

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université SAAD DAHLEB Blida 1

Faculté de Technologie

Département : Génie des Procéd

Option : Pharmacie Industrielle



Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme de master professionnel en
pharmacie industrielle

Thème :

**Comparaison entre deux procédés de granulation par voie
humide et sèche (mélangeur granulateur lit à air fluidisé):
MEBEVERINE-SAIDAL® comprimé**

Présenté par :

Bouziane Mohamed El Mahdi

encadrée par :

Benmaamar Zoubir

Remerciements

Tout d'abord, je présente ma gratitude et remerciements au bon dieu qui m'a bien orienté vers le bon chemin de science et de recherche et aussi de m'avoir donné la santé, le courage et la volonté pour arriver à ce niveau et élaborer ce modeste travail.

Je tiens a remercié particulièrement le groupe de SAIDAL, à qui je dois beaucoup d'estime et de respect pour leurs sympathies et leurs aides tout le long ce stage.

Je voudrais exprimer mes profonds remerciements dévoués à mon encadreur Mr Benmaamar Z, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je désire aussi remercier les professeurs de SAIDAL, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires, ainsi que tout le personnel du département de chimie industrielle.

Enfin, je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de mes études, ainsi que toutes personnes qui a participé de pré, au de loin de ma formation.

Merci

Bouziane Mohamed El Mahdi

Dédicace

A cette énorme occasion j'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à ma famille, mes amis et mes collègues :

A la lumière de mes jours, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi maman ;

A mon très cher père, mon exemple éternel, qui n'a jamais cessé de veiller à mon instruction et mon éducation et de m'encourager et me soutenir au cours du long chemin de mes études ;

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mes frères Yacine et Zinou , je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils aides, et encouragements ,

A mes chères amies (Riad, Latif, Oussama, Chouaib , Adem, Said ali,Zoheir,Nabil) qui ont donnée preuve d'une véritable amitié

Et à tous ceux que j'aime dans le monde

Sommaire

Introduction

générale

Chapitre I : les comprimés

.....

I-Définition des formes pharmaceutiques.....

II-Intérêt de la forme pharmaceutique

.....

III-Le choix de forme pharmaceutique.....

IV-Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale.....

IV-1 Les formes solides.....

IV-1-1 les différentes sortes de formes solides

.....

a-poudres

orales.....

b- Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes.....

1- Les sachets.....

2- Les gélules ou capsules dures.

.....

c- Formes obtenues par traitement des poudres.....

1-comprimé

III-Les avantages et les inconvénients.....

IV-Les différentes formes de comprimés.....

V-Fabrication de comprimé.....

V-1 les substances adjuvantes.....

a-

Diluants.....

b-Les liants ou agglutinants.....

c-Les lubrifiants.....

d-Les délitant.....

e-Les mouillants.....

f-Les substances tampons.....

g-Les colorants.....

h-Les aromatisants, les edulcoulements.....

V-2 Les procédés de fabrication d'un comprimé.....

V-2-1 les différentes possibilités de fabrication d'un comprimé.....

a-Fabrication de grain.....

b-Compression.....

V-2-2

l'enrobage.....

a-

Définition.....

.

b-Les

V-2-4	conditionnement.....		
Chapitre III.....			
I-Généralité.....			
II-La			
poudre.....			
II-1			
définition.....			
II-2 propriété physico-chimiques.....			
II-2-1 structure cristalline.....			
II-2-2			
solubilité.....			
II-2-3 teneur en eau des poudres et hygroscopie.....			
II-2-4 masse volumique.....			
II-3			propriétés
	structurales.....		
II-3-1		forme	des
	particules.....		
II-3-2 taille de particules.....			
II-3-3		masse	volumique
	apparente.....		
II-3-4 surface spécifique.....			
II-3-5 morphologie.....			
II-3-6 porosité.....			
III-Comportement invitro.....			
III-1		aptitude	a
	l'écoulement		

IV-2 Intérêt de granulation.....

IV-2-1 Granulation par voie humide.....

a-principe.....

b-fonctionnement.....

IV-2-2 Granulation par

fusion.....

a-principe.....

b-fonctionnement.....

IV-2-3 Granulation par mousse.....

a-
principe.....

....

b-
fonctionnement.....

...

II-4- 1 Granulation par voie

sèche.....

-principe.....

-fonctionnement.....

Chapitre

IV.....

I-introduction.....

II-

objectif.....

III-matériels

et

méthodes

a-Petits matériels.....	
b- appareillage.....	
III-2methdes.....	
III-3 procédé de fabrication.....	
a-Essais de granulation par voie sèche.....	
b- Essai de granulation par voie humide.....	
IV- contrôle	
IV-1controle in process.....	
IV-1-1 Sur le grain.....	
a-Aptitude à l'écoulement.....	
b-Test de tassement.....	
c-Mesure du taux d'humidité.....	
d-Analyse granulométrique par tamisage.....	
IV-1-2Sur le comprimé.....	
a-Résistance à la rupture des comprimés.....	
IV-1-3 Contrôle des comprimés (produit fini).....	
a-Test de dureté ou de résistance à la rupture.....	
b-Uniformité de masse.....	

IV-1-4 Caractérisation par spectrophotométrie infrarouge du PA.....

Chapitre V : resultats et discussions

I-Résultats des Contrôle in process

I-1les résultats des essais.....

I-1-1 le grain

I-1-1-1 Essais de granulation par voie sèche.....

a-Résultat du test d'écoulement.....

b-Résultat du Test de tassement.....

c-Résultat de l'analyse granulométrique.....

I-1-1-2 Essais de granulation par voie humide

a-Résultat du test d'écoulement.....

b-Résultat du Test de tassement.....

d-Résultat du Test de

e-Résultat du Test de

friabilité

Liste des abréviations

Mg : milligramme

°C : degré Celsius

T : température

PA : principe actif

Cp : comprimé

UV : ultra violet

RPM : rotation par minute

MIN : minute

g : gramme

ML : millilitre

MM : millimètre

N : Newton

HPLC : *High-performance liquid chromatography*

Kpd : kilo poids

FR: fond récepteur

Liste des tableaux

Chapitre 2 : les comprimés

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des comprimés.

Chapitre 3 : la granulation

Tableau 2 : Les différents types de force entre les particules d'une poudre pharmaceutique.

Tableau 3 : Les différentes méthodes d'analyse granulométrique.

Tableau 4 : Echelle de l'aptitude à l'écoulement basé sur l'angle de repos.

Tableau 5 : Avantages et inconvénients de granulation par fusion de la voie humide.

Tableau 6 : Avantages et inconvénients de granulation par mousse de la voie humide.

Tableau 7 : Présentation Composition qualitative de la spécialité de référence.

Tableau 9: Utilisations de la cellulose microcristalline.

Tableau 10 : Utilisation de dioxyde de silicium colloïdal.

Tableau 11 : Equipements utilisés lors de la formulation du comprimé valsis.

Tableau 12 : Equipements utilisé aux contrôles pharmaco-technique, biopharmaceutique et analytique.

Tableau 13: Présentation de la spécialité de référence.

Tableau 15 : Formule quantitative des essais.

Tableau 17: Test d'écoulement des essais de granulation par voie sèche.

Tableau 18 : Résultats du test de tassement des essais de granulation par voie sèche.

Tableau 19 : Résultats de l'analyse granulométrique des essais de granulation par voie sèche.

Tableau 20 : Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et en fraction cumulée de l'essai 1.

Tableau 21 : Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et en fraction cumulée de l'essai 2.

Tableau 22 : Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et en fraction cumulée de l'essai 3.

Tableau 23 : Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et en fraction cumulée de l'essai 4 .

Tableau 24 : Résultats du test d'écoulement des essais de granulation par voie humide.

Tableau 25 : Résultats du test de tassement des essais de granulation par voie humide.

Tableau 26: Résultats du taux d'humidité résiduelle des essais de granulation par voie humide.

Tableau 27: Résultats de l'analyse granulométrique des essais de granulation par voie humide.

Tableau 28: Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et en fraction cumulée de l'essai 5.

Tableau 29: Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et en fraction cumulée de l'essai 6.

Tableau 30 : Résultats du test de la dureté des essais de granulation par voie sèche.

Tableau 31: Résultats du test de l'uniformité de masse des essais de granulation par voie sèche

Tableau 32: Résultats du test de désagrégation des essais de granulation par voie sèche

Tableau 33: Résultats du test de friabilité des essais de granulation par voie sèche

Tableau 34: Résultats du test de dissolution des essais de granulation par voie sèche

Tableau 35 : Résultats du test de la dureté des essais de granulation par voie humide

Tableau 36: Résultats du test de l'uniformité de masse des essais de granulation par voie humide.

Tableau 37: Résultats du test de désagrégation des essais de granulation par voie humide

Tableau 38: Résultats du test de désagrégation des essais de granulation par voie humide

Tableau 39: Résultats du test de dissolution des essais de granulation par voie humide

Liste des figures :

Figure 1 : Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp non enrobés.

Figure 2: Principe de l'obtention d'un comprimé.

Figure 3: Machine rotative à comprimer.

Figure 4 : Principe de l'essai de dureté.

Figure 5 : Exemple de carte contrôle d'une machine à comprimer

Figure 6 : Schéma représentant le principe d'équipement de la désagrégation du comprimé.

Figure 7 : Schéma représentant le principe d'équipement de dissolution du comprimé.

Figure 8: Schéma représentant le fonctionnement de blistreuse.

Figure 9: Principe de calcul de l'angle de repos.

Figure 10 : Schéma d'un volumètre de tassement.

Figure 11: Procédé de granulation par voie humide.

Figure 12 : Exemple de granulateur à fort taux de cisaillement.

Figure 13 : Différentes fonctions d'un lit fluidisé.

Figure14 : Principe de la granulation par fusion.

Figure 15: Nucleation au cours de la « foam granulation ».

Figure 16 : Représentation de la mousse recouvrant le lit de poudre.

Figure 17 : Equipements nécessaires pour le procédé de « foam granulation ».

Figure 18 : Principe de fonctionnement du compactage

Introduction générale :

Dans le domaine de la formulation et de la mise en forme solide, l'élaboration d'un produit possédant toutes les qualités requises nécessite de mettre à profit l'association de deux classes de paramètres. La première correspond aux paramètres thermodynamiques (ou Physico-chimiques) locaux dépendants de la nature des liants et des poudres qui rentrent dans la composition du produit final. La deuxième correspond aux paramètres des procédés qui sont susceptibles d'intervenir tout au long des étapes de fabrication.

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons.

Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable.

Toutefois, cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'*adjuvants* et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :

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

Dans le présent travail, l'objectif est de contribuer à la correction d'une formulation sèche d'un comprimé à base d'un PA fabriqué selon le procédé de granulation par voie sèche. En effet cette formulation présente un problème d'écoulement du grain lors de la compression qui se traduit en outre par une irrégularité du poids et la friabilité du comprimé.

Notre présent travail est réparti en deux parties :

La partie bibliographique a été consacrée aux généralités sur les comprimés, les poudres pharmaceutiques et la granulation qui comprend les procédés et les mécanismes d'obtention des grains et leur caractérisation ainsi que les équipements utilisés.

La partie expérimentale qui comprend matériel et méthodes, résultats et discussion et enfin une conclusion générale.

Chapitre I : Les formes galéniques

I- Définition des formes galéniques (formes pharmaceutiques):

La forme galénique assure la présentation physique d'un médicament et sert de support à l'administration d'un principe actif (comprimé, sirop,...).

Il existe trois formes de médicament :

- Les formes solides
- Les formes liquides
- Les formes semi-solides

II- Intérêt de la formulation pharmaceutique (Intérêt de la forme pharmaceutique) :

La mise au point d'un produit optimisé à partir d'une molécule thérapeutique efficace et dotée de propriétés physico chimiques et/ou physiologiques optimales. La formulation permet d'optimiser son efficacité tout en réduisant les effets secondaires : **ratio bénéfique/risque**

II.1- Avantages du concept de formulation

- choix de la voie d'administration la plus économique,
- contrôle de la libération du PA,
- diminuer la fréquence des prises,
- amélioration de l'observance,
- maintien de la concentration efficace,
- amélioration de la biodisponibilité,
- réduction des effets secondaires.

II.2- Limites de la formulation

- cout,
- transposition d'échelle.

III- Choix de forme pharmaceutique:

Il dépend de:

- L'action recherchée (locale/systématique),
- De la rapidité d'action (immédiate ou pas),

- De la durée d'action (courte/longue),
- De la nature de PA (soluble /compressible /sensible aux UV ...),
- Du patient (enfant/adulte /inconscient/ physiopathologie),
- De la stratégie thérapeutique (dose unique /traitement chronique...).

IV- Forme pharmaceutique destinée à la voie orale:

Définition : la voie orale est la voie d'administration la plus utilisée. Pour qu'il agisse; le médicament (principe actif) doit traverser la muqueuse gastro-intestinale. Celle-ci joue le rôle d'une membrane semi perméable permettant le passage de certaine substance et en retardant d'autres.

A cause de la présence de nombreuses villosités dans l'intestin grêle, la surface disponible pour l'absorption dans le tractus gastro-intestinal est très grande: dans l'intestin, elle est 30 fois plus grande que si celui-ci était un simple tube lisse.

IV-1- Les formes solides

Définition : les formes solides (sèches) se conservent mieux car les produits en solution sont susceptibles de réagir entre eux, ce qui peut être la source d'incompatibilités. Les goûts désagréables sont plus facilement masqués lorsque le médicament est à l'état solide.

IV-1-1- Les différentes sortes de formes solides

a) Poudre orales :

Elles sont utilisées dans la préparation des liquides pour voie orale, les poudres peuvent être présentées en multidoses ou sous forme unitaire (sachet comprimés). Il existe aussi des poudres effervescentes.

b) Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes :

Il y a une bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise.

- Les sachets : Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie,
- Les gélules ou capsules dures : sont constituées de deux demi-capsules cylindriques, le fond hémisphérique, de diamètre légèrement différents s'emboitant l'une dans l'autre.

c) Formes obtenues pour traitement des poudres

- Comprimés : sont des préparations de consistance solide, de forme variée, obtenues en agglomérant par compression des substances médicamenteuse sèche, avec ou sans adjuvant, ils représentent actuellement la forme la plus prescrite dans l'arsenal thérapeutique.
- Granulés : sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat des particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulation. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagrégés dans de l'eau ou d'autre liquides appropriés avant l'administration. Les granulés contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires, et si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants. Les granulés se présentent soit sous forme de préparation unidose soit sous forme de préparation multidose.

On distingue plusieurs catégories des granulés :

- a. Les granulés non enrobés,
 - b. Les granulés enrobés,
 - c. Les granulés effervescents,
 - d. Les granulés gastroresistants,
 - e. Les granulés à libération modifiées.
- Capsules molles : C'est une forme galénique constituée par une enveloppe hermétique plus épaisse que des gélules. Les capsules sont le plus souvent ronde, ovales, oblongue ou en forme de tube à bec et leur volume peut aller de 50µl à plusieurs ml.
 - Les granules : Ce sont des petites pilules, c'est-à-dire «des préparations de consistance solide, de forme sphérique, de masse comprise entre 0.05 et 0,06 g et renferment des substances très actives et toxique».
 - Les microcapsules : Ce sont des produits solides constitués d'une enveloppe elle-même solide contenant un solide. Elles sont obtenues par divers procédés tels que la coacervation et la polymérisation interraciale. Les microcapsules se présentent sous forme d'une poudre dont la taille des particules est inférieure à 1250 micromètres.

Chapitre II : les comprimés

I- Définition des comprimés

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules [1].

II- Avantages et inconvénients des comprimés [2]:

Le tableau 1 représente les avantages et les inconvénients des comprimés.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des comprimés.

Avantages	Inconvénient
<ul style="list-style-type: none">• Emplois facile : les comprimés sont d'un volume réduit, et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.• Dosage précis pour unité de prise• Milieu sec et condensé et favorable à une bonne conservation.• Forme particulièrement intéressante pour le principe actif peu soluble.• Fabrication industrielle à grande échelle d'où un prix de revient peu élevé.• La saveur désagréable peut être masquée par enrobage.	<ul style="list-style-type: none">• Le comprimé constitue une forme concentré, ce qui si le délitement n'est pas rapidement assuré peut être irritant pour le tube digestif• La mise au point est délicate• Les principes actifs liquides ne peuvent pas y être incorporés, s'ils sont en trop grande quantité

III- Les différentes formes du comprimé:

- Comprimé non enrobé: obtenus par compressions;

- Comprimé effervescent: non enrobé, contient des substances acide et des carbonates ou bicarbonates libérant de dioxyde de carbone, dissolution dans l'eau avant l'administration;
- Comprimé soluble: non enrobé, à dissoudre dans l'eau;
- Comprimé déspersible: non enrobé, à dispersé dans l'eau ou dans la bouche;
- Comprimé oro-déspersible : non enrobé à dispersé dans la bouche;
- Comprimé enrobé: enrobage par un ou plusieurs couche de polymère et adjuvants (dérivés cellulosiques, acryliques, plastifiants, polyols, cires, colorants autorisés);
- Comprimé à libération modifier enrobé ou non : comprimé préparé avec des excipients spéciaux ou des procédés particulières visant à modifier la vitesse, le lieu, ou le moment de la libération du ou des substances actives:
 - comprimé formé de micro granules (sphères orales),
 - comprimé multicouche,
 - Comprimé osmotique.
- Comprimé gastro-résistant : c'est un enrobage gastro-résistant et entéro-soluble, les substances actives sont libérées dans le suc intestinal;
- Comprimé à utilisé dans la cavité buccale : permet une absorption par la muqueuse buccale. Comprimé à sucer, sublinguaux, tablette, comprimé à croquer.
- Lyophilisats oraux : préparation solide destiné à être placé dans la bouche ou dispersé dans l'eau. [3]

IV- Choix des excipients :

Dans les comprimés on trouve beaucoup d'excipient. Le choix des excipients se fait en parallèle avec le choix de la méthode de fabrication ces excipients. Ils doivent être choisis sur la base de la méthode de fabrication et selon la forme finale qu'on veut obtenir.

- a) Diluant : Il assure le remplissage pour que le comprimé atteigne sa taille. Exemple des diluants: lactose, cellulose et l'amidon;
- b) Liant : Il joue un rôle dans l'agglomération des particules (exemple : emploi amidon,...);
- c) Désagrégant : Il joue un rôle dans la désintégration du comprimé et la dissolution de la substance active (exemple : amidon, carboxy-méthyle amidon, carboxy méthyle cellulose);
- d) Lubrifiant : Il joue un rôle dans l'écoulement (talc) de la poudre dans la chambre de compression, évite le collage (exemple : stéarate de magnésium) et facilite la compression;

- e) Autres : colorants autorisés, aromatisants, mouillants (exemple: lauryl sulfate sodium).
[3]

V- Choix de la méthode de fabrication d'un comprimé:

Pour le choix de la méthode à réaliser sur la poudre, il faut étudier toutes les caractéristiques qui vont favoriser l'obtention d'un comprimé parmi lesquelles l'aptitude au tassement, l'aptitude de la densification la densité apparente et aptitude de cohésion ou comprimabilité. Toutes les propriétés d'écoulement doivent être étudiées, il faut également connaître d'autres caractéristiques en particulier les caractéristiques organoleptiques (odeur, goût) des substances actives. On doit aussi savoir si les constituants qu'on va mélanger ensemble présentent des incompatibilités sur le plan chimique. Il faut également savoir si nos substances actives sont sensibles à la lumière et à l'eau.

Après toutes ces études qu'on vient de voir, si on trouve que la poudre ne présente pas de problème d'écoulement ou de tassement et qu'elle est apte à la cohésion, on va choisir la compression directe.

