudre ce qui indique un mauvais écoulement.

Nous avons remarqué aussi que la poudre des deux lots 751 et 708 se collait à la paroi de la cuve d'alimentation pendant la manipulation à cause de l'écoulement, par contre la poudre du lot 007 s'écoulait librement.

#### 4.2.2.2 Distribution granulométrique

La granulométrie de la poudre du mélange granulométrique a été déterminée par un tamiseur. Les résultats de ces analyses sont représentés dans la figure 4.8.

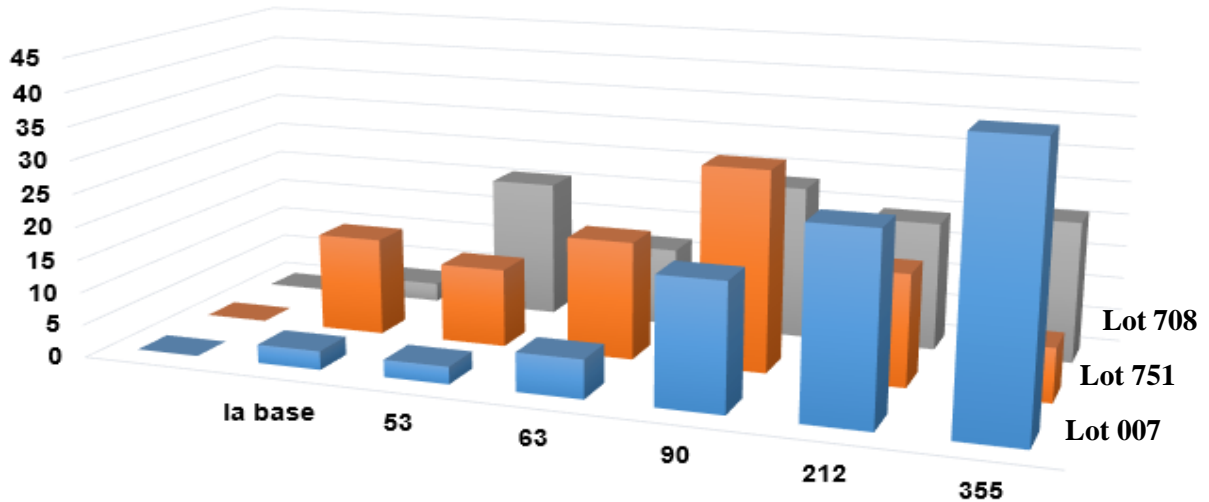


Figure 4.8 : Granulométrie de la poudre des lots différents.

Nous rappelons que le pourcentage de la poudre fine dans le mélange granulométrique ne doit pas dépasser 10 % avec un diamètre inférieur ou égal à 90 µm.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 4.8 suivant :

**Tableau 4.8 :** Les différents diamètres en fonction du pourcentage de la masse recueillie sur les différents tamis et dans la base.

Diamètres (µm) / Masse (%)	Lot 708	Lot 751	Lot 007
355	21,34	8,10	41,46
355-212	19,51	16,84	28,04
90 -212	23,37	30,27	19,10
63 -90	11,99	17,91	5,89
53 -63	20,93	11,94	2,64
d <53 (la base)	2,84	14,92	2,84

Nous avons remarqué que :

- Lot007 : il y a un faible pourcentage de poudre fins.

- Lot708, Lot751 : le pourcentage de poudre fins est élevé.

#### 4.2.2.3 Test de tassement

Le tableau 4.9 suivant représente les résultats du test de l'aptitude au tassement :

**Tableau 4.9** : Résultats du test d'aptitude au tassement.

Volume (ml)	Lot 708	Lot 751	Lot 007
$V_0$	138ml	120ml	152ml
$V_{10}$	127ml	110ml	142ml
$V_{500}$	103ml	96ml	132ml
$V_{10} - V_{500}$	24ml	14ml	10ml

Nous remarquons que le  $V_{10} - V_{500}$  des deux lots 751 et 007 est conforme aux normes (doit être  $< 20ml$ ). Le mélange de chacun d'eux est prêt à la compression. Par contre le lot 708 présente un  $V_{10} - V_{500} > 20ml$  qui n'est pas conforme à la Pharmacopée Européenne.

