

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1-**



**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

# **Formulation et évaluation de comprimés orodispersibles de chlorhydrate de lopéramide 2 mg**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme d'Étude Médicale  
Spéciale en pharmacie galénique Par**

**Karim Zebari**

**Session : Novembre 2019**

**Devant le jury :**

**Présidente : Pr. F/Z. Ghanassi : Professeur en Pharmacie Galénique université d'Alger**

**Encadreur : Pr. S. Djermoune : Maitre de Conférences A en Pharmacie Galénique université de Blida**

**Co-encadreur : Pr. S. Djeraba : Maitre de Conférences A en Pharmacie Galénique université d'Alger**

**Examinatrice : Pr. A. Beyaz : Maitre de Conférences A en Pharmacie Galénique université d'Alger**

**Examineur : Dr.Y.Tabet : Maitre-assistant en Pharmacie Galénique, université d'Alger**

# *Remerciements*

Tout d'abord je tiens à remercier Pr Djermoune Salima, promotrice de projet de fin d'étude de spécialisation en pharmacie galénique, qui m'a suivi tout au long de cette période et m'a conseillé sur l'orientation que celui-ci devant prendre.

Je tiens à remercier également Pr Djeraba Samia, d'avoir accepté de participer à l'encadrement de mon travail, pour sa disponibilité et l'intérêt qu'elle m'a porté tout le long du trajet qui a mené à la finalisation de ce travail.

Je tiens à remercier également professeur F/Z Ghanassi présidente de jury, et les membres de jury d'avoir honoré ma soutenance de leur prudence qu'il trouve ici l'expression de nos gratitude.

Par ailleurs je remercie Mr Bouda Razki, Chef du département de pharmacie galénique de centre de recherche et développement de SAIDAL, de m'avoir accueilli dans son laboratoire de pharmacie galénique durant cette année, et pour m'avoir procuré un espace de travail confortable.

Je tiens à remercier l'équipe de la pharmacie galénique de CRD, Dr Chakal Yahia, et Mr Amara Samir et la responsable de département de chimie analytique de CRD.

Je tiens à remercier la directrice générale et la directrice technique et assistant de la direction technique Dr Boumahraz.M de l'unité PHARMAL SAIDAL pour le don de la matière première.

Je tiens à remercier le DG et la directrice de production madame Naouel Talbi pour le don de la matière première et le stage, de laboratoire pharmaceutique MERINAL.

Je tiens à remercier les ingénieures de laboratoire de pharmacie galénique et toxicologie, de département de pharmacie, faculté de médecine de BLIDA.

Je tiens à remercier aussi toute personne ayant contribué de près ou de loin dans le but de finaliser ce travail.

# Table des matières

---

<b>1- Introduction et problématique :</b>	1
<b>2- Objectifs :</b>	3
<b>3- Partie théorique :</b>	4
<b>3-1- Développement galénique :</b>	4
3-1-1- Les étapes de développement galénique :	4
3-1-1-1- Pré-formulation :	4
3-1-1-1-1- Propriétés physicochimiques du principe actif :	5
3-1-1-1-2- Propriétés technologique de principe actif :	7
3-1-1-1-3- Etudes de stabilité de principe actif :	10
3-1-1-2- Formulation :	11
3-1-1-2-1- Choix de la forme galénique :	12
3-1-1-2-2- Choix des excipients :	12
3-1-1-2-3- Choix du procédé de fabrication :	12
3-1-1-2-4- Choix d'articles de conditionnement :	13
3-1-1-3- Optimisation de la formule :	14
<b>3-2- Comprimés :</b>	<b>15</b>
3-2-1- Généralité :	15
3-2-2- Classification des comprimés :	16
3-2-2-1- Comprimés classiques à libération immédiate :	16
3-2-2-1-1- Comprimés nus ou non enrobés :	16
3-2-2-1-2- Comprimés enrobés :	16
3-2-2-2- Comprimés spéciaux à libération modifiées :	17
3-2-2-2-1- Comprimés à libération accélérée :	17
3-2-2-2-2- Comprimés à libération différée ou retardée :	18
3-2-2-2-3- Comprimés à libération ralentie :	18
3-2-3- Composition des comprimés :	19
3-2-3-1- Principe actif :	19
3-2-3-2- Excipients :	20
3-2-3-2-1- Diluants :	20
3-2-3-2-2- Liants ou agglutinants :	21

3-2-3-2-3-Désagréants :	22
3-2-3-2-4- Lubrifiants :	23
3-2-3-2-5- Colorants :	24
3-2-4- Fabrication des comprimés :	24
3-2-4-1- Opérations préliminaires :	25
3-2-4-1- La pesée :	25
3-2-4-2- Le tamisage :	26
3-2-4-3- Mélange :	26
3-2-4-2- La granulation :	27
3-2-4-2-1- La granulation sèche :	27
3-2-4-2-2- La granulation humide :	28
3-2-4-3- La compression :	28
3-2-4-3-1- Compression sur machine alternative :	29
3-2-4-3-2- Compression sur machine rotative :	29
3-2-5- Contrôle :	30
3-2-5-1- Contrôle effectué sur la matière première :	30
3-2-5-1-1- Distribution granulométrique :	30
3-2-5-1-2- Ecoulement :	30
3-2-5-1-3- Tassement :	31
3-2-5-2- Contrôle en cours de fabrication :	31
3-2-5-2-1- Sur le grain :	31
3-2-5-2-2- Contrôle sur le comprimé :	32
3-2-5-3- Contrôle sur produit fini :	33
<b>3-3- Comprimés orodispersibles :</b>	<b>34</b>
3-3-1- Généralité :	34
3-3-2- Caractéristiques d'un comprimé orodispersible idéal :	36
3-3-3- Excipients utilisés dans les CODs :	39
3-3-3-1-Superdésintégrants :	39
3-3-3-1-1- Sélection des superdésintégrants :	41
3-3-3-1-2- Méthodes d'incorporation de superdésintégrants dans les comprimés : ..	41
3-3-3-1-3- Mécanisme des superdésintégrants :	42
3-3-3-1-4- Exemples des superdésintégrants :	44
3-3-3-2- Correcteurs de gout :	47

3-3-3-2-1- Aromes :.....	47
3-3-3-2-2- Edulcorants : .....	48
3-3-4- Méthodes de fabrication des CODs : .....	48
3-3-4-1- Compression directe : .....	48
3-3-4-2- Méthode de séchage par pulvérisation :.....	49
3-3-4-3- Méthode de moulage :.....	49
3-3-4-4- Granulation par fusion : .....	50
3-3-4-5- Sublimation : .....	51
3-3-4-6- Lyophilisation : .....	52
3-3-4-7- Autres techniques :.....	54
3-3-5- Evaluation des CODs : .....	56
3-3-5-1- Uniformité de poids : .....	56
3-3-5-2- Dureté (résistance à l'écrasement) :.....	56
3-3-5-3- Friabilité :.....	56
3-3-5-4- Taux d'absorption d'eau : .....	57
3-3-5-5- Uniformité de la dispersion :.....	57
3-3-5-6- Temps du mouillage :.....	57
3-3-5-7- Temps de désintégration in vivo :.....	58
3-3-5-8- Goût / Sensation de bouche : .....	58
3-3-5-9- Temps de désintégration : .....	58
3-3-5-9-1- Méthode d'analyseur de texture :.....	59
3-3-5-9-2- Méthode de camera CCD :.....	60
3-3-5-10- Essai de dissolution :.....	60
<b>3-4- Propriétés du principe actif : .....</b>	<b>61</b>
3-4-1- Propriétés pharmacologique et thérapeutique :.....	61
3-4-1-1-Posologie :.....	61
3-4-1-2- Pharmacocinétique :.....	61
3-4-1-3- Pharmacodynamique :.....	62
3-4-1-4- Contre-indications et précautions : .....	62
3-4-1-5- Surdosage et traitement :.....	62
3-4-1-6- Considérations particulières :.....	62
3-4-2- Propriétés physico-chimiques : .....	63
<b>4- Partie pratique .....</b>	<b>65</b>

<b>4-1- Matériel et méthode :</b> .....	<b>66</b>
3-4-2- Matériel :.....	66
3-4-2-1- Matières premières :.....	66
3-4-2-1-1-Principe actif :.....	66
3-4-2-1-2- Excipients:.....	66
3-4-2-2- Appareillage :.....	75
4-1-2- Méthodes :.....	82
4-1-2-1- Procédé opératoire :.....	83
4-1-2-2- Évaluation du comportement globale des formules :.....	87
4-1-2-2-1- Contrôle in process :.....	87
4-1-2-2-2- Contrôle du produit fini :.....	90
<b>4-2- Résultats et discussions :</b> .....	<b>96</b>
4-2-1- Résultats et discussion des tests effectués sur le mélange de poudres :.....	96
4-2-1-1- Temps d'écoulement :.....	96
4-2-1-2- Aptitude au tassement :.....	96
4-2-1-3- Evaluation de la compressibilité des mélanges des formules essais :.....	99
4-2-2- Résultats et discussion des tests effectués sur les comprimés :.....	100
4-2-2-1- Essais d'uniformité de masse :.....	101
4-2-2-2- Teneur en PA :.....	103
4-2-2-3- Résistance à la rupture (dureté) :.....	104
4-2-2-4- Friabilité :.....	105
4-2-2-5- Temps de désagrégation :.....	105
4-2-2-6- Temps de mouillage :.....	106
4-2-2-7- Taux d'absorption d'eau :.....	106
4-2-2-8- Test de gout :.....	107
4-2-2-9- Test de dissolution :.....	108
4-2-3- Récapitulatif des tests effectués sur les comprimés :.....	119
4-2-4- Discussions et sélection de la formule optimale :.....	122
4-2-5- Discussions des résultats de la formule retenue et Imodium Instant® :.....	124
4-2-6- Reproductibilité de la formule optimale :.....	127
4-2-6-1- Evaluation de la rhéologie de la poudre.....	128
4-2-6-2- Evaluation des comprimés obtenus :.....	128
<b>5- Conclusion :</b> .....	<b>133</b>