Si on ne rencontre pas des problèmes d'écoulement ou de cohésion on passe directement par la granulation. [4]

Le schéma suivant explique les différentes méthodes de fabrication :

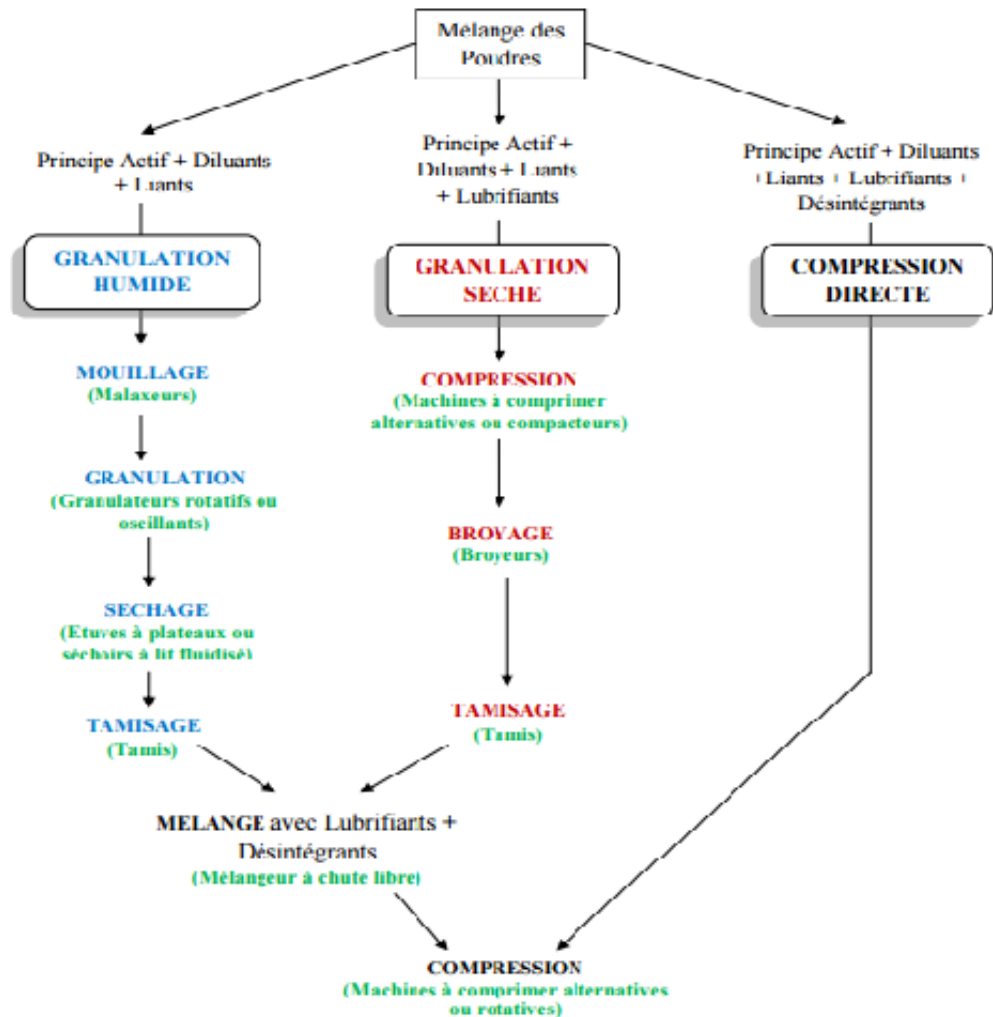


Figure 1 - Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp non enrobés [5,6]

La mise au point d'une formule d'un comprimé est particulièrement délicate lorsque le poids du principe actif est tel que la marge pour l'addition des adjuvants est faible.

- Le choix du moment de la fabrication auquel doit être ajouté chaque adjuvant a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition.

Dans le cas de la granulation par voie humide, les diluants sont mélangés avec le principe actif, les liants introduits habituellement dans le liquide de mouillage tandis que les

délimitant et les lubrifiants qui doivent se répartir à la surface des grains peuvent être ajoutés à ces derniers juste avant la compressions.

Dans le cas de la granulation sèche, tout peut être mélangé ensemble sauf le lubrifiant qui peut être ajouté au grain. [1]

- **Formulation de grain** : c'est une opération qui suit le mélange des poudres (PA+ adjuvants) elle a pour but de modifier la texture physique des poudres, d'augmenter la densité du grain en lui donnant une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compressions et une agglutination plus forte des particules qui aboutira à un comprimé solide non friable [2]
- **Compression** : La compression est une opération mécanique qui consiste à exercer, sur des substances sèches, une forte pression destinée à agglomérer ces substances avec disparition de l'état pulvérulent. Lorsqu'elle s'exerce sur une ou plusieurs drogues, elle a pour but de transformer la matière première médicamenteuse en une forme pharmaceutique particulière pourvue de multiples avantages: le comprimé [5]. Avant de réaliser cette opération, le grain ainsi obtenu est additionné de lubrifiants et de délimitants. Puis, le mélange est introduit dans une machine à comprimer [6]. Cette technique nécessite des appareils industriels spéciaux capables de réaliser automatiquement la compression en fonctionnement continu et sur une grande échelle. Ces appareils sont constitués par un moule métallique, la matrice, dans laquelle évoluent deux pistons, l'un supérieur, l'autre inférieur, légèrement concave et entre lesquels la poudre est comprimée. A la partie supérieure de la matrice, un déverseur ou sabot, animé d'un mouvement de va-et-vient permet de doser la quantité de poudre introduite à chaque compression et provoque l'éjection du comprimé terminé [5]. La compression est obtenue par la pression qu'exercent les poinçons sur la poudre qui doit elle-même présenter des caractères particuliers. La compression est réalisée en quatre temps (Figure) [6]:
 - **1^{er} temps** : remplissage de la chambre de compression par la poudre s'écoulant du sabot distributeur ;
 - **2^{ème} temps** : arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de poudre (mouvement avant/arrière ou de droite à gauche selon un axe horizontal) ;
 - **3^{ème} temps** : compression : le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de poudre;
 - **4^{ème} temps** : éjection du comprimé formé (par remontée du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice).

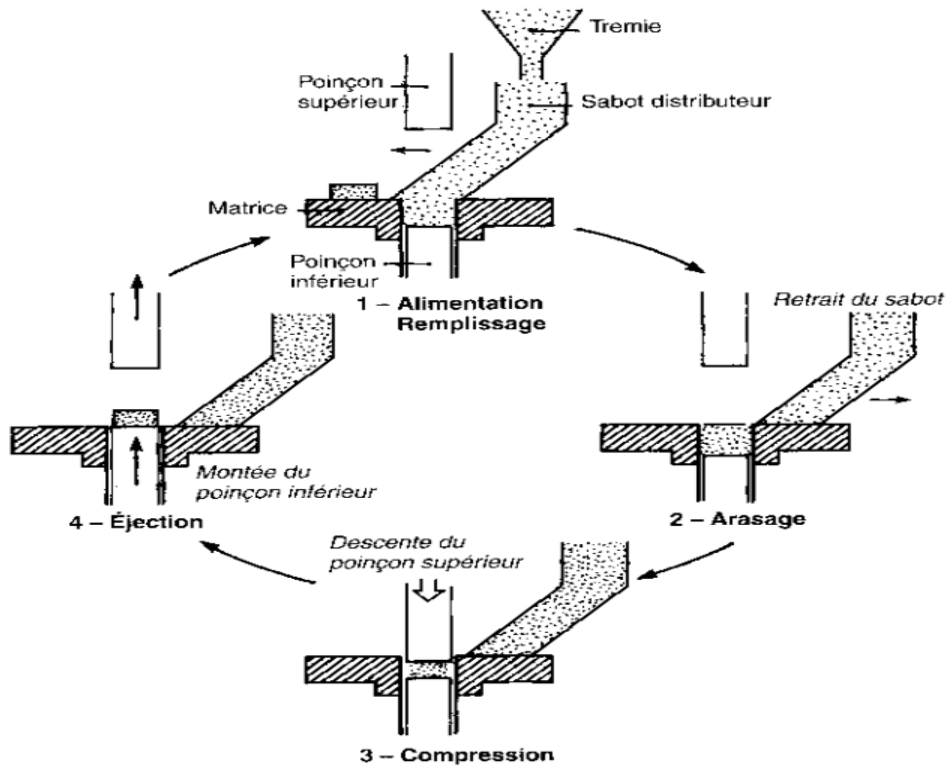


Figure : Principe de l'obtention d'un comprimé

- **Appareils de compression:**

On distingue principalement deux (02) types de machines à comprimer: les machines alternatives et les machines rotatives [5].

1. Les machines alternatives:

Les pièces les plus importantes de ces appareils sont les suivantes [5]:

- La **matrice** percée d'un trou cylindrique vertical. Cette pièce est fixe;
- 02 **poinçons** mobiles: le poinçon inférieur et le poinçon supérieur dont l'amplitude des déplacements verticaux est parfaitement réglée par un système de disques et de vis;
- La **trémie** et le **sabot** qui assurent l'alimentation en grain. La trémie est un réservoir en forme d'entonnoir qui peut être soumis à des vibrations et subir un mouvement latéral.

Le sabot qui est le prolongement de la trémie amène, entre chaque compression, le grain au-dessus de la chambre de compression.

Les principales phases de la compression sont au nombre de quatre [5]:

- Distribution du mélange ou alimentation :
 - Le poinçon supérieur est relevé,
 - Le poinçon inférieur est en position basse;
 - Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression qui est donc remplie de grain par simple écoulement
- Elimination de l'excès de grain par arasage :
 - Les poinçons sont dans la même position ;
 - Le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.
- Compression proprement dite :
 - Le poinçon inférieur ne bouge pas ;
 - Le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force le grain.
- Ejection :
 - Le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale ;
 - Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice ;
 - Le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation et remplit simultanément la chambre de compression pour l'opération suivante.

Le réglage de la masse et de la dureté des comprimés se fait de la façon suivante [5]:

- **Masse** : le volume de la chambre de compression est ajusté en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un comprimé au poids désiré. Pour un grain donné, c'est donc un volume qu'on ajuste. Par la suite lorsque la machine est en marche, la régularité de poids des comprimés dépend de la texture du grain qui doit s'écouler très régulièrement et très rapidement de façon à remplir la chambre de compression de manière toujours identique. Cela suppose que la densité du grain soit toujours la même du début à la fin de l'opération et que sa fluidité soit suffisante.
- **Dureté** : la dureté est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descend et plus le comprimé est dur, mais il y a une limite à ne pas dépasser pour éviter de bloquer la machine.

A noter que ces deux paramètres (masse et dureté) sont contrôlés en cours de fabrication.

Pour augmenter le rendement des machines alternatives, la matrice peut comporter plusieurs trous verticaux et autant de poinçons. Avec un seul jeu de poinçon, le rendement horaire est de 1500 à 6000 selon les machines. Le rendement est ensuite multiplié par le nombre de jeux de poinçons

2. Les machines rotatives

Le système de distribution de grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplacent horizontalement. Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle. Au cours de chaque révolution chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes: remplissage par passage sous sabot, arasage, compression et éjection (figure 3). La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes. La composition est obtenue par passage entre deux galets d'acier qui obligent les poinçons à se rapprocher en exerçant une forte pression sur le grain. L'ajustage de la dureté se fait en réglant l'écartement des deux galets [5].

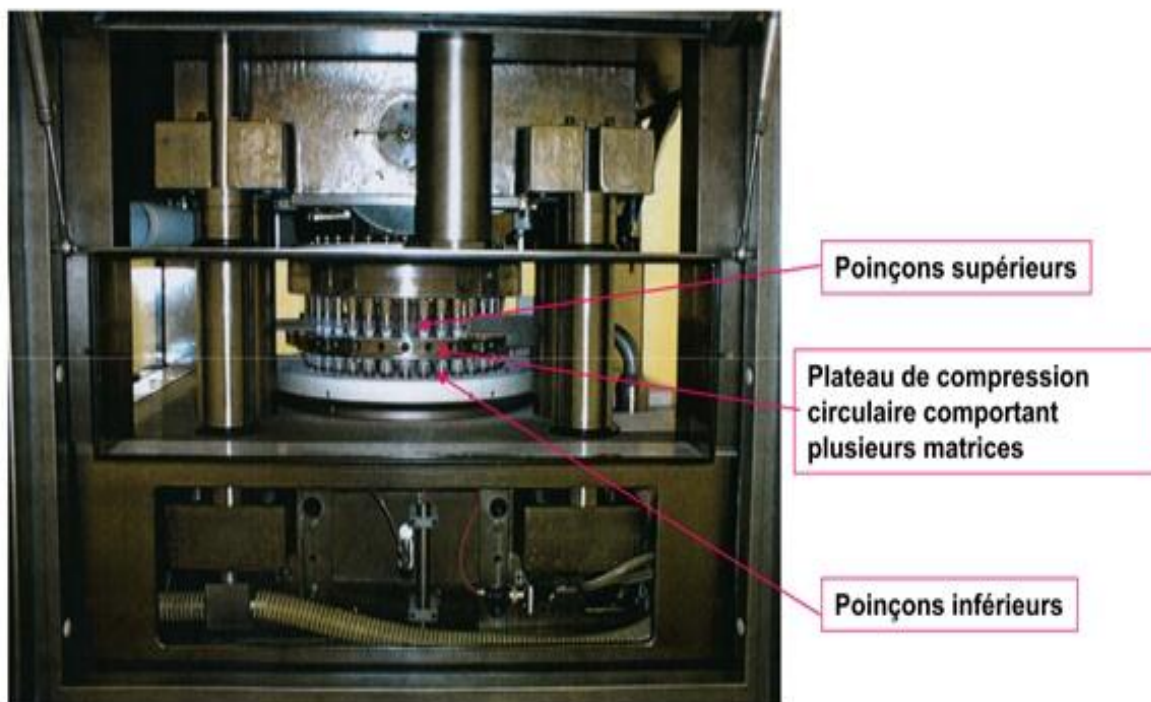


Figure 3: Machine rotative à comprimer

Contrairement à ce qui se passe sur l'alternative, la compression n'est pas brutale mais progressive et la force de compression s'exerce, non pas sur une seule face mais sur les deux faces du comprimé. Le réglage du volume de la chambre de compression (poids) se fait en

ajustant la position de la rampe de guidage inférieure à l'endroit où le système matrice-poinçon passe au poste de remplissage. De plus en plus, ce remplissage se fait en deux temps: dans un premier temps le poinçon inférieur s'abaisse de telle sorte que la chambre de compression accepte un léger excès de grain et, dans un deuxième temps, il remonte à la position qui correspond exactement au poids de grain désiré. L'excédent est alors enlevé par arasage. Ce procédé assure un remplissage plus régulier. Autre amélioration possible: abaissement du poinçon inférieur après l'arasage pour que le poinçon supérieur entre en contact avec le grain au-dessous du niveau de la matrice. La dissémination de poudre est alors moindre. Le rendement horaire déjà important pour les rotatives les plus simples (20 000 à 50 000) peut être considérablement accru en augmentant le diamètre de la couronne et en multipliant le nombre des postes d'alimentation et de compression [5].

Les alternatives ne sont plus guère utilisées que pour les petites séries et en formulation. Les rotatives sont préférées dès que les fabrications deviennent importantes du fait de leur rendement supérieur. De plus, les machines rotatives sont plus silencieuses [5].

- **Enrobage des comprimés:** Le comprimé obtenu est ce que l'on appelle <<couverture>>appelé enrobage.

1- **Intérêts de l'enrobage** : D'une manière générale, il améliore la présentation du comprimé et sa conservation. Il peut :

- masquer une saveur désagréable,
- donner au comprimé un aspect attrayant,
- favoriser la conservation (protection contre les agents externes de dénaturation : eau, air, microorganismes),
- soustraire le principe actif à l'influence dégradante du suc gastrique.

Il existe deux méthodes essentielles d'enrobage : la dragéification ou enrobage au sucre et enrobage par film :

2- **Enrobage au sucre : Dragéification : plusieurs étapes :**

Cette opération se fait dans une turbine, plus ou moins sphérique tournant autour d'un axe incliné à 45°, équipée d'une soufflerie d'air chaud ou froid et d'un système d'aspiration des poussières.

- **Isolement du noyau (vernissage):** pour éviter la pénétration de l'humidité par application d'une pellicule de résine ou d'un polymère organique (les résines les plus connues sont des résines acryliques commercialisées sous le nom d'Eudragit).
- **Gommage** : fixation d'une solution adhésive qui permettra l'adhésion des couches suivantes (gomme arabique, gélatine,...)

- **Montage ou grossissage** : par additions successives de solutions de sucre, concentrées au début, diluées à la fin, suivies d'évaporation du solvant. Si on doit ajouter un colorant, il le sera dans les solutions diluées de sucre (les dernières).

- **Lustrage ou polissage** : les dragées obtenues sont lustrées par application de cire, ou de vernis, toujours dans la turbine.

La dragée n'est guère plus fabriquée. La dragéification est un procédé long et délicat.

3- **Enrobage par film : pelliculage** : procédé le plus utilisé.

Les produits filmogènes peuvent être appliqués soit en dispersions aqueuse soit, de préférence, en solution dans des solvants volatils. Les produits filmogènes les plus utilisés sont des dérivés de la cellulose (acétate de cellulose, carboxyméthyle cellulose), des P.E.G. de haut poids moléculaire, des dérivés

acryliques, méthacryliques ou vinyliques additionnés généralement d'un plastifiant.

L'opération se fait en turbine, munie de déflecteurs ou par pulvérisation sur comprimés en suspension dans l'air.

VI -Essais des comprimés :

Ils se font sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le produit fini.

1) Matière premiers :

- Contrôle d'identité et la pureté des PA et des adjuvants;
- Vérification des propriétés physiques et mécaniques, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres [2].

2) En cours de fabrication : sur le grain, puis sur le comprimé au cours de sa compression.

- **Sur le grain :**

- vérification de l'homogénéité par dosage du PA sur une prise d'essai,

- dosage de l'humidité résiduelle (4 à 6 %),

- contrôle de la fluidité du grain [2].

- **Sur le comprimé :**

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas au cours de son fonctionnement, on fait des prélèvements périodiques des comprimés (tous les 4 heures) sur lequel on vérifie la dureté et le poids.

La dureté est déterminée par un appareil spécial (duromètre) qui exerce une pression sur le comprimé jusqu'à sa cassure. Si la dureté varie, il faut faire un réglage du poinçon supérieur.

On détermine le poids moyen de 10 comprimés celui-ci doit être compris dans les limites spécifiées.

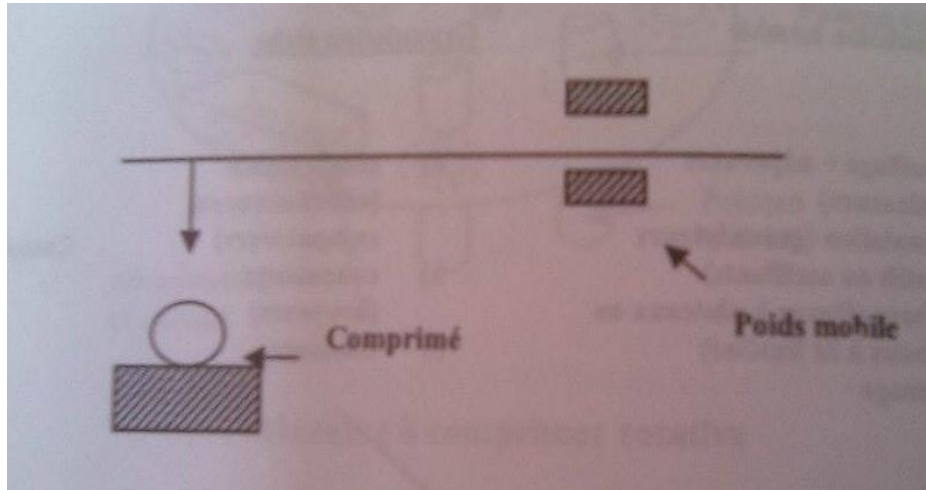


Figure 4 : Principe de l'essai de dureté

Dans l'industrie, on établit des « cartes de contrôle » portant généralement : en abscisses le temps de prélèvement et en ordonnées, le poids moyen des échantillons. Si celui-ci se situe au de la des limites permises, on arrête la machine et on jette la production de quatre d'heure précédent. Cela limite dans le temps la déperdition [2].

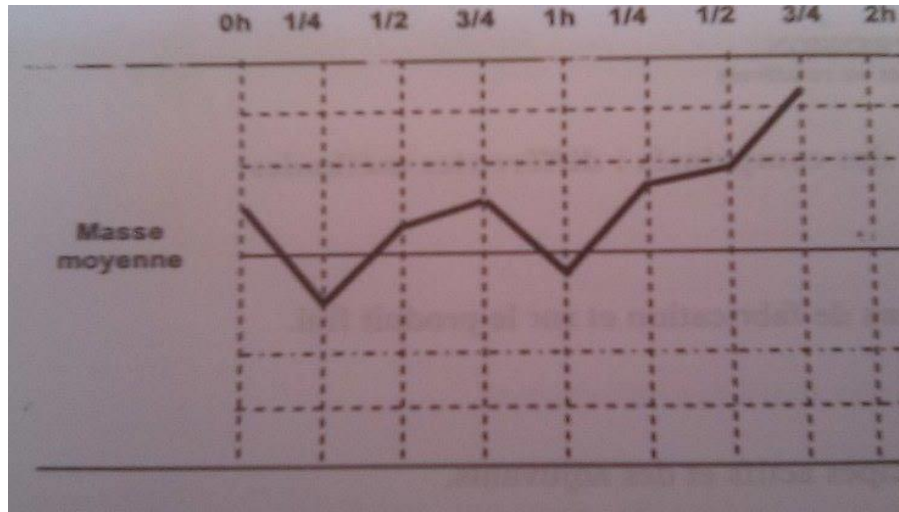


Figure 5 : Exemple de carte contrôle d'une machine à comprimé

3) Sur le comprimé terminé :

- **Test de sécabilité :**

Vérifier sur un certain nombre de comprimé non enrobé portant des barres de cassure, que leurs fractions sont de masses à peu près égales. [3, 4]

- **Uniformité de masse**

Le test d'uniformité de masse appliqué aux comprimés non enrobés d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimé prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des comprimés de l'échantillon prélevé. [3, 4] [7]

- **Uniformité de teneur :**

Le test d'uniformité de teneur appliqué aux Cp non enrobés d'un même lot, consiste à déterminer les teneurs individuelles en PA, d'un nombre spécifié de Cp du lot et à vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. Ce test est exigé, lorsque la teneur en PA est inférieure à 2 mg ou si le taux ne dépasse pas 2 %. Dans le cas contraire, ce test est facultatif. [3] [7] [8, 9]

- **Test de désagrégation**

Le test de désagrégation appliqué aux Cp non enrobés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies [3] [7] [8]. Le test de désagrégation des Cp non enrobés fait partie des essais pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent [10].

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication.