### 4.3 Optimisation de la transposition d'échelle

#### 4.3.1 Influence de séchage et effets de l'ajout de l'eau purifiée sur les caractéristiques de la poudre hygroscopique

##### 4.3.1.1 Test d'humidité résiduelle

Nous avons effectué une étude comparative sur l'humidité résiduelle entre deux lots : lot de validation 007 et l'ancien lot 708.

##### 4.3.1.1.1 Test d'humidité de lot de 708 de 311,50kg (produit non conforme)

La teneur en humidité des granulés en fonction du temps de séchage a été évaluée sur les deux fractions après le séchage suivie du tamisage. Tous les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.10 comme suit :

**Tableau 4.10** : Humidité résiduelle du lot 708.

Taux d'humidité résiduelle (%)	Après séchage	Après tamisage
<b>Fraction N°1</b>	1,7	1,47
<b>Fraction N°2</b>	1,52	-

Les valeurs de l'humidité résiduelle sont au-dessous de la limite acceptable à cause de la durée de séchage qui est assez élevée (4min/ sans addition de l'eau purifié).

- Notant que 80% du notre produit est de chlorhydrate du metformine qui est une substance hygroscopique.
- Pour cela nous avons procédé à l'élimination de l'étape de séchage. Il s'agit du lot de validation 007 dont les résultats obtenus sont décrits dans ce qui suit.

#### 4.3.1.1.2 Test d'humidité de lot de validation

La teneur en humidité des granulés en fonction du temps de séchage a été évaluée après séchage et tamisage en changeant la quantité d'addition d'eau purifiée, les résultats sont schématiquement, sur la figure 4.9 :

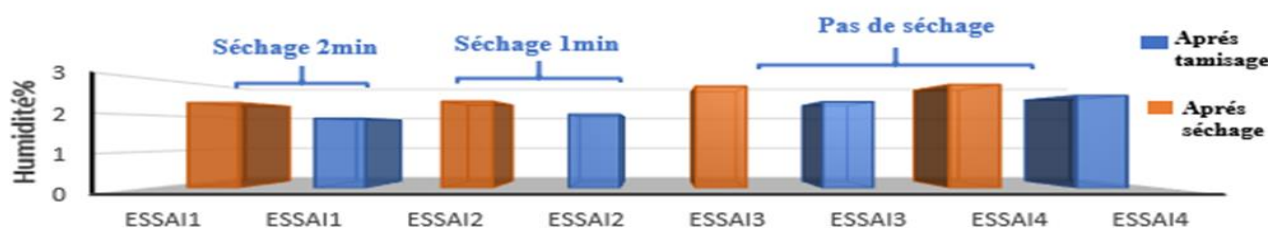


Figure 4.9 : La teneur en humidité en fonction de temps des deux moitiés des deux fractions.

Les valeurs de l'humidité résiduelle de chaque essai sont montrées dans le tableau 4.11.

**Tableau 4.11** : Résultat de l'humidité résiduelle.

Essais	Essai1	Essai 1	Essai 2	Essai 2	Essai 3	Essai 3	Essai 4	Essai 4
Humidité%	2.345	1.912	2.382	2.022	2.795	2.365	2.842	2.54

D'après les différents essais et les résultats obtenus nous remarquons une diminution de la durée du séchage jusqu'à 1min dans la première fraction (Essai1, Essai2) avec addition du 1,5kg d'eau purifié étant donné que les valeurs de l'humidité sont faibles par rapport à l'intervalle d'acceptabilité (2.5-3.5%). Après l'élimination du séchage dans la deuxième fraction (Essai3, Essai4) et l'addition de 2kg d'eau purifié, l'humidité a légèrement augmenté.

Cette étude met en évidence que l'humidité des granulés diminue considérablement avec le temps.

### 4.3.2 Effet de la vitesse des pales et des couteaux sur le point de granulation

Cette partie d'étude vise à comparer la vitesse pales/couteaux en fonction du temps avec addition des quantités de l'eau purifiée, entre le lot 007 et le lot 708 effectuées sur les deux fractions afin d'optimiser un nouveau procédé de fabrication au cours de la transposition d'échelle.

#### 4.3.2.1 Lot 708 de 311,50kg (produit non conforme)

Nous avons utilisé en premier lieu des pales pendant 10min à 75 tr/min. En deuxième lieu, les pales ont été couplés avec des couteaux. L'agitation est réalisée à l'aide du couple pales/couteaux durant 2min sans ajouts d'eau purifiée.

