

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

**Approche du phénomène de décalottage
des comprimés pharmaceutiques :
Investigation dans le cas du Rapidus®**

Présenté par :

M^{elle}. Mekerkeb Aberanne Selma

Encadré par :

M^{me}. Z. Ait Mesbah

Année universitaire 2019/2020

ملخص

ركزت دراستنا على مشكلة توسيع قرص رابيدوس® المصنوع من قبل مصنع الادوية الكندي، والهدف هو تحديد الاسباب المحتملة لهذا الفشل واقتراح الحلول التي تجعل من الممكن تحقيق صيغة أو عملية. الأمثل مع البقاء ضمن حدود التغييرات المحددة بواسطة دليل SUPAC.

أظهرت التحقيقات التي أجريت على المعلومات والمواد / الطرق والمواد أنه مع التغيير في هندسة المسامير المستخدمة أثناء الضغط، يتم حل مشكلة القياس وتفي الأقراص التي تم الحصول عليها بالموصفات المطلوبة.

الكلمات المفتاحية: الأقراص، تكسير، ضغط، هندسة دبوس.

Résumé

Notre étude a porté sur le problème décalottage du comprimé **Rapidus**[®]50mg fabriqué par laboratoire pharmaceutique **EL KENDI**, l'objectif étant l'identification des causes probables de cette défaillance et la proposition de solutions permettant d'aboutir à une formule ou un procédé optimal, tout en restant dans les limites de changements définis par la guide SUPAC.

Les investigations réalisées sur les paramètres, matières/méthodes et matériels ont démontré qu'avec le changement de la géométrie des pionçons utilisés lors de la compression, le problème de décalottage est réglé et les comprimés obtenus répondent aux spécifications exigées.

Mots clés : Comprimé, décalottage, compression, géométrie de pionçons.

Abstract

Our study focused on the problem of **Rapidus**[®] capping 50mg tablet manufactured by the **EL KENDI** pharmaceutical industry, the objective is to identify the probable causes of this failure and to propose solutions that will enable us to achieve an optimal formula or process while remaining within the limits of changes defined by the SUPAC guide.

The investigations carried out on parameters, materials/methods and equipment have shown that with the change in the geometry of the punch used during compression, the problem of capping is solved and the resulting tablets meet the required specifications.

Key words: Tablet, capping, compression, geometry of punch.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie « Allah », le Tout Puissant qui m'a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail pour le mener à terme.

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mon profond respect à mon encadreur **Dr. Z. AITMESBAH** pour avoir dirigé ce travail, pour ses conseils et critiques constructifs, ses encouragements, sa modestie, sa générosité et surtout sa disponibilité et sa patience.*

*Aussi, j'adresse évidemment mes sincères remerciements à l'ensemble de **membres de jury**.*

*Je tiens à remercier sincèrement mon encadrer au niveau du laboratoire EL KENDI, **M^{lle} AOUS SARAH** pour son aide, son écoute et sa disponibilité tout au long de la réalisation de mon stage, malgré ses nombreuses tâches et responsabilités ; Sans elle ce modeste travail n'aurait jamais vu le jour.*

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Mr **BOUSBAI BEDR EDDINE**, qui grâce à lui j'ai pu faire mon stage et je le remercie pour ses conseils dont j'ai bénéficié durant la période de préparation de ce travail.*

*Je remercie Mr **DERBANE ALI** pour ses orientations et ses précieux conseils.*

*Je remercie mes professeurs qui m'ont enseigné durant mes études au département de génie des procédés, en particulier **M^{me} A. HADJ ZIANE** pour ses efforts pour la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master Professionnelle.*

*Je tiens à remercier **mes parents**, ma chère sœur **Aicha** et mon cher frère **Billel**, m'ont soutenu inconditionnellement durant toute mes années d'études.*

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé à mon encadrement et tous ceux qui, de près ou de loin m'ont soutenue pour réaliser ce projet dans les meilleures conditions.

DEDICACES

*Je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher à mon cœur, la lumière de ma vie, ma tendre **Maman** exemple de force et de générosité, ma source de noblesse et d'affection, merci de m'avoir poussé et motivé dans mes études*

Et vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude.

*A mon **Père**, qui peut être fier de trouver ici le résultat de longues années de sacrifices.*

*A mes chères sœurs **Aicha, Namira, Yousra et Imen** dont le grand plaisir leur revient en premier lieu, pour leurs conseils, aide, et encouragements.*

*A mes frères **Billel, Hamza, Riadh et Sedik** pour leur présence, leur soutien et leurs encouragements durant ces années d'études.*

*À mon cher oncle « **Salem** », ma plus chère cousine **Karima**, mon cousin **Bedreddine** et son épouse **Nesrine** et ses enfants pour leur soutien et leur amour.*

*A mes nièces et mes neveux « **Racha, Miral, Amir, Mehdi et Iyed** » ma source de joie et de bonheur.*

*A mes plus chères copines **Feriel et Maya**, nulle dédicace ne pourrait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les encouragements et soutien qu'elles m'ont offert.*

***Nadjia et Sara**, mon soutien moral et ma source de motivation, merci d'être toujours là pour moi.*

*A mes collègues et amis de la promotion pharmacie industrielle, **Badiaa, Safaa, khawla, Ayoub, Anis et Aziz**, merci pour votre soutien, votre amitié et vos encouragements.*

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
Partie 1: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I: GENERALITES SUR LES COMPRIMES	
I.1 Introduction :	3
I.2 Forme galénique:	3
I.3 Les Comprimés :	4
I.3.1 Définition des comprimés :	4
I.3.2 Les différentes catégories de comprimés :	5
I.3.3 Les différents procédés de fabrication des comprimés :	6
I.3.4 La granulation :	7
I.3.4.1 La compression directe :	7
3.1 Compression et consolidation :	8
3.2 Les machines à comprimé:	9
I.3.3 L'enrobage des comprimés :	10
I.4 Les excipients intervenant dans la formulation des comprimés :	11
CHAPITRE II: PROBLEMES RENCONTRES LORS DE LA FABRICATION DES COMPRIMES	
II.1 Introduction :	13
II.2 Problèmes liés à la fabrication des comprimés :	14
II.2.1 Collage :	14
II.2.2 Piquetage	15
II.2.3 Ebrèchement (Fragmentation) :	16
II.2.4 Laminage :	17
II.2.5 changement de couleur :	18
II.2.6 Peau d'orange :	18
II.2.7 Craquèlement :	19
II.2.8 Décalottage :	20
II.3 Phénomène de décalottage dans les comprimés :	20
II.3.1 Description de phénomène	20
II.3.2 Les causes du décalottage des comprimés :	21

II.3.3 Solutions proposées pour pallier au problème de décalottage :	22
II.4 Généralités sur la méthodologie de résolution de problèmes industriels :	22
II.4.1 Scale-Up Post Approval Changes (SUPAC)	25
II.4.2.1 Changements dans les composants ou composition	26
II.4.2.2 Changements dans la fabrication	28
Partie 2: ETUDE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE III: MATERIEL ET METHODES	
III.1 Introduction	30
III.2 Matériels et méthodes	30
III.2.1 Matériels	30
III.2.2 Méthodes	31
A. Détermination des causes probables du problème de décalottage du Rapidus®	37
B. Investigations proposées pour résoudre le problème de décalottage du Rapidus®	40
II.2.2.5 Solutions proposées pour éviter le décalottage du Rapidus®	40
A. Essai 1	40
B. Essai 2	41
CHAPITRE IV: RESULTATS ET DISCUSSION	
IV.1 Introduction	43
IV.2 Résultats du 1 ^{er} essai	43
IV.3 Interprétation des résultats du 1 ^{er} essai	43
IV.4 Résultats de 2 ^{ème} essai	44
IV.5 Interprétation des résultats du 2 ^{ème} essai	45
IV.6 Conclusion	48
CONCLUSION GENERALE	49
PERSPECTIVES	51
Référencebibliographique	
Annexe	

Liste des figures

Figure I.1 : Classification des différentes formes galéniques.....	4
Figure I.2: Les différents procédés de fabrication des comprimés.....	6
Figure I.3 : Machines à comprimés alternatives.....	9
Figure I.4 : Représentation du fonctionnement de la presse à comprimés rotative.....	10
Figure II.1 : Problèmes rencontrés dans la fabrication des comprimés.....	14
Figure II.2 : Effets du collage des comprimés observés lors de la fabrication.....	14
Figure II.3 : Piquetage dans un logo d'un comprimé.....	16
Figure II.4 : Ebrèchement d'un comprimé.....	16
Figure II.5 : Laminage observé dans les comprimés.....	17
Figure II.6 : Changement de couleur observé dans les comprimés.....	18
Figure II.7 : Aspect d'une peau d'orange observé sur des comprimés.....	19
Figure II.8 : Craquèlement des comprimés.....	19
Figure II.9 : Phénomène de décalottage d'un comprimé.....	20
Figure II.10 : Évacuation de l'air pendant la compression.....	21
Figure II.11 : Diagramme d'arête de poisson (Ishikawa).....	23
Figure III.1 : Etui et blister du Rapidus® 50mg	31
Figure III.2 : Procédé de fabrication de Rapidus®	34
Figure III.3:Comprimé de Rapidus® décalotté.....	37
Figure III.4 : Diagramme d'Ishikawa avec extension pour un processus de fabrication....	37
Figure III.5 : l'ancien et la nouvelle forme de pionçons.....	42
Figure IV.1 :Distribution de la densité de la poudre compactée par les poinçons à face plat et a face concave.....	47

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Types de comprimés pharmaceutiques.....	5
Tableau II.1 : Causes et remèdes de collage des comprimés.....	15
Tableau II.2 : Causes et remèdes éventuels du problème de laminage des comprimés.....	17
Tableau II.3 : cause et remèdes du problème de craquèlement des comprimés.....	20
Tableau II.4 : Limites d'acceptation des changements en quantité d'excipients dans la formule (selon le Niveau 1).....	26
Tableau II.5 : Limites d'acceptation des changements en quantité d'excipients dans la formule (selon le Niveau 2).....	27
Tableau III.1: Composition du Rapidus [®] et fonction de chaque composant.....	32
Tableau III.2 : Paramètres ou caractéristiques du comprimé après compression.....	35
Tableau III.3: Paramètres d'enrobage.....	35
Tableau III.4: Tests et spécifications du contrôle de qualité du Rapidus [®]	36
Tableau III.5: Paramètres environnementaux de fabrication du Rapidus [®]	38
Tableau IV.1: Résultats des contrôles en cours de la compression du 1er essai.....	43
Tableau IV.2 : Résultats des contrôles en cours de la compression du 2ème essai.....	45

Liste des abréviations

PA : Principe Active.

AC : article de conditionnement

pH : Potentiel hydrogène.

PE : Pharmacopée Européenne.

Cp : Comprimé.

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

ICH: International Conference on Harmonization.

FDA : Food & Drug Administration.

BPF: Bonne Pratique de Fabrication.

SUPAC: Scale-Up Post Approval Changes.

USP: United States Pharmacopeia.

AAPS: American Association of Pharmaceutical Scientists.

SOP : Procédure d'opération standard

INTRODUCTION GENERALE

Le comprimé est une forme galénique principale, qui fait partie des systèmes d'administration de médicaments les plus utilisés dans le monde. Les principales raisons de sa popularité sont les suivantes : des décennies d'expérience dans la technologie de fabrication des comprimés, une facilité de fabrication, la commodité de stockage et de manipulation, une faible incidence des problèmes de stabilité et une meilleure observance du traitement par les patients grâce à la facilité d'administration [1].

La mise en forme des comprimés fait appel à de nombreuses technologies à savoir, la granulation par voie humide, la granulation par voie sèche et la compression directe ce qui explique l'importance de cette étape de compression dans le procédé de fabrication. Malgré une apparence simple, la complexité des phénomènes mis en jeu au cours de la compression d'une poudre pharmaceutique fait qu'il est difficile d'anticiper sur les problèmes à rencontrer au cours de la fabrication.

En effet, cette étape englobe la consolidation des poudres, la compression et enfin l'éjection du comprimé final. Ainsi, l'intégrité de ce dernier dépend du réarrangement initial des particules, leur déformation pour aboutir aux liaisons nécessaires à la compression et enfin, le maintien de ces liaisons jusqu'à la libération de la pression de compression pour éjection.

La difficulté d'acquérir une compréhension scientifique préalable du comportement des poudres et leurs interactions en fonction des conditions de compression appliquées peut conduire à un certain nombre de problèmes de fabrication comme le décalottage, le laminage, le collage ect. Ceci peut engendrer une défaillance complète d'un lot et des retards de production et de mise sur le marché. [2]

C'est dans ce contexte que s'insère notre travail de fin d'études, réalisé au niveau de l'industrie pharmaceutique **EL KENDI**, et qui porte sur le phénomène de décalottage du comprimé **Rapidus®**50mg ; L'objectif de cette étude est d'identifier les causes probables de cette défaillance dans le procédé de fabrication et d'aboutir à une formule ou un procédé optimal.

Notre mémoire est organisé en deux parties :

- La première partie sera consacrée à l'étude bibliographique qui est divisée en deux chapitres :
 - Le premier chapitre définit les comprimés ainsi que leur mise en forme.
 - Le deuxième chapitre présente les problèmes rencontrés lors de la fabrication des comprimés.
- La deuxième partie est une étude expérimentale, qui sera divisée en deux chapitres:
 - Le premier chapitre regroupe la présentation du matériel utilisé, le procédé de fabrication de **Rapidus**[®] 50mg et les investigations réalisées ainsi que les protocoles expérimentaux utilisés pour la résolution du problème de décalottage.
 - Le deuxième chapitre regroupe les résultats obtenus des différents essais réalisés et leur discussion.