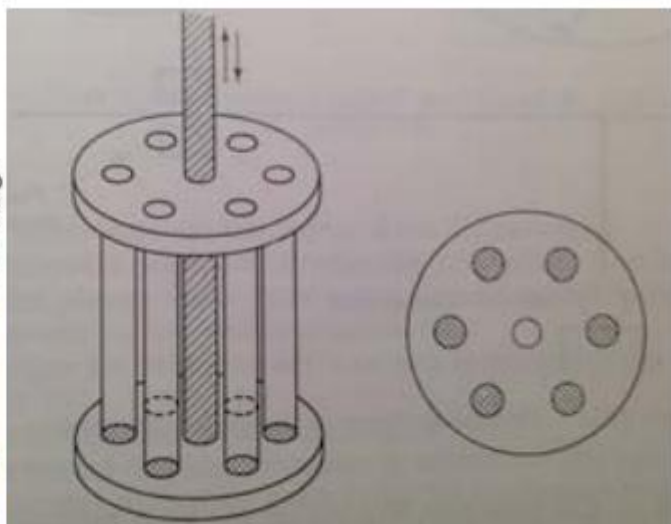


Figure 6 : principe de d'équipement de la désagrégation du comprimé

- **Test de dissolution in vitro** *Vitesse de dissolution: Elle est plus représentative de la future mise à disposition du principe actif pour l'organisme. L'appareil le plus classique est un tube en U rempli d'eau à 37 degré °C. Au fond de ce tube est déposé un comprimé surmonté par une palette tournante qui tourne à une vitesse lente mais suffisante (250tours/minute par exemple). Dans le cas des gélules, la palette est remplacée par un panier tournant. On estime que 60%, au moins, du principe actif est dissous en moins de 30 minutes. Dans certains cas, l'eau peut être remplacée par un liquide simulant les liquides digestif (pH , enzymes) [2].*

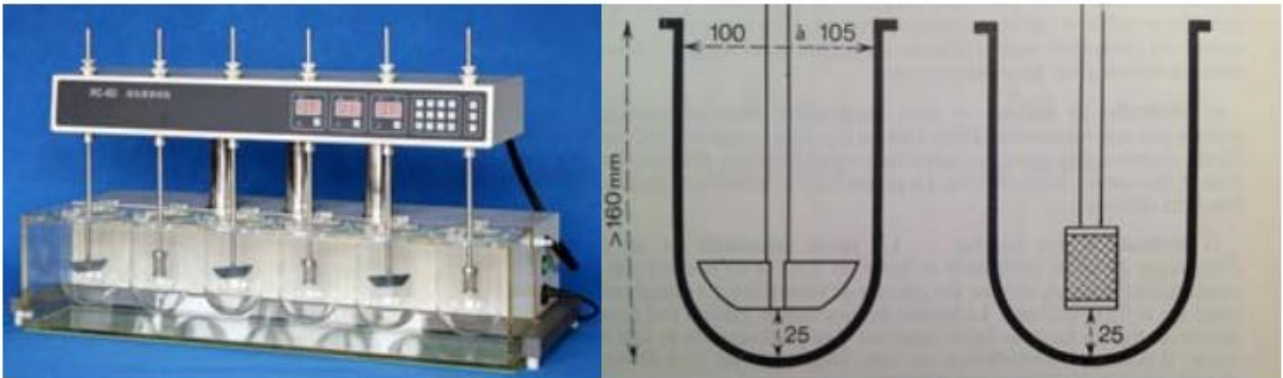


Figure 7 : Principe d'équipement de dissolution du comprimé

- **Résistance à la rupture :**

On l'appelle improprement l'essai de dureté. C'est un essai qui permet de vérifier que les comprimés résistent aux différents chocs qu'ils vont rencontrer lors de différentes opérations de conditionnement, de transport et de stockage. Les comprimés, jusqu'à leurs utilisation, ne doivent donc pas se casser et se briser. C'est pour cela qu'on évalue la force maximale qu'ils pourront subir avant de se rompre (avant d'être écrasés). L'essai consiste à mettre le comprimé dans une position verticale (ou radiale c'est-à-dire que c'est sa surface plane qui va subir le choc) et donc sur l'épaisseur la plus faible. On augmente progressivement la valeur de la force ou contrainte jusqu'à rupture du comprimé [11].

C'est un essai qui se fait sur 10 comprimés. On détermine la moyenne. La pharmacopée n'a pas donné de valeur car cela dépend des machines utilisées. Si le fabricant que c'est avec une certaine dureté qu'il va éviter la destruction du comprimé, il utilise cette dureté mais il faut le prouvé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

- **Friabilité**

Elle ne doit pas être confondue avec la résistance à la rupture. C'est le fait que le comprimé perd une partie de sa masse en poudres suite à différentes opérations tels que le conditionnement, le transport et le stockage car chaque fois qu'on manipule le comprimé, il y'a une quantité qui se perd et donc une quantité de principe actif qui se perd avec elle. On évalue la perte de masse et pour cela, on soumet le comprimé à un choc répété. La rotation est bien codifiée au niveau de la pharmacopée. Les comprimés sont pesés avant et après l'opération ce qui permet d'évaluer la perte de masse. Si la masse des comprimés est supérieur à 650 mg, on travail avec 10 comprimés. Si la masse est faible, il faut que l'ensemble des comprimés qu'on va utiliser pèse plus de 6,5 g. Au niveau de l'interprétation des résultats, on divise la masse finale sur la masse initiale et le pourcentage de pertes ne doit pas dépasser 1 % [11].

A- Conditionnement des comprimés:

Les Cp sont couramment conditionnés dans des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Ils y sont mobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans certains cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque). Cependant, la tendance actuelle pour les Cp non enrobés est au conditionnement unitaire dans des emballages unitaires en plastique transparent alvéolaire appelés blisters ou dans des bandes de complexes en aluminium ou en papier plastifié. Cette présentation assure la protection individuelle de chaque Cp et permet son identification jusqu'au moment de l'administration. [5,6]

➤ L'appareillage :

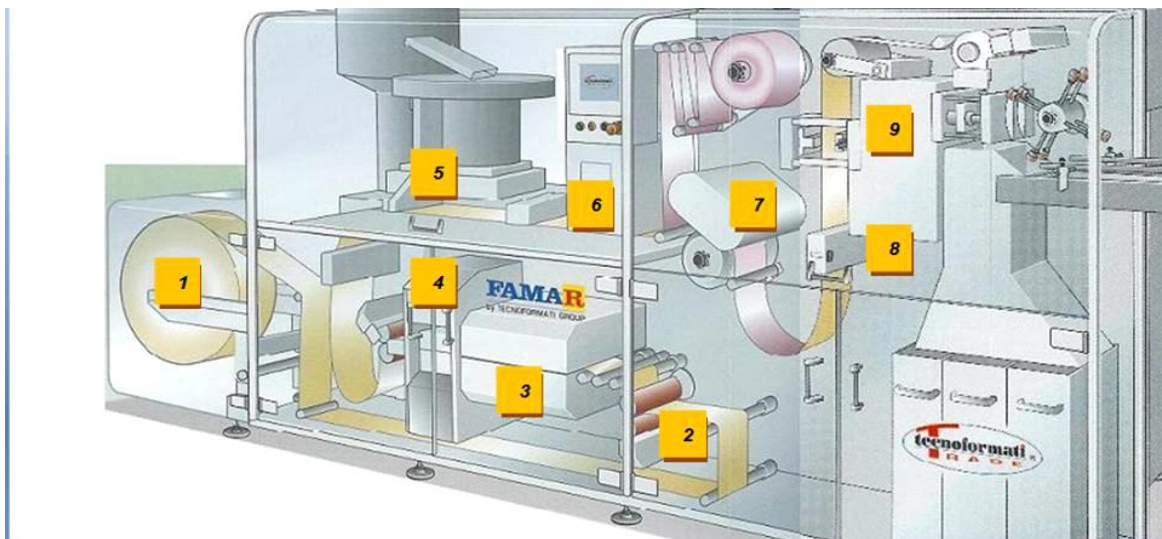


Figure 8: schéma représentant le fonctionnement de blistreuse

Les parties essentielles et fonctions d'une machine blistereuse d'emballage sont les suivants :

- le poste de déroulement(1)
- la station de chauffage(2)
- le poste de formage(3)
- la station de refroidissement(4)
- la machine d'alimentation(5)
- la station de contrôle de la qualité(6)
- le poste de scellement(7)
- la station de refroidissement(8)
- l'étiquetage des emballages informatifs(9)

Chapitre III : la granulation

I- Généralité

La granulation de poudres pharmaceutiques ne présente pas de difficultés liées à la complexité de la forme du comprimé. On trouve généralement des formes relativement simples (comprimé plat, bombé, bâtonnet, ...etc). Par conséquent, la difficulté de l'écoulement de matière pour les formes complexes ne se retrouve pas (ou très peu) dans les comprimés pharmaceutiques. Par contre, d'autres difficultés surviennent :

- le comportement mécanique lié à la taille granulométrique des poudres pharmaceutiques (Poudres fines) et à la nature des matériaux,
- le mélange de poudres (homogénéité) et le caractère cohésif des poudres,
- la lubrification par des poudres et non directement de l'outil,
- l'expansion du comprimé relativement importante lors de l'éjection (très faible pour les poudres métalliques).

Dans cette contribution à l'étude de la granulation des poudres pharmaceutiques, nous proposons une démarche expérimentale et de modélisation. Cette démarche permettra de caractériser le comportement des poudres pharmaceutiques de l'état poudre à l'état comprimé durant le processus de compression et d'étudier les relations entre les propriétés de base des poudres et les propriétés finales du comprimé

II- La poudre

II-1 définition

- **Définition générale** : La poudre est un état fractionné de la matière. Il s'agit d'un solide présent sous forme de petits morceaux, en général de taille inférieure au dixième de millimètre (100 μm). Une poudre est caractérisée par l'étendue de la distribution en taille des particules et par le diamètre médian (notée d_{50}), taille pour laquelle 50% de la population de particules a une taille inférieure à d_{50} .
- **Définition galénique** : Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants. Elles peuvent être utilisées en tant que principe actif, excipient ou forme pharmaceutique. Les principes actifs peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. D'autre part une poudre peut être simple ou composée selon qu'elle contient une ou plusieurs substances [17].

II-2 propriété physicochimique :

II-2-1 Structure cristalline :

Les techniques d'investigation les plus utilisées sont la diffraction des rayons X, qui permet l'identification des phases cristallines, et les techniques vibrationnelles telles que la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie Raman qui renseignent sur les liaisons interatomiques au sein d'une molécule [12].

II-2-2 Solubilité :

C'est l'un des critères de classification et de sélection des excipients et des molécules actives, ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en masse de la substance considérée. Pour un matériau, un solvant et une température, c'est une constante. Elle est affectée par les éléments suivants [12]:

-Constitution chimique : La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) et la solubilité par polarité. Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout, dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.

-Température : Dans la plupart des cas, la solubilité d'un produit augmente avec la température. Pour les produits volatils, l'augmentation de température n'est pas recommandée.

- Le pH : Le pH du milieu a une influence lorsqu'il s'agit de solubilité par ionisation.

-Polymorphisme : A une température donnée, la forme cristalline la moins stable est la plus soluble. Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.

-Substance additives : Les substances ajoutées à un solvant (sels, agents tensio-actifs, polymères) peuvent modifier la solubilité apparente de certains produits. Le formulateur dispose ainsi, dans le cadre du développement des médicaments, d'un vaste champ d'optimisation de la solubilité et par conséquent de la biodisponibilité.

II.2.3. Teneur en eau des poudres et hygroscopie :

a- Teneur en eau des poudres :

Une poudre peut renfermer de l'eau sous différents états :

- Eau de constitution : Eau de cristallisation, chimiquement liée à la molécule (molécules d'eau liées à un complexe par exemple). On peut citer par exemple la caféine mono-

hydratée ou di-hydratée. Lorsque cette molécule a cristallisé elle l'a fait avec une ou deux molécules d'eau qui feront partie de sa constitution chimique et de son identité.

- Eau d'adsorption : Eau en surface des particules, liée physiquement, correspond à l'humidité résiduelle (poudre hygroscopique). Dans ce cas on prend une prise d'essai d'une poudre, on la pèse exactement puis on la place dans l'atmosphère humide puis on enregistre l'augmentation de masse. C'est important de connaître cette caractéristique car une poudre hygroscopique va poser des problèmes par la suite quand on va la transformer par exemple en comprimé ou en gélule.
- Eau libre : eau en excès.

→ Possède une influence sur la stabilité de la substance et l'écoulement. [14]

b .Hygroscopie

L'hygroscopicité est la capacité thermodynamique et cinétique d'un matériau à atteindre un état d'équilibre dans des conditions de température et de pression de vapeur d'eau données. L'étude de cette propriété renseigne sur l'état de surface des matériaux et leur réactivité vis-à-vis de l'eau.

Un produit hygroscopique adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité relative, à température et pression ambiantes. Une classification (tableau A1) est proposée pour les conditions suivantes : 25°C, 80% d'humidité relative ambiante et 24 heures de stockage [12].

II.2.4. Masse volumique

Il s'agit du rapport de la masse de la poudre et du volume occupé par cette masse. Elle est exprimée en g/cm^3 [15].

II-3 Propriétés structurales :

II-3-1 Forme des particules

On l'étudie par microscopie. Elle possède une influence importante sur l'écoulement, l'aptitude à la cohésion, les résultats d'une analyse granulométrique par tamisage. Une particule de poudre n'a pas une forme particulière (elle a une forme quelconque). [16]

II-3-2 Taille des particules

On peut définir plusieurs dimensions (épaisseur moyenne, longueur moyenne, largeur moyenne, diamètre de Féret [c'est la résultante de toutes les autres dimensions et c'est celle qui est la plus significative]). Pour définir la forme de la particule on essaye de définir certains paramètres.

On essaye de voir à quel point par exemple la particule s'éloigne de la sphéricité parce que l'objectif quand on développe un médicament est toujours d'avoir des poudres qui se rapprochent le plus de la forme sphérique car c'est la forme la plus appropriée pour avoir une bonne propriété d'écoulement ou de cohésion. Quand on a une poudre qu'on étudie au stade de développement on l'observe au microscope on essaye de définir des paramètres plus objectifs par exemple on fait une projection et on définit la sphère circonscrite et la sphère inscrite. On détermine la surface de la particule en utilisant un planimètre. On fait un rapport entre les surfaces des deux sphères et ce rapport nous renseigne sur la sphéricité de la particule. Si le rapport s'approche de 1 alors la particule se rapproche de la sphéricité et inversement [13].

La taille de la particule doit être connue quand on développe un médicament.

Chaque méthode a un champ d'application bien particulier (exemples: tamisage analytique $> 75 \mu\text{m}$ et microscopie optique $0,2$ à $200 \mu\text{m}$, microscope électronique à balayage $> 0,001 \mu\text{m}$, compteur de particules 1 à $1000 \mu\text{m}$, diffraction laser 10 nm). En pharmacie, c'est principalement le tamisage puis la microscopie et en ce moment on utilise surtout la diffraction laser. La taille ne dépasse 1250 à $1400 \mu\text{m}$ et au-delà ça devient un grain.

La méthode la plus utilisée est la méthode mécanique directe par tamisage. Le principe de cette méthode repose sur la capacité de ces particules à traverser une série de tamis d'ouverture de maille décroissante de haut vers le bas. La poudre va traverser les tamis et elle ne peut traverser les tamis que si sa taille le permet. Si la taille est inférieure à l'ouverture de maille des tamis elle va pouvoir progresser et on peut la retrouver partiellement sur un fond récepteur non percé. Cette méthode utilise un instrument de mesure qui est le tamis d'analyse. C'est un tamis qui fait 200 mm de diamètre, à fond grillagé et qui a une paroi métallique en acier inoxydable. Ce fond grillagé est constitué par un enchevêtrement de fils métalliques qui laisse des espaces libres de forme carré. Le côté de chaque carré définit ce qu'on appelle l'ouverture de maille. Cette ouverture de maille est choisie selon une suite géométrique de raison bien déterminée. On utilise une tamiseuse dont on règle l'amplitude de vibration et le temps nécessaire au tamisage. Au bout de ce temps on procède à la pesée des tamis et chaque tamis va renfermer une certaine quantité de poudre qui est le refus. Il s'agit de la quantité qui ne peut pas traverser le tamis car sa taille est plus grande que l'ouverture de la maille et donc les particules ne peuvent pas passer. On calcule ainsi la masse de chaque refus et on cherche le pourcentage le plus élevé et c'est cette

taille celle majoritaire de la poudre. Si la perte est trop importante il faut refaire l'essai. L'idéal pour une poudre c'est d'avoir une répartition qui répond à la loi de Gauss c'est-à-dire qu'on a un maximum de particules qui ont telle taille et de part et d'autre on a une répartition autour de cette moyenne. On détermine aussi l'écart à la moyenne et l'écart type pour plus de précision. On peut ainsi classer les poudres en poudres grossières, poudres modérément fines ...

II-3-3 Masse volumique apparente

Elle est exprimée en g/cm^3 . Elle est déterminée pour un état de tassement donné et cette masse volumique inclut les pores inter et intra-particulaires. On définit également une masse volumique vrac où on lit le volume occupé par une poudre dans un cylindre gradué après tamisage pour éliminer les agglomérats de poudre. Il existe aussi une masse volumique après tassement où on cherche le volume occupé par une poudre dans un cylindre gradué après tassement jusqu'à stabilisation du volume. Dans un cylindre rempli de poudre on trouve des pores inter-particulaires (pores de surface) et des pores intra-particulaires (que l'on voit à l'aide d'un microscope électronique). Ces deux pores sont occupés par de l'air et on a donc l'état solide et de l'air dans l'éprouvette et donc le volume total inclut le volume de cet air. Les méthodes de tassement permettent de chasser cet air. On peut déterminer ce volume d'air par des méthodes d'adsorption et dans ce cas on peut donc chercher le volume réel de poudre dans l'éprouvette [16].

II-3-4 Surface spécifique

C'est la surface développée par un gramme de produit. Elle est exprimée en cm^2/g . Elle augmente considérablement quand la taille particulaire diminue. Sa mesure est basée sur l'adsorption de gaz à basse température. Elle influence considérablement la vitesse de dissolution. Le pouvoir de recouvrement des poudres dépend de cette surface spécifique [12].

II-3-5. Morphologie

La morphologie des poudres est observée par microscopie électronique à balayage (M.E.B.) ou microscopie optique (M.O.). C'est un complément important de la granulométrie évoquée précédemment car elle permet par exemple de vérifier l'hypothèse de sphéricité des particules. Enfin, l'observation microscopique rend compte de l'état de surface du produit. La forme (sphérique, cubique, en aiguilles,..) et la taille des particules varient d'un produit à un autre. Elles affectent les propriétés comportementales des poudres telles que l'aptitude à la dissolution (par la surface des particules) mais également l'écoulement, la masse volumique, la cohésion et par corrélation l'aptitude à la compression [12].

II-3-6-La porosité

La porosité peut être définie comme le rapport entre le volume des vides et le volume d'une substance. Elle englobe à la fois la porosité intra-agglomérats (ou intra-particulaire) et la porosité inter-agglomérat (ou inter-particulaire). La porosité inter-agglomérats est liée à l'aptitude de la poudre à se réarranger lors de la phase de tassement alors que la porosité intra-agglomérats conditionne le pouvoir de déformation des agglomérats lors de la phase de compression, la mouillabilité et la cinétique de dissolution. Pour évaluer cette porosité, il existe différentes techniques (tableau 4). Quelle que soit la méthode choisie, il est important de préparer soigneusement les échantillons pour garantir la pertinence des résultats : séchage de la poudre, dégazage [12].

III-Comportement in vitro

III-1 Aptitude à l'écoulement :

Les poudres ont un comportement intermédiaire entre celui des fluides et celui des solides. On parle des propriétés rhéologiques. L'écoulement intervient dans l'homogénéité de remplissage des gélules et l'homogénéité de remplissage des matrices au niveau des machines à comprimer. L'écoulement est influencé par la taille des particules, la forme des particules (la forme sphérique est la plus favorable à l'écoulement), la rugosité de la surface des particules (paramètres liés à la poudre), ainsi que l'appareillage et les conditions environnementales surtout l'humidité (paramètres indépendants de la poudre). Si les particules sont rugueuses on dit qu'elles présentent des anfractuosités. Il existe aussi des charges électriques à la surface des particules dont il faut tenir compte. L'accumulation de ces charges électriques peut donner une explosion. Au niveau de l'appareillage on peut avoir un écoulement forcé par une pression pneumatique (gaz) ou mécanique (machine). L'humidité est un facteur qu'il faut contrôler car il influence l'écoulement d'une poudre et ceci surtout pour les poudres hygroscopiques [16].