## **Liste des tableaux :**

**Tableau 1 :** Les excipients utilisés dans la formulation des CODs

**Tableau 2 :** Analyse documentaire sur l'application de divers mucilages dans les CODs

**Tableau 3 :** Caractéristiques des principaux édulcorants utilisés dans les formes sèches

**Tableau 4 :** Les différentes techniques brevetées

**Tableau 5 :** La spécification de variation de poids selon l'IP

**Tableau 6 :** Indication posologique de loperamide dans le traitement de la diarrhée

**Tableau 7 :** Formule qualitative et quantitative

**Tableau 8 :** Formule qualitative et quantitative de la formule N°1

**Tableau 9 :** Formule qualitative et quantitative de la formule N°2

**Tableau 10 :** Formule qualitative et quantitative de la formule N°3

**Tableau 11 :** Formule qualitative et quantitative de la formule N°4

**Tableau 12 :** Formule qualitative et quantitative de la formule N°5

**Tableau 13 :** Formule qualitative et quantitative de la formule N°6

**Tableau 14 :** Interprétation de test d'écoulement

**Tableau 15 :** Interprétation de l'aptitude de tassement

**Tableau 16 :** Interprétation de l'indice de Carr et de l'indice d'Hausner

**Tableau 17 :** Résultats du test d'écoulement de mélange de poudre des essais 1, 2, 3, 4, 5, 6

**Tableau 18 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 01

**Tableau 19 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 02

**Tableau 20 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 03

**Tableau 21 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 04

**Tableau 22 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 05

**Tableau 23 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 06

**Tableau 24** : Résultats de densités tassées et non tassées de mélange de poudre de chaque essai effectué

**Tableau 25** : Résultats de l'aptitude à l'écoulement des mélanges par rapport au tassement

**Tableau 26** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 01

**Tableau 27** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 02

**Tableau 28** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 03

**Tableau 29** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 04

**Tableau 30** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05

**Tableau 31** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 06

**Tableau 32** : Le teneur en PA dans chaque essai réalisé

**Tableau 33** : Contrôle de la résistance à la rupture (dureté) des comprimés des essais 1, 2, 3, 4, 5,6

**Tableau 34** : Résultats du contrôle de la friabilité des comprimés obtenus

**Tableau 35** : Résultats du test de désagrégation des comprimés des essais 1, 2, 3, 4, 5,6

**Tableau 36** : Résultats de test de mouillage des comprimés de chaque essai

**Tableau 37** : Résultats de l'essai du taux d'absorption de l'eau des comprimés de chaque essai

**Tableau 38** : Résultats de test de gout effectué sur chaque essai

**Tableau 39** : Récapitulatif des résultats d'évaluation des comprimés de chaque formule proposée

**Tableau 40** : Résultats des DO de différente concentration en PA pure

**Tableau 41** : Résultat de test de dissolution de l'essai 2 dans le milieu pH= 1,2

**Tableau 42** : Résultats de l'essai 2 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

**Tableau 43** : Résultat de test de dissolution de l'essai 3 dans le milieu pH= 1,2

**Tableau 44** : Résultats de l'essai 3 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

**Tableau 45** : Résultat de test de dissolution de l'essai 4 dans le milieu pH= 1,2

**Tableau 46** : Résultats de l'essai 4 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

**Tableau 47** : Résultat de test de dissolution de l'essai 5 dans le milieu pH= 1,2

**Tableau 48** : Résultats de l'essai 5 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

**Tableau 49** : Résultat de test de dissolution de l'essai 6 dans le milieu pH= 1,2

**Tableau 50** : Résultats de l'essai 6 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

**Tableau 51** : Récapitulatif de taux de dissolution de l'opéramide HCL des essais 2, 3, 4, 5,6

**Tableau 52** : Résumé des résultats d'évaluation des comprimés de chaque essai

**Tableau 53** : Récapitulatif de taux de dissolution de l'opéramide des essais 2, 3, 4, 5,6

**Tableau 54** : La composition centésimale de la formule optimale sélectionnée N°5

**Tableau 55** : Comparaison entre la formule développée et optimisée N°5 et Imodium Instant®

**Tableau 56** : Résultat de test de dissolution d'Imodium Instant® dans le milieu pH= 1,2

**Tableau 57** : la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités de l'Imodium Instant® en fonction du temps.

**Tableau 58** : Comparaison de taux de dissolution de la formule N°5 et Imodium Instant®

**Tableau N°59** : Résultats du test d'écoulement de mélange de poudre des essais 1, 2, 3, de la formule N°5

**Tableau N°60** : Résultat du test de tassement de l'essai N° 05

**Tableau N°61 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05-01

**Tableau N°62 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05-02

**Tableau N°63 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05-03

**Tableau N°64 :** Contrôle de la résistance à la rupture (dureté) des comprimés des essais 1, 2, 3, de la formule N°5

**Tableau N°65 :** Résultats du contrôle de la friabilité des comprimés obtenus

**Tableau N°66 :** Résultats du test de désagrégation des comprimés des essais 1, 2,3 de la formule N°5

**Tableau N°67 :** Résultats de test de mouillage des comprimés des essais 1, 2,3 de la formule N°5

**Tableau N°68 :** Résultats de l'essai du taux d'absorption de l'eau des comprimés des essais de la formule N°5

**Tableau N°69 :** Résultats de test de gout effectué sur chaque essai

## **Liste des figures :**

**Figure 1 :** Fabrication des comprimés : différentes possibilités.

**Figure 2 :** Différentes phases de la compression sur machine alternative.

**Figure 3 :** Machine à comprimer rotative.

**Figure 4 :** Mécanisme de désintégration de matériaux superdésintégrant

**Figure 5 :** La désintégration des comprimés par mécanisme de mèche et par gonflement

**Figure 6 :** Mécanisme de la sublimation

**Figure 7 :** Schéma d'un lyophilisateur

**Figure 8 :** Désintégration rapide d'un comprimé lyophilisé dans une petite quantité d'eau.

**Figure 9 :** Temps du mouillage d'un COD

**Figure 10 :** (a) Représentation schématique de l'analyseur de texture utilisé dans le test in vitro de désintégration; (b) Représentation schématique de la structure d'exploitation détaillée du récipient de désintégration;(c) représentation schématique de la structure d'exploitation assemblé du récipient de désintégration.

**Figure 11 :** Formule développée de chlorhydrate de lopéramide

**Figure 12 :** Crospovidone sous microscope électronique

**Figure 13 :** Schéma de la formule développée de sorbitol

**Figure 14 :** Sorbitol sous microscope électronique

**Figure 15 :** Avicel PH102 sous microscope électronique

**Figure 16 :** Formule développée de l'AVICEL

**Figure 17 :** Stéarate de magnésium sous microscope électronique x600

**Figure 18 :** Formule développée de l'aspartame

**Figure 19 :** Aspartame sous microscope électronique x70

**Figure 20 :** Mélangeur granulateur LODIGE

**Figure 21 :** Entonnoir normalisé pour essai d'écoulement

**Figure 22 :** Granuloshop Densitap ETD-20 SAV

**Figure 23 :** Schéma du principe de compression sur machine alternative

**Figure 24 :** Comprimeuse type alternative marque : ED.FROGERAIS

**Figure 25 :** Balance de précision type METTLER TOLEDO

**Figure 26 :** Appareil de détermination de la dureté PHARMA TEST

**Figure 27 :** Friabilimètre marque ERWEKA TA 59967

**Figure 28 :** Appareil de délitement : ERWEKA ZT3

**Figure 29 :** Appareil à dissolutest à palette modèle SOTAX

**Figure 30 :** pH mètre modèle : pH /ORP Meter HI 2211

**Figure 31 :** Bain à ultrasons modèle FALC

**Figure 32 :** Spectrophotomètre UV-Visible modèle PERKIL ELMER LAMBDA

**Figure 33 :** 6 comprimés placés dans les tubes de l'appareil de désagrégation

**Figure 34 :** Outil de mesure du temps de mouillage

**Figure 35 :** Schéma du protocole de dilution de l'étalon

**Figure 36 :** Courbe d'étalonnage d'hydrochloride de lopéramide

**Figure 37 :** Courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 2

**Figure 38 :** Courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 3

**Figure 39 :** Courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 4

**Figure 40 :** Courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 5

**Figure 41 :** Courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 6

**Figure 42 :** Présentation graphique de formule centésimale de crospovidone A et avicel PH102 pour chaque formule

**Figure 43 :** Présentation graphique de temps de désagrégation et le temps de mouillage pour chaque formule

**Figure 44 :** Présentation graphique des résultats de rapport de taux d'absorption d'eau pour chaque essai

**Figure 45 :** Courbes du pourcentage de dissolution (pH=1,2) des essais 2, 3, 4, 5,6 en fonction du temps

**Figure 46 :** Courbe de pourcentage de dissolution de F5 et Imodium Instant® (pH=1,2)

## **Liste des annexes :**

**Annexe 1 :** Fiche technique de formulation et évaluation d'un comprimé orodispersible de chlorhydrate de loperamide.

**Annexe 2 :** Photo de princeps « Imodium Instant® »

**Annexe 3 :** Les étapes de développement d'un médicament

**Annexe 4 :** Représentation de profil de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

**Annexe 5 :** Schéma de mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique

**Annexe 6 :** Schéma fabrication de présentations pharmaceutiques

**Annexe 7 :** Schéma de fabrication d'une présentation médicamenteuse

## **Liste des abréviations et symboles :**

**AMM** : Autorisation mise sur le marché

**BPF** : Bonnes pratiques de fabrication

**BPL** : Bonnes pratiques de laboratoire

**PA** : Principe actif

**Cp** : Comprimé

**CRD** : Centre de recherche et de développement

**Min** : Minute

**Sec** : Seconde

**BCS** : Biopharmaceutics classification system

**HR** : Humidité relative

**V** : Volume

**µm** : Micromètre

**mm** : Mili-mètre

**mL** : Mili-litre

**DCI** : Dénomination commune internationale

**PVP** : Polyvinylpyrrolidone

**PEG** : Polyéthylèneglycol

**Ex** : Exemple

**USP** : United States Pharmacopeia

**SGI** : Système gastro-intestinale

**CODs** : Comprimés orodispersibles

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**tr/min** : Tours par minute