Nous terminons par une conclusion générale.

I.1 Introduction

La pharmacie galénique est la « science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». C'est de plus en plus une science avec toute la rigueur que cela implique. Il fut un temps où la pharmacie galénique ne semblait s'intéresser qu'aux médicaments de composition complexe ou mal définie, c'est-à-dire à ceux qui étaient obtenus par traitement de plantes et d'organes animaux.

Actuellement, elle concerne la totalité des médicaments, puisque tout principe actif nécessite pour son administration une mise en forme galénique et on peut la définir plus clairement par l'énoncé de son objectif : trouver pour chaque PA la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. On entend par présentation médicamenteuse, le produit tel qu'il est délivré au patient, c'est-à-dire la forme galénique avec tous ses composants : le ou les PAs, les substances auxiliaires ou excipients, les AC. Il apparaît ainsi que la fonction du galéniste est étroitement liée au monopole pharmaceutique.

Selon la définition légale du médicament, c'est la présentation avec l'indication de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, qui fait qu'une substance ou composition peut être appelée médicament.

La recherche en pharmacie galénique s'est surtout développée depuis la dernière guerre dans l'industrie comme à l'université. Son objectif est l'amélioration de l'efficacité, de l'innocuité et de la stabilité des médicaments. Elle peut donc s'orienter selon les laboratoires vers la découverte de nouvelles formes galéniques, vers une maîtrise plus sûre de la biodisponibilité des PAs, vers un affinement de la description des excipients ou un élargissement de leur gamme, ou encore vers la mise en œuvre de méthodes plus performantes de fabrication, de contrôle et de diagnostic des anomalies des formes galéniques [3] .

I.2 Forme galénique [4]

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration ou selon l'état physique du médicament (figure1). Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique dans ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes.

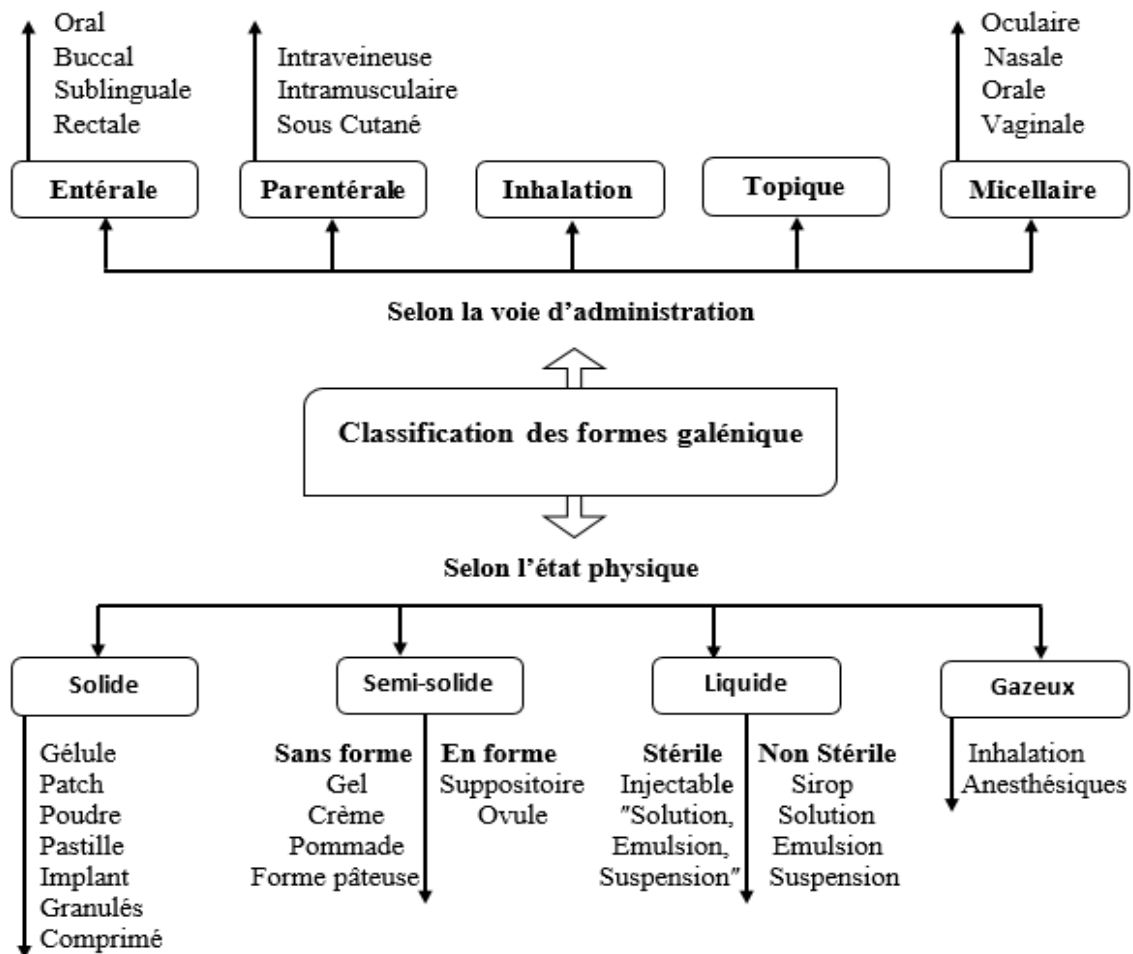


Figure I.1: Classification des différentes formes galéniques [4]

Chaque forme galénique présente des avantages et des inconvénients. Un intérêt est porté aux comprimés, la forme pharmaceutique solide la plus répandue car elle :

- Est pratique à administrer et à stocker ;
- Est relativement bon marché ;
- C'est une forme relativement stable, et simple à produire à grande échelle.
- Peut-être dosé avec précision et reproductibilité ;

I.3 Les Comprimés

I.3.1 Définition des comprimés [5]

Les comprimés sont des préparations solides contenant chacune une dose unique d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus par compression de volumes uniformes de particules ou par une autre technique de fabrication appropriée, telle que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation.

I.3.2 Différentes catégories de comprimés [5,6]

Les comprimés sont classés selon leur fonction, leur forme ou leur procédé de fabrication, il existe de nombreux types de formulations conçues pour une libération prolongée ou contrôlée (Tableau I.1).

Tableau I.1 : Types de comprimés pharmaceutiques.

Type de formulation	Description
Comprimé non enrobé	Comprimé à couche unique résultant d'une seule compression et comprimé à couche multiple (comprimé multicouche) résultant de compressions successives exercées sur des ensembles de différentes de particules
Comprimé enrobé	Comprimé recouvert d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses
Comprimé à libération immédiate	Destiné à libérer le médicament immédiatement après administration
Comprimé à libération retardée	Le médicament n'est pas libéré avant qu'un événement physique ne se soit produit, par exemple, un changement de pH
Comprimé à libération prolongée	Le médicament est libéré lentement sur une période prolongée
Comprimé soluble	Le comprimé est dissous dans l'eau avant administration
Comprimé dispersible	Au comprimé est rajoutée de l'eau pour former une suspension avant administration
Comprimé orodispersible	Comprimé non enrobé destiné à être placé dans la bouche où il se disperse rapidement avant d'être avalé
Comprimé effervescent	Au comprimé est rajouté à l'eau, libérant du dioxyde de carbone pour former une solution effervescente
Comprimé à croquer	Le comprimé est mâché et avalé
Comprimé à sucer	Comprimé à dissolution lente conçu pour être sucé
Pastille	Comprimé comprenant de la gélatine et de la glycérine conçu pour se dissoudre lentement dans la bouche
Lyophilisats oraux.	Comprimés à libération accélérée permettant une absorption plus rapide et plus intense destinés à être introduits dans la bouche, ou ils se dissolvent ou se désagrègent quasi instantanément.

I.3.3 Différents procédés de fabrication des comprimés [3] [7]

Les différents procédés industriels utilisés pour la fabrication des comprimés sont présentés par la Figure 2.

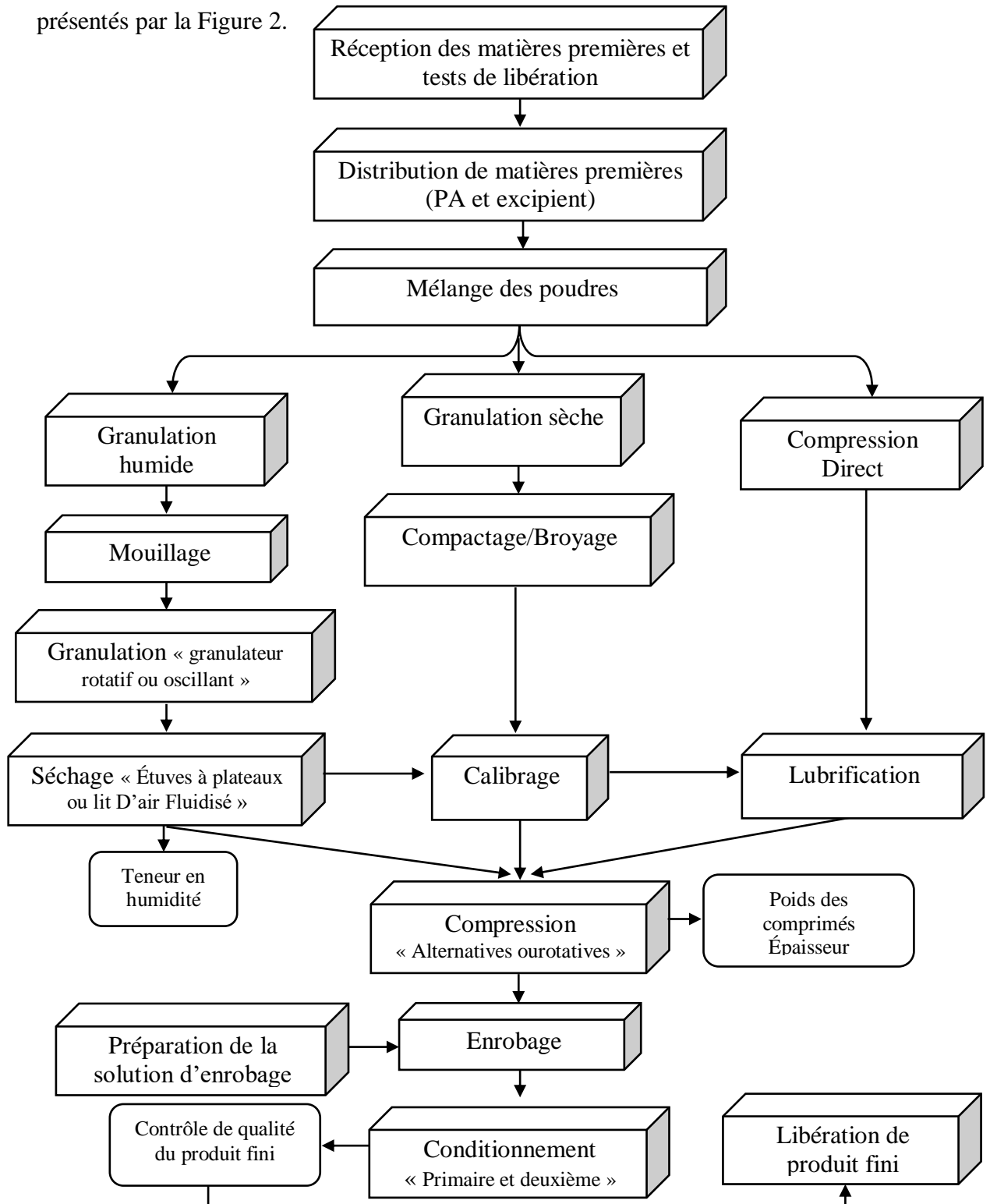


Figure I.2 : Les différents procédés de fabrication des comprimés

I.3.4 La granulation

Dans la production des comprimés pharmaceutiques, la granulation est l'une des opérations unitaires les plus couramment utilisées pour améliorer l'écoulement et la compressibilité des particules par agrandissement et densification. On distingue deux sortes de granulation [8].

- Granulation par voie humide [3]

La granulation par voie humide est la plus courante en pharmacie, mais c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases, mouillage du mélange de poudres sous agitation par pulvérisation, et séchage des granulés formés et solidification des ponts liquides.

Les appareils les plus utilisés sont les étuves à plateaux et les lits d'air fluidisé. Le séchage doit être mené de façon à avoir un taux d'humidité adapté à l'usage prévu.

- Granulation par voie sèche

Cette voie sèche est utilisée lorsque le PA ne supporte ni humidité, ni température au séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisés. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire d'ajouter des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudres sèches. La granulation par voie sèche comporte deux phases :

- Le compactage des particules de poudre qui est généralement réalisé à l'aide de presses à cylindres nommées « compacteur ». Ce dernier est divisé en trois zones successives dédiées respectivement à l'alimentation, le compactage et l'étape de broyage-tamissage. L'appareil utilisé ou compacteur comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, fournit d'un moteur puissant et tournant en sens inverse. La poudre amenée passe entre les deux cylindres qui la transforment en une plaque très dure (briquettes).

- Broyage-tamissage : Les briquettes ou les plaques sont concassées et broyées en granulés jusqu'à ce leur taille soit suffisamment petite (inférieure à la maille du tamis) pour leur permettre de traverser la grille de tamissage pour obtenir un grain tamisé.