- a) ***Essai d'écoulement Selon la pharmacopée européenne :*** Le temps d'écoulement est le temps que met une prise de poudre pour s'écouler à travers un entonnoir de dimensions normalisées. Si ce temps est inférieur à 10 secondes pour une prise d'essai de 100g de poudre on dit que l'écoulement est bon et s'il est supérieur on doit améliorer l'écoulement.
- b) ***Détermination de l'écoulement de repos: L'angle mesuré apparaît sur la figure suivante :***

Calcul de l'angle de repos

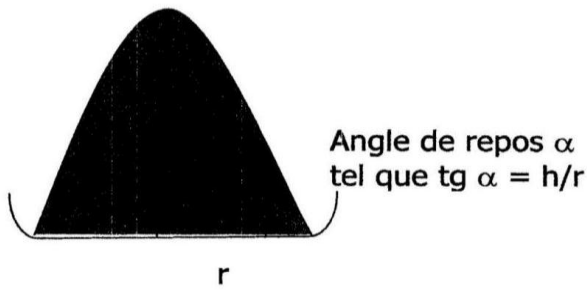


Figure 9: Principe de calcul de l'angle de repos [16]

Pour pouvoir déterminer cet angle on doit déterminer h et r. On peut le déterminer selon deux méthodes qui sont une hauteur fixe (h fixe et r inconnue) selon un entonnoir fixe et une quantité de poudre qui remplit cet entonnoir et là on mesure le diamètre et une hauteur variable (r fixe et h inconnue) et dans ce cas on cherche la hauteur. On a ensuite les résultats suivants :

Tableau 2: Echelle de l'aptitude à l'écoulement basé sur l'angle de repos [16]

Aptitude à l'écoulement	Angle de repos en degrés
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36-40
Passable (risque de blocage)	41-45
Médiocre (facilitation nécessaire)	46-55
Très médiocre	56-65

II-2 Aptitude à la densification

C'est l'aptitude du lit de poudre à diminuer de volume sous l'effet d'une force (tassement, compression). Cette diminution de volume et selon la valeur de la force exercée peut se faire juste par un réarrangement des particules (enlèvement des espaces inter-particulaires) et si la force est plus importante on aboutit à la fragmentation des agrégats en particules de taille plus réduite. Si la force est encore plus importante on peut avoir la création de liaisons entre les particules. L'aptitude à la densification peut être utilisée à l'aide d'un volumètre de tassement. L'éprouvette est soumise à des secousses de fréquence bien particulières. La poudre diminue de volume et on a un volume constant à la fin de la manipulation [16].

Schéma d'un volumètre de tassement

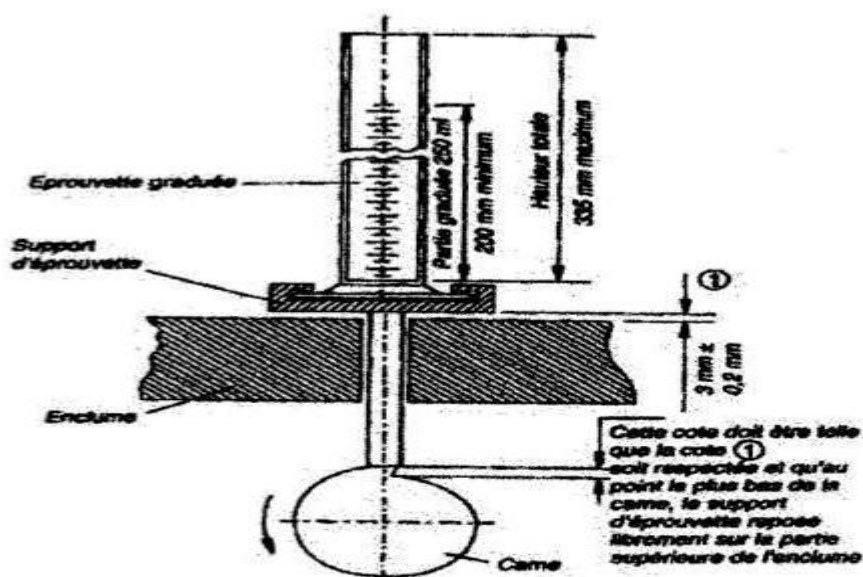


Figure 10 : schéma d'un volumètre de tassement

On peut donc déterminer :

- La masse volumique apparente vrac (en relation avec le volume vrac) : D_0
- Masse volumique après 10 chutes : D_{10}
- Masse volumique après 500 chutes : D_{500}
- Masse volumique après tassement : D_f (généralement au bout de 1500 chutes)

On détermine des paramètres qui vont nous orienter dans le développement du médicament. Ces paramètres sont les suivants :

-Aptitude au tassement : $V_{10} - V_{500}$: Une bonne aptitude de tassement est une différence la plus faible possible (il ne faut pas qu'elle dépasse 20 ml).

-Indice de compressibilité = $I_c = 100 (V_0 - V_f) / V_0$: Plus cet indice est faible meilleure est l'écoulement.

-Indice de Hausner = $I_H = V_0 / V_f$: Plus cet indice est faible meilleure est l'écoulement. Cet indice est en rapport avec les frictions entre les particules.

Echelle d'aptitude à l'écoulement		
Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
>38	Extrêmement médiocre	> 1,6

III-3 Comprimabilité

C'est l'aptitude d'un matériau à se densifier et acquérir de la cohésion sous l'effet d'une force de compression. Plus la force de compression est faible plus la poudre est comprimable. On peut avoir des forces très importantes pour faire des comprimés mais cela se traduit par l'usure de la machine à comprimer. Elle est évaluée à posteriori (selon le résultat obtenu) sur des comprimés obtenus grâce à une machine à comprimer : [12]

-Uniformité de masse

-Courbes : résistance à l'écrasement : f (force de compression). Une poudre comprimable doit donner des comprimés à forte résistance à l'écrasement et à faible force de compression.

Étape de développement :

- Choix de la forme du principe actif : Forme cristalline ou amorphe, hydratée ou anhydre, dans ce cas c'est le choix thérapeutique et pharmacologique qui impose notre choix.
- Choix des excipients : Il y'a des excipients qui améliorent la comprimabilité.

- Choix de la méthode de fabrication : Compression directe, compression après granulation, par voie sèche ou humide.

Étape de fabrication : Transposition industrielle : transposition d'échelle qui obéit à des règles et les plans d'expérience.

Les poudres sont à l'origine de plusieurs formes pharmaceutiques. Il faut connaître toutes leurs propriétés :

- Évaluer l'activité pharmacologique.
- Choisir la forme pharmaceutique.
- Maîtriser le processus de fabrication.
- S'assurer de la biodisponibilité

IV. La granulation

IV-1 Définition de la granulation

Le procédé de fabrication des comprimés, effervescents ou non, fait souvent intervenir une étape de granulation dans le but d'améliorer les propriétés d'écoulement, de comprimabilité et de cohésion d'un mélange de poudres.

Le terme de granulation ou d'agglomération désigne le mécanisme d'agrégation de fines particules entre elles afin de former de grosses particules appelées agglomérats.

D'une manière générale, il existe différents types de granulation :

- La granulation thermique ou frittage.
- La granulation par voie sèche (compactage, briquetage ...).
- La granulation par voie humide.

Parmi ces différentes familles de procédés, celles les plus couramment employées dans l'industrie pharmaceutique sont les méthodes de granulation par voie sèche et par voie humide [18].

IV-2 L'intérêt de la granulation :

Les objectifs de la granulation en industrie pharmaceutique sont énumérés ci-dessous :

1. Améliorer l'uniformité de distribution du principe actif au sein du produit.
2. Maintenir l'homogénéité du mélange à comprimer pendant toute la durée de la compression ce qui contribuera à un dosage correct de l'unité de prise.
3. Assurer une densification du matériau pour permettre une compression plus aisée.

IV-2-1 La granulation par voie humide:

La granulation par voie humide consiste à pulvériser, sur un lit de poudre, une phase liquide permettant l'obtention d'agglomérats. Les étapes élémentaires consécutives de ce procédé sont:

1) *Le mouillage* : La poudre est mouillée par une phase liquide qui peut être un solide fondu, une solution ou une suspension contenant ou non un liant.

2) *La croissance des granulés*: Sous l'effet de l'addition de liquide et de l'agitation de la masse granulaire, les particules mises en mouvement rencontrent le liquide puis d'autres particules ce qui conduit au phénomène d'agglomération.

3) *Le séchage* : Cette opération permet l'évaporation du liquide présent dans les agglomérats humides conduisant à la formation de ponts solides. Ces derniers assurent la cohésion finale des agglomérats. Cette étape peut être réalisée dans le même appareil ou dans un appareil annexe [18].

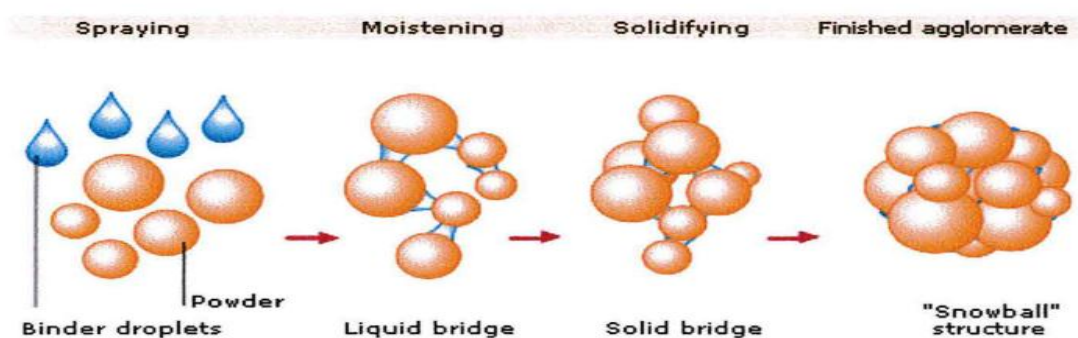


Figure 11: procédé de granulation par voie humide [19].

a- Les équipements les plus utilisés

Les graduateurs à fort taux de cisaillement ainsi que les lits fluidisés sont les équipements les plus utilisés pour la réalisation de l'étape de granulation.

- 1- Les granulateurs à fort taux de cisaillement

Ils sont également appelés « high shear Mixer ». Tous ces équipements ont en commun:

- Une **cuve** dont la géométrie participe, avec l'action de l'outil de mélange, à la qualité de l'homogénéisation. Dans certains cas la présence d'une double enveloppe permet soit de chauffer soit de refroidir le mélange de poudres au cours de la granulation.
- Une **pâle** qui correspond à l'outil de mélange et de granulation. Celle-ci est souvent située au fond de la cuve.
- Un **émotteur** dont le rôle est d'homogénéiser les poudres pendant le mélange à sec et de casser les mottes pendant la granulation.
- Une **vanne de vidange**.

En option, on peut rencontrer :

- Une **enceinte étanche** qui va permettre un fonctionnement sous vide ou sous gaz inerte.

Le vide est utilisé dans les opérations de chargement et dans l'étape de séchage.

L'inertisation de l'enceinte à l'azote est utilisée pour prévenir le risque d'explosion et pour protéger le produit si celui-ci est sensible à l'oxydation.

- Une **double enveloppe** qui va permettre le réchauffement et le refroidissement du contenu de la cuve.
- Le nettoyage en place (C.I.P)

Quand le granulé obtenu est séché, on parle de mélangeur-granulateur-sécheur ou encore « one pot granulators » en anglais. [20]

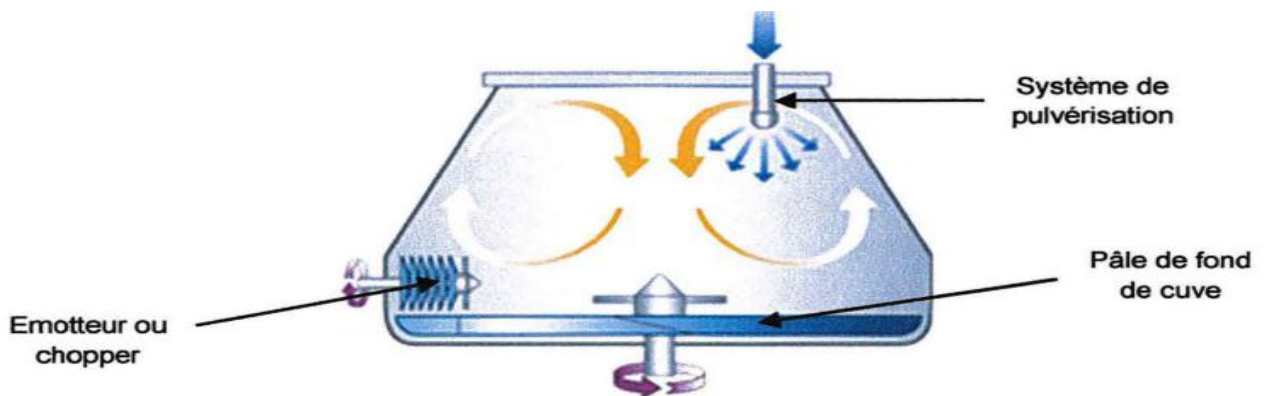


Figure 12 : exemple de granulateur à fort taux de cisaillement [19]

2- Les lits fluidisés:

Ces équipements sont de plus en plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique du fait de leurs multiples fonctions : séchage, granulation et enrobage.



Figure 13 : Les différentes fonctions d'un lit fluidisé [21]

Ils sont composés:

- D'un plénum d'entrée d'air,
- D'une cuve à matière,
- D'une chambre d'expansion,
- De filtres (filtres cartouches, filtres à manches ...).

Les techniques décrites ci-dessous sont considérées comme étant des méthodes de granulation par voie humide.

IV-2-2 La granulation par fusion (« melt-granulation ») :

Cette technique de granulation utilise comme phase liquide un solide fondu. Elle a donc pour avantage de ne pas utiliser de solvant. Le principe général réside dans l'ajout d'un produit solide dit « de fusion » au sein du lit de poudre. La caractéristique principale du produit est sa

température de fusion. Celle-ci doit être inférieure aux températures de dégradation des matières de la formule.

Cette technique peut être réalisée en « high shear » mais également en lit fluidisé.

Principe de la granulation par fusion :

- Tout d'abord, le mélange de poudre est brassé et chauffé.
- Une fois la température de fusion du produit « de fusion » atteinte, celui-ci va changer d'état et passer sous forme liquide.
- Sous l'état liquide, il va enrober les fines particules qui vont ensuite pouvoir s'agglomérer entre elles pour former des agglomérats ou granulés.
- Ensuite le contenu de la cuve est refroidi ce qui permet au produit de « fusion » de repasser sous forme solide et de former des ponts « solides » entre les particules. La présence de ces ponts est responsable de la bonne cohésion et de la bonne résistance des granulés formés.

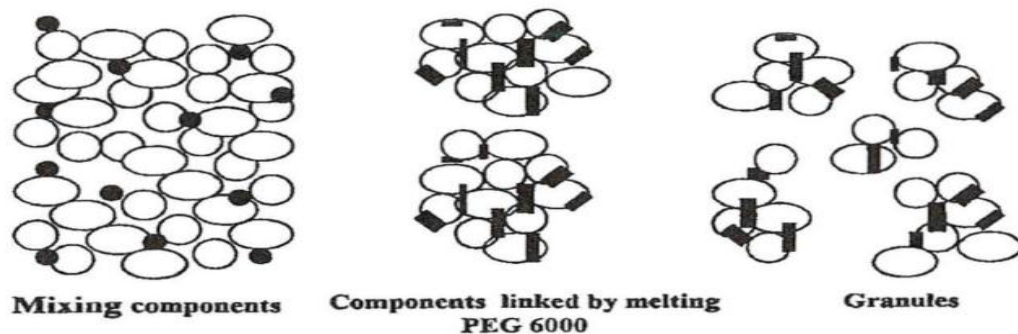


Figure14 : Principe de la granulation par fusion [23].

Les avantages et inconvénients de cette technique sont résumés dans le tableau ci dessous [24]

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de granulation par fusion de voie humide.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'utilisation de solvant - Pour les comprimés effervescents, cela évite une trop grande consommation de CO₂ au cours de la granulation. -Peut être réalisée dans des équipements différents - Rapide et économique - Utile pour les produits hydrosensibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté du choix du produit de fusion - Ne convient pas à des produits - Procédé difficile à ajuster et à contrôler thermosensibles

IV-2-3 *La granulation par la mousse (« foam-granulation »)*

La granulation par la mousse est un procédé assez récent (2003). Les premiers essais réalisés montrent que cette technique a pour avantages de nécessiter moins d'eau et moins de liant.

Le principe est le suivant :

- Une mousse est formée à partir d'une solution aqueuse contenant un agent moussant dans laquelle de l'air est injecté.
- La mousse est ensuite disposée sur le lit de poudre de façon à le recouvrir entièrement
- Ensuite, grâce à un brassage, la mousse est mélangée aux poudres et vient recouvrir les fines particules qui vont ensuite s'agglomérer entre elles et former des granulés. [25] [26] [27]

Cette technique de granulation peut être réalisée dans des granulateurs à fort taux de cisaillement mais également dans des lits fluidisés.

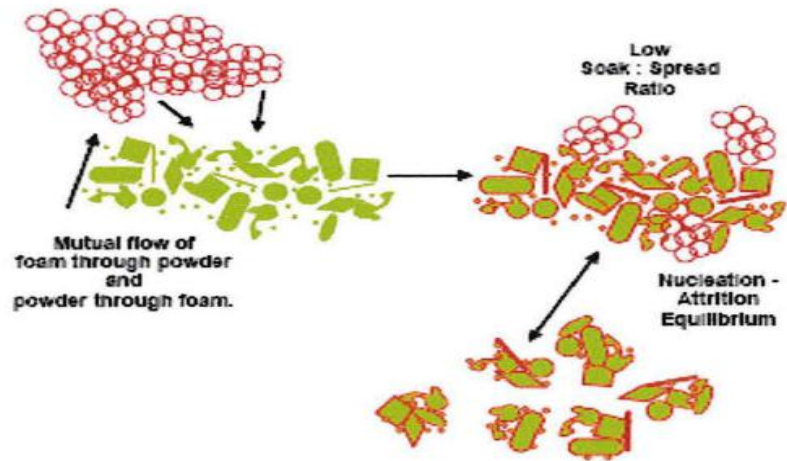


Figure 15: Nucléation au cours de la « foam granulation » [26].



Figure 16 : Représentation de la mousse recouvrant le lit de poudre [26].

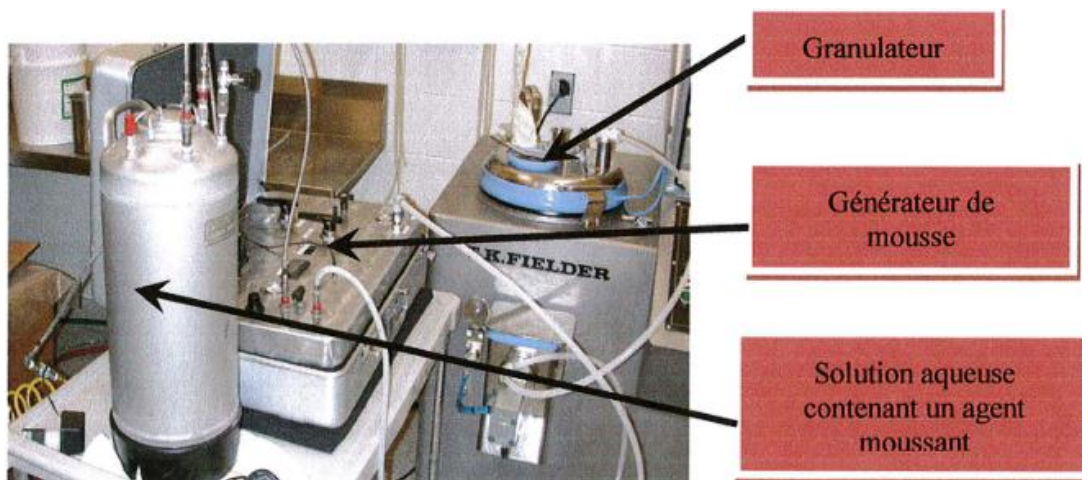


Figure 17 : Equipements nécessaires pour le procédé de « foam granulation » [25].

Les avantages et les inconvénients de cette méthode sont récapitulés dans le tableau suivant [28] :

Tableau 4: Avantages et inconvénients de granulation par mousse de voie humide .

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> - Améliore la distribution du liant - Réduit la quantité de liant requis - Moins d'eau ajoutée sur le lit de poudre - Phénomène de « caking » éliminé - Pas besoin de buse de pulvérisation - Procédé simplifié - Améliore la robustesse du procédé - Réduit les temps de séchage (moins d' eau) - Réduit les temps de fabrication - Réduction des coûts de production 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite des équipements spécifiques pour générer de la mousse. - Il faut une bonne qualité de mousse (viscosité, granulométrie .. .)

IV-2-4 *Granulation par voie sèche*

Elle consiste en l'obtention d'agglomérats sous l'effet de compactage ou de briquetage. Cette méthode est utilisée chaque fois qu'on doit faire une granulation avec des produits sensibles à l'humidité et/ou à la chaleur et on peut utiliser par exemple un éluant à base d'alcool absolu dénué de toute présence d'eau dans la granulation humide mais la sensibilité à la chaleur est pratiquement inévitable et il faut utiliser cette méthode. Elle présente plusieurs inconvénients :

- Usure prématuré des équipements et appareillages (effet abrasif). Toutes les poudres présentent cet effet et quant elles sont mouillées elles diminuent ce problème mais quand elles sont sèches elles vont user le matériel.
- Cadence lente qui nécessite donc beaucoup plus de temps.
- Étant donné qu'on travail en milieu sec, il y'a risque d'une forte émission de poussière.

Le briquetage est la compression du mélange grâce à une machine à comprimer alternative. On obtient des briquettes (comprimés de grande taille).

Dans ce cas on parle de poudres qui s'écoulement mal mais puisqu'on a de grosses chambres de compression la poudre va s'écouler sans problème et même s'il n'y a pas une régularité de remplissage ce n'est pas un problème car ce n'est pas la forme finale mais seulement une étape intermédiaire. On transforme ensuite les briquettes en granulé sec par broyage (ne pas revenir vers la poudre donc bien choisir le type de broyeur à utiliser). Ces granulés vont subir un calibrage pour avoir une granulométrie bien déterminée.