Nous avons obtenu le point de granulation à 40A qui est au dessous de la norme (45A).

#### 4.3.2.2 Lot de Validation N°007

Les figures 4.10 et 4.11 représentent l'évolution du point de granulation sans l'effet de la vitesse des pales / couteaux au cours du temps de la première et la deuxième fraction respectivement.

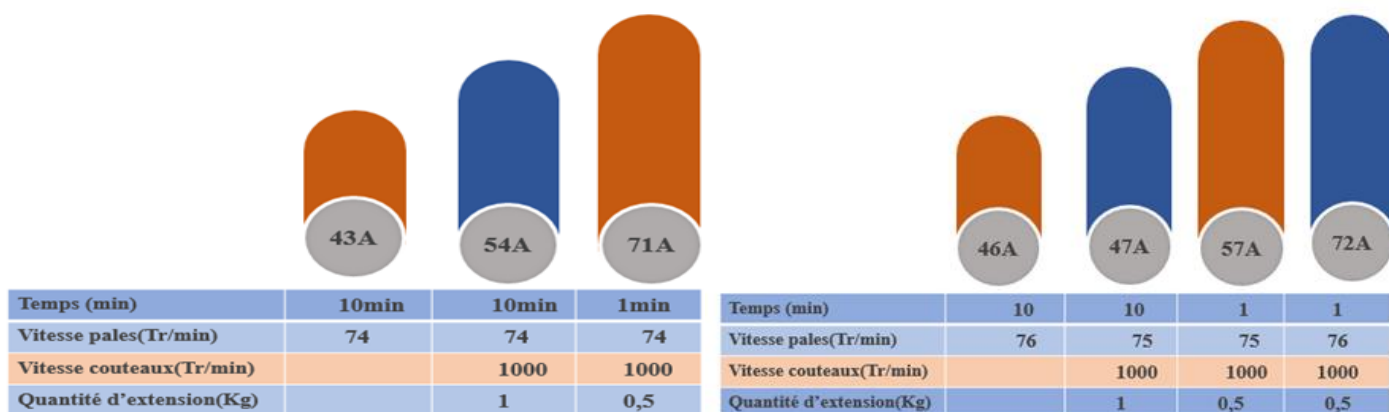


Figure 4.10 : l'augmentation du point de granulation sous l'effet de la vitesse des pales et couteaux au cours du temps de la première fraction.

Figure 4.11 : l'augmentation du point de granulation sous l'effet de la vitesse des pales et couteaux au cours du temps de la deuxième fraction.

Nous remarquons que :

Pour la première fraction :

L'augmentation de la vitesse du couple pales/ couteaux augmente avec l'addition de l'extention d'eau purifiée, favorise l'augmentation du point de granulation. La vitesse du couple pales/ couteaux est directement liée à la consommation énergétique (ampérage).

L'augmentation progressive de cette énergie, favorise l'augmentation des forces cohésives entre les particules ce qui fait augmenter leur agglomération.

- Pour la deuxième fraction :

Les mêmes remarques ont été soulevés. Il faut souligner pour cette fraction qu'une autre extension d'eau purifiée a été faite jusqu'à arriver à l'ampérage idéal (72Ampère).

Cette valeur sera prise comme optimale et considérée comme une nouvelle normes au niveau de la transposition d'échelle. Pour cela, nous avons envisagé d'augmenter l'ampérage jusqu'à atteindre un niveau net du point de granulation « end point ».

#### 4.4 Test de cohésion

Les diverses variables du processus de granulation on été prise dans leurs optimales. Le test de cohésion à été réalisé sur le lot de validation 007, on effectuant des tests de « pression à la main » au cours de la granulation après chaque addition d'eau purifié.

Le formulateur effectue en fonction du temps, plusieurs essaie en prenant et en serrant dans sa main une quantité de masse bien définie (figure 4.12).

Une fois les grumeaux de cohésion se forment dans la main du formulateur, ce dernier procède à la séparation en granulés individuels (figure 4.13), En éliminant les grosses particules en recherchant les fines particules (figure 4.14), il reste 1 à 2% de fines particules jusqu'à l'otention des propriétés des granulés souhaités.



Figure 4.12 : Presse par la main.



Figure 4.13 : Séparer en granules individuels.