I.3La compression directe [9]

C'est le processus le plus simple mais exige que les principaux composants du mélange de compression aient des propriétés adéquates de densité, d'écoulement et de compactage. Si la densité apparente du mélange de compression est faible, de sorte que le volume correspondant à la dose cible dépasse le volume de remplissage de la filière, la

compression directe n'est pas réalisable. Aussi, une mauvaise compactibilité peut également être un facteur limitant.

La simplicité de la compression en fait le premier choix dans les laboratoires. La plupart des excipients de qualité compression direct offrent un débit et une compactibilité supérieurs.

La compression directe évite le défi supplémentaire de chaleur et d'humidité de la granulation humide, qui peut conduire à des problèmes de stabilité, souvent pas toujours immédiatement apparents. L'effet du vieillissement des comprimés sur les taux de dissolution doit également être pris en compte. Les changements dans les profils de dissolution sont moins susceptibles de se produire dans les comprimés fabriqués par compression direct que dans ceux fabriqués à partir de granulations.

3.1 Compression et consolidation [10]

Lors de la compression, le volume de la matière est réduit, ce qui entraîne le déplacement de l'air. Une augmentation supplémentaire de la force entraîne une déformation et un réarrangement des particules. À ce stade, les trois principaux modes de déformation sont les suivants :

A. Déformation élastique : déformation spontanément réversible du compact dans laquelle, lors du retrait de la charge, la masse de poudre reprend sa forme d'origine. La plupart des matériaux subissent une déformation élastique dans une certaine mesure.

b. Déformation plastique : après avoir dépassé la limite élastique du matériau (limite d'élasticité), la déformation peut devenir plastique, c'est-à-dire que les particules subissent un écoulement visqueux. C'est le mécanisme prédominant lorsque la résistance au cisaillement entre les particules est inférieure à la résistance à la traction ou à la rupture. La déformation plastique est un processus dépendant du temps.

c. Fracture fragile : Lorsque la limite élastique du matériau est dépassée, les particules subissent une rupture fragile si la résistance au cisaillement entre les particules est supérieure à la résistance à la traction ou à la rupture. Dans ces conditions, les plus grosses particules sont cisailées et brisées en plus petites particules.

Le processus de compression comprend ces trois mécanismes. Les caractéristiques individuelles du matériau étudié déterminent dans quelle mesure chacun est actif. Étant

donné que certaines de ces caractéristiques de déformation dépendent du temps, les caractéristiques de la machine peuvent avoir un effet majeur sur les performances de compression.

3.2 Machines à comprimé

Il existe deux catégories de machines à comprimés :

-Machines à comprimés alternatives

La cadence des machines alternatives peut aller de 1500 à 6000 comprimés par heure. Une presse à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux : [3]

- La matrice percée d'un trou cylindrique vertical (cas le plus simple), Cette pièce est fixe ;
- Deux 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, remplissage, élimination de l'excès de grain par arasage, compression et l'éjection (Figure 3).

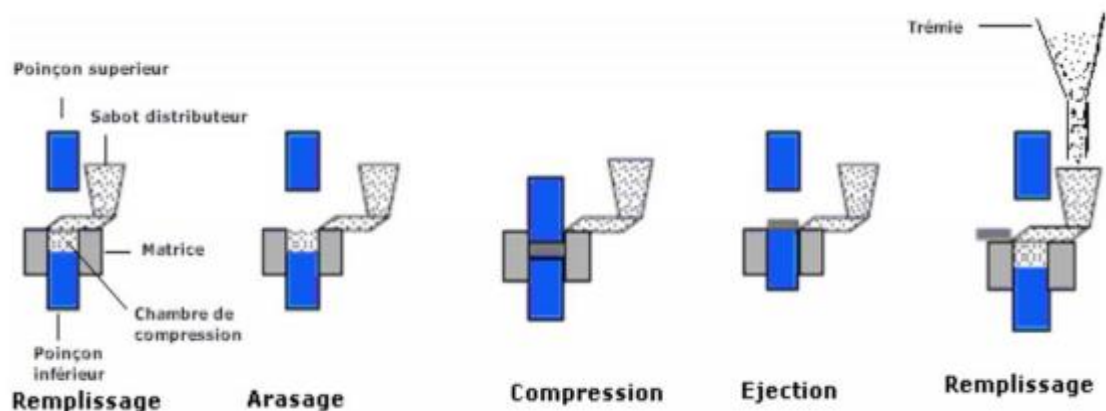


Figure I.3 : Machine à comprimés alternative

-Machines à comprimés rotatives

Les presses à comprimés rotatives sont utilisées pour la fabrication à grande échelle de comprimés, produisant souvent jusqu'à 10 000 Cp/min. Les presses à comprimés rotatives sont composées d'une série de poinçons supérieurs et inférieurs (jusqu'à 60 par machine) qui sont logés dans une table de matrice circulaire qui tourne dans un mouvement circulaire. Les deux poinçons (supérieur et inférieur) sont abaissés et élevés par l'action des rouleaux supérieur et inférieur.

Les poudres ou les granulés sont acheminés de la trémie vers la surface supérieure de la table de filière. Ceux-ci sont ensuite transportés par un châssis d'alimentation dans la matrice où ils sont ensuite comprimés par le mouvement simultané des poinçons supérieur et inférieur. Comme précédemment, les comprimés sont retirés de la table de filière rotative dans une goulotte, à partir de laquelle ils sont collectés. Une représentation schématique de la presse à comprimés rotative est illustrée par la figure 4. [11]

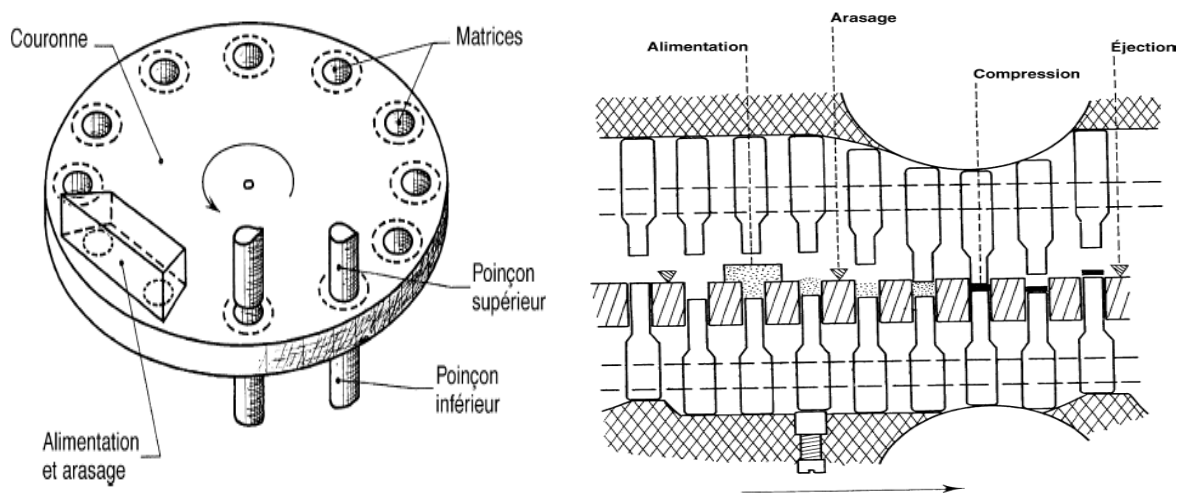


Figure I.4 : Représentation du fonctionnement de la presse à comprimés rotative. [3]

I.3.3 L'enrobage des comprimés [10]

L'enrobage est appliqué sur des comprimés à des fins diverses. Un enrobage non fonctionnel peut être appliqué pour diverses raisons, notamment à des fins esthétiques, pour identifier une marque ou pour créer une surface pour l'impression, entre autres. Les enrobages peuvent également être de nature fonctionnelle et être appliqués pour modifier les performances du produit. Cela inclut les enrobages appliqués pour contrôler le profil

delibération du médicament, pour empêcher la dégradation photolytique ou pour masquer le goût.

Historiquement, l'enrobage de sucre a été utilisé pour masquer le goût des médicaments et pour améliorer l'observance du traitement par le patient. Cependant, ces dernières années, l'enrobage de sucre a été remplacé par un enrobage sous forme de film en raison de sa facilité d'application. Au sein de l'enrobage pelliculaire, en raison des risques de sécurité associés à l'enrobage par solvant organique et des progrès réalisés dans la chimie des polymères, l'enrobage pelliculaire aqueux a pris une place importante dans l'industrie pharmaceutique. Lorsque l'enrobage est appliqué sur une forme de dosage solide, deux forces concurrentes sont mises en jeu. L'une est la force de cohésion entre les molécules du matériau filmogène et l'autre est la force d'adhérence, c'est-à-dire la force entre la surface de la forme de dosage solide et les molécules du matériau filmogène. La nature de ces forces est principalement déterminée par le polymère utilisé dans la formulation d'enrobage.

I.4 Excipients intervenant dans la formulation des comprimés :

Le mode d'administration du médicament déterminera l'identité de la forme solide, et ce choix de la forme de dosage déterminera à son tour les types de matériaux d'excipients qui feront partie de la formule. Les excipients sont classés en fonction de leur fonctionnalité basée principalement sur l'exécution d'un effet physique désirable. Les types d'excipients les plus intéressants pour les formulateurs de formes solides peuvent être classés comme suit :

- **Diluant** : ou agent de remplissage est destiné à constituer le volume requis du contenu d'un comprimé lorsque la grandeur physique du PA en vrac n'est pas suffisante pour atteindre le volume souhaité. Parmi ces substances, on peut citer le lactose, les amidons compressibles, la cellulose microcristalline, les phosphates de calcium et les sucres.

- **Liant** : c'est un matériau qui est ajouté pendant la formulation pour favoriser la formation de comprimés cohésifs pendant la fabrication. Des exemples de liants comprennent les dérivés de cellulose, la gélatine, les amidons transformés, la polyvinylpyrrolidone et les dérivés d'alginate. Les liants jouent un rôle important pendant la compression, où ils contribuent à la déformation plastique globale pendant le processus de consolidation, génèrent ou améliorent les sites de surface inter-particulaires où la liaison

peut avoir lieu, contribuent à la déformation plastique pendant la dé-compaction et aident à résister à la contrainte de cisaillement.

- **Désintégrant** : est employé pour faciliter la désintégration du comprimé en granules lors de son entrée dans l'estomac. Cet excipient est essentiel dans la formulation, permettant à la désintégration des comprimés de se produire dans les spécifications définies dans les diverses PE (≤ 15 min). Parmi les désintégrant les plus utilisés se retrouvent le glycolate d'amidon sodique et la cellulose microcristalline [11].

- **Lubrifiant** [12] : Ce sont des matériaux destinés à réduire les frottements entre la poudre compacte et les parois ou l'outillage lors de l'éjection du comprimé après compression. Parmi les exemples de lubrifiants figurent l'acide stéarique et ses sels, le talc, les polyéthylène glycols et les cires.

- **Glissant** [12] : Ce sont des excipients qui sont ajoutés à une formulation pour améliorer la fluidité globale de la poudre en vrac, et leur utilisation est très importante lorsque les propriétés de la poudre d'une formulation sont insuffisantes pour une utilisation dans une presse à comprimés à grande vitesse. Le glissant le plus largement utilisé est le dioxyde de silicium. On peut noter que les lubrifiants peuvent également exercer un effet glissant, ce qui est particulièrement vrai dans le cas du stéarate de magnésium.

- **Excipients liés à l'enrobage** [13]: Une formulation d'enrobage typique contient :

- Un polymère, qui a la capacité de former un film (agent filmogène) ; Si le polymère est soluble dans l'eau, l'enrobage est utilisé pour une libération immédiate ;
- Un plastifiant, pour réduire la température de transition vitreuse et les rendre plus souples et flexibles ; améliore la résistance et la ténacité des films ;
- Un opacifiant qui peut aider à protéger les molécules sensibles à la lumière contre la dégradation photo lytique ;
- Des tensioactifs pour améliorer la mouillabilité, l'homogénéité du mélange et l'étalement des films polymères sur le substrat des comprimés ;
- D'autres types d'excipients qui sont utilisés pour des besoins spécifiques à savoir, les antiagglomérants, les modificateurs de pH, les antioxydants et les Colorants.

II.1 Introduction

Un comprimé idéal doit être exempt de tout défaut visuel ou fonctionnel. Malgré les progrès et les innovations dans la fabrication des comprimés n'ont pas réduit les problèmes, souvent rencontrés dans la production, mais les ont plutôt augmentés, principalement en raison de la complexité des presses à comprimés et/ou des exigences de qualité plus élevées.

Lors de la fabrication des comprimés rencontrent généralement un certain nombre de problèmes. Les imperfections constatées dans les comprimés sont connues sous le nom de « Défauts visuels » et sont liées à des imperfections dans un ou plusieurs des facteurs tels que, le processus de la granulation ou de la compression, de la formulation même ou des machines [14].

La résolution de nombreux problèmes nécessite une connaissance approfondie qui ne s'acquiert que par une étude exhaustive et une riche expérience.

Les matières premières ne répondant pas aux spécifications physiques (dimensions ou autres) peuvent provoquer une multitude de défauts.

La formulation peut aussi être une source de défauts si des étapes de traitement spécifiées dans la formulation ne permettent pas de produire une poudre ayant de bonnes propriétés d'écoulement, de compressibilité et d'éjection.