Le compactage se fait à l'aide d'un compacteur constitué de deux cylindres qui vont tourner en sens inverse. Souvent, l'un est en mouvement grâce à une force quelconque (par exemple hydraulique) et l'autre est en mouvement par entraînement. On introduit le mélange de poudre qui doit traverser l'écartement extrêmement réduit entre les deux cylindres. A la sortie, on va avoir une flaque de poudres. La flaque est tellement fine qu'elle est très friable et lors du calibrage elle va se diviser en grains et donc on n'a pas besoin de réaliser l'opération de broyage [29].

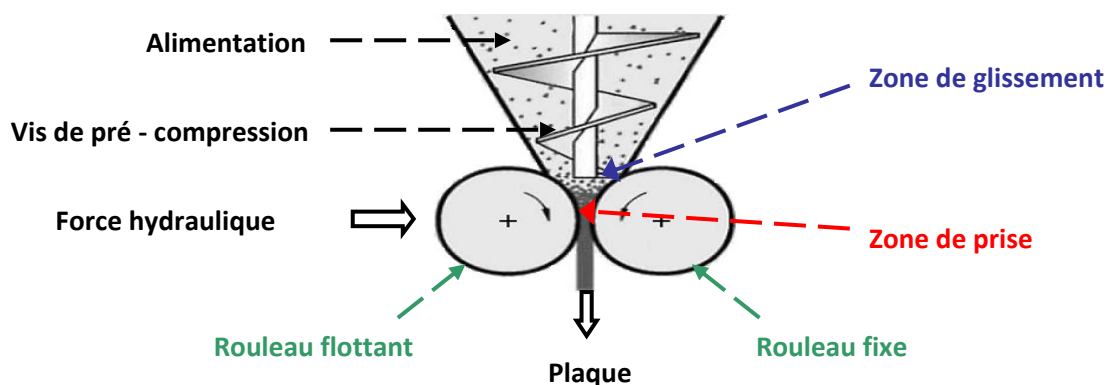


Figure 18 :

Compactage : principe de fonctionnement

Ce sont des tamiseuses automatiques qui vont faire l'opération de tamisage et calibrage et donc on va pouvoir séparer le compact pour l'avoir sous forme de granulé.

On peut avoir l'agglomération des particules, que ce soit par briquetage ou par compactage, tout d'abord par une force de compression pour les briquettes ou une force exercée par les cylindres en rotation dans le compactage. Si la force n'est pas suffisante, on utilise des

liants secs dont on peut citer les macrogols, le PEG (polyéthylèneglycol), les acides gras (en C8 ou C6), les alcools gras et les glycérides.

On a donc le mélange de poudre auquel on additionne le liant sec. Sous l'effet de la compression, il va y avoir un dégagement de chaleur. Le frottement des particules contre le poinçon de la machine engendre un échauffement de la poudre qui peut entraîner la fusion du corps gras ou son ramollissement (dépends du point de fusion et de la température de la chaleur générée) ce qui permet l'agglomération des particules. Par refroidissement, on obtient des granulés. On peut également pour accélérer le processus faire fondre à part le corps gras. On peut faire une confusion dans ce cas avec la granulation par voie humide. La fusion peut avoir lieu sans aucun problème à l'intérieur du mélange de poudres sous l'effet de la chaleur dégagé par les machines à comprimer ou par les compacteurs.

Sur le plan industriel, c'est la granulation par voie humide qui est la plus utilisée. On la préfère même à la compression directe car elle nous permet d'être à l'abrit de tout problème de démélange, d'émission de particules dans l'air et d'autres inconvénients qu'on a vu. On la préfère à la granulation par la voie sèche car celle-ci présente plusieurs inconvénients (comme l'usure du matériel) et la qualité des grains obtenus est meilleure pour des grains obtenus par voie humide et surtout au niveau de la forme où la granulation par voie humide donne des granulés plus sphériques par rapport à la granulation par voie sèche.

L'opération de granulation est utilisée également pour les gélules (gélules qui renferment des granulés sous forme de sphéroïdes (opération de sphéronisation). On peut également conditionner les granulés dans des doses unitaires. C'est l'exemple des sachets qui renferment des granulés mais on peut également les conditionner sous forme de doses multiples (exemple d'antibiotiques sous forme d'antibiotiques ou de poudres destinés à être reconstitués au moment de l'emploi).

Chapitre IV : méthodes et matériels

I- Introduction :

Notre travail s'articule autour du développement galénique d'un comprimé à base d'un principe actif La mébévérine chlorhydrate. C'est un produit qui a été introduit récemment dans la gamme de Sidal durant l'année 2011/2012 mais qui a connu des problèmes techniques dans la fabrication notamment le problème d'écoulement du grain dans la chambre de compression ce qui a engendré des comprimés trop friables et d'aspect non conforme. A cet effet nous sommes intéressés à l'étude des propriétés du grain en modifiant sa formulation et le procédé de granulation afin d'améliorer les propriétés d'écoulement du grain et donc l'amélioration de l'aspect du comprimé final.

II- Objectif :

L'objectif de notre expérimentation est d'optimiser une formulation galénique. Il s'agit d'un comprimé pelliculé à base d'un principe actif: La mébévérine chlorhydrate une molécule aux propriétés anti muscariniques (Un agent anticholinergique est une substance appartenant à une classe pharmacologique de composés qui servent à réduire les effets où l'acétylcholine joue le rôle de neuromédiateur dans le système nerveux central). Elle est utilisée chez l'homme comme médicament, sous forme de chlorhydrate, pour traiter les spasmes digestifs. Elle agit comme un antispasmodique musculotrope, en induisant une relaxation des muscles des intestins

Le procédé de fabrication de ce produit obéit à la granulation par voie sèche, un procédé préconisé pour les principes actifs sensibles à l'humidité de la solution de mouillage mais aussi à la chaleur de l'opération de séchage.

A cet effet nous avons procédé à un changement au niveau de la formulation afin d'améliorer les propriétés d'écoulement du grain obtenu et aussi nous avons tenté de réaliser d'autres procédés tel que le procédé de granulation par voie humide à titre comparatif. Les comprimés obtenus ont été contrôlés sur le plan pharmaco-technique et biopharmaceutique .

III- Matériels et méthodes :

III-1 Matériels :

III-1-1 Matières premières

a- Composition du produit :

Dans cette partie nous nous attacherons à fournir les données bibliographiques sur le principe actif et les excipients utilisés et ce du point de vue physico-chimique et technologique.

Tableau 7 : Composition qualitative de la spécialité de référence.

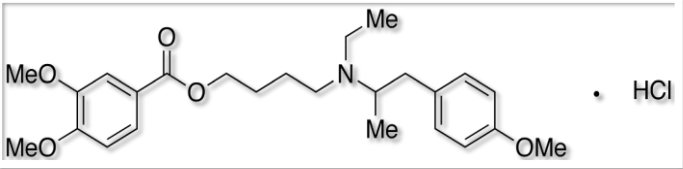
Constituants	Rôle
PA « C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃ HCl »	Principe actif
Avicel®	Diluant et liant
Aerosil®	Agent anti-adhérent
Crospovidone	Désintégrant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

b- Le principe actif :

Formule chimique « C₂₄ H₂₉ N₅ O₃ HCl »

DCI : mébévérine chlorhydrate

Tableau 8 : Identification de principe actif

Catégorie	petite molécule		
Structure chimique			
Numéro CAS	137862-53-4		
Poids	Moyenne:435.5188 monoisotopique: 435,227039819		
Propriétés			
Etat	Solide		
Propriétés expérimentales	Propriété	Valeur	
	point de fusion	116-117 ° C	

Propriétés prédites	Propriété	Valeur	
	solubilité dans l'eau	2.34E-02 g / l	
	pKa (acide fort)	4.37	
	pKa (base forte)	-0.11	

c- Les excipients

1- Cellulose microcristalline

- **Dénominations communes**

BP: Cellulose microcristalline

JP: cellulose microcristalline

PhEur: microcristallinum de cellulose

USPNF: Cellulose microcristalline

- **Synonymes**

Avicel PH; Cellex; gel de cellulose; Celphere; KG CEOLUS; cellulose cristalline; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; tabulose; Vivapur.

- **Nom chimique et numéro de registre CAS**

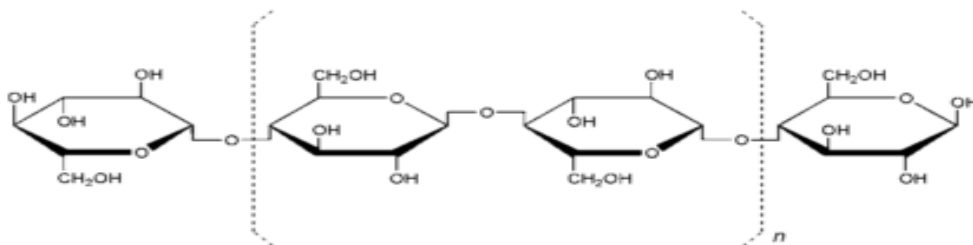
Cellulose [9004-34-6]

- **Formule brute et le poids moléculaire**

(C₆ H₁₀ O₅)_n ≈ 36000

où n ≈ 220.

- **Formule développée**



- **Catégorie fonctionnelle**

Adsorbant; agent de suspension; diluant, liant et désintégrant pour les comprimés et les capsules.

- **Description**

La cellulose microcristalline est purifiée, partiellement dépolymérisé, c'est une poudre cristalline, couleur blanche, composée de particules poreuses. Elle est disponible dans le commerce sous différentes tailles et des grades ayant différentes propriétés et applications.

Tableau 9: Utilisations de la cellulose microcristalline.

Utilisation	Concentration (%)
Adsorbant	20–90
Anti-adherent	5–20
Diluant	20–90
Désintégrant	5–15

- **Propriétés physico-chimiques :**

- **Point de fusion:** 260-2708 °C.

- **La teneur en humidité:** généralement moins de 5%. Cependant, les différents grades peuvent contenir des quantités d'eau variables. La cellulose microcristalline est hygroscopique.

- **Solubilité:** légèrement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium en poids / volume à 5%; pratiquement insoluble dans l'eau, les acides dilués, et la plupart des solvants organiques.

- **Surface spécifique:**

0.78 à 1.18 m² / g pour Avicel PH-200.

2- Dioxyde de silicium colloïdal

- **Dénominations communes**

BP: silice colloïdale anhydre

PhEur: Silice colloidalis anhydrica

USPNF: dioxyde de silicium colloïdal

- **Synonymes**

Aerosil; Cab-O-Sil; Cab-O-Sil M-5P; silice colloïdale, la silice pyrogénée, de l'acide silicique anhydre léger, l'anhydride silicique, le dioxyde de silicium fumé; WACKER HDK.

- **Nom chimique et numéro de registre CAS**

Silice [7631-86-9]

- **Catégorie fonctionnelle**

Adsorbant; agent anti-agglomérant; stabilisant d'émulsion; agent de glissement; agent de suspension; comprimé désintégrant; stabilisant thermique; agent augmentant la viscosité.

Tableau 10 : Utilisation de dioxyde de silicium colloïdal.

Utilisation	Concentration (%)
Aérosols	0.5 - 2.0
Stabilisateur d'émulsion	1.0 - 5.0
Glissant	0,1 - 0,5
Suspension et agent épaississant	2.0 - 10.0

- **Description**

Le dioxyde de silicium colloïdal est une silice fumée sub-microscopique avec une taille d'environ 15 nm de particules. Il est un transparent, bleuâtre de couleur blanche, inodore, sans saveur, poudre amorphe.

- **Propriétés typiques**

L'acidité / basicité: pH = 3.5-4.4 (4% dispersion aqueuse p / v)

Densité (en vrac): 0.029-0.042g/cm³

Solubilité: pratiquement insoluble dans les solvants organiques, l'eau, et les acides, sauf l'acide fluorhydrique, soluble dans les solutions chaudes d'hydroxyde alcalin. Forme une dispersion colloïdale avec l'eau.

Surface spécifique: 200-400m²/g, 50-380m²/g (méthodes BET).

3- Stéarate de Magnésium

Formule chimique : C₃₆H₇₀MgO₄

Poids moléculaire : 591.27g/mol

Densité : 1.03-1.08g/cm³

Point de fusion : 88.5°C

Surface spécifique : 2.45-16m²/g

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), dans l'eau, peu soluble dans le benzène chaud.

Fonctionnalité : Lubrifiant

4- Crospovidone

La crospovidone est un homopolymère synthétique de N-vinyl-2-pyrrolidone. Il est utilisé comme désintégrant à une concentration de 2 à 5% dans la formulation des comprimés par granulation humide ou sèche et par compression directe.

Il existe quatre catégories chimiques identiques de crospovidone différenciées par leur dimension particulière.

- **La crospovidone Type CL** : 50% supérieur à 50µm et maximum de 1% supérieur à 250µm.
- **La crospovidone Type XL** : la dimension particulaire moyenne inférieure à 400µm.
- **La crospovidone Type XL-10** : 75µm, la dimension particulaire moyenne la plus fine.

Le type utilisé dans nos formulations est le XL-10

Fonctionnalité : agent désintégrant

III-1-2 Matériel

a- Petit matériel (Verrerie et outillage de laboratoire Mortiers en porcelaine ;

- Bêchers de capacité de 500 ml;
- Eprouvettes de capacité 250 ml;
- Récipients en plastique ;
- Spatules,...etc.

b- Appareillage

b-1 Equipements de formulation :

Tableau 11 : Tableau représente les équipements utilisé à la formulation du comprimé

Equipements de formulation

Equipement	Fonctionnement
Balance de pesée	pour réaliser les pesées des matières premières les produits utilisés ont été pesé à l'aide d'une balance numérique de type SARTARIUS, ayant une précision $d= 0.1g$ et une capacité de [5-3640]g.
Balance analytique de précision	Le poids moyen des comprimés a été mesuré sur une balance numérique de précision de Type SARTORIUS, de précision : $10^{-3}g$ et de capacités maximales 620 g.

Etuve	Nous avons effectué un séchage dans une étuve à plateau à une température 60°C. et ce pour ajuster le taux d'humidité résiduelle à la valeur souhaité.
Mélangeur-Granulateur	C'est un mélangeur granulateur planétaire Type : PM LODIGE à l'échelle laboratoire
Granulateur-oscillateur	Type : Frewitt Avec des grille d'ouverture de : 1.6 mm
Comprimeuse rotative	de type KILIAN® avec un poinçon bombé de 8mm et 10mm de diamètre

b-1 Equipements de contrôle :

Tableau 12 : les équipements utilisé aux contrôles pharmaco-thechnique, biopharmaceutique et analytique.

Equipement de contrôle pharmaco-technique

Entonnoirs normalisé pour test d'écoulement	Un entonnoir normalisé selon la Pharmacopée Européenne 2008 a été utilisé pour le test d'écoulement
Appareil de tassement	Type :ERWEKA Un appareil de tassement, pouvant provoquer par minute 250 ± 15 chutes. Constitué d'une éprouvette graduée de 250ml, avec son dispositif de fixation.
Tamis superposé pour analyse granulométrique	Tamis superposé pour analyse granulométrique et ces accessoires (tamis de 90 à 1000 μm , fond de tamis et couvercle) ; Type : RETSCH ; amplitude : 100
Friabilimètre	L'appareil de friabilité de Type : ERWEKA est constitué d'un tambour rotatif transparent d'un diamètre intérieur d'environ 286 mm et d'une hauteur d'environ 39 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement, dont la vitesse de rotation est de 25 tr/mn. Par conséquent, à chaque rotation les comprimés glissent et tombent. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi cylindrique selon une trajectoire curviligne.
Duromètre	La dureté des comprimés est testée avec un duromètre de Type : PTB.311 ^E PHARMA-TEST
Appareil de désagrégation	Type : ERWEKA, il est constitué d'un bain marie muni d'un dispositif destiné à contenir six comprimé qui seront immergés dans le bain marie, la désintégration totale est obtenu lorsqu'aucun noyau résiduel au fond de la nacelle.

Equipement de contrôles biopharmaceutique

Dissolu test

de type PHARMATEST ®.

De type d'Agitation à
palette

Equipement de contrôles analytiques

HPLC de Type WATERS

III-2 Méthodes :

La formulation du comprimé à base du principe actif mébévérine chlorhydrate se fait selon un procédé de granulation par voie sèche choisi selon les propriétés physicochimique de principe actif de façon à garantir les qualités pharmaco-techniques et biopharmaceutiques du produit fini. Mais dans notre cas nous avons réalisé deux procédés de fabrication à savoir le procédé de granulation par voie sèche et le procédé de granulation par voie humide en modifiant la formulation quantitative du grain.

III-3 Procédé de fabrication

Nous avons réalisé deux types de procédé :

- la granulation par voie sèche en modifiant la formulation quantitative du noyau interne du grain afin d'améliorer les propriétés l'écoulement du grain.
- La granulation par voie humide même si elle n'est pas préconisée dans le cas de notre PA (sensibilité à l'humidité et la chaleur) nous l'avons réalisée pour faire l'étude comparative avec le premier procédé.

Pour cela nous avons réalisé six essais :

a- Essais de granulation par voie sèche : la formule quantitative des essais est donnée dans le tableau ci- après.

Tableau 14 : Le tableau représente la formule quantitative de matière première du comprimé la mébévérine chlorhydrate dans la granulation par voie sèche.

Constituants	Rôle	granulation par voie sèche	
		Quantité pour un comprimé [] en %	Quantité pour un comprimé en mg

PA	Principe actif	53.33	80 mg
Avicel®	Diluant-liant	28.2	42.3
Aerosil®	Agent anti-adhérent	0.5	0.75
Crospovidone	Désintégrant	16.67	25.005
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	1.3	1.95

Tableau 15 : tableau représente la formule quantitative des essais.

	Phase interne « noyau »			Phase externe			
	Quantité des MP en %			Quantité des MP en %			
Les essais	PA	Avicel	crospovidone	avicel	crospovidone	aerosil	S de magnésium
1	53, 33	14,1	8,33	14,1	8 ,33	0.5	1.3
2	53, 33	14,1	10	14,1	6 .6	0.5	1.3
3	53, 33	14,1	16 ,67	14,1	0	0.5	1.3
4	53, 33	14,1	0	14,1	16.67	0.5	1.3

Les essais réalisés : les essais de granulation par voie sèche ont été réalisés en modifiant :

- D’abord le mode d’introduction de l’agent désintégrant la crospovidone et ce en l’introduisant dans le noyau du grain en phase interne à différents pourcentage comme c’est indiqué dans le tableau (15):
- En modifiant un paramètre de procédé qui est le calibrage des grains après compactage (1,6mm)

a-1 Etapes du procédé de fabrication par le procédé de granulation par voie sèche

Etape1 : Mélange des poudres

- Peser la quantité relative de principe actif et des excipients;
- Verser selon l'ordre choisis les différents constituants ;
- Introduire le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 200 tours/min pendant 5min ;
- Réaliser des tests in-process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

Etape 2 : Granulation par voie sèche

Le Compactage

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative d'une force 30N et un poids égale a 150 mg ;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture de chaque échantillon de comprimés ;

Le Broyage et calibrage

- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains au diamètre de maille désiré 1.6 ;
- Mélanger le mélange précédant avec la phase externe pendant 5min ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 200 tours/min (graduation = 2) pendant 5mn
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

Etape 3 : Compression

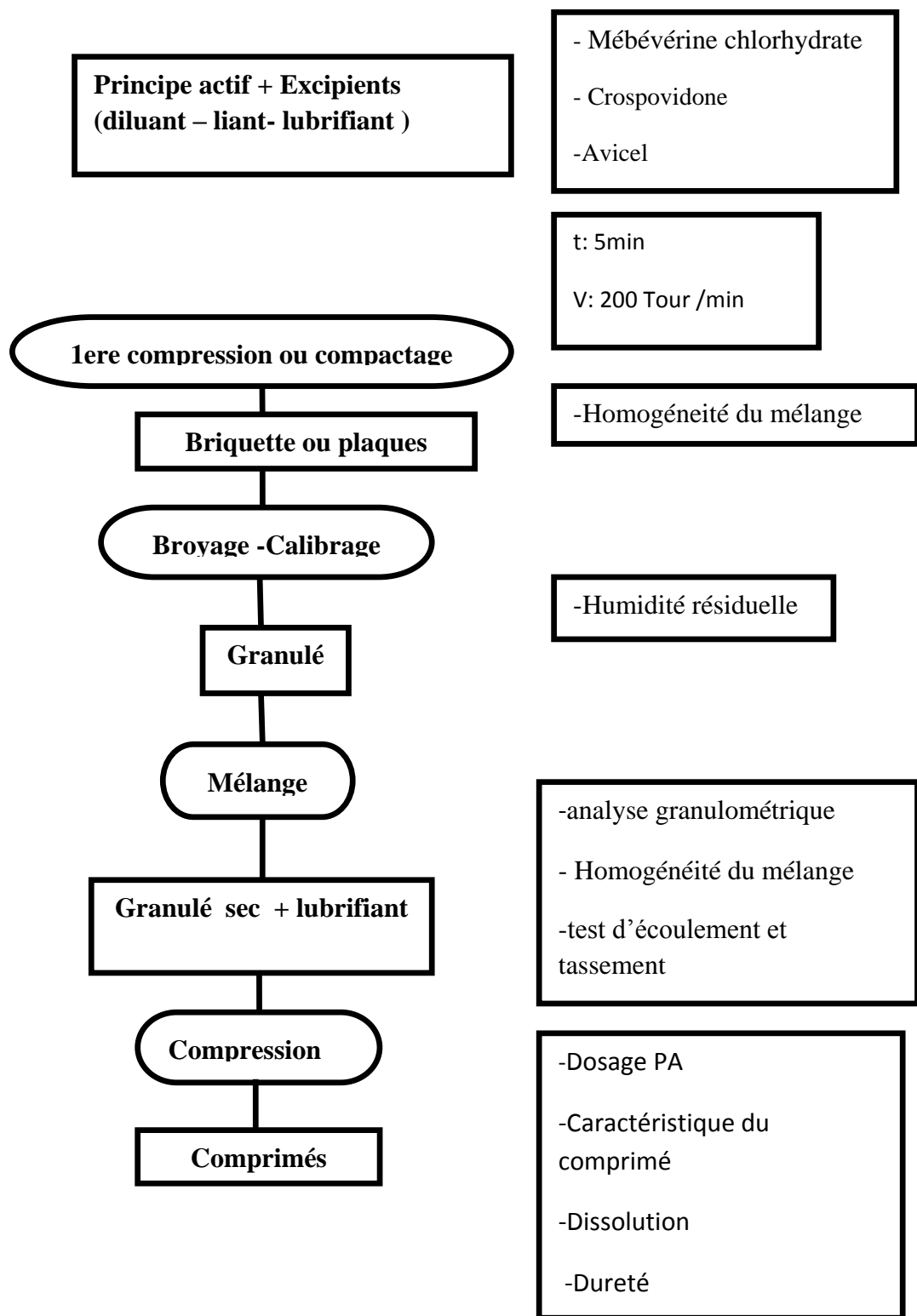
- Réaliser une 2^{ème} compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative ;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et-pharmaceutique.