Figure 4.14 : Recherche la quantité et la forme des fins particules collant au gant.

#### 4.5 Changement de contrôle

**4.5.1 Transposition d'échelle (Scale up) :** Lancement d'une nouvelle taille du produit METFOR 850mg de 311,52 Kg jusqu'à 623,06 Kg (lot 007).

La figure 4.15 montre la méthode de transposition d'échelle ascendante effectuée sur le lot 007.

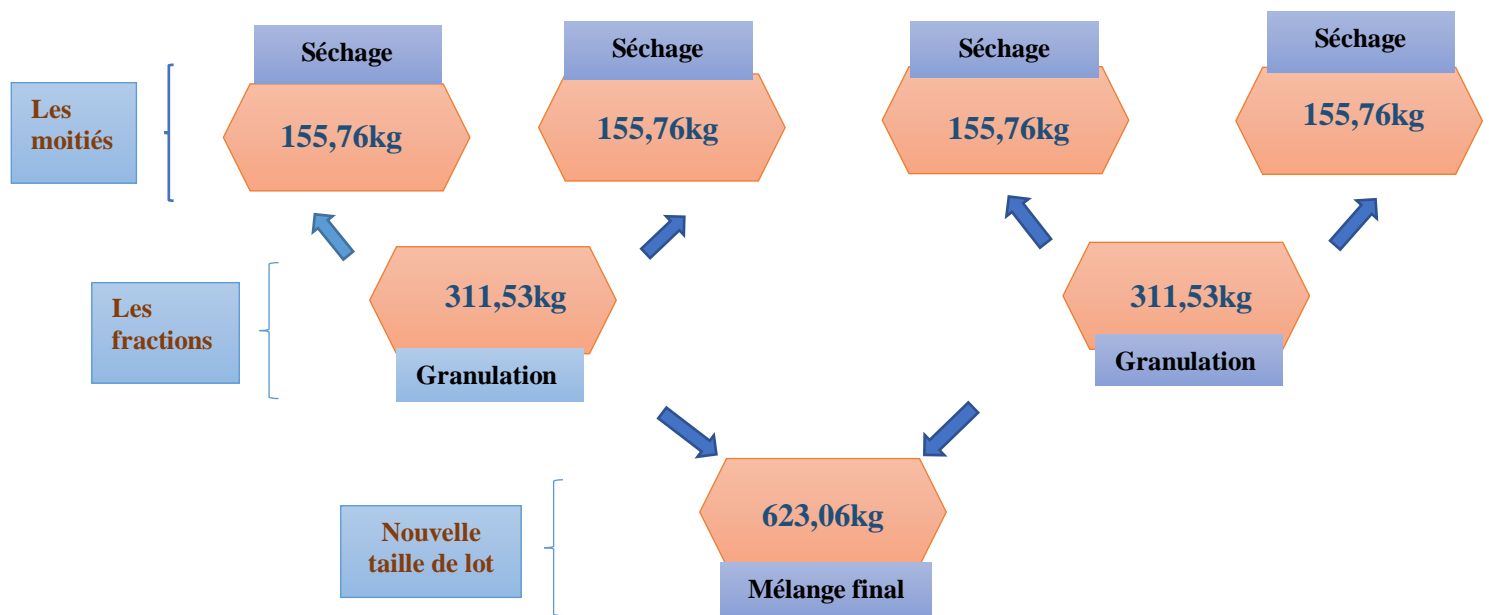


Figure 4.15 : Méthode de transposition d'échelle ascendante.

Le lot est partagé en deux fractions qui sont divisées à leur tour en deux moitiés, ce qui implique quatre moitiés au lieu de deux fractions dans l'ancien lot 708. Le mélange final obtenu est alors de 623,06 Kg au lieu de 311.53 Kg.



#### **4.5.2 Optimisation de procédé de fabrication du Metfor 850mg**

Vue la mauvaise qualité des comprimés obtenus lors de l'ancien procédé de fabrication (comprimés friables), nous avons envisagé d'optimiser un nouveau procédé de fabrication de ces comprimés, en tenant compte des résultats de l'étude de l'influence des différents paramètres cités précédemment au cours de la phase de la masse humide.