**HPMC** : Hydroxypropylmethylcellulose

**PVPR** : Polyvinylpyrrolidone réticulé (Crospovidone)

**p/p** : Poids/Poids

**HLB** : Hydrophile Lipophile Balance

**IP** : International Pharmacopeia

**ICH** : International Council for Harmonisation

**Kg** : Kilogramme

**cm** : Centimètre

**R** : Rapport d'absorption d'eau

**CCD** : Charge Coupled Devices

**VO** : Voie Orale

**SNC** : Système nerveux centrale

**SCR** : Substance Chimique de Référence

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography

**cal / g** : Calorie / Gramme

**J** : Joule

**kJ** : Killo Joule

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**UV** : Ultra-Violet

**IR** : Infra-Rouge

**N°** : Numéro

**F** : Formule

**I<sub>c</sub>** : Indice de Carr

**I<sub>H</sub>** : Indice d'Hausner

**D<sub>T</sub>** : Densité tassée

**D<sub>NT</sub>** : Densité non tassée

**Kp** : Killo pascal

**KCL** : Chlorure de potassium

**HCL** : Acide chlorhydrique

**QSP** : Quantité Suffisante Pour

**nm** : Nanomètre

**DO** : Densité Optique

**PM** : Poids Moyen

**%** : Pourcent

## 1- Introduction et problématique :

L'adaptation de la forme galénique est un moyen important dans l'intérêt du patient. En effet, les enfants et les personnes âgées sont des patients généralement vulnérables, l'une des raisons étant que les spécialités commerciales disponibles sur le marché du médicament sont souvent inadaptées à l'usage pédiatrique, gériatrique et pour les catégories pathologiques particulières.

Actuellement, les recherches en formulation galénique concernent souvent l'adaptation de la forme de délivrance la plus adéquate pour le ou les principe(s) actif(s) envisagé(s). Les résultats ont montré que le choix du support galénique est indispensable à l'optimisation des qualités de tout médicament notamment, pour l'amélioration de leur biodisponibilité. Ces recherches ont abouti à l'apparition de ce qu'on appelle « les systèmes de délivrance de médicaments ». Le ou les excipient(s) constituent le support galénique, c'est la fonction attendue de ce support qui garantit les propriétés physiques et biopharmaceutiques requises pour les nouveaux systèmes de délivrance des médicaments.

Les systèmes de délivrance des médicaments sont des formes galéniques à libération modifiées. Ces dernières représentent toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament. Grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment où bien du site de libération, dans l'organisme, de la substance active.

Les systèmes de délivrance des médicaments pour la voie orale, en particulier les comprimés, sont les plus utilisés. En raison d'une part, de l'importance quantitative de la production de ses derniers par l'industrie pharmaceutique. D'autre part, les comprimés sont la forme galénique la plus prescrite par les médecins dans la mesure où, leur emploi est facile pour le patient.

Les systèmes destinés à la voie orale peuvent être des formes ayant une libération accélérée comme c'est le cas des comprimés orodispersibles. La formulation de ces derniers, repose sur le principe du **contrôle** de la vitesse de libération de la substance active à partir de son support (excipients). En effet, c'est la vitesse de libération de la substance active qui constitue le facteur pouvant limiter sa vitesse d'absorption dans le tractus digestif.

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. Dans leur composition existent des superdésintégrants qui accélèrent la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou la salive ; en plus des édulcorants et aromatisants sont utilisés afin d'améliorer l'acceptabilité des comprimés orodispersibles.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés au Lopéramide, substance active ayant une activité anti-diarrhéique très forte. Elle est prescrite pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans et existe en Algérie sous forme de gélule dosées à 2 mg.

Dans la mesure où les formes conventionnelles de Lopéramide nécessitent un certain temps avant l'amélioration de l'état du patient, d'une part, et d'autre part, les patients souffrants de dysphagie, les patients pédiatriques et gériatriques et surtout les patients psychotiques qui n'arrivent pas à avaler les comprimés, nous avons pensé à développer un comprimé orodispersible de Lopéramide dosé à 2 mg, facilement utilisable chez cette catégorie de patients.

Par ailleurs, le Lopéramide est prescrit pour la diarrhée du voyageur (la Turista). La forme orodispersible de Lopéramide présente une facilité d'emploi pour les victimes de Turista n'ayant pas accès à l'eau. Ainsi on aura une intervention rapide, anti-diarrhéique grâce à une libération accélérée suivie d'une absorption rapide.

Afin d'atteindre notre objectif de formulation, nous avons utilisé différentes formules quantitatives qui ont été testées pendant et après leur conception. La formule présentant les meilleurs résultats a fait l'objet d'une amélioration pour son optimisation.

Le choix du procédé de fabrication est fonction des caractéristiques physicochimiques de principe actif et sa teneur dans la formule ainsi en tenant compte des différents excipients utilisés dans la formulation avec la teneur préconisé par le Handbook of excipient, et les exigences recommandés dans la fabrication des comprimés orodispersibles.

Notre travail se divise en deux parties :

- La partie théorique comporte des généralités sur le développement galénique, et sur les comprimés et leur classification et un chapitre sur les comprimés orodispersibles, ses caractéristiques, leur mode d'obtention, les spécifications relatives au comprimé orodispersible, ainsi que tous les tests pharmaco-techniques réalisées sur cette forme galénique.

- La deuxième partie comporte le matériel et la méthode utilisés pour réaliser la formulation, fabrication, contrôles et discussion des résultats retenus au terme de notre travail expérimentale.

## 2- Objectifs :

Le but de notre recherche est de formuler un comprimé orodispersible à base de Lopéramide 2 mg, afin d'améliorer la biodisponibilité du Lopéramide. En augmentant la vitesse de désintégration du comprimé renfermant le Lopéramide ainsi que sa vitesse de dissolution. Pour un effet thérapeutique rapide contre la diarrhée.

Ce système de délivrance accéléré du PA, permettra, d'une part, d'améliorer l'observance pour les patients pédiatriques, gériatriques et psychiatriques (bonne sensation dans la bouche aidant à faciliter d'administration). D'autre part, d'éviter le risque d'obstruction physique surtout pour les enfants et les personnes âgées.

## 3- Partie théorique :

### 3-1- Développement galénique :

#### 3-1-1- Etapes de développement galénique :

##### 3-1-1-1- Pré-formulation :

Les études de pré-formulation sont les premières étapes du développement d'un médicament et de la mise en point d'une forme galénique. [1][2]

Il est évident que les propriétés physicochimiques des substances actives candidats pour être un médicament peuvent influencer sur leur développement ultérieur. Les résultats des études de caractérisation effectuées influenceront la conception de leurs produits. [3][4][6]

Le procédé de fabrication utilisé est lié aux propriétés physiques du principe actif et des excipients. Si le composant médicamenteux (PA) comprend la portion prédominante de la forme posologique, ses propriétés physico-chimiques influenceront sur le mélange, la granulation, la compression, le revêtement. [5][7]

En règle générale, concernant le développement d'un générique, la composition du produit de princeps est utilisée comme guide dans la sélection des excipients pour le produit générique correspondant. Le galéniste doit effectuer une recherche approfondi pour identifier et valider le ou les excipients appropriés au produit. [7]

Le type d'excipient non seulement influe sur la dissolution et la bioéquivalence, mais aussi sur les performances de fabrication du produit et les attributs de qualité de la forme galénique finie. La sélection des excipients doit être faite en tenant compte du procédé de fabrication final qui sera utilisé pour le produit. [7]

Une fois qu'un produit est identifié pour un développement galénique, diverses activités sont lancées et **une approche par étapes** est adoptée dans le travail de développement, incluant les éléments suivants de la phase pré-formulation :

### 3-1-1-1- Propriétés physicochimiques du principe actif :

#### A- Propriétés organoleptiques : [8]

Aspect, forme, couleur, odeur et goût : l'odeur et le goût déterminent l'acceptabilité de la substance (PA amer : enrobage, aromatisation, édulcoration ou formulation en gélule).

- **La couleur** : est fonction de la structure chimique, du degré d'insaturation de la molécule et des groupements chromophores qu'elle contient.
- **L'odeur** : doit être examinée avec attention et peut être caractéristique d'un groupement fonctionnel (sulfure, amine...).
- **Le goût** : est une caractéristique importante pour les formes orales, s'il doit être masqué.

#### B- Structure chimique :

La formule brute et développée du produit et la connaissance des groupements fonctionnels permettent d'avoir des indications telles que le risque d'incompatibilité et le type d'instabilité pouvant se produire. [8]

#### C- Polymorphisme et état cristallin :

Un grand nombre de médicaments peuvent exister à l'état solide sous forme d'au moins deux mailles cristallines différentes, c'est le phénomène de polymorphisme. Ces différentes formes cristallines sont appelées polymorphes.

Ils diffèrent les uns des autres par leurs propriétés physiques telles que la solubilité, la densité vraie, les propriétés d'écoulement, le comportement à la compression. [9][10][11]

Le polymorphisme influence : [11] [12]

- La biodisponibilité du principe actif ;
- La stabilité chimique du principe actif ;
- La compressibilité du principe actif ;
- La stabilité physique du principe actif.

#### **D- Pureté : [13]**

Les principes actifs contiennent en général certaines impuretés. Ces dernières ont pour origine le procédé de synthèse ou bien elles peuvent apparaître au cours du stockage. Elles peuvent également être le résultat d'une dégradation du composé.

Les impuretés de fabrication sont donc liées au processus de synthèse ou aux opérations de purification si elles sont insuffisantes. Elles peuvent contenir les produits de départ et leurs impuretés, les produits de réactions secondaires, des traces de solvants de réaction, de catalyseurs et autres qui doivent être identifiés.