Schéma récapitulatif : les différentes étapes de granulation par voie sèche.



Tamisaage des Matières premières





a- **Essai de granulation par voie humide**

Tableau 16: Le tableau représente la formule quantitative de matière première du comprimé la mébévérine chlorhydrate dans la granulation par voie humide.

Constituants	Rôle		

		Quantité pour un comprimé [] en %	Quantité pour un comprimé en mg
PA	Principe actif	53.33	80
Avicel®	Diluant	28.2	42.3
Aerosil®	Agent anti-adhérent	0.5	0.75
Crospovidone	Désintégrant	16.67	25.005
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	1.3	1.95
Alcool eau	Solution de mouillage	80 % alcool + 10% eau	80 Ml alcool +10 ml l'eau

Tableau 17 : le tableau représente la formule quantitative des essais.

Quantité de matière première en %								
	Phase interne « noyau »				Phase externe			
Essai	PA	avicel	crospovidone	S de mouillage	avicel	crospovidone	aerosil	S de magnésium
1	53.33	14.1	8.33	31	14.1	8.33	0.5	1.3
2	53.33	14.1	16.67	39	14.1	0	0.5	1.3

a-1 Etapes du procédé de fabrication par le procédé de granulation par voie humide

Etape1 : Mélange des poudres

- Peser la quantité relative de principe actif et des excipients;
- Verser selon l'ordre choisis les différents constituants ;
- introduire le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 129,5 tours/min .

Etape 2 : granulation humide

Le mouillage :

- Peser les quantités relatives de l'eau et de l'alcool 20% de l'eau et 80% d'alcool

- Ajouter au mélange initial

Le séchage :

- Séchage de grain
- Réaliser des tests in process sur le grain : teste d'humidité

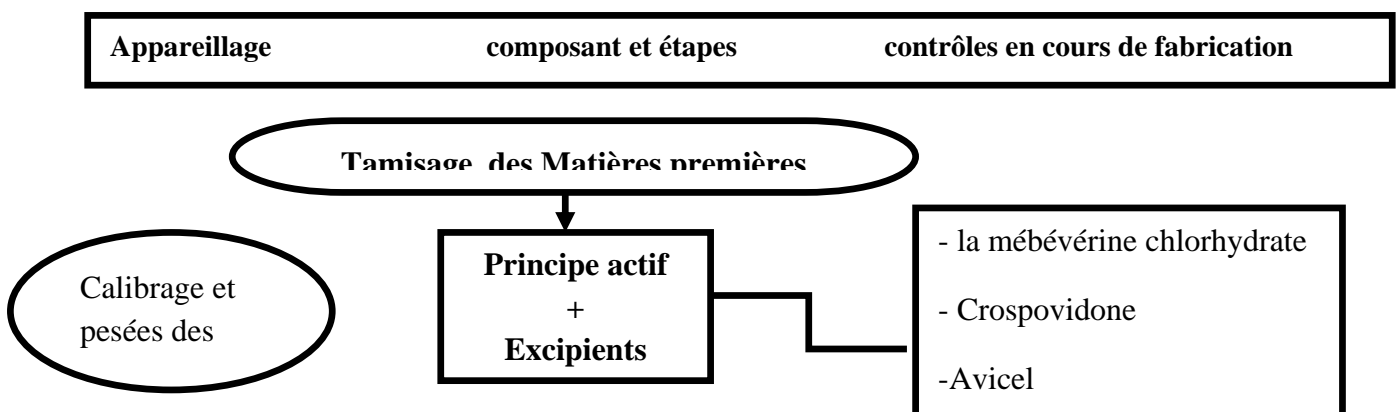
Le Broyage et calibrage

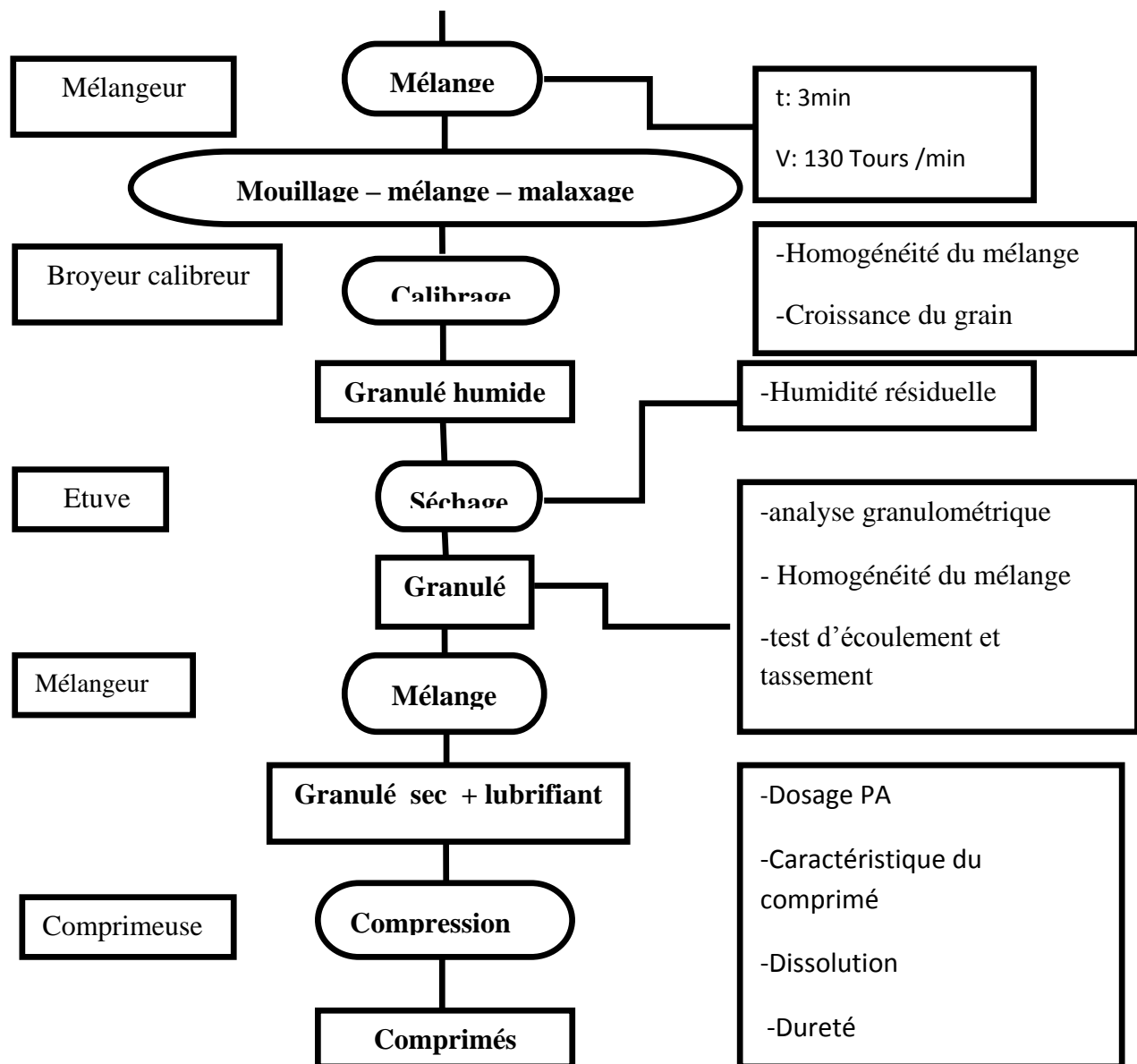
- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains au diamètre de maille désiré 1.6mm ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- Introduire le mélange dans un mélangeur a chut libre puis mélanger à une vitesse de 200 tours/min;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique.

Etape 3 : Compression

- Réaliser une compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytiques et bio-pharmaceutique.

Schéma récapitulatif : les différentes étapes de granulation par voie humide





IV- Contrôle :

Deux types de contrôles ont été réalisés, le contrôle in-process et le contrôle du produit fini.

Le principe et l'appareillage sont exprimés dans l'ANNEXE.

IV-1 Contrôle in process (produit semi-fini) définition

Les contrôles in process ont été réalisés sur l'ensemble des essais préparés. Il s'agit de contrôles pharmaco-technique.

IV-1-1 Sur le grain

a-Aptitude à l'écoulement

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés (poudres, granulés...) à s'écouler verticalement.

Mode opératoire

On introduit dans un entonnoir sec sans tasser 100g du mélange de poudre et on mesure le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon à l'aide d'un chronomètre.

b-Test de tassement

On introduit dans une éprouvette sèche fixée sur son support 100g du mélange de poudres, on lit le volume apparent non tassé V_0 , on fait subir 10, 500, 1250 chutes et on lit les volumes correspondant, estimé à 1ml près,

L'aptitude de tassement est déterminé par $\Delta V = V_{10} - V_{500}$

Pour déterminer l'aptitude à l'écoulement on calcule les indices de Hausner et de comprimabilité dont les relations sont indiquées ci-dessous

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f} \quad \text{et} \quad \text{Indice de comprimabilité} = 100 * \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

Avec :

V_0 : le volume apparent non tassé

V_f : ou V_{1250} le volume final obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant

c-Mesure du taux d'humidité

La perte à la dessiccation ou taux d'humidité est déterminé à l'aide d'une thermo-balance de marque « SARTORIUS » appelée également dessiccateur infra rouge

Mode opératoire

Une prise d'essai de 5g de poudre est introduite dans le plateau du dessiccateur à infrarouge

La température est fixée à 100°C.

Le temps est fixé à 5min.

Le résultat est exprimé en pourcentage d'humidité résiduelle de l'échantillon.

d-Analyse granulométrique par tamisage

On utilise des tamis de série 90, 125, 180, 250, 355, 710, 1000 μ m qui sont empilés les uns sur les autres par ordre décroissant de finesse.

Mode opératoire

On introduit 100g de mélange de poudres à analyser sur le tamis supérieur. Après agitation de la colonne de tamis d'une amplitude de 1,5 μ m pendant une durée de 15min, on pèse les tamis avant et après tamisage pour déterminer exactement la quantité de produit retenue sur chaque tamis.

L'essai donne le pourcentage en masse de particules comprises dans chaque intervalle granulométrique.

6.1.2. Sur le comprimé

a-Résistance à la rupture des comprimés

Le comprimé subit une pression croissante jusqu'à écrasement. A l'aide d'un appareil spécial, une pression minimale est exercée sur un comprimé pour provoquer sa cassure : c'est plus précisément ce qu'on appelle un essai de résistance à la rupture.

Mode opératoire

On prend 10 comprimés de l'échantillon et on place chaque comprimé dans le duromètre-PTB.311E PHARMA-TEST pour calculer la dureté.

Les comprimés sont posés un par un entre les mâchoires de l'appareil, ce dernier exerce une pression jusqu'à la rupture de comprimé.

IV-1-2 Contrôle des comprimés (produit fini) :

a-Test de dureté ou de résistance à la rupture

➤ **Intérêt**

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures.

➤ **Principe**

La détermination de la dureté d'un Cp se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

Mode opératoire

Placez le Cp entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure ; pour chaque détermination, orientez le Cp de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. Effectuez la mesure sur 10 Cp, en prenant soin d'éliminer

tout débris de Cp avant chaque détermination. Indiquez le type d'appareil et, le cas échéant, l'orientation des Cp.

b-Uniformité de masse

Les variations de poids des comprimés peuvent être dues à plusieurs causes :

-fonctionnement irrégulier ou mauvais réglage des machines à comprimer.

-Mauvaise distribution de la poudre ou du granulé dans les matrices à la suite des caractéristiques d'écoulement défavorable.

On procède à un contrôle d'uniformité de poids des comprimés en cours de production à fin de déceler toute anomalie de fabrication et d'y porter remède dans les délais les plus court.

Mode opératoire

Le test est réalisé sur 20 comprimés pesé individuellement à l'aide d'une balance de précision de type « SARTORIUS ».

c-Test de désagrégation :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites ci-après.

Mode opératoire. Placez 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajoutez un disque si l'emploi de disques est prescrit. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, le milieu spécifié maintenu à 37 ± 2 °C. Au temps indiqué, remontez le porte-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées. Si 1 ou 2 d'entre elles ne sont pas désagrégées, répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

d-Test de friabilité :

Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, prélevez un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g. Procédez à 100 rotations, puis sortez les comprimés du tambour, éliminez les poussières libres comme précédemment et pesez à nouveau.

Pour la plupart des produits, la perte de masse maximale (résultant d'un seul essai ou de la moyenne de 3 essais) considérée comme acceptable est de 1,0 pour cent.

e-Test de dissolution :

Pour réaliser le test de dissolution in vitro des Cp, on utilise le dissolutest en procédant de la manière suivante :

Test physique :

- Prélevez 6 Cp du lot à contrôler ;
- Introduisez dans le récipient de l'appareil utilisé, le volume indiqué ($\pm 1\%$) pour notre cas c'est 900 ml dans chaque vase du milieu de dissolution prescrit.
- le milieu de dissolution prescrit selon la méthode interne de Sidal est composé de l'eau distillée et un agent de dissolution le lauryl sulfate de sodium à 1%.
- Assemblez l'appareil. Chauffez le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$ et retirez le thermomètre.
- La vitesse d'agitation 100 tr /mn.
- type d'agitation : palette.
- le temps d'agitation est 45 minutes.
- Prélever et filtré.

Partie analytique :

- Le PA est dosé dans le milieu de dissolution par la méthode d'HPLC
- Colonne : C18 hypersil
- Phase mobile : diluant
- Longueur d'onde : 249nm

$$\text{Titre}(\%) = \frac{DO(\text{ech})}{DO(\text{std})} * C(\text{std}) * \frac{PM(TM)}{PM} * \frac{900}{TITRE(\frac{mg}{cp})} * \frac{20}{5} * \text{puiss}$$

Calcul du titre %

- DO(std) : Densité optique du principe actif
- DO (ech) : Densité optique d'échantillon
- C(std) : concentration du standard en mg/ml
- Puiss : puissance du standard en %
- PM : poids moyen du comprimé
- PM (TH) : poids moyen théorique -150mg

Chapitre V : résultats et discussions

Résultats et discussions :

Dans cette partie de travail nous allons présenter les résultats et discussions des essais réalisés à l'échelle laboratoire à fin de déterminer la formulation galénique qui réponds aux exigences pharmacotechniques et biopharmaceutiques du produit étudié.

I- Résultats des Contrôle in process :

I-1 les résultats des essais : Les résultats pharmacotechniques in process ou en cours de fabrication, sont réalisés sur le grain et le comprimé en cours de compression.

I-1-1 le grain :

Essais de granulation par voie sèche :

a- Résultat du test d'écoulement : les résultats du test d'écoulement des essais de granulation par voie sèche, sont représentés dans le tableau ci-après.

Tableau 18: les résultats de test d'écoulement des essais de granulation par voie sèche.

Temps d'écoulement (s)				
Répétition	Essais 1	Essais 2	Essais 3	Essais 4
1	9.7	9.04	10.66	12.96
2	9.2	9.36	10.53	10.89
3	9.6	8.59	10.80	11.47
Moyenne	9.5	8.99	10.66	11.77
Norme	< 10			

Commentaire :

Au vue des résultats du test d'écoulement on remarque que le temps d'écoulement ne dépasse pas 13s ce qui est acceptable dans l'ensemble avec les meilleur résultats enregistrés pour les essais 1 et 2 ou le temps d'écoulement est de 9s ; plus le temps d'écoulement est réduit plus la chute du grain dans la chambre de compression est libre et donc l'homogénéité de teneur de PA et de poids finale du comprimé sont garantis.

b- Résultat du Test de tassement :

Tableau 19 : les résultats de teste de tassement des essais de granulation par voie sèche.

	Volume (ml)			
	Essais 1	Essais 2	Essais 3	Essais 4
V ₀	208	198	192	176
V ₁₀	196	186	182	170
V ₅₀₀	188	178	176	166
L'aptitude De tassement ($\Delta V : V_{10}-V_{500}$)	8	8	6	4
Indice de Hausner	1.10	1.11	1.09	1.06
Indice de compressibilité en %	9.61	10.10	8.33	5.68
Norme selon la pharmacopée Européenne	< 20 ml			

Commentaire :

Le test de tassement révèle une aptitude de tassement très satisfaisante puisque les quatre essais présentent un ΔV ($v_{10}-V_{500}$) nettement inférieur à 20ml, et une aptitude à l'écoulement excellente puisque l'indice de hausner entre 1,00 - 1,11 et l'indice de compressibilité entre 1-10 % selon la pharmacopée européenne.

Une bonne aptitude au tassement traduit une comprimabilité facile du grain ce qui est en faveur d'un comportement plastique du grain tant recherché dans la granulation. Ce comportement plastique permet le maintien de la cohésion des particules entre elles lors de la compression ce qui évite les problèmes de décalotage.

c- Résultat de l'analyse granulométrique :

Les résultats de l'analyse granulométrique des essais de granulation par voie sèche figurent dans les tableaux ci- après et sont représentés graphiquement en histogrammes.