Les différents changements effectués sur les lots de validation (007) sont cités comme suit :

1. Ajout des quantités d'extension de granulation (eau purifiée).
2. Augmentation de point de granulation à environ 72A.
3. Elimination de l'étape de séchage et laisser juste le transfert de chacune de la moitié de la taille du lot au lit d'air fluidisé.

Une fois toutes ces modifications ont été prises en considération, nous avons remarqué que la qualité finale des grains ainsi que celle des comprimés s'est améliorée (qualité meilleure).

## Conclusion Générale

Cette étude a permis de décrire l'influence des paramètres du procédé de granulation humide sur les caractéristiques des grains, et déterminer les conditions les plus favorables au contrôle des propriétés des grains en matière de distribution de taille, quantité du liant, séchage des grains, du liquide de mouillage sur le procédé de granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse dans le cas du Metfor 850mg. Elle a aussi permis de déterminer les conditions de travail qui semblent les plus favorables au contrôle des propriétés du produit fini en matière de résistance. Afin de compléter cette étude et de confirmer les résultats présentés, il serait intéressant, dans un premier temps, de bien manipuler sur la vitesse de la pale d'agitation et le chopper et d'annuler l'étape du séchage. Dans un deuxième temps, il serait intéressant de se concentrer et bien surveiller la quantité de fins obtenues pendant le massage humide et en considérant notamment l'effet de la nature de la poudre initiale hygroscopique, cette caractéristique est en effet un paramètre important lors de l'utilisation de la poudre pour d'autres opérations pharmaceutiques comme la compression, ainsi que les conditions de stockage des produits qui ont une influence assez importante sur la cohésion des comprimés du Metfor 850mg, parce que l'humidité diminue la cohésion des comprimés. Enfin, Ce sujet nous a montré une investigation approfondie qui étudie le grand nombre de paramètres gouvernant le comportement du procédé de granulation humide.

## Annexe

### Présentation du l'industrie pharmaceutique EL KENDI

EL KENDI est une entreprise pharmaceutique Algérienne avec investissement direct étranger, La fabrication des produits d'EL KENDI est effectuée selon les normes internationales, dans une installation 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, de la cardiologie, l'uro-gynécologie, l'oncologie et des maladies auto-immunes. En parallèle l'entreprise 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 société au rang d'acteur important sur le marché Algérien et de leader dans l'exportation de médicaments à partir de l'Algérie. [63]



Figure : Présentation de la boîte de METFOR® 850mg.

## Référence bibliographique

- [1] Cantor S.L., Augsburger L. L., Hoag S. W., Gerhardt A., Pharmaceutical dosage forms : tablets , Chapitre 3, « Pharmaceutical granulation processes, mechanism and the use of binders », CRC press, 3e édition, Royaume-Uni, 261-300, 2008.
- [2] Prakash T., Du Hyung C., Min Soo K., Seong Hoon K., « Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis », Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences, 14(1), 287-304,2019.
- [3] Närvänen T., Antikainen O., Yliruusi J., « Predicting particale size during fluid bed granulation using process measurement data », AAPS PharmSciTech, 10(4), 1268-1275,2009.
- [4] Lachman L., Liberman H. A., Kanig J. L., « The Theory and Practice of Industrial Pharmacy», Varghese publishing house, 3e edition, Bombay, 320-321, 1991.
- [5] Agrawal R., Naveen Y., « Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology», International Journal of Pharmaceutical Frontier Research, 1(1),65-83, 2011.
- [7] Piestch W., « An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration», Powder Technology, 130 (1-3), 8-13, 2003.
- [8] Wolfgang B. Pietsch, « Agglomeration Processes: Phenomena, Technologies, Equipment », 1er édition, John Wiley & Sons, Berlin, 29-132, 2001.
- [9] Guerin D., « La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique: revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres mise au point du procédé de granulation humide », Thèse de doctorat, Chapitre 1, Université de Nantes, France, 2006.
- [10] Dürig, T., & Karan, K. « Binders in Wet Granulation », Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation, 317–349, 2019.
- [11] Hapgood, K. P., Litster, J. D., Biggs, S. R., & Howes, T. « Drop penetration into porous powder beds », Journal of Colloid and Interface Science, 253(2), 353–366, 2002.
- [12] Gohel M., Parikh R., « Granulation with Rapid Mixer Granulator (RMG): A Review », Pharmainfo.net, 2008.
- [13] Dilip M. Parikh, « High Shear Mixer Granulators », Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker INC, 3e edition, New York, 152-154, 1997.
- [14] Lindberg NO., « Studies on granulation in a small planetary mixer II. Granulation of lactose and an antacid mixture », Acta Pharm.Suec, 14(2), 197-204, 1977.
- [15] Leuenberger H., Bier HP., Sucker H., « Theory of the granulating-liquid requirement in the conventional granulation process », Pharm Technol, 3(6), 60-68, 1979.
- [16] Agrawal R., Naveen Y., « Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology », International Journal of Pharmaceutical Frontier Research, 1(1), 65-83, 2011.
- [17] Rondet E., Turchiul C., Ruiz T., Delalonde M., « Mécanismes d'agglomération humide de poudres alimentaires en lit fluidisé et mélangeur à faible cisaillement », Industries Alimentaires et Agricole, (1)1, 261-301, 2017.