En effet, la granulation des poudres est souvent la source majeure de défauts dans les comprimés ; Si le produit fini est trop humide, trop sec ou ne présente pas un bon écoulement, une compression et une éjection adéquates, ceci est souvent imputé à la presse à comprimés, alors qu'il peut s'agir d'une erreur de formulation ou de traitement, ce qui entraîne des défauts tels que le décalottage, le laminage, le collage ect... Ainsi que d'autres problèmes provenant de l'étape d'enrobage comme changement de couleur et l'aspect de peau d'orange. [15]

II.2 Problèmes liés à la fabrication des comprimés

Les problèmes les plus courants rencontrés dans la fabrication de comprimés sont présentés dans la Figure

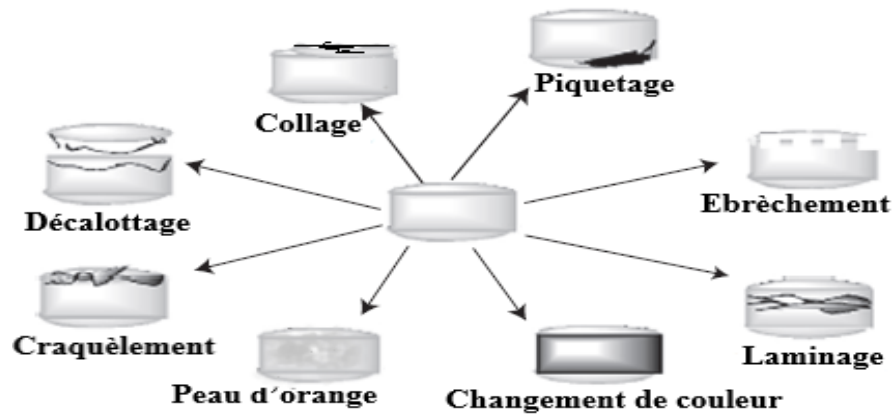


Figure II.1 : Problèmes rencontrés dans la fabrication des comprimés [4]

II.2.1 Collage

Il s'agit de petite quantité de matériau compressé qui peut coller aux surfaces des poinçons ; les comprimés étant fabriqués à plusieurs reprises dans une station de poinçons, le problème s'aggrave à mesure que de plus en plus de matériau est ajouté à celui déjà collé (Figure 2).



Figure II.2 : Les effets du collage des comprimés observés lors de la fabrication

Ce problème de collage a tendance à être plus prononcé sur les poinçons supérieurs. La cause première est généralement une lubrification insuffisante ou limitée, la rugosité de surface des poinçons peut également jouer un rôle.

Le collage est un problème important dans la production ; il conduit à la mise en hors service des machines pour nettoyage pendant des heures, ce qui n'est pas rentable pour l'industriel.[16]

Le tableau 1 résume les causes probables du problème de collage et les remèdes proposés pour sa résolution.[15,16]

Tableau II.1 : Causes et remèdes de collage des comprimés.

Causes	Remèdes
Liées à la formulation (granulation)	
Granulés mal séchés	Sécher bien les granulés et faire une analyse de l'humidité pour déterminer les limites d'acceptation
Lubrification insuffisante ou inadéquate	Augmenter ou changer le lubrifiant
Proportion élevée du liant	Réduire la proportion du liant ou le changer
Matériau hygroscopique	Modifier la granulation et comprimer sous une humidité contrôlée
Matériau huileux	Modifier le processus de mélange en ajoutant un absorbant
Granulés très fins	Optimiser la quantité de liant et la méthode de granulation
Liées à la machine (matrices, poinçons et presse à comprimés)	
Concavité du comprimé trop approfondie	Réduire la concavité à un niveau optimal. (maintenir le profil du comprimé aussi plat que possible)
Faible pression de compression	Augmenter la pression de compression
Vitesse rapide de compression	Réduire la vitesse de compression

II.2.2 Piquetage

Le piquetage est un granulé comprimé adhérent aux motifs en relief de la face du poinçon ; Il est souvent observé pour les comprimés avec un gaufrage fin, généralement lié à l'embossage de l'outil et se produit principalement dans les zones du logo, où la conception de ces détails géométriques devient importante (exemple de la Figure 3).

Ce genre de problème peut être traité par les solutions suivantes :

- Logo ou lettrage bien conçu, même si la taille des comprimés peut être augmentée par une reformulation ;
- Ajout d'un agent de polissage dans la formule, comme la silice colloïdale ;
- Utilisation d'un liant supplémentaire pour augmenter la cohésion des granulés et ainsi provoquer une diminution de l'adhérence ;
- Placage des faces du poinçon avec un matériau à base de chrome pour obtenir des faces lisses non adhérentes ;
- Éviter les granulés humides [16,17].

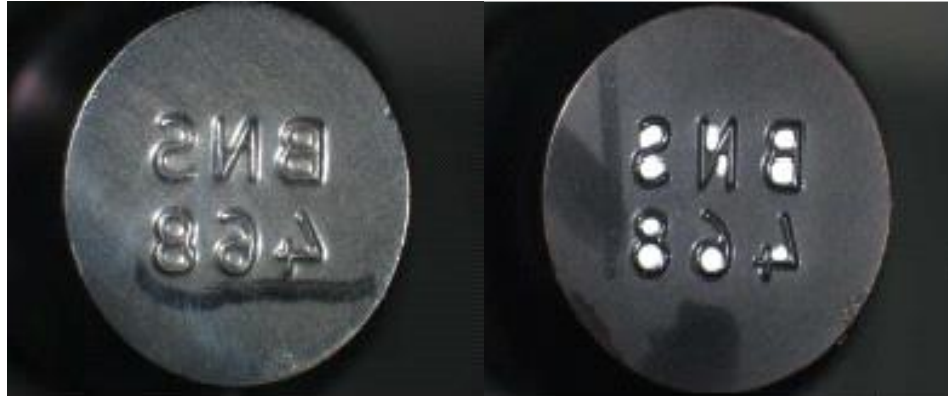


Figure II.3 : Piquetage dans un logo d'un comprimé

II.2.3 Ebrèchement (Fragmentation)

Parfois il arrive que l'on constate, à la sortie de la presse ou lors de manipulations ultérieures comme l'enrobage, que de petits éclats manquent sur les bords des comprimés comme le montre la Figure 4.

Ce défaut est décrit comme un "Ebrèchement " et, outre les défauts évidents de formulation, peut être causé par les conditions de compression qui rendent les comprimés trop mous (faible résistance mécanique) ou trop cassants.

Les poinçons avec une concavité trop profonde, des réglages de machine incorrects, en particulier une plaque d'éjection trop haute, une manipulation trop brutale des comprimés après leur sortie de la presse peut être des facteurs supplémentaires.



Figure II.4 : Ebrèchement d'un comprimé [18]

Le test de friabilité est utilisé comme indicateur d'une tendance inhérente à l'ébrèchement d'un lot de produit donné. [19]

L'Ebrèchements des comprimés peuvent être réglé en appliquant quelques modifications à savoir [14] :

- Sécher correctement les granulés ou augmenter la lubrification ;

- Humidifier les granulés pour les plastifier et ajouter des substances hygroscopiques ;
- Réduire la concavité des faces de perforation.
- Utiliser des poinçons plats.

II.2.4 Laminage

Le laminage est un des problèmes majeurs observés dans la fabrication des comprimés. Il s'agit du découpage du comprimé en deux ou plusieurs couches parallèles ou feuillettes, comme présenté par la Figure 5. Il se produit pendant la période de stockage ou peu après la compression. En raison de l'emprisonnement d'air dans le matériau granulaire lors de la compression et sa libération ultérieure lors de l'éjection. Ce phénomène est accentué par une vitesse plus élevée de la tourelle.[17]

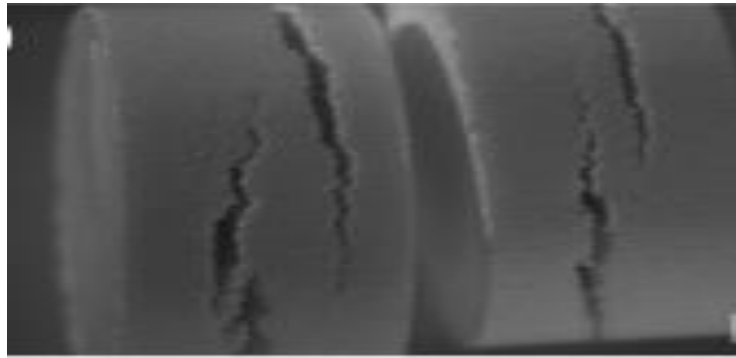


Figure II.5 : Laminage observé dans les comprimés [20]

Les causes majeures du laminage des comprimés et les solutions éventuelles proposées pour pallier à ce problème sont résumées dans le Tableau II.2.

Tableau II.2 : Causes et remèdes éventuels du problème de laminage des comprimés.

Causes	Remèdes
Liées à la formulation (granulation)	
Matériaux huileux ou cireux en granulés	Modifier le processus de mélange et ajouter un adsorbant ou un absorbant
Trop de lubrifiant hydrophobe	Utiliser une proportion moindre de lubrifiant ou changer le type de lubrifiant
Liées à la machine (matrices, poinçons et presse à comprimés)	
Relaxation rapide, lors de l'éjection d'une matrice	Utiliser des matrices coniques
Décompression rapide	Utiliser une étape de précompression réduire la vitesse de la tourelle et réduire la pression de compression finale.

II.2.5 changement de couleur

Ce problème peut être causé par les conditions de la fabrication ou de la formulation. Un mélange incorrect, une pulvérisation irrégulière ou un enrobage insuffisant peut entraîner une variation de couleur. La migration de colorants solubles, plastifiants et autres additifs pendant le séchage peut donner à l'enrobage un aspect taché ou moucheté (exemple de la Figure 6)[14].



Figure II.6 : Changement de couleur observé dans les comprimés

Ce genre de problème peut être réglé par [21] :

- Une reformulation avec d'autres plastifiants et additifs ou utilisation de conditions de séchage plus douces ;
- Un ajustement du débit et de la pression de pulvérisation ;
- Une application d'une plus grande quantité de solution d'enrobage et l'augmentation de la vitesse de la turbine (en vérifiant les paramètres de l'équipement).

II.2.6 Peau d'orange [21]

Il s'agit d'une texture de revêtement qui ressemble à la texture d'une peau d'orange. Un étalement insuffisant de la solution d'enrobage avant le séchage provoque un effet de "peau d'orange" sur le comprimé, illustré par la Figure II.7.

L'aspect de peau d'orange peut être lié à l'excès de vitesse d'évaporation, à l'atomisation par pulvérisation et à la variation de la taille des gouttelettes ; Ceci peut avoir une conséquence sur l'aspect esthétique du médicament mais peut influencer aussi le potentiel de libération de PA.



Figure II.7 : aspect d'une peau d'orange observé sur des comprimés

Les solutions proposées pour remédier à ce genre de problème sont les suivantes :

- Ajuster le débit et la pression de pulvérisation ;
- Augmenter la vitesse de la turbine et diminuer le taux d'application ;
- Vérifier les paramètres de l'équipement et appliquer une nouvelle couche d'enrobage ;

II.2.7 Craquèlement [14]

Le craquèlement est représenté par des petites fissures fines observées sur les surfaces centrales supérieure et inférieure des comprimés, et très rarement sur la paroi latérale comme le montre la Figure II.8.



Figure II.8 : Craquèlement des comprimés [21]

Plusieurs causes peuvent être responsables de l'apparition de craquèlement des comprimés, qui sont résumés dans le tableau II.3.

Tableau II.3 : cause et remèdes du problème de craquellement des comprimés.

Causes	Remèdes
Liées à la formulation (granulation)	
Grande taille de granulés	Réduire la taille des granulés
Humidité inadéquate dans les granulés	Humidifier correctement les granulés et ajouter la quantité de liant nécessaire
Les comprimés se dilatent	Améliorer la granulation
Granulation trop froide	Comprimer à température ambiante
Liées à la machine (matrices, poinçons et presse à comprimés)	
Les comprimés se dilatent lors de l'éjection en raison du piégeage de l'air	Utiliser des matrices coniques
Une concavité profonde des matrices provoque des fissures lors de l'éjection	Utiliser des matrices moins concaves

II.2.8 Décalottage

Il s'agit de la séparation partielle ou complète du haut ou du bas du comprimé. Ce phénomène est détaillé dans le chapitre suivant.

II.3 Phénomène de décalottage dans les comprimés

II.3.1 Description de phénomène [15]

Le décalottage est l'un des problèmes les plus courants rencontrés lors de la fabrication des comprimés pharmaceutiques. Le décalottage se produit lorsque le haut du comprimé se fracture et / ou se détache du reste du comprimé (Figure 9). Le décalottage est souvent signalé comme étant créé par l'air piégé pendant la compression. Cependant, il est vraiment défini comme un manque de compressibilité dû à la collecte des fines particules. Ce problème est plus rencontré dans les comprimés convexes que les comprimés à face plate.



Figure II.9 : Phénomène de décalottage d'un comprimé [22]

Pendant la compression, l'air présent entre les granulés est évacué, ce qui leur permet de s'accrocher les uns aux autres. Les outils de presse à comprimés (poinçons et matrices) sont conçus pour permettre à l'air de s'échapper pendant la compression le long de la pointe du poinçon supérieur (illustré par la Figure 9) ; La pointe du poinçon supérieur étant plus petite en diamètre que celle du poinçon inférieur afin de permettre et de contrôler l'évacuation d'air.