Tableau 20 : Les résultats de l'analyse granulométrique des essais de granulation par voie sèche

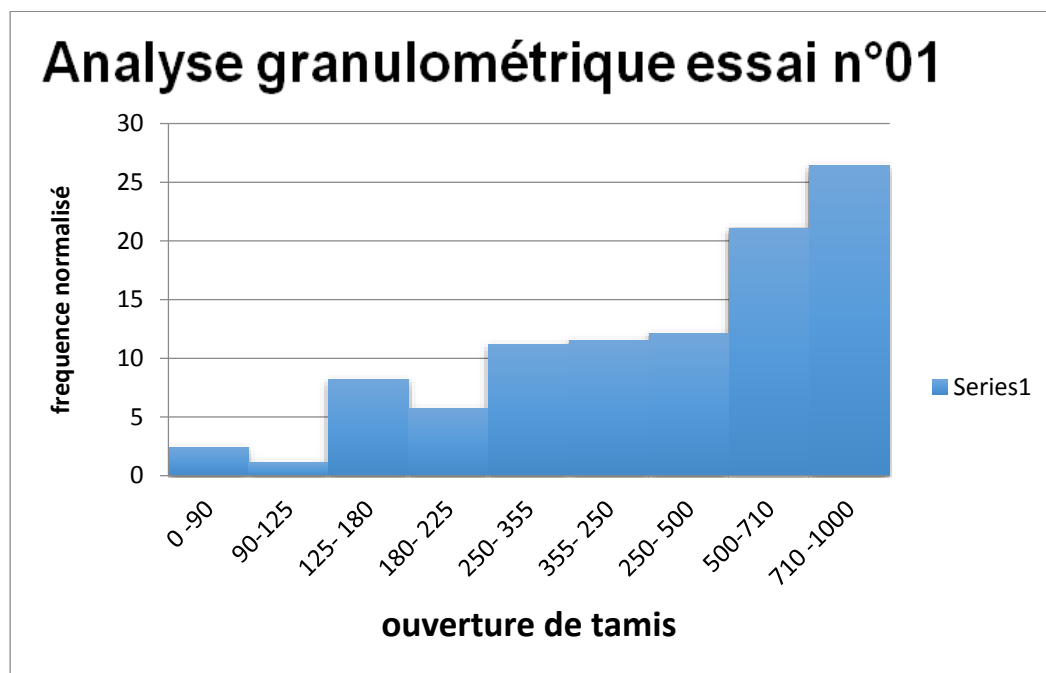
	Poids de refus (g)											
	Essais 1			Essais 2			Essais 3			Essais 4		
Ouverture de Tamis μm	Tamis vide	Tamis plain	Refus	Tamis vide	Tamis plain	Refus	Tamis vide	Tamis plain	Refus	Tamis vide	Tamis plain	Refus
1000	522.5	548.9	26.4	522.8	550.7	27.9	522.5	559	36.5	522.8	536.1	13.3
710	505.7	526.8	21 .1	506.1	527.2	21.1	505.7	525.7	20	506	527.8	21.8
500	491.2	503.6	12 .4	491.4	503.7	12.3	491.2	502.6	11.4	491.4	506.2	14.8
355	482	493.5	11.5	482.2	492.9	10.7	482	492.5	10.5	482.3	494.4	15.1
250	464.1	475.3	11 .2	464.3	472.5	8.2	464.1	473.3	9.2	464.4	476.4	12
180	445.3	451	5.7	445.6	451.5	5.9	445.3	450.1	4.8	445.7	470.8	7.6
125	427.9	436.1	8.2	428.1	438.3	10.2	427.9	434.2	6.3	428.1	436.4	7.8
90	448.4	449.5	1.1	448.4	450.6	2.2	448.4	451.1	2.7	448.6	455.9	4.6
FR	430.8	433 .2	2.4	430.8	432.4	1.6	430.8	431.8	1	430.8	433.8	3

Tableau 21: Tableau représentant la répartition granulométrique en fréquence et fraction cumulée de l'essai 1

D min	D max	Retenus (g)	retenus % fréquence normalisé	Retenus cumulé %
0	90	2.4	2.4	2 .4
90	125	1.1	1.1	3.5
125	180	8.2	8.2	11.7

180	225	5.7	5.7	17.4
250	355	11.2	11.2	28.6
355	250	11.5	11.5	40.1
250	500	12.4	12.4	52.5
500	710	21.1	21.1	73.6
710	1000	26.4	26.4	100
Tot = 100g				

Figure : présentation granulométrique en histogramme de l'essai 1



Représentation graphique granulométrique en fraction cumulée (annexe)

Tableau 22 : Représentation de la répartition granulométrique en fréquence et fraction cumulée de l'essai 2

D min	D max	Retenus (g)	retenus % fréquence normalisé	Retenus cumulé %
0	90	1.6	1.6	1.6
90	125	2.2	2.2	3.8
125	180	10.2	10.2	14
180	225	5.9	5.9	19.9
250	355	8.2	8.2	28.1
355	250	10.7	10.7	38.8
250	500	12.3	12.3	51.1
500	710	21.1	21.1	72.2
710	1000	27.9	27.8	100
			Tot = 100g	

Analyse granulométrique essai n°2

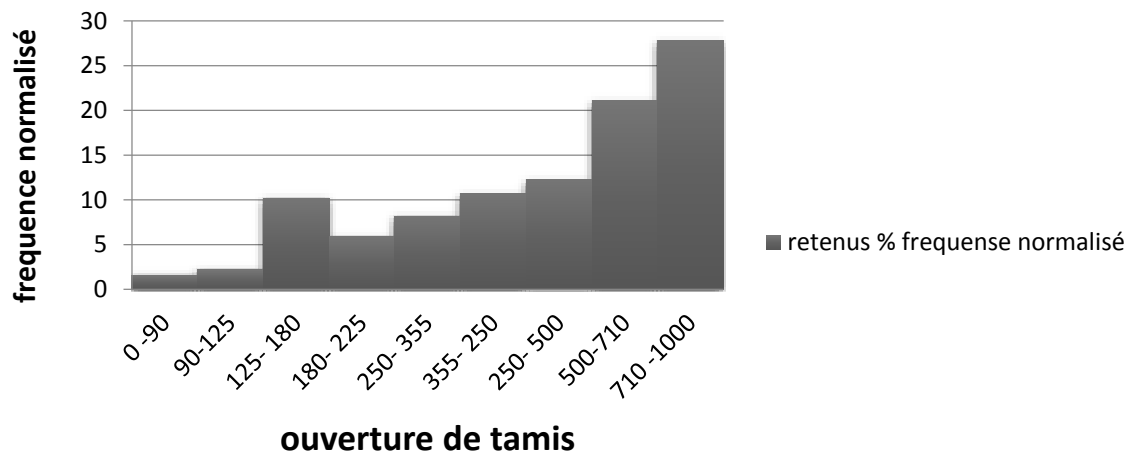


Tableau 23 : Tableau représentant la répartition granulométrique en fréquence et fraction cumulée de l'essai 3

D min	D max	Retenus (g)	retenus % fréquence normalisé	Retenus cumulé %
0	90	1	1	1
90	125	2.7	2.7	3.7
125	180	6.3	6.3	10
180	225	4.8	4.8	14.8
250	355	9.2	9.2	24
355	250	10.5	10.5	34.5
250	500	11.4	11.4	45.9
500	710	20	20	65.9
710	1000	34.1	34.1	100
			Tot = 100g	

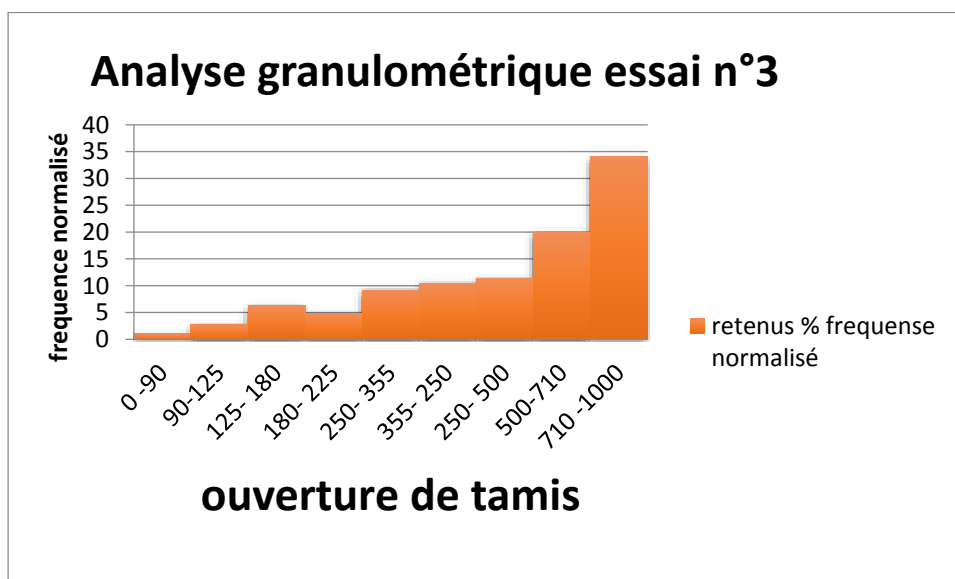
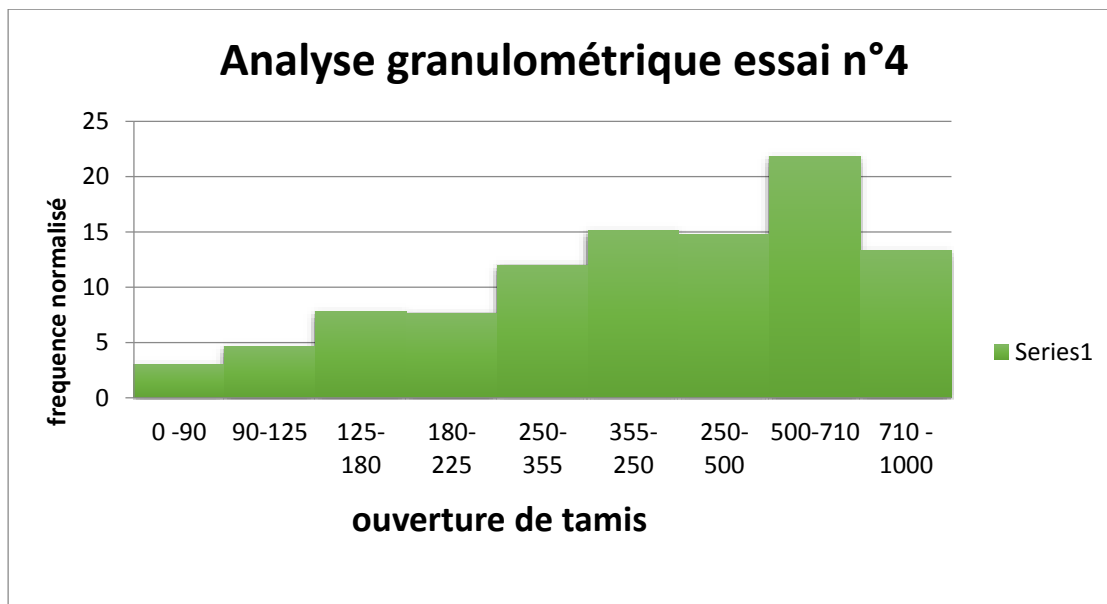


Tableau 23 : Tableau représentant la répartition granulométrique en fréquence et fraction cumulée de l'essai 4

D min	D max	Retenus (g)	retenus % fréquence normalisé	Retenus cumulé %
0	90	3	3	3
90	125	4.6	4.6	7.6
125	180	7.8	7.8	15.4
180	225	7.6	7.6	23
250	355	12	12	35
355	250	15.1	15.1	50.1
250	500	14.8	14.8	64.9
500	710	21.8	21.8	86.7
710	1000	13.3	13.3	100
			Tot = 100g	



Commentaire : au vue de la répartition granulométrique des essais obtenus on remarque que les courbes tracées sont toute déviées à droite c'est en faveur d'une granulométrie grossière avec un D_{50} de (1-567°) (2-585) (3-600)(4-580) ce qui permet de dire que le procédé de granulation par voie sèche empreinté nous a permis d'augmenter la granulométrie des grains et

donc minimiser le pourcentage de fines ce qui va améliorer les propriétés d'écoulement du grain lors de la compression .

Essais de granulation par voie humide

a- Résultat du test d'écoulement :

Tableau 24 : les résultats de test d'écoulement des essais de granulation par voie humide

Répétition	Temps d'écoulement (s)	
	Essais 5	Essais 6
1	6.93	7.11
2	6.21	7.06
3	6.03	6.84
Norme	< 10	

Commentaire :

Au vue des résultats du test d'écoulement on remarque que le temps d'écoulement ne dépasse pas 8s ce qui est acceptable pour les deux essais, plus le temps d'écoulement est réduit plus la chute du grain dans la chambre de compression est libre et donc l'homogénéité de teneur de PA et de poids finale du comprimé sont garantis.

b- Résultat du Test de tassement :

Tableau 25 : les résultats de teste de tassement des essais de granulation par voie humide

	Volume (ml)	
	Essais 5	Essais 6
V0	192	232
V10	182	214
V500	166	206
$\Delta V = V_{10} - V_{500}$	16	8
Indice de hausner	1.15	1.12

Indice de compressibilité	13.54	11.20
Spécification selon Pharmacopée Eur	< 20 ml	

Commentaire :

Le test de tassement révèle une aptitude de tassement très satisfaisante puisque les deux essais présentent un ΔV ($v_{10}-V_{500}$) nettement inférieur à 20ml et une aptitude bonne puisque l'indice de hausner entre 1,12-1,18 et l'indice de compressibilité entre 11 – 15 % selon la pharmacopée européenne.

Une bonne aptitude au tassement traduit que le grain est dense et présente des propriétés de compressibilité ce qui est le but recherché dans la granulation. Cette densification de grain lui permet non seulement de s'écouler librement mais aussi de garantir une homogénéité lors du remplissage de la chambre de compression et donc la régularité du poids.

c- Résultat du taux d'humidité résiduelle

Tableau 26: les résultats du taux d'humidité résiduelle des essais de la granulation par voie humide

Essais	Essais 5	Essais 6
Humidité résiduelle	2.58	3.87

Commentaire :

L'humidité résiduelle du grain obtenu est comprise entre 2.5 et 4 ce taux d'humidité permet la cohésion des particules entre elle lors de la compression par la création des ponts liquides entre les grains.

d- Résultat de l'analyse granulométrique

Les résultats de l'analyse granulométrique par tamis des deux essais de granulation par voie humides sont représenté dans le tableau suivant :

Tableau 27: Les résultats de l'analyse granulométrique des essais de granulation par voie humide

Tamis	Essais 5			Essais 6		
	Tamis vide	Tamis plain	Refus	Tamis vide	Tamis plain	Refus
1000	522.6	534.4	11.8	522.6	528.6	6
710	505.7	522.5	16.8	505.7	518.6	12.9
500	491.7	503.3	11.6	491.7	504.7	13
355	482.1	493	10.9	482.1	496.2	14.1
250	464.1	477.4	13.3	464.6	481.4	16.8
180	445.5	452.9	7.4	445.5	455	9.5
125	428.1	435.4	7.3	428.1	436.8	8.7
90	448.4	452	3.6	448.4	453.3	4.9
Res	428.3	445.5	17.2	428.3	441.8	13.5

Tableau 28: Tableau représentant la répartition granulométrique en fréquence et fraction cumulée de l'essai 5

D min	D max	Retenus (g)	retenus % fréquence normalisé	Retenus cumulé %
0	90	11.8	11.8	11.8
90	125	16.8	16.8	28.6
125	180	11.6	11.6	40.2
180	225	10.9	10.9	51.1
250	355	13.3	13.3	64.4
355	250	7.4	7.4	71.8
250	500	7.3	7.3	79.1
500	710	3.6	3.6	82.7

710	1000	17.2	17.2	99.9
-----	------	------	------	------

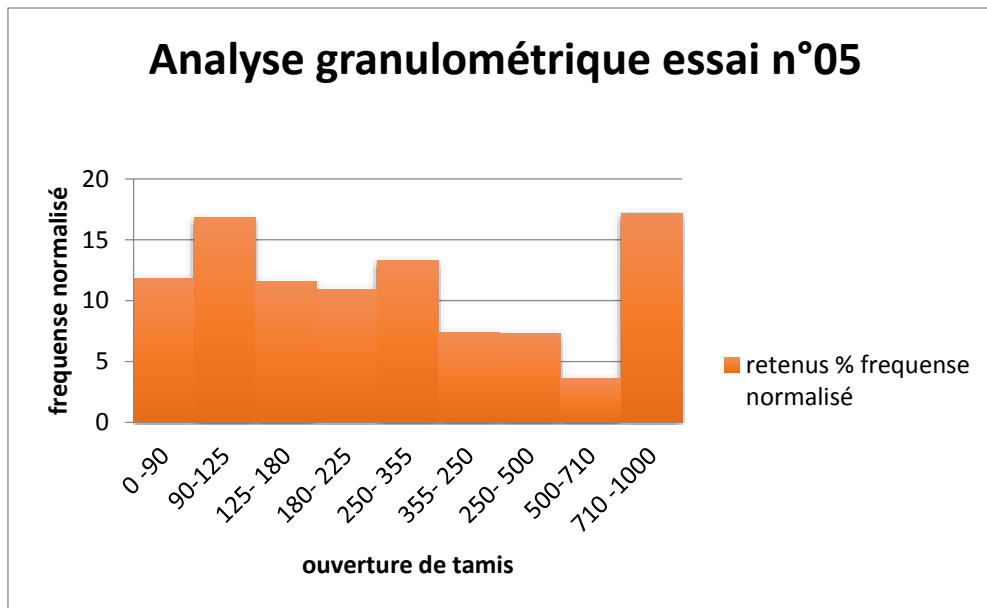
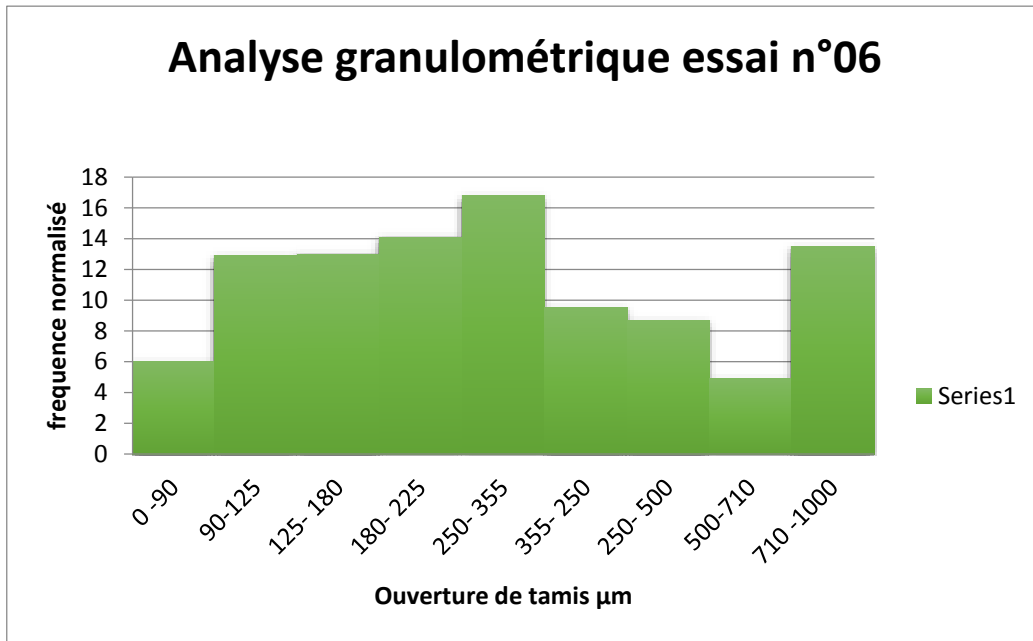


Tableau 29: Tableau représentant la répartition granulométrique en fréquence et fraction cumulée de l'essai 6

D min	D max	Retenus (g)	retenus % fréquence normalisé	Retenus cumulé %
0	90	6	6	6
90	125	12.9	12.9	18,9
125	180	13	13	31,9
180	225	14.1	14.4	46,3
250	355	16.8	16.8	63,1
355	250	9.5	9.5	72,6
250	500	8.7	8.7	81,3
500	710	4.9	4.9	86.2
710	1000	13.5	13.8	100



I-I-2
Sur

le comprimé

Essais de granulation par voie sèche

Aspect des comprimés : les comprimés obtenus ont présenté un aspect conforme à savoir des comprimés blancs homogènes ronds et non effrités sur les bords et ce pour les quatre essais de granulation par voie sèche.

Figure : présentent l'aspect de quatre essais.

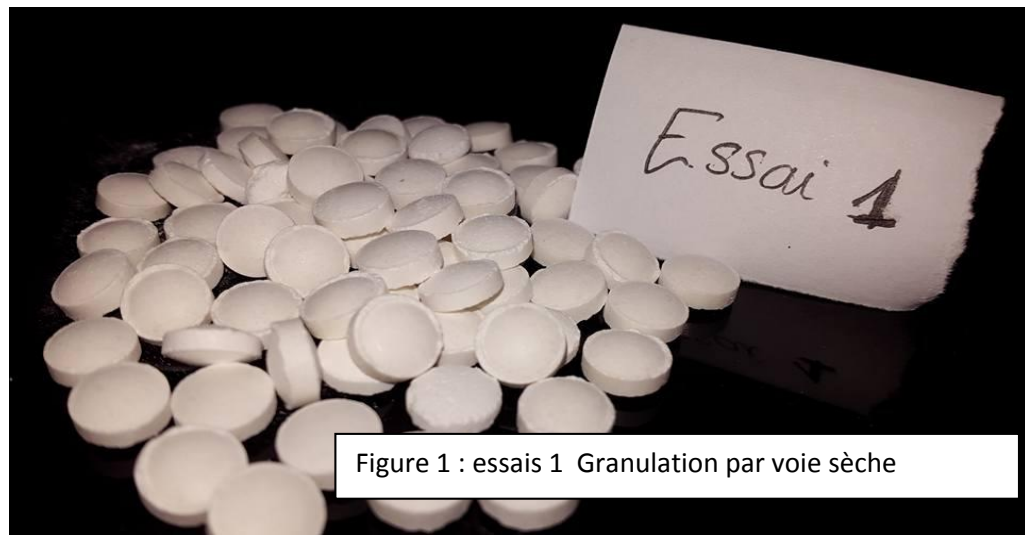


Figure 1 : essais 1 Granulation par voie sèche

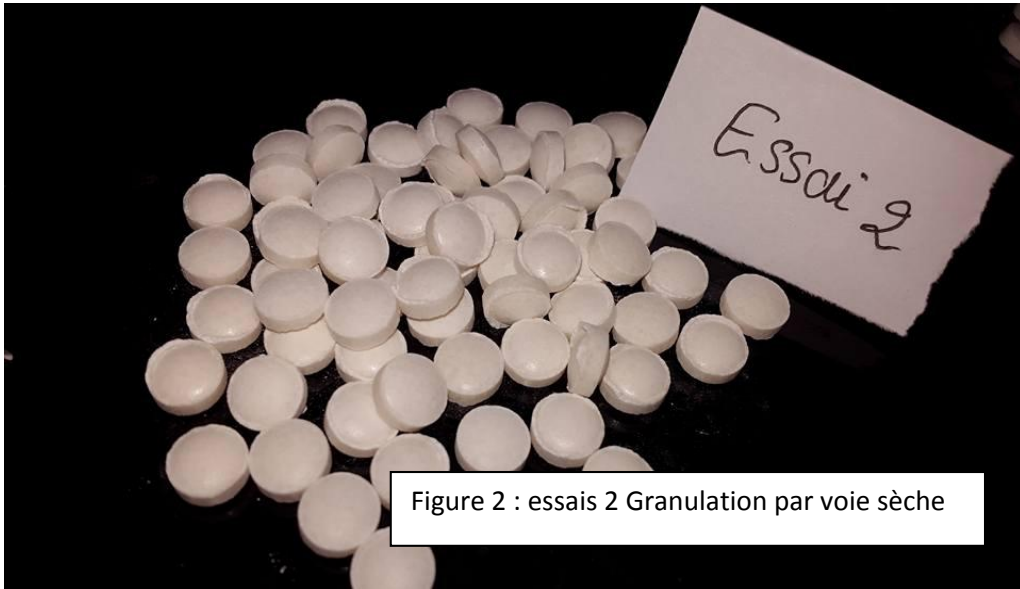


Figure 2 : essais 2 Granulation par voie sèche



Figure 3 : essais 3 Granulation par voie sèche

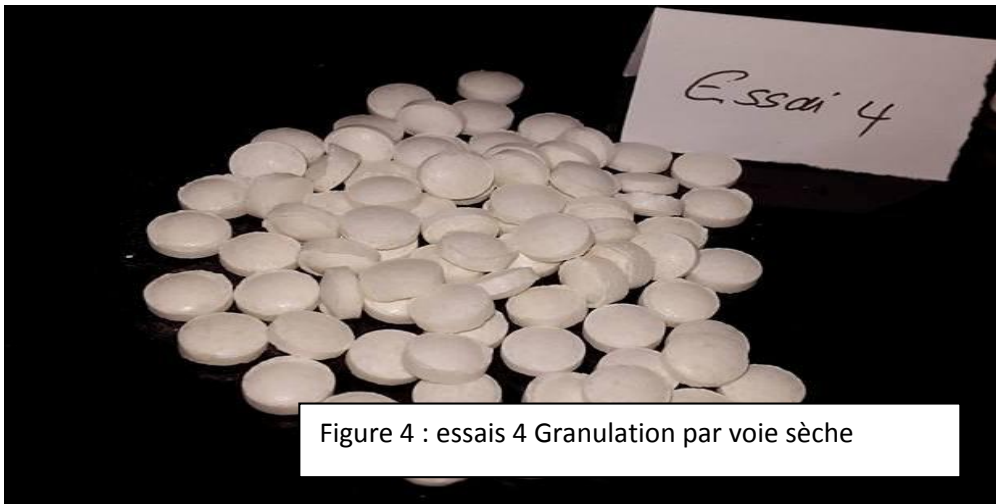


Figure 4 : essais 4 Granulation par voie sèche

a- Résultat du test de dureté :