- [18] Vaubourdolle M., « Le moniteur de l'internat. Tome 4. Médicaments », Wolters Kluwer, 3e édition, Paris, France, 183-187, 2007.
- [19] Le Hir, Pharmacie galénique – Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8e édition, Paris, Masson, 2001.
- [20] Alderborn G., Nystrom C., « Pharmaceutical powder Compaction Technology », Drugs and Pharmaceutical sciences, 1e édition, Boca Raton, P.616, 1995.
- [21] Kachrimanis K., Karamyan V., « Artificial neural networks (ANNs) and modeling of powder flow », International Journal of Pharmaceutics, 250(1), 13-23, 2003.
- [22] Harnby N., « An engineering view of pharmaceutical powder mixing reviews research focus », PSTT, Vol. 3, No. 9, 1461-5347, 303-309, 2000.
- [23] Frinculeasa, « approche des propriétés de compressibilité et comprimabilité des systèmes granulaires, approche méthodologique et modélisation », Thèse de doctorat, Université Paris XI, 1999.
- [26] Antzoulatos V., « Formulation », Portail national physique-chimie, Eduscol education, 1e édition, France, 194-216, 2016.
- [27] Shailender M., « Compression physics of pharmaceutical powders : a review », International Journal of pharmaceutical sciences and Research, India, 3(6),1580-1592, 2012.
- [28] Chowhan Z. T., « Drug development and industrial pharmacy, moisture, hardness, disintegration and dissolution interrelationships in compressed tablets prepared by the wet granulation process », Institute of Pharmaceutical Sciences Syntex Research, Palo Alto, Calif, 943045(1), 41-62, 1979.
- [29] Rudolph J.S., Sepelyak R.J., «Validation of solid dosage form », Pharmaceutical Process Validation, 3e édition, New York, 198-229, 2003.
- [30] Abhinav Singh R., Hari Kumar S.L., « Manufacturing defects of tablets », Journal of drug delivery and therapeutics, India, 3(6), 200-206, 2013.
- [36] Abhishek R., « A review on corrective and preventive action (CAPA) », African journal of pharmacy and pharmacology, 1996-0816, 10(1), 1-6, 2016.
- [39] International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, ICH Q9 « Quality Risk Management » version 4, 9, 16, 2005.
- [40] N.V.N., M., Reddy S. V., A. S., E. L., N. M.V., N. D., B. B., « Scale up and post approval changes (supac) guidance for industry : a regulatory note », International Journal Of Drug Regulatory Affairs, 5(1), 13-19, 2018.
- [41] Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel-Agence nationale de sécurité des produits de santé, (Partie A : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires – Ligne directrice particulière XV – Qualification et validation), 2017.