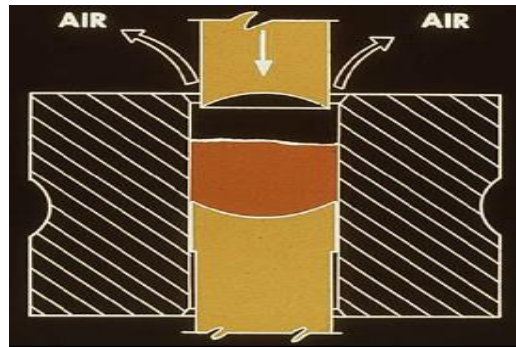


Figure II.10 : Évacuation de l'air pendant la compression.

Le décalottage n'est pas seulement un piégeage d'air. Lors de la compression, l'évacuation de l'air pousse les granulés très fins et secs avec l'air ; Il s'agit des fines (particules sèches, légères, poussiéreuses) qui ne veulent pas s'agglomérer. Elles sont poussées vers la ligne d'évacuation de l'air pendant la compression, qui est le point entre la coupelle et la bande de comprimé. Le résultat est un manque de compressibilité et le capuchon du comprimé se fracture.

C'est pourquoi le décalottage se produit uniquement sur le capuchon supérieur du comprimé. Si le capuchon inférieur se détache du reste de comprimé, cela sera appelé laminage, ce qui a déjà été mentionné ci-dessus. Cependant, il existe d'autres causes de décalottage.

II.3.2 Les causes du décalottage des comprimés

Parmi les causes fondamentales de décalottage des comprimés sont citées : [14,22]

- Rupture de la liaison inter particulaire plutôt que la production de forces adhésives qui n'ont pas une résistance suffisante lors de la compression ;
- Une récupération élastique excessive par une vitesse de compression trop élevée ;
- Emprisonnement de l'air à l'intérieur du comprimé ;
- Densité et répartition des contraintes non uniformes dans le comprimé ;

- Présence d'une composante élastique fragile des matériaux, qui entraîne une réduction de la liaison inter particulaire pendant la phase de l'éjection ;
- Matrices mal finies ;
- Poinçons concaves profonds ;
- Poinçon inférieur qui reste sous la face de la matrice pendant l'éjection.

II.3.3 Solutions proposées pour pallier au problème de décalottage

Le problème de décalottage est généralement résolu en utilisant diverses approches aléatoires liées au processus et à la formulation.

Du point de vue de la formulation

- Augmentation de la concentration du liant,
- Utilisation de matériaux ont des propriétés de déformation plastique,
- Réduction du pourcentage de particules fines dans la formulation.

Du point de vue du procédé de fabrication

- Augmentation du temps de séjour,
- Modification de la forme ou géométrie de la tête du poinçon,
- Diminution de la pénétration du poinçon [22,2].

Du point de vu de la machine à comprimés

- Utilisation de poinçons plats,
- Réglage correcte du poinçon inférieur pendant l'éjection [14] .

Toutefois, ces approches par tâtonnement ne peuvent pas garantir une fabrication de comprimés réussie, sans problème et sans défauts. Par conséquent, il est nécessaire d'établir des relations qualitatives et quantitatives entre les propriétés de mélange et de déformation de la poudre et la tendance au décalottage de la formulation respectivement. Cette approche globale peut certainement aider à identifier les relations entre les propriétés des matériaux et le phénomène de décalottage [2].

II.4 Généralités sur la méthodologie de résolution de problèmes industriels

Théoriquement, un processus d'investigation peut être simple ou très détaillé, en fonction des faits disponibles et des connaissances.

L'accent mis par les directives ICH Q8 émanant par la FDA américaine a stimulé la recherche continue dans le domaine de l'industrie pharmaceutique ; Cependant, une

production de comprimés lisses sans défaut, basée sur une compréhension scientifique approfondie, est encore loin d'être une réalité.

Le succès de la compression de la poudre en un comprimé d'une intégrité souhaitée dépend de l'interaction des propriétés du mélange de poudre et de divers paramètres de compression. Il est donc essentiel de corréliser la physique des propriétés du mélange de poudres et la déformation du matériau pendant la compression pour établir une relation de "cause à effet" afin de décoder l'échec ou le succès du processus de compression. [2]

Dans l'industrie pharmaceutique, la résolution de problème est souvent basée sur la méthode de l'analyse des causes et des effets (connue sous le nom de l'analyse en arête de poisson ou diagramme d'Ishikawa) illustré par la Figure II.11.

Initialement, le diagramme Ishikawa a été créé dans le but d'identifier et de regrouper les causes qui génèrent un problème de qualité ; Progressivement, la méthode a été élargie à d'autres types de problèmes organisationnels et divers. Cela a fait du diagramme d'Ishikawa un instrument très utile dans l'étape d'investigation. [23,24]

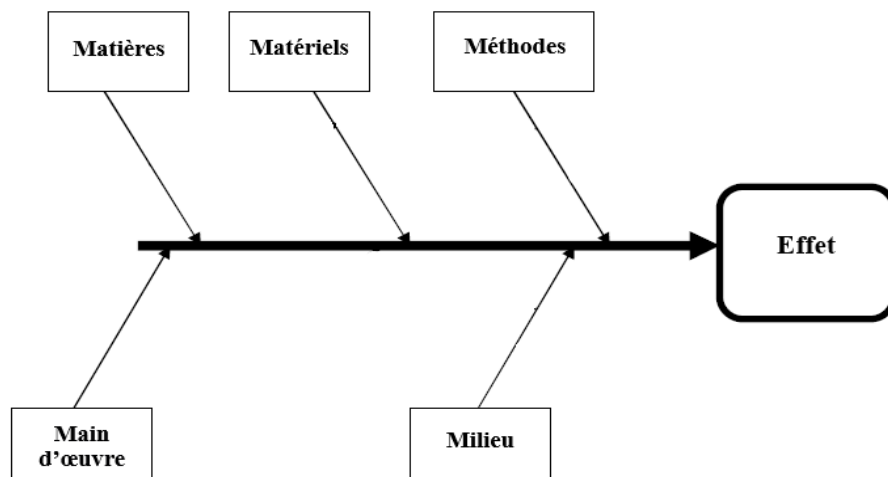


Figure II.11 : diagramme d'arête de poisson (d'Ishikawa)

Ce diagramme se structure généralement autour des 5M [25] :

- **Matières** : Ensemble des matières premières entrant dans la fabrication du médicament.

La matière première doit être conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables de la Pharmacopée européenne et à celles figurant dans le dossier correspondant d'autorisation de mise sur le marché.

- **Matériel** : Ensemble des équipements permettant la réalisation d'un process.

Le matériel de production et contrôle doit être bien installé, entretenu et nettoyé selon des procédures écrites et ne doit présenter aucun risque pour les produits. Ainsi que les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle ; Ils doivent être étalonnés et vérifiés à intervalles définis et par des méthodes validées.

- **Méthodes** : Ensemble de modes opératoires et procédures réalisés lors d'un processus.

Les procédés de fabrication sont clairement définis (capable de reproduire de façon répétée la même qualité exigée du produit fabriqué) ; les méthodes doivent être détaillées, précises, vérifiées, validées et auditées.

- **Milieu** : Environnement dans lequel est réalisée la production.

Les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter toute contamination ou toute atteinte à la qualité des produits.

- **Main d'œuvre** : Ensemble des interventions humaines (opérateurs).

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tout le personnel doit être sensibilisé aux principes des BPF qui le concernent. Il convient d'assurer une formation initiale et continue et notamment d'inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.

Dans une industrie pharmaceutique répondant aux exigences des BPF, les causes d'apparition de problèmes de qualité du produit fabriqué sont généralement orientées vers 2 composantes, à savoir, matière et matériel/méthodes qui sont souvent associés.

Aussi et dans une certaine limite, des guides comme « Scale-Up and Post-Approval Changes » ou SUPAC, sont proposés aux industriels afin de leur permettre d'effectuer certaines opérations de changements ou de modifications pour la résolution de problèmes de production avec des investigations moindres et un gain de temps dans les limites des contraintes réglementaires.

II.4.1 Scale-Up Post Approval Changes (SUPAC) [10, 26]

En 1991 et 1992, deux ateliers ont été organisés par l'American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), la US Food & Drug Administration (FDA) et la United States Pharmacopeia UPS pour explorer les principes de modification des processus, de la composition des médicaments après approbation. Ces changements ont inclus les changements de Formulation ou de composition, Procédé, Echelle de production et site de production.

Les travaux de ces ateliers ont finalement été publiés en tant que guide par la FDA intitulé

« Scale-Up and Post-Approval Changes » ou SUPAC.

La FDA a publié diverses directives pour les changements SUPAC en fonction de la forme pharmaceutique considérée à savoir :

- SUPAC-IR « Formes orales solides à libération immédiate »,
- SUPAC-MR « Formes orales solides à libération modifiée »,
- SUPAC-SS « Formes semi-solides non stériles, y compris les crèmes, pommades, gels et lotions ».

Bien que SUPAC soit un moyen de réduire les contraintes réglementaires en habilitant l'industrie à prendre des décisions pratiques, il n'affecte aucunement les exigences de conformité ou d'inspection. Ce guide a un impact majeur sur la réduction du temps nécessaire à la mise en œuvre des changements.

1. Niveaux de changement proposés

- **Niveau 1** : Changements mineurs dont l'effet est peu probable (appréciable) sur la qualité ou la performance de la formulation, ou bien les deux à la fois.
- **Niveau2** : Changements modérés, qui pourraient avoir un effet significatif sur la qualité et sur la performance de la formulation.

- **Niveau 3:** Changements majeurs, qui ont un effet très probable et significatif sur la qualité de la formulation et les performances de la forme posologique.

Dans cette section seules les SUPAC-IR seront détaillées.

II.4.2 SUPAC-IR (Formes orales solides à libération immédiate)

Ce guide s'intéresse aux différents changements qui peuvent se produire au niveau de site de production de produits pharmaceutiques de forme solide à libération immédiate comme les comprimés.

II.4.2.1 Changements dans les composants ou composition

Cette section du guide se concentre uniquement sur les changements des excipients du produit pharmaceutique. Les changements dans les composants ou composition des excipients peuvent avoir différents niveaux :

Niveau 1 :

- Cas de suppression totale partielle d'un excipient destiné à modifier la couleur ou la saveur du produit pharmaceutique.
- Cas de modifications dans les pourcentages des excipients dans la formulation totale, inférieurs ou égales aux limites présentées dans le tableau II.4.

Tableau II.4 : Limites d'acceptation des changements en quantité d'excipients dans la formule (selon le Niveau 1).

Type d'excipient	Diluant	Désintégrant		Liant	Glissant		Lubrifiant		Couche de pelliculage
		Amidon	Autre		Talc	Autre	Stéarate (Ca/Mg)	Autre	
%	±5	±3	±1	±0.5	±1	±0.1	± 0.25	±1	±1

L'effet additif total de tous les changements portés sur la quantité des différents excipients ne doit pas dépasser 5% par rapport au poids cible de la forme posologique.

Les exigences :

Des données des tests de stabilité à long terme sur un lot doivent être rapportées dans le rapport annuel.

Niveau2

- Cas de changements de la qualité technique d'un excipient.
- Cas de changements dans les pourcentages des excipients dans la formulation totale, supérieurs ou égales aux limites présentées dans le tableau 4 (niveau 1) mais

inférieures ou égales à celles présentées dans le tableau II.5 (qui représentent le double).

Tableau II.5 : Limites d'acceptation des changements en quantité d'excipients dans la formule (selon le Niveau 2).

Type d'excipient	Diluant	Désintégrant		Liant	Glissant		Lubrifiant		Couche de pelliculage
		Amidon	Autre		Talc	Autre	Stéarate (Ca/Mg)	Autre	
%	±10	±6	±2	±1	±2	±0.2	± 0.5	±2	±2

L'effet additif total de tous les changements portés sur la quantité des différents excipients ne doit pas dépasser 10% par rapport au poids cible de la forme posologique.

Les exigences

-Par rapport aux exigences relatives aux demandes d'enregistrement de lots, les données des tests de stabilité accélérée (3mois) et de stabilité à long terme sur un lot doivent être rapportées.

-Par rapport à la documentation relative aux tests de dissolution, 3 cas sont proposés :

➤ **Cas A :** Médicaments à haute perméabilité et haute solubilité.

Une dissolution à 85% en 15 minutes dans 900 mL de HCl 0,1N doit être atteinte ; Si la nouvelle formulation ne répond pas à ce critère, le producteur doit effectuer le test décrit dans les cas B ou C (ci-dessous).

➤ **Cas B :** Médicaments à faible perméabilité et à haute solubilité.

Le profil obtenu avec la nouvelle formulation doit être similaire à celui de la formulation initiale.

➤ **Cas C :** Médicaments à perméabilité élevée et à faible solubilité.

Les profils de dissolution des formulations proposées doivent être similaires à ceux du produit initial (n'ayant pas subi de changement).

-Par rapport à la documentation à fournir lors du dépôt : Un supplément d'approbation préalable (pour toutes les informations, y compris les données de la stabilité accélérée et long terme); Un rapport annuel (avec les données de stabilité à long terme).

Niveau 3

Ce niveau concerne :

- Tout changement d'excipient qualitatif ou/et quantitatif dans la formulation au-delà des pourcentages indiquées dans les changements des 2 niveaux précédents ;
- Toutes les formulations proposées ne répondant pas aux critères de dissolution de la section B ;
- Les modifications dans la gamme des excipients à faible solubilité et à faible perméabilité au-delà de celles énumérées précédemment ;

Les exigences :

- Les données sur les études de stabilité accélérée (3mois) réalisées sur trois lots sont rapportées en supplément et les données des études de stabilité à long terme sur un lot sont rapportées dans le rapport annuel.
- La dissolution : Même exigence que celle décrite dans le cas B de la section précédente.
- Concernant la documentation de bioéquivalence in vivo : Une étude complète de bioéquivalence est exigée ;
- Un supplément d'approbation préalable (pour toutes les informations, y compris les données de la stabilité accélérée et long terme) ; Un rapport annuel (avec les données de stabilité à long terme).