#### **E- Solubilité : [14]**

Qui est fonction de la nature chimique de la substance à dissoudre et de celle du solvant. Les principes actifs hydrophiles sont solubles dans les solvants polaires et les principes actifs hydrophobes sont quant à eux solubles dans les solvants apolaires.

La solubilité est aussi fonction de la température qui correspond en générale à la température ambiante soit 20°C sachant qu'elle augmente avec la température. Le pH joue également un rôle dans le cas de la solubilité par ionisation.

Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallin et sachant qu'à température donnée la forme cristalline la moins stable est la plus soluble, Le polymorphisme a donc son importance.

Les additifs qui peuvent modifier la solubilité en l'augmentant ou en la diminuant.

#### **F- Point de fusion : [8]**

Le point de fusion est la température à laquelle un solide passe de l'état solide à l'état liquide, déterminé par plusieurs méthodes décrites dans la pharmacopée.

La température de fusion peut diriger le formulateur pour le choix de procédé de fabrication tenant compte les opérations pharmaceutiques qui peuvent influencer sur l'intégrité de PA.

### **G- Hygroscopicité : [8]**

C'est l'aptitude d'une poudre à adsorber une quantité importante de l'humidité dans les conditions atmosphériques ambiante.

Une classification est proposée pour les conditions suivantes : 25°C, 80% d'HR ambiante et 24 heures de stockage :

- Très hygroscopique accroissement de la teneur en eau > 15 %
- Hygroscopique accroissement de la teneur en eau de 2 à 15 %
- Légèrement hygroscopique accroissement de la teneur en eau de 0,2 à 2 %
- Non hygroscopique accroissement de la teneur en eau < 0,2 %

### **3-1-1-1-2- Propriétés technologique de principe actif :**

#### **A- Taille et la forme des particules : [12] [14] [15] [16] [17]**

La taille et la forme des particules de la molécule affectent certaines propriétés physico-chimiques ainsi que le comportement biopharmaceutique du produit.

Elles jouent un rôle sur l'écoulement et l'efficacité des mélanges de poudres et la taille joue aussi un rôle sur l'homogénéité du comprimé final.

La granulométrie influence :

- La vitesse de dissolution : plus les particules sont fines plus la dissolution est facilitée ;
- L'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudres ;
- La qualité du comprimé ;
- Le dosage ou/ et répartition des poudres pour les comprimés ;

- La biodisponibilité des principes actifs peu solubles administrés sous forme solide.

La détermination de la taille des particules, on a recours soit au tamis, soit au microscope optique, soit au granulomètre laser pour l'analyse de la granulométrie.

### **B- La porosité : [17] [8]**

Elle peut être définie comme le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un granulé ; la porosité des particules de trop petite taille entraîne un problème de cohésion d'où l'écoulement nul, alors qu'au contraire plus l'espace inter-particulaire est important plus l'écoulement est facilité.

**Porosité** = (Volume des pores x10/Volume apparent)

Elle peut être déterminée à l'aide d'un porosimètre à mercure. La pénétration du mercure dans les pores est fonction des dimensions de ceux-ci et de la pression exercée. L'essai est décrit à la pharmacopée européenne sous le titre *Porosité et distribution de la taille des pores des solides par porosimétrie au mercure*.

### **C- La surface spécifique : [17] [8]**

C'est la surface totale d'une poudre par unité de masse :

**Surface spécifique** = (Surface totale/Masse) = m<sup>2</sup>/g

On détermine la quantité de gaz nécessaire pour avoir une couche mono-moléculaire continue sur les particules. L'essai est décrit à la Pharmacopée européenne sous le titre *Surface spécifique par adsorption gazeuse*. Sa valeur influence la vitesse de dissolution.

### **D- Electricité statique : [18]**

Ce facteur entraîne des problèmes d'adhésion et de cohésion lors de la manipulation des poudres. Il apparaît chaque fois que les particules sont en mouvement et entrent en contact avec d'autres éléments (particules ou support).

Il peut y avoir échange ionique en présence d'eau, mais le plus souvent la friction interparticulaire multiplie les contacts et augmente la température, modifiant ainsi l'état de surface induisant un transfert d'électrons lequel est influencé par la nature du matériau et les caractéristiques du milieu ambiant.

#### **E- Densité : [14] [17]**

Les densités vraie et apparente sont nécessaires pour la détermination de la surface spécifique.

Elles permettent d'avoir des indications sur la dimension de la forme finale et sur le stockage du produit. Cette densité joue un rôle sur les propriétés d'écoulement et dans le cas des mélanges de poudres.

- **La densité vraie** : correspond au volume occupé par le solide à l'exclusion de toute porosité.
- **La densité apparente** : correspond au volume apparent du granulé :

**Densité apparente** = masse / volume apparent

#### **F- Essai d'écoulement : [8][17]**

Le temps d'écoulement de la poudre pharmaceutique doit être évalué afin de déterminer l'aptitude de poudre ou mélange de poudre à s'écouler verticalement.

L'aptitude à l'écoulement est exprimée en seconde et dixième de secondes pour 100g. A travers un entonnoir normalisé, on laisse le mélange s'écouler. Nous observons un écoulement en cheminée. L'essai est réalisé 3 fois.

Si le temps  $t$  est supérieur à 10 secondes, l'écoulement n'est pas optimal et des irrégularités de répartition sont observées au niveau de la matrice, pouvant entraîner des variations de masse des comprimés.

#### **G- Essai de tassement : [8]**

Cette mesure permet de déterminer les volumes apparents avant et après tassement, l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes. On dispose d'un appareil de tassement appelé volumenometre de tassement (250 chutes/min. d'une hauteur de 3 mm), d'une éprouvette graduée de 250 ml et de 100g d'échantillon. L'essai est réalisé 3 fois.

**Un bon tassement :  $V_{10}-V_{500} < 20$  ml**

#### **H- Essai de compressibilité : [19]**

La compressibilité est l'aptitude de la poudre à acquérir de la cohésion lorsque la pression augmente. La caractérisation de la comprimabilité est basée d'une part sur l'analyse des cycles de compression et d'autre part sur la détermination des propriétés mécaniques des compacts élaborés.

#### **I- Essai de comprimabilité : [19]**

Lors des études de pré-formulation, l'une des questions importantes que se pose le formulateur est de savoir si un produit est susceptible de donner des comprimés par compression et de savoir le comportement élastique ou plastique de PA.

C'est à ce niveau qu'intervient le test de comprimabilité et qui s'applique aussi bien à un principe actif seul ou mélangé à un excipient pour compression directe, qu'à un grain. Ce test permet également d'orienter le formulateur dans son choix d'excipient en lui évitant de faire d'inutiles essais avec certains excipients que l'on sait grâce aux tests incapables d'améliorer le mélange.

### **3-1-1-1-3- Etudes de stabilité de principe actif : [19]**

La stabilité selon l'ICH, est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés physiques, chimiques, microbiologiques, et biopharmaceutique, dans les limites spécifiées, pendant sa durée de validité.

La dégradation chimique du principe actif résulte généralement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse.

En dehors de la dégradation chimique, la dégradation physique résulte de phénomènes de précipitations, complexations ou adsorption pouvant être corrélés à des incompatibilités de solvant, de pH ou de contenant.

Les essais de stabilité sur le PA seul sont menés dans des conditions qui dépassent largement les conditions climatiques habituelles (température, d'humidité, lumière, milieu oxydant, pH).

***Les objectifs de l'étude de stabilité en pré-formulation :***

- **PA seul :** déterminer la stabilité intrinsèque de la molécule et identifier les produits de dégradation, et déterminer leur cinétique d'apparition (étude en stress) ;
- **Sur le mélange PA /excipients :** présélection des excipients (études de compatibilités) ;
- **Sur le mélange PA/ article de conditionnement primaire :** pour des études de compatibilité ou d'interaction.

***3-1-1-2- Formulation : [19]***

La formulation est une opération industrielle, consistant à fabriquer des produits homogènes, stables et possédants des propriétés spécifiques, en mélangeant différentes matières premières, sous une forme pharmaceutique définie.

PA + excipients (Matière première) + technologie = formulation

Objectif de la formulation est de générer des prototypes ce qui est lié : Aux spécifications du principe actif et celles de l'excipient ainsi qu'au procédé de fabrication. [19]

### **3-1-1-2-1- Choix de la forme galénique :**

Le choix de la forme galénique est lié à celui de la voie d'administration qui dépend :

- La voie d'administration envisagée ;
- La vitesse d'action (immédiate, prolongée) ;
- La solubilité du PA en milieu aqueux et non aqueux ;
- L'irritabilité de la substance sur les muqueuses ;
- La stabilité de la substance ;
- Condition de conservation de la forme galénique ;
- Demi-vie de la substance ;
- L'acceptabilité du patient.

### **3-1-1-2-2- Choix des excipients :**

L'excipient a un rôle fondamental sur la biodisponibilité et la stabilité du principe actif et joue un rôle fondamentale dans l'amélioration de la rhéologie du PA.

Vu le grand nombre d'excipients disponibles, le choix de l'excipient est assez difficile, basé sur les critères suivants :

- L'inertie vis-à-vis : des PA, matériaux de conditionnement et l'organisme (innocuité parfaite)
- La faisabilité pharmaco-technique ;
- La stabilité et compatibilité PA et excipients ;
- L'inscription ou non à la pharmacopée ;
- L'influence sur les propriétés biopharmaceutique et technologique ;
- Considération économique (quantité et prix).

### **3-1-1-2-3- Choix du procédé de fabrication :**

Les procédés de fabrication ou de technologie pharmaceutique, sont des moyens techniques qui permettent de conférer aux substances et aux mélanges de substances les propriétés indispensables à la fabrication de formes pharmaceutiques.

Le choix du procédé de fabrication est fonction de :

- L'objectif à atteindre ou forme galénique désiré (comprimé, Sirop, Suspension...);
- Le matériel industriel disponible, sa capacité et ses limites imposés par le constructeur : choix de machine robuste et économique ;
- Prix de revient industriel.