- [42] Shao C., Ahmad N., Hodges K., Kuang S., Ratliff T., Liu X., « Inhibition of Polo-like Kinase 1 (Plk1) Enhances the Antineoplastic Activity of Metformin in Prostate Cancer », *J Biol Chem*, 290(4), 20-33, 2015.
- [43] Bailey C. J., Day C., « Metformin: its botanical background ». *Practical Diabetes International*, 21 (3), 115-17, 2004.
- [44] Borel A.N., « Mécanisme d'action d'une nouvelle molécule E008 sur les flux métaboliques hépatiques et l'oxydation phosphorylante mitochondriale », sciences du vivant, université Joseph-Fourier Grenoble 1, 2009.
- [45] Kirmichnikovd, Farlane S.I, Sowers J.B, « Metformin: an update », *Annals of Internal Medicine*, 137(1), 25-33, 2002.
- [46] Vidal, Editions Du Seuil, 93<sup>ème</sup> édition, Paris, France, 3648, 2017.
- [47] Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition, tome 2, « metformine », 1391, remplace la 5<sup>ème</sup> Edition de 1<sup>er</sup> janvier 2008.
- [48] Crowe R., Sheskey P.J., « Hand book of pharmaceutical excipients », 6<sup>ème</sup> édition, 2009.
- [49] DOMENZI A., « les nouveaux antidiabétiques oraux : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 », doctorat de l'université de Limogne, 175, 2011.
- [50] Peron N., « Intoxication à la metformine en réanimation: étude clinique, pronostique et pharmacocinétique », Thèse de doctorat université de paris Descartes, 67, 2016.
- [51] Bouchoucha M., Uzzan B., Cohen R., « Metformin and digestive disorders », *Diabetes & Metabolism*, 37(2), 90-96, 2011.
- [52] Orban J.C., Ghaddab A., Chatti O., Ichai C., « Acidose lactique et metformine », *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 25(10), 1046-1052, 2006.
- [53] Montini F., Rondeau É., Peltier J., Mesnard L., Jouzel C., Ridet C., « Acidose lactique à la metformine », *Presse Med, Elsevier Masson SAS, France*, 41(10), 907-916, 2012.
- [54] Bardin C., « Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population application à la metformine, la morphine et l'imatinib », Thèse Doctorat, Université Paris Descartes, 2012.
- [55] Monographie De Produit, « Glucophage (chlorhydrate de metformine) Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg », Antihyperglycémiant oral, Sanofi-Aventis Canada (Québec), version s-a 4.2, 2014.
- [56] Fourriera F., Seidowsky A., « Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge », Elsevier Masson, France, 19(6), 539-544, 2010.
- [57] Campbell, G. A., Clancy, D. J., Zhang, J. X., Gupta, M. K., & Oh, C. K., « Closing the gap in series scale up of high shear wet granulation process using impeller power and blade design », *Powder Technology*, 205(1-3), 184-192, 2011.

[58] Tao J., Pandey P., Bindra D. S., Gao J. Z., & Narang A. S., « Evaluating scale-up rules of a highshear wet granulation process », Journal of Pharmaceutical Sciences, 104(7), 2323-2333, 2015.

[59] Sprockel O. L., Stamato H. J., « Design and scale-up of dry granulation processes. In Chemical engineering in the pharmaceutical industry », John Wiley & Sons, 2e edition, Hoboken, Belgique, 727-755, 2010.

[60] Vemavarapu C., Surapaneni M., Hussain M., Badawy S., « Role of drug substance material properties in the processibility and performance of a wet granulated product », International Journal of Pharmaceutics, 374(1-2), 96-105, 2009.

[61] Michael E., Aulton T., « Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines », 4<sup>ème</sup> édition, Elsevier Health Sciences, Newyork, Amérique, 544-547, 2013.

[62] Heureude C., Vandriessche S. D., Blanchard, Bobichon R., Combet M., Da Costa A., Faivre A., Guerziz T., Kukukova N., Masveyraud S., Segonds R., Storme T., « Defining the classification of a controlled atmosphere area as a function of the pharmaceutical », Commission SFSTP, 21(2), 62-121, 2011.

#### **Sites web:**

[6] [www.dfepharma.com](http://www.dfepharma.com), Guide to tableting by wet granulation.

[24] <https://www.saintytec.com/rotary-tablet-press/>

[25] [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tablet\\_press\\_animation.gif](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tablet_press_animation.gif)

[31] <https://whatis.techtarget.com/definition/troubleshooting>

[32] <https://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/troubleshooting>

[33] <https://www.myodesie.com/wiki/index/returnEntry/id/2956>

[34] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684872/document>

[35] <https://a3p.org/cahier-pratique-des-outils-de-resolution-de-problemes-dans-le-cadre-dun-programme-damelioration-continue-de-la-qualite-la-vague-45/>

[36] <https://basicmedicalkey.com/investigations-and-corrective-and-preventive-action-cap/>

[38] <https://www.pharmaceutical-technology.com/products/deviation-management/>

Annexe :

[63] <https://www.elkendi.com>.