II.4.2.2 Changements dans la fabrication

Ces changements concernent à la fois l'équipement utilisé dans le processus de fabrication et le processus lui-même. Dans cette section, seuls les changements portés sur processus de fabrication seront traités en 3 niveaux.

A. Changements de niveau 1

Cette catégorie comprend les changements effectués dans le processus, y compris les changements tels que les temps de mélange et les vitesses de fonctionnement dans le domaine d'application et de validation.

Les exigences :

Dans la documentation à déposer, le rapport annuel doit être complété.

B. Changements de niveau 2

Cette catégorie comprend les changements effectués dans le processus, y compris les changements tels que les temps de mélange et les vitesses de fonctionnement en dehors du domaine d'application et de validation.

Les exigences :

- Concernant les exigences relatives aux demandes d'enregistrement : Notification de changement, soumission et mise à jour d'enregistrements de lots.
- Concernant les tests de stabilité : Un lot de la stabilité à long terme doit être réalisé.
- Concernant le test de dissolution : doit répondre aux exigences du cas B cité précédemment.
- La documentation exigée au dépôt : un supplément de données sur les modifications effectuées, rapport annuel (avec les données de stabilité à long terme).

C. Changements de niveau 3

Cette catégorie comprend le changement du type de procédé utilisé dans la fabrication du produit, comme un changement de granulation humide par une compression directe de poudre sèche.

Les exigences :

- Mise à jour d'enregistrements de lots.
- Les données des tests de stabilité accélérée (3mois) réalisés sur 1 lot sont rapportées en supplément ; les données sur l'étude de stabilité à long terme sur 1 lot sont mentionnées dans le rapport annuel.
- Les données de 3 lots avec 3 mois de stabilité accélérée rapportées en supplément ; jusqu'à 3 lots sur les données de stabilité à long terme rapportées dans le rapport annuel.
- Concernant le test de dissolution : Il doit répondre aux exigences du cas B cité précédemment.
- En ce qui concerne la bioéquivalence in vivo, celle-ci est exigée. L'étude de bioéquivalence peut être annulée si une corrélation in vivo/in vitro appropriée a été vérifiée.
- La documentation exigée au dépôt : Complément d'approbation préalable avec justification ; rapport annuel (avec les données de stabilité à long terme).

III.1 Introduction

Notre stage, réalisé au niveau du laboratoire pharmaceutique **El KENDI** a porté sur la fabrication du comprimé **Rapidus**[®]50mg. Ce médicament, déjà commercialisé a rencontré un problème de décalottage. L'objectif de cette étude est de suivre les différentes investigations réalisées au niveau du laboratoire de développement et de la production afin de pallier à ce phénomène.

III.2 Matériels et méthodes

Dans cette partie est présenté le matériel utilisé pour la fabrication et le contrôle du **Rapidus**[®]50mg.

III.2.1 Matériels

Le matériel de production utilisé :

- Mélangeur à double cône (YENCHEN) (YC-DM-1200) ;
- Unité de transfert sous vide (YENCHEN) (YC-DM-3) ;
- Tamis de 30, 60 et 100 mailles ;
- Cuve de transfert de poudres ;
- Comprimeuse (3200i - FETTE Compacting) équipée des outillages : (poinçons de 8 et 8,5 mm rond, concave, à bords biseautés- poinçon 8mm rond, diamètre de tête plat) ;
- Unité de dépoussiérage des comprimés ;
- Cuve de préparation de la solution d'enrobage ;
- Moulin colloïdal (YC-LCM-10) ;
- Cuve d'agitation du réservoir d'enrobage (YENCHEN) ;
- Turbine d'enrobage (YENCHEN) (YC-SC-200F);
- Machine à blister (BOSCH) et machine à carton (BOSCH) ;

Le matériel de laboratoire de contrôle utilisé :

- Duromètre (eq 401) ;
- Friabilimètre (eq 0317) ;
- Dissolutest (eq 1007) ;
- Balance électronique de précision (bL 0074) ;
- Appareil HPLC équipé d'un détecteur UV-Visible (eq 0330).

III.2.2 Méthodes

III.2.2.1 Présentation du médicament Rapidus® 50mg

Rapidus® est un médicament qui appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; Il se présente sous forme de comprimé pelliculé, rond de 8mm de diamètre, convexe avec bords biseautés, de couleur brun rougeâtre. Il est conditionné dans des boîtes de 20 unités de prises.

Rapidus® est le nom commercial de diclofénac de potassium fabriqué par **EL KENDI PHARMACEUTICAL** dont le dosage est de 50 mg par comprimé (Figure III.1).



Figure III.1 : Etui et blister du Rapidus® 50mg

- **Composition du Rapidus®**

Les différentes matières premières entrant dans la composition du comprimé **Rapidus®** et leur rôle sont représentés dans le Tableau III.1.

Tableau III.1 : Composition du Rapidus® et fonction de chaque composant. [27]

Les matières premières	Fonctions
Principe actif	
Diclofénac de potassium	Voir indications thérapeutiques
Excipients de l'étape du mélange à sec	
Phosphate de calcium dibasique anhydre	Diluant
Glycolate d'amidon sodique	Désintégrant
Copovidone	Liant
Talc	Anti Adhérent
Dioxyde de silicium colloïdal	Glissant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Excipients de l'étape de l'enrobage	
Hydroxypropylméthylcellulose	agent d'enrobage
Polyéthylène glycol	plastifiant
Dioxyde de titane	Opacifiant
Talc	Antiagglomérant
Oxyde de Fer	Colorant
Siméthicone émulsion 30%	Antimousse
Eau purifiée	Solvant

- **Indications**

Rapidus® est indiqué pour le traitement symptomatique ou d'appoint. C'est un traitement à court terme (maximum 2 semaines), des affections aiguës suivantes et où sa rapidité d'action est particulièrement requise :

- Inflammation et douleurs post-opératoires (chirurgie dentaire ou orthopédique, p.ex.) ;
- Etats inflammatoires post-traumatiques douloureux (entorses, p.ex.) ;
- Etats douloureux et/ou inflammations en gynécologie (dysménorrhée primaire ou annexite...) ;
- Crises de migraine ;
- Infections inflammatoires douloureuses graves de la gorge, du nez, ou de l'oreille, p.ex. pharyngo amygdalite, otite comme adjuvant ;

- Syndromes vertébraux douloureux ;
- Rhumatisme extra-articulaire ;
- La fièvre seule ne constitue pas une indication.

- **Posologie et mode d'administration [28]**

Les comprimés pelliculés de **Rapidus**[®] doivent être avalés en entier avec de l'eau ou une boisson, de préférence avant les repas.

La posologie recommandée est en général de 2 à 3 comprimés pelliculés soit 100 à 150 mg/jour de diclofénac potassique mais elle peut être augmentée, si nécessaire.

Cependant la dose maximale de 200 mg par 24 heures ne doit pas être dépassée et la durée maximale de traitement dans cette indication est de 72 heures. **Rapidus**[®] n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 14 ans.

III.2.2.2 Procédé de fabrication du Rapidus[®] 50mg [27]

Dans cette partie sont décrites les étapes du procédé de fabrication du comprimé **Rapidus**[®] 50mg. Avant toute production, il est nécessaire d'effectuer quelques vérifications conformément aux BPF et aux instructions internes d'**EI KENDI** et qui sont :

- Dans la zone de fabrication, il faut s'assurer du vide en ligne (propreté des lieux) et des paramètres environnements (pression différentielle, température, humidité) de la production envisagée ;
- En ce qui concerne l'équipement, il faut vérifier sa propreté et la validité de son étalonnage en se référant à sa procédure (SOP ou procédure d'opération standard).
- S'assurer que toutes les étiquettes d'autorisation et d'état de propreté et des vérifications sont être collectées et conservées dans le dossier du lot du médicament à fabriquer.

Après vérification de la conformité des matières premières entrant dans la fabrication du lot de comprimé de Rapidus (certificats d'analyses émanant du laboratoire de contrôle qualité), celles-ci sont pesées et acheminées vers la salle de mélange.

La procédure de fabrication du comprimé **Rapidus**[®] 50mg est représentée par le logigramme représenté par la Figure III.2.

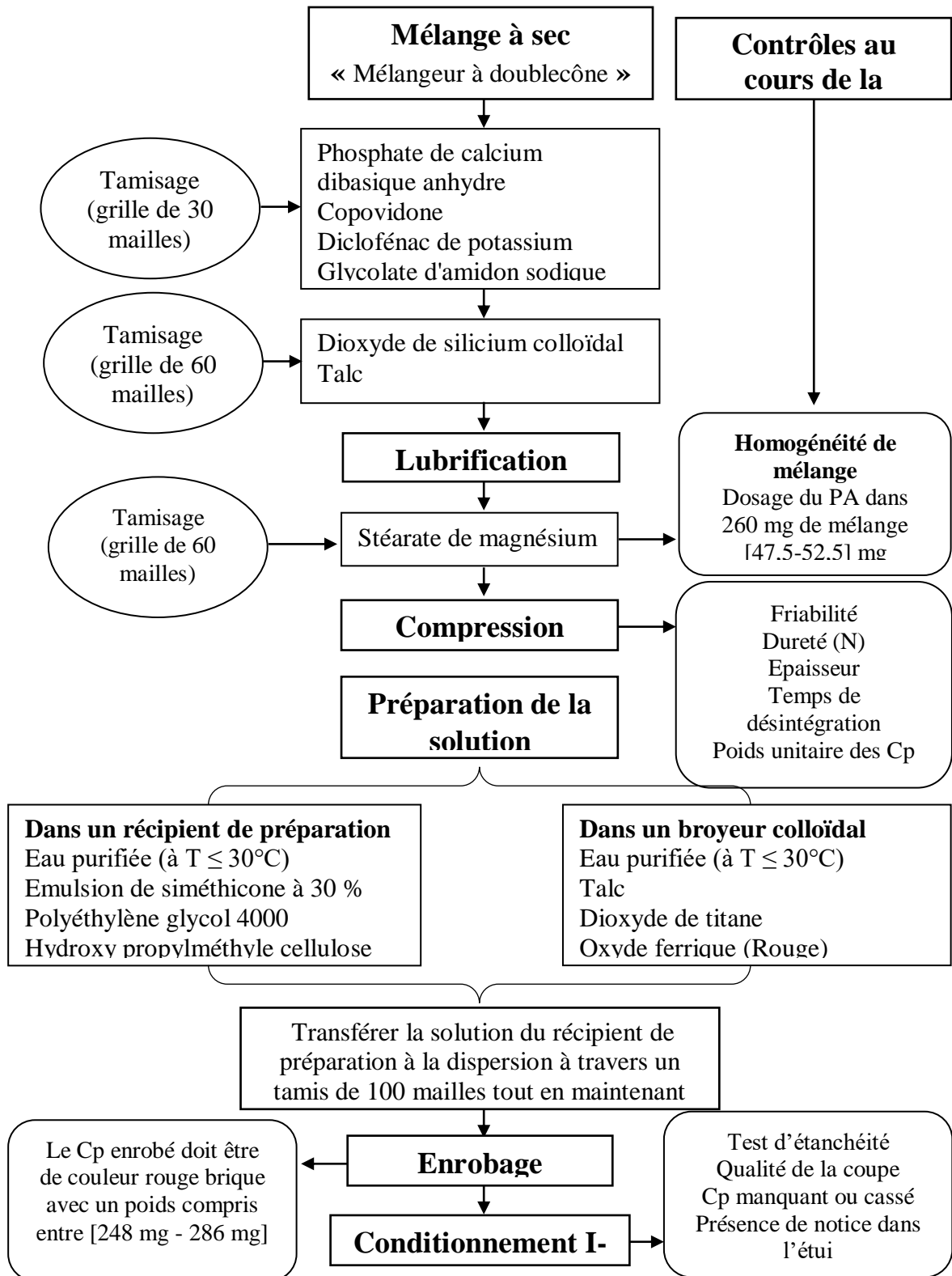


Figure III.2 : Procédé de fabrication de Rapidus®

Lors de la compression, la machine « Presse à Comprimés » est réglée afin d'obtenir des comprimés (comprimé avant enrobage) avec des caractéristiques bien déterminées ; Celles-ci sont résumées dans le Tableau III.2 ci-dessous.

Tableau III.2 : Paramètres ou caractéristiques du comprimé après compression.

Caractéristiques	Normes
Apparence	Comprimé blanc à blanc cassé, rond, convexe, biseauté (sans tâches ni décalottage)
Poids unitaire (mg/Cp)	240.5 – 279.5
Poids moyen de 20 comprimés (g)	4.81-5.59
Temps de désintégration (min)	≤ 15
Friabilité (%)	≤ 0.5%
Dureté (N)	30-70
Epaisseur (mm)	3.40 à 4.10

Remarque : Les paramètres présentés dans le Tableau 3 doivent être vérifiés en continu et les résultats des contrôles effectués chaque 30 min sont enregistrés.

Le processus d'enrobage est réalisé selon le mode opératoire normalisé de la machine tout en respectant les paramètres définis dans le Tableau III.3.

Tableau III.3 : Paramètres d'enrobage.