Les procédés de fabrication doivent être optimisés en fonction des matières premières, du matériel et des conditions opératoires : détermination des facteurs les plus influents sur la qualité du produit.

La fabrication doit être robuste : résistante aux sensibilités dues aux variations minimales dans le procédé de fabrication.

### **3-1-1-2-4- Choix d'articles de conditionnement :**

Le conditionnement est une opération pharmaceutique, qui assure la conservation du médicament pendant le temps prévu à son utilisation. Le conditionnement comporte :

- Article de conditionnement primaire ou récipient en contact direct avec la substance médicamenteuse.
- Article de conditionnement secondaire destiné à apporter une protection supplémentaire au produit.

Le conditionnement primaire doit garantir l'innocuité et la qualité du médicament tout au long de son cycle de vie et faciliter son emploi.

Le contrôle des interactions contenant /contenu est une exigence réglementaire aussi bien pour les nouveaux médicaments, ainsi lors de changement de conditionnement primaire pour toutes les formes pharmaceutiques déjà existantes. Et rentre dans le cadre des essais de stabilité.

[19]

### *3-1-1-3- Optimisation de la formule :*

L'optimisation de la formulation est l'organisation et la planification de la démarche expérimentale pour aboutir à la formule optimale.

Les modèles statistiques clairement exprimés présentent des avantages pour le formulateur, avec des niveaux de confiance associés. Le formulateur est tenté de trop simplifier le problème afin de le modéliser. [20]

L'optimisation d'une formulation ou d'un processus consiste à trouver la meilleure composition ou les meilleures conditions de fonctionnement possibles.

Déterminer une telle composition ou un tel ensemble de conditions est une tâche très importante, en pratique, l'optimisation peut être considérée comme la recherche d'un résultat satisfaisant et en même temps le meilleur possible dans un champ de recherche limité.

Ensuite, les proportions relatives et / ou totales des excipients sont modifiées pour obtenir le meilleur critère de résultat ou un processus est choisi et une étude est réalisée pour déterminer les meilleures conditions de fonctionnement permettant d'obtenir les propriétés de formulation souhaitées. [21]

**Il existe quatre méthodes principales :** [21]

- ❖ **Méthode statistique :** les expériences sont organisées dans une matrice (normalement régulière) pour estimer les coefficients dans un modèle mathématique qui prédit les réponses dans les limites de la formulation ou des conditions d'exploitation étudiées ;
- ❖ **Méthode d'optimisation directe :** la plus connue étant le simplex séquentiel qui est une méthode rapide et puissante pour la détermination d'un domaine expérimental, combinée au mieux à la conception expérimentale de l'optimisation elle-même ;
- ❖ **Méthode en modifiant un facteur :** dans laquelle l'expérimentateur fait varier un facteur pour trouver la meilleure valeur, puis un autre. Cette méthode ne fonctionnera pas s'il existe de fortes interactions entre les facteurs ;

- ❖ **Méthode en approche non systématique :** dans laquelle les connaissances scientifiques du développeur lui permettent d'améliorer ses résultats, modifiant simultanément plusieurs facteurs.

## 3-2- Comprimés :

### 3-2-1- Généralité :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs PA. Ils ont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.

Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau. D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). [22]

La monographie *Comprimés* de la Pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés à la voie orale. Pour les autres, des propriétés particulières peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration.

L'importance prise par cette forme s'explique par ses *avantages* qui sont les suivants :

- Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport ;
- Dosage précis par unité de prise ;
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation ;
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles ;
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé ;
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage ;
- Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principes actifs dans des couches différentes) ;

- Possibilité de modifier la libération des principes actifs.

### **3-2-2- Classification des comprimés : [22]**

#### ***3-2-2-1- Comprimés classiques à libération immédiate :***

On appelle « comprimé classique à libération immédiate » un comprimé non enrobé ou enrobé dont le délitement est obtenu dans l'estomac. C'est le type de comprimé le plus couramment proposé par les fabricants. [23]

#### **3-2-2-1-1- Comprimés nus ou non enrobés :**

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement, résultant d'une compression unique ou successive. [22]

Les formes, les tailles sont très variables, ils sont parfois sécables voire multi-sécables. [23]

#### **3-2-2-1-2- Comprimés enrobés : [23]**

Les comprimés de cette catégorie ont leur surface recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, polymères, gommes, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, matières colorantes autorisées. Quand l'enrobage est très mince, il est dit *pelliculé*.

Les principales raisons d'enrober des comprimés conventionnels sont les suivantes :

- Rendre plus agréable l'administration du médicament lorsque celui-ci a une saveur ou une odeur désagréable ;
- Protéger les principes actifs contre la lumière et les agents atmosphériques ;
- Prévenir certaines incompatibilités.

#### ***3-2-2-2- Comprimés spéciaux à libération modifiées :***

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés dont la vitesse de libération du PA est différente (soit plus lente, soit plus rapide) de celle d'un comprimé à libération conventionnelle.

Pour une forme pharmaceutique à libération modifiée, la vitesse de dissolution du PA est étroitement liée à la formulation des excipients, alors que pour une forme à libération conventionnelle, elle dépend surtout des propriétés physico-chimiques du PA. [24]

### **3-2-2-2-1- Comprimés à libération accélérée :**

#### **❖ Comprimés effervescents : [25]**

Le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption.

Cette forme pharmaceutique présente le double avantage d'une administration agréable pour le malade et d'une bonne dispersion avant absorption.

#### **❖ Comprimés solubles : [25]**

Ce sont généralement des comprimés non enrobés destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. Ils sont formulés avec le maximum d'excipients hydrosolubles. L'essai de désagrégation se fait en moins de 3 minutes dans de l'eau à 15–25 °C. Il est admis que la solution soit opalescente.

#### **❖ Comprimés dispersibles : [25]**

Ces comprimés sont destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration. L'essai de désagrégation se fait comme pour les comprimés solubles en moins de 3 minutes. Les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de 710 µm.

#### **❖ Comprimés orodispersibles : [8]**

Ces comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche ou ils se dispersent rapidement avant être avalée. Le temps de désagrégation pour ces formes est généralement de quelques secondes à environ une minute.

❖ **Lyophilisats oraux :**

Sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersée (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration ou en présence de salive. [8]

On obtient par ce procédé, une forme solide très fortement hydrophile et extrêmement friable (donc facilement soluble ou dispersible dans l'eau qui donne une grande rapidité d'action). [23]

### **3-2-2-2-2- Comprimés à libération différée ou retardée :**

Le but est d'obtenir une libération du PA au-delà de l'estomac, soit pour protéger la muqueuse gastrique, soit pour protéger le PA des sécrétions acides de l'estomac. On parlera ici de comprimé gastro-résistant. [23]

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les PA dans le suc intestinal. [25]

### **3-2-2-2-3- Comprimés à libération ralentie :**

❖ **Comprimés à libération prolongée :**

La forme à libération prolongée est définie par la Pharmacopée Européenne comme un type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. [8]

La libération prolongée signifie donc, que le PA est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus au mois étendue (cinétique d'ordre 1)

*On distingue :* [23]

- Les comprimés basés sur un système matriciel ;
- Les comprimés basés sur un système réservoir.

❖ **Comprimés à libération contrôlée :** [26]

Les comprimés à libération contrôlée sont des nouveaux systèmes thérapeutiques, qui sont des formes modernes de délivrance des PA.

La vitesse de libération de PA de sa forme galénique doit être constante (cinétique d'ordre 0), le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants et de réduire la fréquence d'administration.

❖ **Comprimés à libération répétée :**

Les comprimés à libération répétée sont considérés comme un type particulier de forme à libération modifiée et ralentie se caractérisant par la libération séquentielle du (ou des) PA.

*On distingue :* [27]

- Les comprimés multicouches ;
- Les comprimés à doubles noyaux.

### **3-2-3- Composition des comprimés :**

#### ***3-2-3-1- Principe actif :*** [29]

Le principe actif est la substance qui possède un effet thérapeutique connue pour prévenir ou guérir une maladie. Le principe actif est désigné par sa dénomination commune internationale (DCI) : c'est le nom utilisé dans tous les pays du monde. C'est souvent son nom scientifique.

Les PA utilisés dans les formes sèches doivent présenter, autant que possible, des caractéristiques physico-chimiques et organoleptiques compatibles avec la formulation et la fabrication de ce type de forme.

Les propriétés à rechercher pour les PA dépendent généralement de la forme galénique fabriquée, dans le cas des comprimés : bon écoulement, aptitude à la compression, non abrasif (sinon provoque l'usure des poinçons).

### **3-2-3-2- Excipients :**

Une ou plusieurs substance(s) sans intérêt thérapeutique, incorporé pour faciliter l'administration, la conservation ou d'absorption par l'organisme. Le rôle premier des excipients est de permettre la mise en forme du PA. Leur choix se fera à l'issue d'une série d'essais réalisés par le formulateur. [29]

#### ***Les excipients permettent de :***

- Présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée ;
- Modifier le goût et l'odeur du médicament ;
- Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme ;
- Améliorer la conservation du médicament ...

#### ***Une seule propriété est commune à tous les excipients : l'inertie.***

- *Inertie vis-à-vis du principe actif* dont l'excipient ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité ;
- *Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement* ;
- *Inertie vis-à-vis de l'organisme.* [28]

### **3-2-3-2-1- Diluants : [29]**

Les diluants complètent le volume de la matière active généralement insuffisante pour réaliser la forme galénique. Ils se présentent le plus souvent sous forme de poudres qui peuvent être choisies en fonction de leurs propriétés secondaires :

- Solubilité ou non dans l'eau ;
- Pouvoir adsorbant ;
- Mise à disposition du PA vis-à-vis de l'organisme ;

- Qualité mécanique.

**La quantité utilisée :** variable en fonction de la forme désirée. Les principales familles de diluants :

- **Amidon et féculés (maïs, blé, riz, pomme de terre...) ;**
- **Sucres :** lactose, maltodextrine, saccharose, sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol;
- **Cellulose :** poudre fine et granulaire, insoluble dans l'eau et les solvants organiques, très hydrophiles et non hygroscopique. Leur densité est comprise entre 0,1 et 0,4 et leur granulométrie entre 50 et 250  $\mu\text{m}$ . excellente comprimabilité et grand pouvoir gonflant (désagregant) ;
- **Sels de calcium :** carbonate de calcium, phosphate dicalcique et tricalcique.