Tableau 30 : les résultats du test de la dureté des essais de granulation par voie sèche

N° de répétition	Dureté en kp			
	Essais 1	Essais 2	Essais 3	Essais 4
1	11.7	11.9	11.2	9.7
2	12.3	14.3	7.4	9.9
3	12.8	13.2	5.4	9.3
4	11.4	14.6	8.3	10.3
5	11.7	14.4	10	9.7
6	11.2	11.2	10.1	10
7	12.5	13.9	8.4	7.1
8	11.6	11.4	8.9	9.2
9	10.2	12.5	10.1	7.5
10	11.4	14.2	9.7	8.9
Valeur moy	10,68	13,16	7,95	9,16
Spécification	(4.5 - 12.5 kp)			
Méthode interne				

Commentaire : les résultats de dureté des comprimés montre une dureté acceptable dans la fourchette recherchée ce qui reflète une bonne cohésion des particules du grain entre elle et ce pour l'ensemble des essais de granulation par voie sèche avec des valeurs maximales obtenu pour l'essai 1 et 2.

b- Résultat de test de l'uniformité de masse

Tableau 31: les résultats de test de l'uniformité de masse des essais de granulation par voie sèche.

Résultat de l'uniformité de masse en mg				
Répétition	Essais 1	Essais 2	Essais 3	Essais 4
1	159	156	152	147
2	148	153	149	156
3	156	149	151	156
4	150	148	143	155
5	147	151	152	156
6	147	149	146	144
7	149	162	145	141
8	148	150	146	156
9	146	160	145	144
10	156	155	155	145
11	150	151	155	146
12	147	154	157	156
13	161	154	155	144
14	145	155	143	159
15	146	149	155	144
16	157	150	145	147
17	149	153	155	146
18	159	160	143	145
19	147	158	154	145
20	162	156	154	147
M moy(mg)	151,45	153,65	150	148,95
Ecart types δ	5,517	4,015	4,847	5,580

Norme	142.45 à 165.55 mg / cps
Ph Eur 2008	

Commentaire :

Les comprimés obtenus satisfont au test d'uniformité de masse recommandé pour les préparations pharmaceutiques unidoses et ce pour les quatre essais de granulation par voie sèche ; cette régularité de poids reflète en effet l'homogénéité du grain et son écoulement adéquat pendant la compression.

c- Résultat du Test de désagrégation

Tableau 33: Résultat du test de désagrégation des essais de granulation par voie sèche

Nombre de comprimé	Temps de désagrégation			
	Essais 1	Essais 2	Essais 3	Essais 4
1	51 s	58 s	45 s	46 s
2	51 s	1 min	55 s	48 s
3	56 s	1min 03S	57	50 s
4	58 s	1 min 10 s	1min	57 s
5	1 min	1min 22 S	1min	1min
6	1 min 45s	1 min 25 s	1 min	1min 02 s
Normes Méthode interne	Inférieur à 30 min			

Commentaire :

Le temps de désagrégation des comprimés obtenus est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne et ce pour l'ensemble des comprimés issus de l'essai de granulation par voie sèche.

d- Résultat du Test de friabilité

Tableau 35: les résultats du test de friabilité des essais de granulation par voie sèche

	Poids des comprimés			
	Essais 1	Essais 2	Essais 3	Essais 4
Poids initiale en g	6.529	6.552	6.575	6.508
poids finale en g	6.514	6.512	6.51	6.455
Pourcentage de perte de poids F %	0.229	0.61	0.98	0.814
Norme	F < 1%			

Commentaire :

Le test de friabilité des comprimés obtenus par le procédé de granulation par voie sèche montre une conformité puisque la perte en poids des comprimés lors de ce test est très faible dans et elle est comprise dans les fourchettes recommandées par la monographie

e- Résultat du Test de dissolution

Tableau 36: les résultats test de dissolution des essais de granulation par voie sèche

Essai	Do des essais						Etalon	Titre en %
	Cp 1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6		
1	0,7679	0,7707	0,7852	0,7030	0,7100	0,7007	0.6261	107.03
2	0,7062	0,6928	0,920	0,6859	0,6929	0,6879		98.84
3	0,6823	0,6789	0,6735	0,6305	0,6327	0,6258		95.5
4	0,6508	0,6501	0,6490	0,6903	0,6928	0,6862		98.56
Norme interne	≥75%							

Essais de granulation par voie humide :

- a) **Aspect des comprimés :** les comprimés obtenus ont présenté un aspect non conforme à savoir des comprimés ronds blancs non homogènes et on remarque des taches blanches et décalotage de quelque comprimé au moment de la compression ce qui témoigne la non homogénéité du grain obtenu.

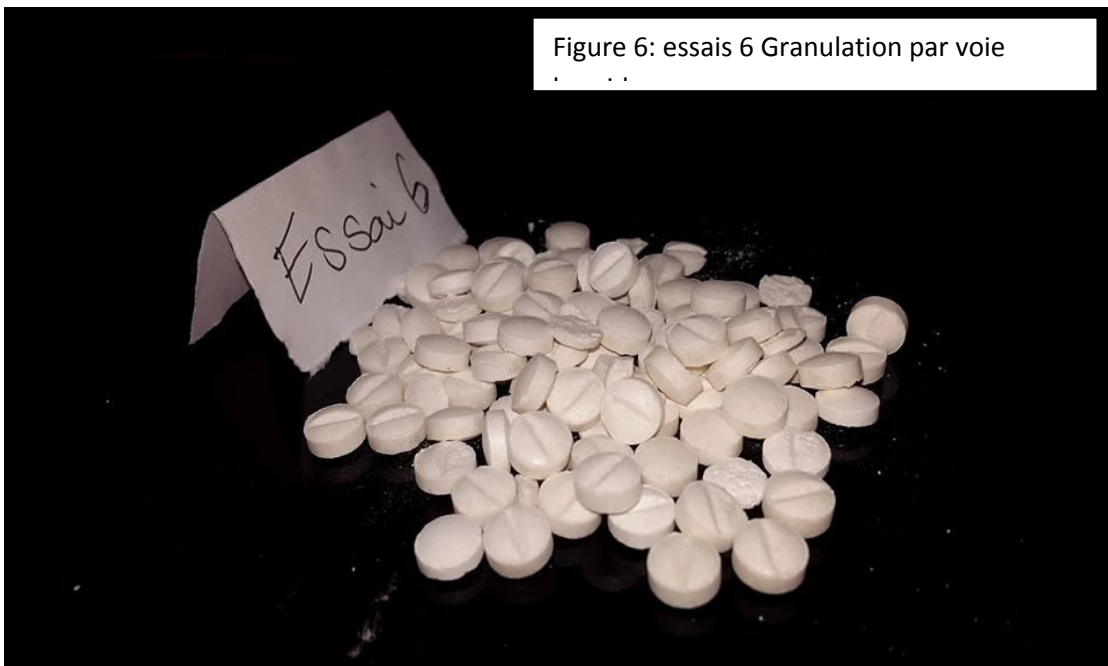
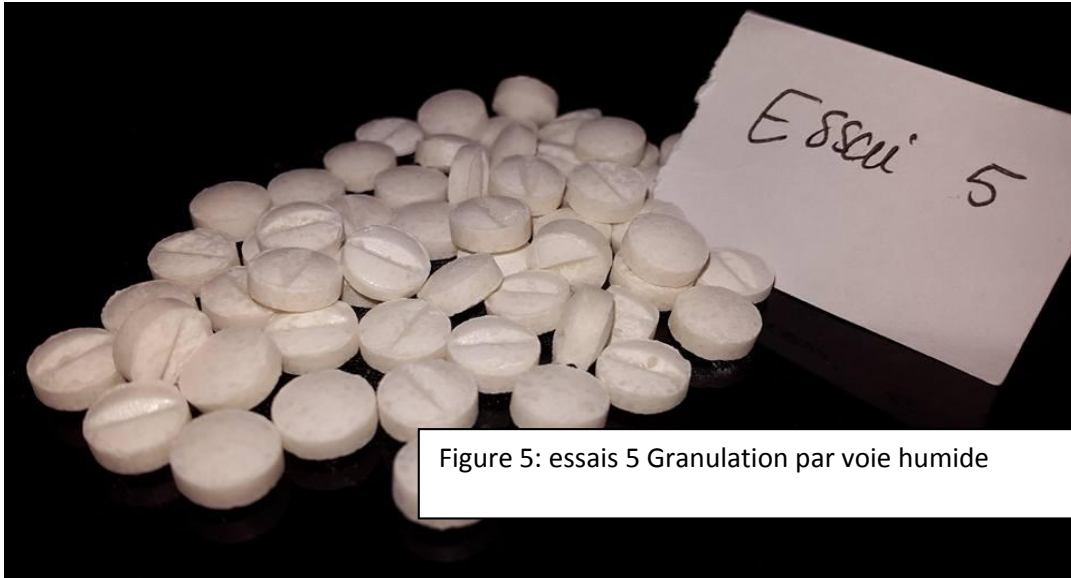


Figure 6: essais 6 Granulation par voie humide : cp effrité



b) Résultat de dureté

Tableau 36 : les résultats du test de la dureté des essais de granulation par voie humide

Résultats de dureté de granulation par voie humide en k p		
Répétition	Essais 5	Essais 6
1	6.2	9.3
2	6.9	7.3
3	6.3	7.2
4	7.8	6.8
5	6.3	6.1
6	6.8	6.5
7	6.1	7.9
8	4.4	4.4
9	6.5	3.2
10	7.5	8
Norme interne	(4.5 - 12.5 kp)	

Commentaire : les résultats de dureté des comprimés montre une dureté acceptable dans la fourchette recherchée et ce pour les comprimés triés c'est-à-dire ceux qui ont présenté un aspect conforme.

c- **Résultat de teste de l'uniformité de masse**

Tableau 38: les résultats de test de l'uniformité de masse des essais de granulation par voie humide.

	Résultats de l'uniformité de masse en mg	
	Essais 5	Essais 6
1	166	174
2	168	169
3	171	169
4	170	158
5	165	172
6	165	173
7	169	179
8	158	165
9	175	163
10	155	170
11	151	163
12	157	164
13	174	166
14	176	170
15	164	175
16	167	169
17	163	173
18	173	173
19	169	166
20	166	154
M moy	166.1	168 ,25

δ	6,571	5 ,855
Spécification ph Eur 2008	142 ,45 à 165,55 mg / cps	

Commentaire :

Les comprimés obtenus ne satisfont pas au test d'uniformité de masse recommandé pour les préparations pharmaceutiques uni doses et ce pour les deux essais de granulation par voie humide 5 et 6 ; cette irrégularité de poids reflète en effet la non homogénéité du grain causé par le mouillage du principe actif qui a provoqué la solubilisation excessive du PA et donc le grain formé ne présente pas une porosité adéquate .ce problème peut se répercuter sur les propriétés de désagrégation et de dissolution du PA.

d- Résultat Test de la désagrégation

Tableau 39: Résultat du test de désagrégation des essais de granulation par voie humide

	Essais 5	Essais 6
Désagrégation En mn	2	Plus de 20 minutes
Norme min	30	

Commentaire :

Le temps de désagrégation des comprimés obtenus pour l'essai 5 de granulation est conforme néanmoins pour l'essai 6 le temps de désagrégation des comprimés obtenus est non conforme cette anomalie peut être due à la mauvaise porosité du comprimé causée par la solubilisation du principe actif par les solutions de mouillage.

e- **Résultat du Test de friabilité**

Tableau 40: Résultat du test de friabilité des essais de granulation par voie humide

	Essais 1	Essais 2
Poids initiale g	6.697	6.628
poids finale mg	6.645	6.562
Pourcentage de perte de poids F %	0.77	0.99
Norme	F < 1%	

Commentaire :

Le test de friabilité des comprimés obtenus par le procédé de granulation par voie humide montre un résultat conforme pour l'essai 5 alors que l'essai 6 est à la limite de conformité ce qui témoigne un comprimé friable.

f- **Résultat du Test de dissolution**

Tableau 41: les résultats test de dissolution des essais de granulation par voie humide

Essais	Do Des essais						Taux de dissolution %
	Cp 1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6	
5	0,6524	0,6452	0,6465	0,6620	0,6641	0,6654	86,51
6	0,6195	0,6210	0,6176	0,3640	0,3467	0,3444	6 3,22
Norme interne	≥ 75%						

Commentaire :

Le pourcentage de dissolution obtenus pour les essais de granulation par voie sèche montre un résultat conforme pour m'essai 5 et une non-conformité pour l'essai 6 avec un taux de dissolution de 63% ceci est expliqué par la mauvaise porosité du grain formé lors de la granulation par voie humide qui affecte la vitesse de dissolution du PA.

DISCUSSION :

Au terme de notre expérimentation nous avons obtenus des comprimés pour les deux procédés de granulation par voie sèche et humide.

Toute fois le procédé de granulation par voie sèche nous a permis d'avoir des comprimés ayant des caractéristiques pharmacotechniques et biopharmaceutiques satisfaisante puisque le poids moyen ,l'aspect, la dureté, la friabilité et la désagrégation des quatre essais sont compris dans les limites acceptables et le pourcentage de dissolution est conforme aux normes recommandées.

D'autre part le grain obtenus avec ce procédé de granulation présente une bonne aptitude à l'écoulement et à la compression avec une répartition granulométrique unimodale et un diamètre moyen compris entre 325 et 600 Ce procédé de granulation a permis d'augmenter la taille des particules par la cohésion de celle-ci entre elle tout en ayant des paramètres de désagrégation et de dissolution acceptable c'est à dire une porosité satisfaisante permettant la diffusion du PA travers les pores libre du grains. En effet cette correction des propriétés d'écoulement et de porosité ont été améliorés par la répartition du désintégrant (la crosspovidone) en phase interne et externe ce qui va augmenter l'hydratation du grain par sa perméabilité à l'eau ;cette observation est constaté pour les essai 1et 2et 3, pour l'essai 4 ou la totalité du désintégrant était en phase externe nous avons eu des résultats conforme mais pour le paramètre écoulement nous avons eu un temps supérieurs à celui des autres essai ceci peut être expliqué par la teneur en fine plus importante pour cette essai.

Pour le procédé de granulation par voie humide nous avons constaté une modification des paramètres de désintégration et de dissolution pour l'essai 6 ceci est expliqué par la diminution de la porosité du grain due à la dissolution du principe actif qui au moment du séchage a durci et a provoqué sa recristallisation en d'autre structure cristalline donnant naissance à un grain faiblement poreux et peu perméable à l'eau ce qui a diminué sensiblement la vitesse de dissolution.

CONCLUSION :

La granulation est l'opération au cours de laquelle de petites particules s'associent entre elles pour former des agglomérats solides dans lesquels les particules originales peuvent encore être identifiées

Au terme de notre travail nous estimons que les essais de granulation par voie sèche ont été les plus concluants sur le plan texture du grain à savoir les propriétés d'écoulement, de tassement du grain et aussi pour les comprimés qui ont présentés une conformité des paramètres pharmacotechnique et biopharmaceutique avec des taux de dissolution supérieur à 75%

Pour les essais de granulation par voie humide nous avons constaté une modification des paramètres de désintégration et de dissolution pour l'essai 6 ou nous supposons que la dissolution du PA par l'effet de la solution de mouillage a provoqué sa recristallisation et donc un grain peu poreux avec une diffusion ralentie du PA ce qui s'est traduit par une vitesse de dissolution réduite.

Références bibliographiques

- [1] A. Lehir, Livre abrégé de pharmacie galénique
- [2] Rachid Denine, Cours pharmacie galénique,
- [3] Auteur, Pharmacopée européenne, 5^{ème} Edition, 2004,
- [4] médicament- production de médicament 2012 -2013 - Pr jacqz (p 7)-prs arnaud
- [5] A. Le Hir. Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition. Masson,
- [6]J.M.Aiache, S. Aiache, R. Renoux, 4^{ème} édition. Masson, 2001,
- [7] Auteur, Pharmacopée britannique 2007,
- [8] E. Levacher et al., Méthodes générales d'analyse des formes solides. In : Pharmacotechnie industrielle, 2^{ème} édition. IMT Editions, 2006. p : 423-431.
- [9]A.Le Hir. Contrôle de répartition dans les préparations présentées en unités de prises. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition. Masson, 2001. p : 238-240.
- [10] A.Le Hir. Biodisponibilité des formes orales. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition. Masson, 2001. p: 290- 304.
- [11] cours –pharmacie galnique , FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR - DCEP 1 2013 – 2014
- [12] P.Wehrlé .Pharmacie galénique :formulation et technologie pharmaceutique,
- [14] Mollan M.J., Celik M. The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression. Int. J. Pharm., 1995, 114, 23-32.
- [15] Pharmacopée Européenne Vème édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
- [16] Y. Chellik . Pharmacie galénique : chapitre 1 les poudres 2013- 2014
- [17] Le Centre de Transfert de Technologies Céramiques(CTTC).
- [18] Thèse de Benali M. Institut National Polytechnique de Toulouse Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation: Etude expérimentale dans un mélangeur

à fort taux de cisaillement-Approches thermodynamiques par simulation moléculaire.(2006)

[19] Présentation « Principes de base des techniques de granulation humide et sèche » par Samd Guizani, Chef de projet Scale-up chez Bayer Santé Familiale

[20] Cours« La granulation en pharmacie» de Valery Lebigot, industriel

[21] <http://www.glatt.com> consulté le 29/05/09

[22] www.vega.com/fra/1798.htm consulté le 29/05/09

[23] Yanze FM., Duru C.,Jacob M.

A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation

Drug Development and Industrial Pharmacy, 26,(11), 1167-1176, (2000)

[24] Wong TW, Cheong WS, Reng PW. Melt Granulation and Pelletization Handbook of pharmaceutical granulation technology seconde edition

Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 154, 385-406, (2005)

[25] Sheskey P., Keary C., Shrestha U., Becker J. Use of a novel foam granulation technique to incorporate low drug loading into immediate release tablet formulations.

The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674

[26] Sheskey P., Keary C., Inbasekaran P., Deyarmond V., Balwinski K.

Foam technology: the development of a novel technique for the delivery of aqueous binder systems in high-shear and fluid-bed wet granulation applications.

The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674

[27] Sheskey P., Keary C., ClarkD. Foam granulation technology: scale-up of immediate release and controlled release formulations from laboratory scale to manufacturing scale.

[28] Sheskey P., Keary C. Preliminary report of the discovery of a new pharmaceutical granulation process using foamed aqueous binders.

Drug Development and Industrial Pharmacy, 30, (8), 831-845,(2004)

[29] Y. Chellik . Pharmacie galénique : chapitre 6 les comprimés 2013- 2014

Résumé

Résumé :

Notre travail est porté sur l'optimisation de formulation de produit pharmaceutique la **MEBEVERINE-SAIDAL[®]**. La Mébévérine est un antispasmodique agissant directement au niveau des muscles de l'intestin et favorisant leur relâchement. La formulation du comprimé à base du principe actif cité se fait selon un procédé de granulation par voie sèche, mais ce comprimé connu des problèmes technique dans la fabrication notamment le problème d'écoulement du grain dans la chambre de compression.

A cet effet nous avons procédé un changement au niveau de la formulation et aussi nous avons tenté de réaliser d'autres procédés tel que la granulation par voie humide à titre comparative.

Les comprimés obtenus ont été contrôlés sur le plan pharmaco-technique et biopharmaceutique.