Paramètres	Limites
Buses de pistolet de pulvérisation (mm)	1.2-1.4
Vitesse de rotation du plateau (RPM)	3 – 5
Débit de pulvérisation (mL/min)	160-200 mL/min (Total 4 guns)
Température de l'air d'admission (°C)	65 – 75
Pression d'atomisation (bars)	0.7-2.0
Température d'échappement (°C)	50 – 60

Caractéristiques du comprimé enrobé: Le comprimé enrobé doit être de couleur rouge brique avec un poids compris entre [248 - 286] mg/Cp.

Chaque boîte de **Rapidus**[®] 50 doit contenir 20 comprimés pelliculés sous forme de 2 plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacune ; les boîtes sont placées dans des cartons et acheminées vers le magasin.

III.2.2.3 Spécifications du produit fini [1]

Le produit fini est soumis à un contrôle pour vérifier sa conformité par rapport aux spécifications définies dans le dossier technique du **Rapidus**[®] ; Les différents tests ainsi que les spécifications sont représentés dans le Tableau III.4 :

Tableau III.4: Tests et spécifications du contrôle de qualité du **Rapidus**[®]

Tests		Spécifications
Description		Comprimé de couleur brun rougeâtre, rond de 8 mm de diamètre, biconvexe
Identification par HPLC		Le temps de rétention du pic majeur du chromatogramme de la préparation essai correspond à celui du diclofénac de potassium obtenu avec la solution étalon.
Poids moyen (mg/Cp)		248 - 286
Dureté (N)		30 à 110
Perte à la dessiccation (%)		≤ 0.5
Uniformité de dosage		Répondre aux exigences spécifiées dans la monographie
Dissolution (%)		≥ 75% de PA est dissout en 60 minutes
Dosage (%)		90.0 - 110.0
Pureté (%)	Substance apparentée au diclofénac	≤ 0.5
	impureté individuelle	≤ 1.0
	impuretés totales	≤ 1.5
Contrôle microbiologique	Dénombrement des bactéries « Aérobies totales »	≤ 10 ³ UFC /g
	Dénombrement des « moisissures et de levures »	≤ 10 ² UFC/g
	Recherche des bactéries pathogènes <i>Escherichia coli</i>	Absence

III.2.2.4 Problème de décalottage des comprimés Rapidus[®] 50 et investigations

Pendant la production du comprimé **Rapidus[®]**, un problème de décalottage est apparu sur quelques comprimés lors de l'éjection de la presse à comprimés ou après relaxation (présenté par la Figure III.3).



Figure III.3 : Comprimé de **Rapidus[®]** décalotté.

A. Détermination des causes probables du problème de décalottage du Rapidus[®]

Afin d'identifier la ou les causes du problème et sur la base d'une recherche bibliographique, nous avons utilisé le diagramme d'Ishikawa (appliqué à un processus de fabrication et présenté par la figure 4) comme outil d'analyse des causes/effets, en suivant un processus logique d'élimination pour déterminer la cause première [25].

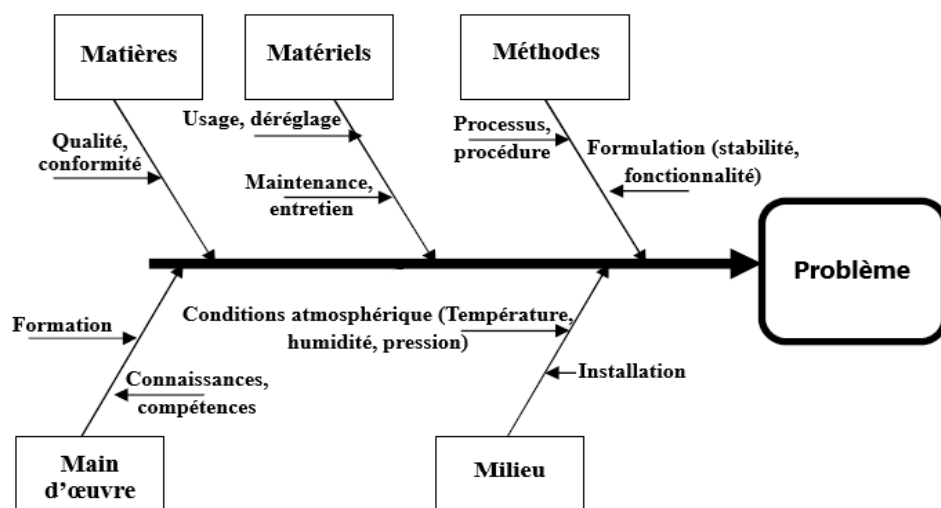


Figure III.4: Diagramme d'Ishikawa avec extension pour un processus de fabrication

Remarque : Chaque arête est soumise à un brainstorming avec les causes possibles du problème. Une recherche documentaire basée sur des données théoriques et expérimentales ont permis de donner les orientations pouvant être exploitées pour la résolution du problème de décalottage dans le cas du comprimé **Rapidus**[®] 50mg.

- **Milieu [27]**

L'usine **EL KENDI** est dotée d'équipements de haute technologie, dont les plans sont approuvés par l'agence américaine du médicament (FDA).

Les infrastructures de production sont qualifiées et conçues conformément aux exigences des BPF ; Toutes les conditions d'éclairage, de température, d'humidité et de ventilation sont respectées afin d'atteindre la qualité escomptée.

Paramètres environnementaux :

Les paramètres environnementaux dans l'ensemble des salles de fabrication du comprimé **Rapidus**[®], présentés dans le Tableau III.5 sont vérifiés en continu et consignés dans le dossier de lot du produit fabriqué.

Tableau III.5: Paramètres environnementaux de fabrication du **Rapidus**[®]

Lieu	Humidité %	Température °C
Salle de mélange à sec	45 %	20°C
Salle de compression	45%	21°C

- **Main d'œuvre [27]**

Un processus de formation continu du personnel aux BPF est instauré au niveau d'**EL KENDI** afin d'assurer une bonne compréhension, une implication et une application conformes aux exigences réglementaires.

D'autres actions de formation sont mises en place selon les besoins et une évaluation régulière permet de statuer sur leur pertinence.

- **Matières**

Les matières premières peuvent être de mauvaise qualité ou ne pas répondre aux spécifications recommandées, ce qui entraîne des non-conformités ou des défauts du produit fini par rapport aux caractéristiques escomptées. [29]

En ce qui concerne les excipients entrant dans la composition du **Rapidus®**, les deux matières premières pouvant être la cause du problème de décalottage sont :

- Le **phosphate de calcium dibasique anhydre** : En effet, cet excipient, utilisé à des proportions élevées dans la formule, et sous l'effet d'une forte pression peut engendrer des problèmes sur les caractéristiques finales du comprimé. [30]
- Le **talc** : De même, l'utilisation du talc en quantité élevée dans la formule peuvent engendrer des forces de friction ou répulsion causé par l'hydrophobie de ce matériau, comme il est utilisé comme un anti adhérent, il peut provoquer une répulsion qui donne par conséquence un décalottage.

- **Matériels et méthodes**

Dans la production de comprimés, il a été souvent constaté que les propriétés physiques de ces derniers changent d'un lot à l'autre et même au cours du temps, ce qui démontre que les causes des variations ne proviennent pas uniquement des matières premières mais aussi des équipements de fabrication et du procédé lui-même. [31]

En effet, la formulation ou le procédé ainsi que le matériel peuvent être une source de défauts du produit fabriqué (comme le décalottage) si le mélange ne se comprime pas bien ou si l'étape de traitement spécifiée dans la formulation ne parvient pas à produire une poudre ayant de bonnes propriétés d'écoulement, de compressibilité et d'éjection.

En ce qui concerne le procédé et le matériel utilisés pour la fabrication du **Rapidus®**, nous avons recensé les causes probables pouvant altérer les caractéristiques physiques du comprimés (ex. décalottage) et qui sont :

- L'état des poinçons (enroulés et / ou endommagés) et leur forme (concavité). [10]
- Le décalage entre la pré-compression et la compression, dans les machines qui maintiennent la pression de précompression. [32]
- Une quantité insuffisante de liant ou un liant inadéquat dans la formulation.[29]
- L'emprisonnement d'air dans les poinçons favorisés par leur concavité profonde. [8]
- La formation de bandes de cisaillement intensives pendant l'étape de décompression. [33]
- La modification des conditions du processus, telles que la force de compression, la vitesse de compression et la forme ou géométrie de l'outillage (poinçon par ex.). [34,35]

- L'hétérogénéité de la distribution de la densité et des contraintes dans le comprimé.
[36]

B. Investigations proposées pour résoudre le problème de décalottage du Rapidus®

Concernant les deux arêtes milieu et main d'œuvre, aucune investigation ne sera entreprise vue la qualité et la conformité de ces deux composantes.

En ce qui concerne les autres arêtes relatives à la matière, les méthodes et le matériel, l'analyse des causes probables pouvant induire le problème de décalottage du **Rapidus®** nous a permis de recenser les plus pertinentes.

Causes probables du décalottage du Rapidus®

- Quantité de talc élevée avec une durée de l'étape du mélange courte.
- Emprisonnement d'air, et/ou hétérogénéité de la distribution de la densité et des contraintes par la géométrie du poinçon et la forme concave ;

II.2.2.5 Solutions proposées pour éviter le décalottage du Rapidus®

Sur la base de l'analyse des causes éventuelles responsables du décalottage du **Rapidus®**, de petites variations ou changements ont été appliqués sur le procédé de fabrication.

Il est important de signaler que les exigences réglementaires (selon le guide SUPAC) permettent des variations minimales par rapport à des niveaux prédéfinis pour garder la même AMM du produit fabriqué ; Ainsi, les changements effectués sur **Rapidus®** ont abouti aux deux essais suivants :

A. Essai 1

Basé sur l'hypothèse que :

- La quantité de talc élevée peut être la cause de répulsion des poudres dans le mélange
- Le temps du mélange à poudre est court ;
- La quantité élevée de phosphate de calcium dibasique anhydre dans le mélange ne permet pas sa bonne répartition dans le mélange.

Les changements effectués sont :

- Diminuer la quantité d'anti adhérent en l'occurrence le Talc (avec -1%), et compenser par l'augmentation de quantité de liant Copovidone (+1%) pour équilibrer la formule (ceci est choisi sur la base de ce qui est dit dans l'investigation que la quantité insuffisante de liant conduise à un décalottage, ce qui peut aider à améliorer la cohésion du mélange) ;
- Diviser la quantité du diluant phosphate de calcium dibasique anhydre en 2 proportions de 50% chacune puis introduire les excipients un par un pour mieux répartir ce matériau dans le mélange ;
- Augmentation du temps de mélange initial.

Ainsi, les matières premières ont été introduites dans l'ordre d'addition suivant :

- Mélanger le PA avec 50% de **Phosphate de calcium dibasique anhydre** pendant 5min.
- Ajouter les 50% restant de **Phosphate de calcium dibasique** avec **Copovidone** et mélanger pendant 10 min.
- Ajouter le **Glycolate d'amidon sodique** et mélanger pendant 3 min.
- Ajouter le **talc** et le **Dioxyde de silicium colloïdal** et mélanger pendant 3min.
- Ajouter du **stéarate de magnésium** tamisé et mélanger pendant 2min.

L'essai 1 correspondant à la matière et les méthodes, est basé sur une réduction de la proportion de talc de 1%, une meilleure répartition du diluant phosphate de calcium dibasique anhydre et un temps de mélange qui passe de 15 min à 23 min.

B. Essai 2

Basé sur l'hypothèse que :

- La forme concave des poinçons peut entraîner un emprisonnement d'air et ne permet pas une expulsion ou éjection facile des comprimés.
- La forme de comprimés convexe qui favorise la formation des bandes de cisaillement intensives pendant l'étape de décompression.

Le changement effectué est :

- Effectuer un essai de compression avec des poinçons de même diamètre 8 mm mais avec une courbure plus aplatie. La Figure III.5 représente les photos des poinçons avec les changements effectués sur la forme du comprimé.

L'essai 2 correspondant au matériel, est basé sur la diminution de la concavité de la forme du comprimé en faveur d'un comprimé plus aplati.

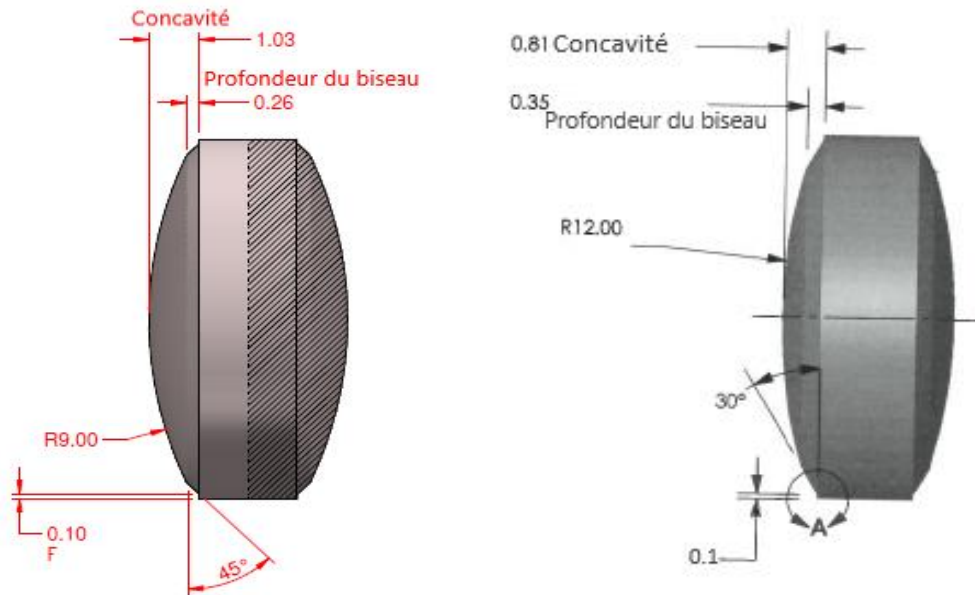


Figure III.5 : l'ancien et la nouvelle forme de poinçons [27]

La différence repose sur la concavité du nouveau poinçon utilisé, qui a diminué en passant de 1.03mm à 0.81mm (Figure 5) ainsi que l'angle de la courbure qui est passé de 45° à 30° ; ce changement de poinçon a permis d'augmenter la profondeur du biseau de 0.26 à 0.35

IV.1 Introduction

Ce chapitre présente l'ensemble des résultats obtenus avec les différents essais effectués sur le comprimé **Rapidus**[®] pour pallier au problème de décalottage, leurs interprétations et les conclusions que nous en avons tirées.