### 3-2-3-2-2- Liants ou agglutinants : [29]

Leur rôle est d'améliorer ou d'obtenir la cohésion des particules entre elles. Ils sont utilisés en compression et en granulation humide ou sèche. Lorsqu'ils sont utilisés en compression, ils permettent de diminuer les forces de compression des comprimeuses.

- ❖ **En compression directe :** ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles. Ils peuvent être choisis de manière à jouer en même temps le rôle de diluants.
- Quantité utilisée : 5-20 % en concentration.
  
- ❖ **En granulation humide :** ils sont incorporés au mélange à granuler selon deux procédés :
  - ✓ En utilisant le liant sous forme d'une solution concentrée ;
  - ✓ En incorporant le liant à l'état sec dans le mélange, la granulation humide étant faite avec de l'eau ou un solvant organique.
- Quantité utilisée : 2-5 % en concentration.

**Les principales familles de liants :**

- **Amidons :** de blé, pomme de terre (utilisés de 5-10 % en concentration), et amidon de maïs pré-gélatinisé (utilisable à sec + mouillage à l'eau) ;

- **Sucres** : le saccharose employé à sec ou en sirop, pouvoir liant performant mais produit cristallin ;
- **Gomme arabique** : utilisée à sec ou en solution à 10 %. Pouvoir liant performant ;
- **Dérivés cellulosiques** : carmellose (liant très puissant, utilisable à sec ou en solution aqueuse), hydroxypropylcellulose (utilisable à sec ou en solution aqueuse ou organique) ;
- **Polyvinylpyrrolidone ou povidone** : liant très puissant, utilisable à sec ou en solution aqueuse ;
- **Copolymère PVP/VA** : plus élastique que PVP, réduit l'écaillage des comprimés ;
- **Polymères acryliques** : utilisés sous forme de solution organique ou de dispersion aqueuse.

### 3-2-3-2-3-Désagrégants : [29]

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

Le choix de l'agent de désagrégation se fera en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé. Pour un diluant insoluble, on n'utilise pas d'agent de désagrégation soluble car on a alors une mauvaise désagrégation. Pour un diluant soluble, on utilisera de la même manière un agent de désagrégation soluble.

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

#### Il existe deux types d'agents de désagrégation :

- **Agents gonflants** : les plus employés, très hydrophile mais non hydrosoluble, destinés à faire éclater la texture du comprimé ;
- **Agents très rapidement hydrosolubles** : destinés à fragiliser la texture du comprimé dès son immersion dans l'eau (ils favorisent l'action des précédents).
- Quantité utilisée : 2-5 % en concentration.

### Les principales familles de désagrégants :

- **Amidon de maïs** : insoluble dans l'eau, le plus absorbant et le plus gonflant des amidons ;
- **Amidon pré-gélatinisé** : la fraction hydrosoluble liante peut retarder la désagrégation mais renforce la résistance mécanique ;
- **Gomme adragante** : insoluble dans l'eau, produit gonflant et formant un gel désagrégant moyen ;
- **Acide alginique** : insoluble dans l'eau, ce produit gonflant est un bon désagrégant ;
- **Cellulose microcristalline** : insoluble dans l'eau, produit gonflant et très bon désagrégant ;
- **Caséine méthylée** : effet mèche important, doit être associé à un agent gonflant ;
- **Carboxyméthylamidon** : produit très gonflant et absorbant rapidement l'eau ;
- **Carboxyméthylcellulose réticulée ou crosscarmellose** : effet mèche important associé à l'effet gonflant ;
- **Polyvinylpyrrolidone réticulée ou PVPP-Crospovidone** : produit très gonflant à effet renforçateur de la résistance mécanique du comprimé.

### 3-2-3-2-4- Lubrifiants : [29]

#### Il existe deux grandes familles de lubrifiants :

- **Les lubrifiants d'écoulement (glidants)** : qui améliorent la fluidité du grain ou de la poudre pharmaceutique. Ils sont régulateurs d'écoulement et favorisent la phase de tassement en compression ;
- **Les lubrifiants antifrictions** : qui évitent l'adhésion des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Ils sont aussi des agents anti-grippage.

En général, ils sont intégrés dans le mélange avant compression. Comme ils sont pour la plupart de nature hydrophobe, ils ralentissent la désagrégation des comprimés lorsqu'ils sont incorporés en phase externe de granulation. Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.

- Quantité utilisée : 0,5-2 % en concentration.

### **Les principales familles de lubrifiants :**

- **Glidants** : talc, silice colloïdale ;
- **Antifrictions antiadhésifs non hydrosolubles hydrophobes** : stéarate de magnésium, acide stéarique... ;
- **Antifrictions antiadhésifs non hydrosoluble hydrophile** : stéarylfumarate de sodium, monostéarate de glyceryle, sucroesters ;
- **Antifrictions antiadhésifs hydrosolubles** : PEG 4000 et 6000, benzoate de sodium, DL leucine.

### **3-2-3-2-5- Colorants : [29]**

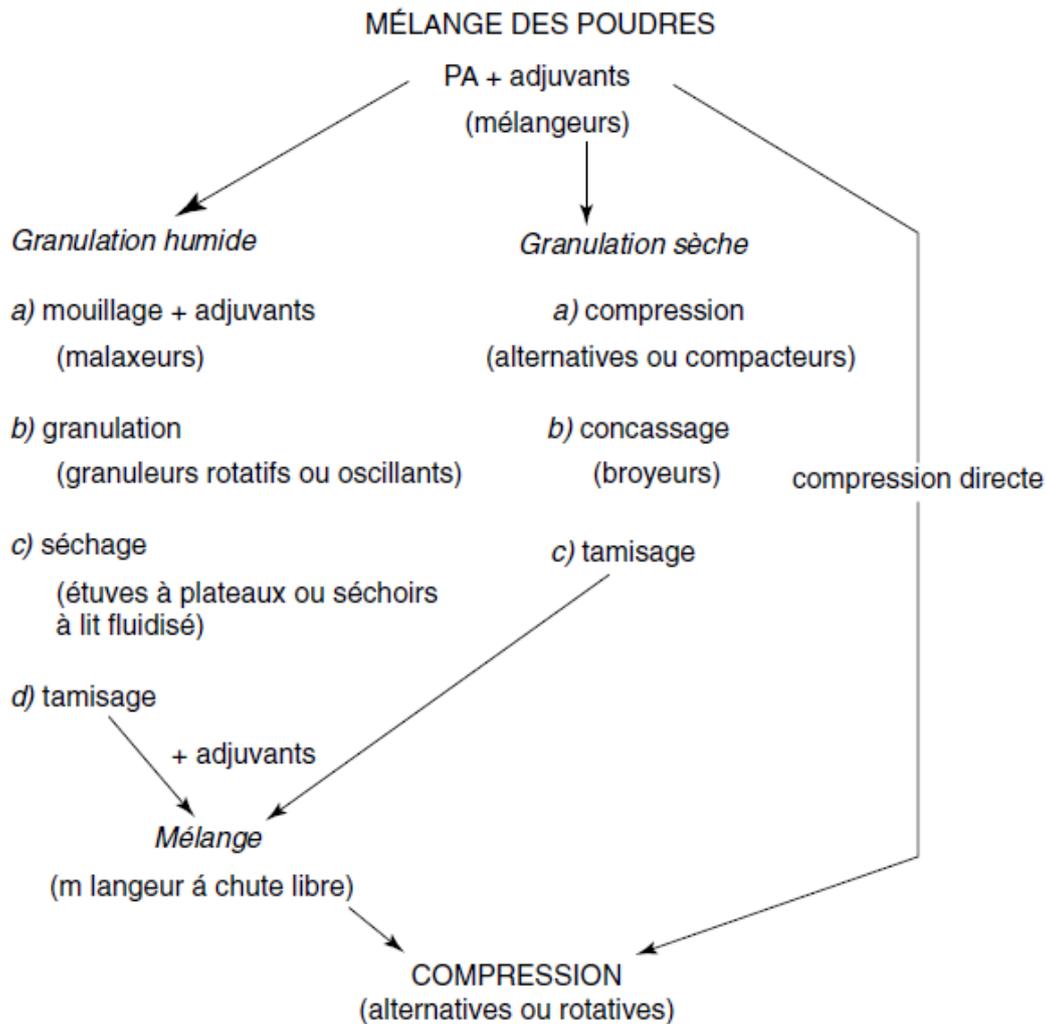
Tous les colorants ne peuvent pas être utilisés pour colorer des formes pharmaceutiques. Il existe des listes de colorants autorisés dans chaque pays.

Les colorants se présentent soit sous forme de colorants solubles, soit sous forme de laque ou de pigments. Ces seconds types offrent en général un meilleur pouvoir couvrant, mais il convient de vérifier l'homogénéité de la préparation tout au long du process (ex : pelliculage).

### **3-2-4- Fabrication des comprimés :**

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 choix du moment de la fabrication auquel doit être ajouté chaque adjuvant a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition. [29]



**Figure 1** : Fabrication des comprimés : différentes possibilités. [30]

### 3-2-4-1- Opérations préliminaires :

#### 3-2-4-1- La pesée :

Le principe de ce concept consiste à délivrer aux ateliers de production les produits et matière nécessaire à la fabrication. Dans tous les cas, la pesée doit être organisée en vue d'assurer :

- Le respect des normes d'hygiène et de sécurité ;
- La sécurité pharmaceutique :
  - Bon produit ;
  - Bonne qualité ;

- Produit contrôlé / accepté.
- La garantie d'une précision adaptée ainsi que la traçabilité ;
- La flexibilité requise par des modes de délivrance très variables.