IV.2 Résultats du 1^{er} essai

Dans le cas de l'essai 1, la compression a été réalisée sur un lot de 20kg, sur la presse à comprimés (3200i - FETTE Compacting). Les contrôles effectués sur les comprimés se résument à l'inspection visuelle (aspect), la friabilité, la dureté, le poids et l'épaisseur du comprimé. Au cours de la compression, nous avons fait un prélèvement de 10 Cp et les résultats des contrôles sont regroupés dans le Tableau IV.1.

Tableau IV.1 : Résultats des contrôles en cours de la compression du 1^{er} essai

Contrôles	Aspect	Masse moyenne (mg/Cp)	Epaisseur (mm)	Dureté (N)	Friabilité (%)
Spécifications	Absence de décalottage	240.5 - 279.5	3.40 - 4.10	30 - 110	≤ 0.5
Prélèvement					
1	Absence	267.4	4.09	45	0.18%
2	Absence	263.9	3.95	53	
3	Absence	265.4	4.01	51	
4	Absence	265.5	4.08	46	
5	Absence	264.4	3.84	49	
6	Présence	/	/	/	
7	Absence	264.6	4.10	46	
8	Absence	270.1	4.06	50	
9	Absence	266.3	4.10	52	
10	Présence	/	/	/	

IV.3 Interprétation des résultats du 1^{er} essai

Tous les contrôles réalisés sur les comprimés après l'étape de compression (à la sortie de la presse à comprimés) ont donné des résultats satisfaisants aux normes d'acceptation

définies à l'exception de l'inspection visuelle qui a mis en évidence la présence de comprimés décalottés.

Ainsi, la diminution de la proportion de talc de 1% dans la formule n'a pas permis d'atteindre l'objectif visé qui est l'élimination totale du problème de décalottage.

Ceci est expliqué par le fait que le pouvoir anti-adhérent du talc varie étroitement avec les caractéristiques ou les spécifications intrinsèques de la matière première utilisée. En effet, il existe une étroite corrélation entre la taille des particules de talc et son caractère hydrophobe et la force de détachement des comprimés semble dépendre de la dimension des particules du talc. [37]

L'augmentation dans la formule, de la proportion du liant « Copovidone » de 1% (pour équilibrer la formule) et l'amélioration de l'homogénéité du mélange dans le procédé n'ont pas permis l'élimination du problème de décalottage du **Rapidus**[®].

Ce qui nous permet de conclure que le problème de décalottage dans le cas du comprimé **Rapidus**[®] 50mg n'est pas lié ni à la formule ni au procédé utilisés.

IV.4 Résultats de 2^{ème} essai

Pour le 2^{ème} essai, la compression du lot a été effectuée sur la presse à comprimés (3200i - FETTE Compacting) avec des poinçons de 8mm de diamètre mais avec une concavité réduite ; les caractéristiques des poinçons sont représentées par la Figure IV.5 (Partie méthode).

Les résultats des tests réalisés sur ce lot sont reportés dans le tableau IV.2

Tableau III.2 : Résultats des contrôles en cours de la compression du 2^{ème} essai.

Contrôles	Aspect	Masse moyenne (mg/Cp)	Epaisseur (mm)	Dureté (N)	Friabilité (%)
Spécifications Prélèvement	Absence de décalottage	240.5 - 279.5	3.40 - 4.10	30 - 110	≤ 0.5
1	Absence	256.5	3.75	73	0.09
2	Absence	257.6	3.8	61	
3	Absence	258.2	3.89	65	
4	Absence	260.8	3.78	78	
5	Absence	256.2	3.8	75	
6	Absence	260	3.81	81	
7	Absence	259.7	3.79	72	
8	Absence	260.5	3.8	75	
9	Absence	257.8	3.84	62	
10	Absence	255.5	3.75	61	

IV.5 Interprétation des résultats du 2^{ème} essai

L'inspection visuelle réalisée sur le 2^{ème} lot a démontré que tus comprimés étaient blanc à blanc cassé, ronds de 8 mm de diamètre, légèrement convexes, de bord biseauté et sans aucun défaut visuel (sans aucun décalottage).

En analysant l'effet de ce changement dans la géométrie du poinçon tout en gardant le même design, nous retrouvons moins de concavité dans la forme par rapport à l'ancien comprimé.

Plusieurs études ont relié le problème de décalottage de comprimé à la forme de ce dernier et ont démontré que ce phénomène est favorisé par une forme concave par rapport à une forme aplatie. [38, 39,40, 41]

La diminution de concavité dans le 2^{ème} essai a permis d'aplatir un peu la forme du comprimé de **Rapidus**[®], ce qui a permis l'élimination du problème de décalottage.

D'autres causes ont été citées comme responsables du phénomène de décalottage de comprimés comme la pression de l'air piégé dans le comprimé et la mauvaise liaison des particules causé par la formation de bandes de cisaillement lors de la phase de décompression.

La forme des comprimés biconvexe donne une certaine hétérogénéité de la distribution de la densité et des contraintes dans le comprimé ; La distribution de la densité dans le comprimé étant le résultat de la transmission des contraintes qui dépend du frottement interne, ainsi que des conditions aux limites, de la poudre / des outils de contact et de la lubrification.

En effet, Kadiri et Michrafy (2013), ont observé que ce paramètre a des effets sur la résistance mécanique du comprimé. Les parties les moins denses sont soumises à des dommages lors des manipulations. De plus, cette hétérogénéité s'amplifie pendant les phases de décompression et d'éjection. Lors de la décompression, le comprimé, soumis à une relaxation élastique peut entraîner son décalottage. S'il est soumis à des contraintes de tension, celles-ci peuvent provoquer la séparation des surfaces interarticulaires.

De plus, dans tous les cas, les résultats obtenus par (Kadiri and Michrafy, 2013) montrent des régions très denses avec de fortes contraintes de cisaillement sur les bords supérieurs, où le comprimé peut avoir tendance à se décalotter ou à se fissurer pendant la décompression et l'éjection. [42]

La Figure IV.1 montre la répartition de la densité à la compression maximale en utilisant des poinçons à face concave, où les bords supérieurs sont plus denses.

Il est noté également que plus la profondeur du poinçon diminue, plus la zone la moins dense sur les bords inférieurs augmente. De plus, l'importance de densification des bords supérieurs est due aux valeurs maximales de la contrainte axiale.

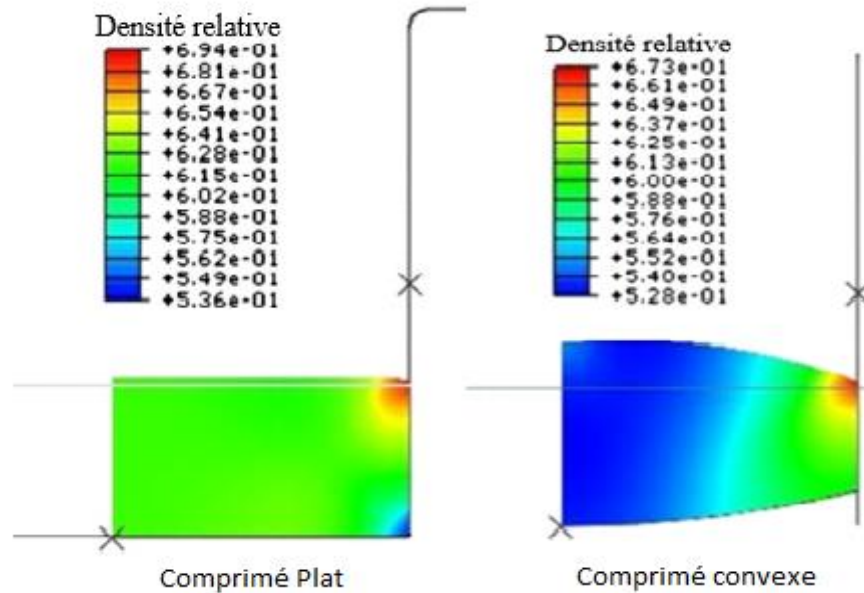


Figure IV.1 : Distribution de la densité de la poudre compactée par les poinçons à face plat et à face concave [42]

H. Diarra et Vincent Mazel (2015) ont étudié le comportement lors de la phase de décompression (phase de récupération élastique) pour deux formes de comprimés de concavité différente en utilisant les mêmes paramètres de compression.

Ils ont démontré que la densité après récupération élastique était beaucoup plus non homogène dans le cas d'un comprimé convexe par rapport à un comprimé plat. Pour les comprimés plats, la densité était uniformément répartie dans une grande partie du compact tandis que pour le comprimé concave, la densité diminuait vers le centre du compact. Ce résultat était en accord avec les travaux de Han (2008), May (2013) et Sinka (2004) [43, 44,45].

Comme on peut le voir sur la Figure 1, seul le centre de la couronne du comprimé plat est apparu avec une faible densité alors que le comprimé concave présentait une partie importante avec une faible densité d'une face à l'autre. [39]

Sur la base des résultats des contrôles obtenus avec le 2^{ème} essai (lot pilote) et qui sont tous conformes aux limites exigées, trois lots de validation à l'échelle industrielle ont été

réalisés et les résultats des contrôles réalisés sur ces lots de validation sont reportés en annexe. Aucun décalottage n'a été observé sur les 3 lots de validation.

IV.6 Conclusion

Finalement, le problème de décalottage dans le cas du comprimé **Rapidus**[®] n'est pas lié à la formule ni au procédé mais plutôt à la forme de ce dernier ; la forme ou géométrie des poinçons utilisés pendant la phase de compression, pour la fabrication de ce médicament était la cause principale de cette défaillance.

Ceci a été démontré par le 2^{ième} essai qui a permis d'obtenir des comprimés en parfait état avec une variation très faible de la géométrie des poinçons en faveur d'une diminution de la concavité pour l'obtention d'un comprimé légèrement plus aplati.

Le problème de décalottage du **Rapidus**[®] est ainsi réglé avec des changements qui restent dans les limites du niveau 1 exigé par du SUPAC.

CONCLUSION GENERALE

Notre étude, réalisée au niveau de l'industrie pharmaceutique **EL KENDI** nous a permis de voir et de comprendre les différentes défaillances observées au niveau de la production des médicaments et l'approche à suivre pour retrouver les causes responsables de ces défauts et proposer des solutions pour leur élimination conformément aux exigences réglementaires.

Le problème de décalottage du comprimé **Rapidus**[®] 50mg a fait l'objet de cette étude et les investigations déployées au niveau du site de production ont permis de cerner les causes probables de ce problème dont :

- La proportion élevée de talc qui est un anti adhérent dans la formule qui engendre des répulsions pouvant causer une
- La grande proportion du calcium phosphate dibasique anhydre dans la formule qui ne permet pas une homogénéisation adéquate du mélange ce qui peut entraîner un décalottage des comprimés, cependant cet excipient provoque ce phénomène, a certaine proportion élevée.
- La géométrie du poinçon « concavité profonde », qui favorise certaine hétérogénéité de la distribution de la densité et des contraintes dans le comprimé, ce qui entraîne le décalottage des comprimés.

Les différentes investigations ont porté sur le procédé, en modifiant la quantité de talc, la l'ordre d'ajout des matières premières et le temps de mélange, et sur le matériel en modifiant la concavité des poinçons ; tous ces changements sont minimes pour rester dans les limites des exigences fixées par SUPAC niveau 1.

Les essais ont démontré que les changements effectués sur le procédé (par rapport à la matière et les méthodes) n'ont pas permis de résoudre le problème complètement malgré son atténuation mais une légère diminution de la concavité des poinçons utilisés (matériel) a permis d'obtenir des comprimés de bonne qualité sans défaut de décalottage.

Ce résultat permet de mettre l'accent sur l'importance à accorder aux machines de production, à côté des études relatives aux caractéristiques des matières premières, leur comportement dans le mélange et leur compression dans les chambres de compression

pour l'obtention d'un comprimé répondant à la qualité escomptée et d'une production réussie.

Une connaissance approfondie des lieux et une riche expérience sont nécessaires dans ce cas d'études.

PERSPECTIVES

À la suite de ce travail, et sur la base de notre synthèse bibliographique, nous pouvons faire d'autres propositions ou recommandations dans le cas de réapparition du problème de décalottage comme :

- Evaluer de nouveau les paramètres technologiques ;
- Augmenter le temps de séjour pour obtenir des comprimés avec une résistance à la traction plus élevée, en réduisant la vitesse de la tourelle ;
- Personnaliser le rouleau de compression principal à un diamètre plus grand ;
- Utiliser des poinçons avec un plus grand diamètre de tête plate ; Par conséquent on aura des comprimés sans décalottage.