### 3-2-4-2- Tamisage :

Le principe est de faire passer une poudre à travers une maille de tamis. La dimension de la maille du tamis peut s'exprimer de différentes manières (mm, mesh, %, gauges). Il convient de s'adresser au fournisseur et de définir avec lui les besoins particuliers de la production.

Le tamisage permet ainsi de définir la granulométrie de la poudre. On considère généralement, qu'une poudre de granulométrie supérieure à 1 mm contient de grosses particules. Les poudres de granulométrie inférieures à 0,1 mm sont appelées des « fines ».

**Matériel utilisé :** Tamiseur vibrant (type RUSSEL), Tamiseur centrifuge, Tamiseur « forcé » (oscillant ou rotatif).

### 3-2-4-3- Mélange : [34]

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

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

La taille des particules des différents composants, leur densité et leur état de surface sont des paramètres essentiels dans l'obtention d'un mélange homogène et dans la conservation de cette homogénéité ; lors de la compression, ces propriétés influent également sur la capacité d'écoulement du mélange, donc sur l'uniformité et la régularité des masses obtenues en compression.

Plus les différentes particules seront de granulométrie et de densités voisines, plus le mélange sera facile à obtenir et restera stable.

**Différents mélangeurs peuvent être utilisés :**

- Mélangeurs par retournement (à cuve fixe ou à cuve mobile) ;

- Mélangeurs à outils mobiles (mélangeur planétaire, mélangeur à vis, mélangeurs horizontaux).

***Pour tous les mélangeurs, les paramètres clés à définir seront :***

- Temps de mélange ;
- Vitesse d'agitation ;
- Taux de remplissage du mélangeur.

### **3-2-4-2- Granulation :**

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. [32]

La granulation est une opération largement utilisée dans le domaine pharmaceutique afin d'atteindre plusieurs objectifs : [31]

- Il garantit le maintien de l'homogénéité du mélange pulvérulent constitué du PA et des excipients en évitant de phénomènes de séparation de particules de densités différentes vers la phase à comprimer ainsi que lors de l'opération de compression elle-même ;
- Il assure un bon écoulement, rapide et régulier, dans les chambres de compression ;
- Il facilite, voire permet la compression par une première étape de densification en particulier lorsque les caractéristiques du PA ne permettent pas d'envisager la compression directe ;
- Il réduit les problèmes liés à l'utilisation de poudres et notamment les risques de contamination croisée due à la dissémination de poudre finement divisées.

#### **3-2-4-2-1- Granulation sèche :**

La granulation sèche utilise la technique de compression directe, associée à une technique de compactage / broyage. Cette phase peut intervenir à plusieurs étapes de la compression directe : [33]

- Sur une matière première ;
- Sur un pré-mélange ;

➤ Sur le mélange.

Elle concerne des PA sensibles à la chaleur de séchage et/ou à l'humidité lors de mouillage et/ ou incompatibles avec les solvants. Cette technique est utilisée dans la limite de thermosensibilité des produits, l'opération entraînant une augmentation de température importante, à cet effet, il existe des compacteurs équipés de systèmes de refroidissement. [31] [33].

### **3-2-4-2-2- Granulation humide :**

La granulation humide est le procédé le plus couramment utilisé pour obtenir la formation d'agglomérats solides plus ou moins poreux, dont les propriétés physiques vont permettre d'assurer du mélange initial des poudres une meilleure homogénéité de répartition et un écoulement optimal. [34]

*Elle concerne des PA qui supportent l'action de la chaleur et celle de l'humidité. [31]*

Le mouillage du mélange de poudres est effectué à l'aide d'un liant liquide, qui sera soit un solvant, directement versé ou pulvérisé sur le mélange, contenant déjà éventuellement des agents favorisant la cohésion ; soit une solution (ou suspension) d'agent(s) agglutinant(s) dans un solvant approprié. [34]

### **3-2-4-3- Compression :**

La compression consiste à obtenir un comprimé soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide, voire à partir de microgranules.

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. [35]

Il existe deux types de machines à comprimés :

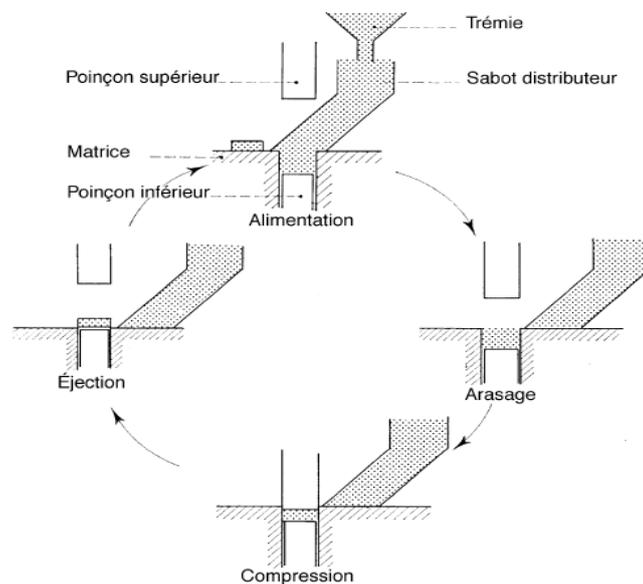
- Machines à comprimer alternatives ;
- Machines à comprimer rotatives.

### 3-2-4-3-1- Compression sur machine alternative : [35]

La machine à comprimer alternative est généralement construite sur le modèle du marteau-pilon (il existe un modèle avec came). Les différentes phases et mouvements de la machine et des outillages sont synchronisés mécaniquement.

Les étapes de compression sur machine alternative :

- Remplissage ;
- L'arasage ;
- La compression ;
- L'éjection.



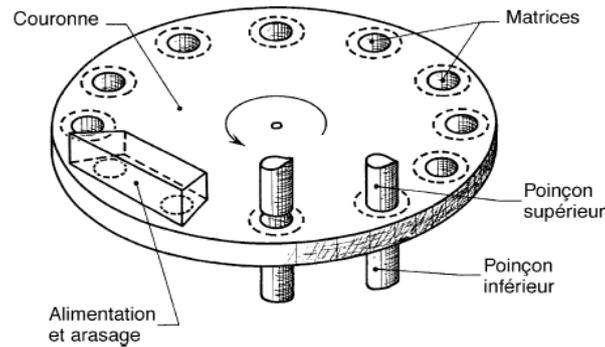
**Figure 2 :** Différentes phases de la compression sur machine alternative. [36]

### 3-2-4-3-2- Compression sur machine rotative : [36]

Le système de distribution du 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.

Les rotatives sont préférées dès que les fabrications deviennent importantes du fait de leur rendement supérieur. Elles sont plus silencieuses, car la compression est moins brutale.

Au cours de chaque révolution chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection.



**Figure 3 :** Machine à comprimer rotative. [36]

### 3-2-5- Contrôle :

#### 3-2-5-1- Contrôle effectué sur la matière première : [38]

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

##### 3-2-5-1-1- Distribution granulométrique :

Le dispositif de test peut être à agitation mécanique (tamisage à sec), ou utiliser un système par entraînement par l'air (tamiseurs à jet d'air et à ultrasons).

La méthode « analyse de taille des particules par diffraction de la lumière laser » est également décrite dans la pharmacopée.

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

##### 3-2-5-1-2- Ecoulement :

Essai destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude d'une poudre ou mélange de poudre à s'écouler verticalement. La pharmacopée indique qu'il existe une grande diversité de méthodes visant à caractériser l'écoulement. Quatre méthodes :

- L'angle de repos ;
- L'indice de compressibilité ou indice de Hausner ;
- Le débit d'écoulement à travers un orifice ;
- La cellule de cisaillement.

En cas de mauvais écoulement, l'ajout de 0,5 à 2% de lubrifiant (en phase de développement...) est souvent un réflexe de première intention.

### **3-2-5-1-3- Tassement :**

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faibles contraintes de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. Elle consiste à déterminer dans des conditions bien définies, les volumes apparents occupés par une masse donnée avant et après tassement. La poudre doit se réarranger aisément puis se tasser le plus faiblement possible.

- Le test est réalisé à l'aide d'un volumétre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 ml ; 100 grammes de poudre versés dans l'éprouvette.
- Nombre de chutes : 0, 10, 20,, 100,, 500, 1000 ;
- L'essai est réalisé 3 fois. Les volumes sont notés V0 (volume vrac), V10, V20 .... V1250.
- ✓ *Un bon tassement* :  $V_{10}-V_{500} < 20$  ml

### **3-2-5-2- Contrôle en cours de fabrication :**

Des contrôles sont effectués sur le grain, puis sur les comprimés au cours de la compression.

#### **3-2-5-2-1- Sur le grain :**

Tous les essais décrits à propos de la granulation sont faisables en période de développement mais en cours de fabrication, on n'envisage que les trois essais suivants :

- ❖ **Humidité résiduelle** : [37]

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif. Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables mais pour une détermination rapide, il existe des balances à humidité (dessiccateur) conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau (séchage par infrarouge sur plateau de balance à fil de torsion).

Mesure de l'humidité résiduelle après l'étape de dessiccation de la granulation par voie humide :

- *Si elle est trop élevée* : l'écoulement dans la chambre de compression se fait mal et le comprimé colle à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage),
- *Si elle est trop faible* : la cohésion des comprimés est insuffisante, ils sont plus friables et se clivent facilement (décalottage).

Le taux d'humidité optimum varie d'un cas à l'autre, mais en général son ordre de grandeur est de 3 à 5%.

❖ **Homogénéité** : [36]

Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai.

❖ **La fluidité du grain** : [36]

Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression. Essai destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des grains à s'écouler verticalement.

La fluidité du grain ou mélange de poudre est peut être évalué par son débit d'écoulement à travers un orifice d'entonnoir normalisé. Dont le temps d'écoulement doit être inférieur à 10 secondes.

### **3-2-5-2-2- Contrôle sur le comprimé :**

Ils sont réalisés par l'opérateur au moment du réglage et par la machine en cours de fabrication afin d'assurer de la stabilité de la production. Certaines machines sont complètement

autonomes, d'autres nécessitent l'intervention d'un opérateur qui effectuera les contrôles manuellement sur des appareils indépendants.

❖ **Uniformité de masse :**

On vérifie le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés, dix par exemple. Cette masse doit rester entre des limites fixées au départ. Dans le cas des fabrications de lots importants, il y a intérêt à utiliser des cartes de contrôle.

❖ **Dureté :**

Essai destiné à déterminer la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. Si la dureté évolue, il faut effectuer un réglage des poinçons. La mesure est effectuée sur 10 unités.

### ***3-2-5-3- Contrôle sur produit fini : [38]***

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés. En général, ces essais sont faits avant le conditionnement des comprimés.

❖ **Uniformité de teneur :**

Détermination de la teneur individuelle en PA des unités. Cet essai permet de vérifier que les teneurs individuelles en PA se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Le dosage de PA est décrit en détail dans la pharmacopée.

❖ **Uniformité de masse :**

Cet essai doit répondre aux spécifications décrites dans l'essai pharmacopée « uniformité des préparations unidoses ». D'une manière générale, pour les comprimés non enrobés, l'essai de variation de masse est réalisé sur 20 unités.

❖ **Friabilité :**

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

#### ❖ **Désagrégation des comprimés :**

Essai destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.

Résultats : toutes les unités sont complètement désagrégées à l'issue de l'essai. Le temps de désagrégation maximum autorisé est fonction de la nature de la forme pharmaceutique.

#### ❖ **Dissolution :**

L'essai de dissolution des formes solides vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution. Les critères d'acceptation sont quant à eux définis selon la nature du mode opératoire et la forme contrôlée.

Différents appareillages sont décrits dans la pharmacopée, les modes opératoires sont définis en fonction du type d'appareillage et la forme contrôlée (formes à libération conventionnelle, formes à libération prolongée, formes à libération retardée).

### **3-3- Comprimés orodispersibles :**

#### **3-3-1- Généralité :**

Les comprimés orodispersibles sont également appelés comprimés à dissolution orale, comprimés à dissolution rapide et récemment, la pharmacopée européenne a utilisé le terme comprimé orodispersible. Il peut s'agir de comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche à l'endroit où ils se trouvent ; se disperser facilement en moins de 3 minutes avant d'être avalés. [39]

L'USP a également approuvé les comprimés orodispersibles au tant que des formes posologiques unitaires solides comme les comprimés conventionnels, mais sont composés de

super désintégrant, qui les aident à se dissoudre en moins d'une minute dans la bouche en présence de la salive et peuvent être avalés par la suite sans aucune difficulté.

Une fois mises en bouche, ces formes posologiques se désintègrent instantanément pour libérer le médicament, qui se dissout ou se disperse dans la salive. Par la suite, le médicament peut être absorbé par la voie sublinguale ; ainsi par le pharynx et l'œsophage ou par d'autres sections du SGI comme la salive descend. [40][41]

Dans de tels cas, la biodisponibilité est significativement plus élevée que celle observée à partir de la forme posologique du comprimé conventionnel. Les populations cibles sont les enfants, les personnes âgées et les patients ayant une déficience intellectuelle. Les patients qui ont des nausées persistantes, qui voyagent ou qui n'ont pas ou peu accès à l'eau sont également de bons candidats. [42]

La propriété de désintégration orale de ces comprimés est attribuable à la pénétration rapide de l'eau dans la matrice du comprimé, ce qui crée une structure poreuse et entraîne une désintégration rapide. Par conséquent, les approches de base pour le développement des CODs comprennent la maximisation de la structure poreuse de la matrice du comprimé, l'incorporation de l'agent de désintégration approprié et l'utilisation d'excipients hautement solubles dans l'eau dans la formulation. [43]

#### ❖ **Avantages des CODs : [44] [45]**

- Administration aux patients qui ne peuvent pas avaler, comme les personnes âgées, les victimes d'AVC, les patients qui refusent d'avaler, comme les enfants, les patients gériatriques et psychiatriques ;
- Intervention rapide de l'effet thérapeutique ;
- Accroître la biodisponibilité et l'absorption rapide grâce à l'absorption pré-gastrique de PA par la bouche, du pharynx et de l'œsophage avant le passage de la salive dans l'estomac évitant ainsi le métabolisme hépatique ;
- Pratique pour l'administration et conforme pour les patients handicapés, pour les voyageurs et les personnes occupées, qui n'ont pas toujours accès à l'eau ;
- Une bonne sensation buccale aide à changer la perception de la médication par les techniques de masquage de goût utilisées pour éviter le goût amer du médicament ;

- Fabrication par des méthodes conventionnelles ;
- Aucun risque d'obstruction physique surtout pour les enfants ;
- Fournir de nouvelles opportunités commerciales sous la forme de différenciation des formes des produits, prolongation des brevets, ...etc.

❖ **Les inconvénients : [45] [46]**

- De nature hygroscopique ;
- Une faible quantité de médicament peut être incorporée dans chaque dose ;
- Parfois, il a des sensations dans la bouche ;
- Très fragile parfois ;
- CODs exige un emballage spécial pour garantir l'intégrité des propriétés et stabilité de la forme.

### **3-3-2- Caractéristiques d'un comprimé orodispersible idéal : [47]**

Le système de délivrance du médicament par désintégration orale devrait posséder les caractéristiques suivantes :

- Utilise une méthode de production rentable ;
- Ne nécessite pas d'eau pour l'administration orale ;
- Dissoudre / disperser / désintégrer dans la bouche en quelques secondes ;
- Avoir une agréable sensation en bouche et un goût masquant ;
- Moins friables et ont une dureté suffisante ;
- Laisser peu ou pas de résidus dans la bouche après l'administration ;
- Fabrication selon la méthode de fabrication conventionnelle.

Les technologies de formulation des CODs devraient être suffisamment polyvalentes pour s'adapter aux propriétés suivantes : [48] [49]

- **Poids :**

Le poids du comprimé orodispersible et comme la plupart des autres comprimés doit être inférieur à 500mg.

- **Goût :**

Les CODs ne doivent pas se désintégrer en particules plus grosses dans la cavité buccale. Les particules générées après la désintégration des CODs doivent être aussi petites que possible. Les CODs devraient laisser peu ou pas de résidus dans la bouche après l'administration orale. De plus, l'ajout d'arômes et d'agents rafraîchissants comme le menthol améliore la sensation en bouche.

La quantité des matières de masquage du goût utilisé dans les formes pharmaceutiques devraient être maintenu aussi bas que possible pour éviter une augmentation excessive de la taille des comprimés.

- **Temps de désintégration :**

Les comprimés orodispersibles doivent se désintégrer dans la bouche en absence de l'eau. Le fluide de désintégration est fourni par la salive du patient. Le comprimé désintégré devrait devenir une pâte molle ou liquide suspension, qui peut fournir la bouche une bonne sensation et faciliter la déglutition.

La désintégration rapide signifie généralement la désintégration des comprimés en moins de deux minutes, sans qu'il reste des résidus du médicament dans la bouche. Il est préférable d'avoir la désintégration dès que possible.

- **Porosité :**

Les comprimés orodispersibles sont conçus pour avoir une dissolution / désintégration rapide dans le temps, la porosité est généralement maximisée pour assurer une absorption rapide de l'eau ou de la salive dans les comprimés et la désintégration des particules associées à une dissolution rapide. .

Cela nécessite que les excipients doivent avoir une mouillabilité élevée, et la structure du comprimé devrait également disposer d'un réseau très poreux. La porosité d'un comprimé est inversement proportionnelle à la force de la compression, il est important de trouver la porosité qui permet l'absorption rapide de l'eau tout en conservant une résistance mécanique élevée.

En revanche, la force de la compression basse provoque une dissolution rapide des formes unitaires, ils seront mous, friables, et ne conviennent pas pour l'emballage sous blisters classiques ou en flacons. Une stratégie visant à augmenter la force mécanique sans pour autant sacrifier la porosité ou nécessitant un emballage spécial pour les comprimés fragiles doit être fournie.

- **Temps de mouillage :**

Le temps de mouillage des CODs est lié à l'angle de contact. Il doit être évalué pour donner un aperçu des propriétés de désintégration des comprimés ; un délai de mouillage rapide implique une désintégration rapide.

- **Friabilité :**

La limite de la pharmacopée européenne pour le test de friabilité du comprimé n'excède pas 1% en utilisant un appareil de friabilité à 25 tours par minute pendant 4 min (100 rotations). Cependant, il devient un grand défi pour ne pas dépasser ce taux de friabilité pour les CODs et de garder la dureté à son niveau le plus bas possible afin de parvenir à un temps de désagrégation minimal.

Ce test n'est pas plus applicable pour les comprimés lyophilisés, mais il est toujours recommandé pour les comprimés préparés par compression directe et les techniques de moulage afin de s'assurer qu'ils sont assez durs pour résister à l'abrasion pendant le transport et la conservation.

- **Quantité du principe actif :**

Généralement les CODs sont conçus pour l'incorporation de faible quantité en PA de préférence.

- **Sensibilité à l'humidité :**

Les comprimés orodispersibles contiennent des excipients qui sont hautement solubles dans l'eau et sont par conséquent l'humidité peut affecter les caractéristiques de la forme. Alors

donc le lieu de fabrication et les articles de conditionnement doivent être appropriés, afin de garantir l'intégrité du produit.

### 3-3-3- Excipients utilisés dans les CODs :

La désintégration des comprimés orodispersibles étant rapide n'est pas assurée par la substance active mais par les excipients faisant part de la formulation du médicament. Les excipients de bases dans les CODs sont les superdésintégrants et les correcteurs de gout comme les édulcorants et les aromatisants.

**Tableau 1** : Les excipients utilisés dans la formulation des CODs [79].

Excipients	Fonctions	Exemples
<b>Superdésintégrants</b>	Augmente le taux de désintégration et donc la dissolution	Crospovidone Croscarmellose sodique Glycolate sodique d'amidon
<b>Aromatisants</b>	Masquage du gout et améliorer l'observance du traitement par le malade	Huile de menthe, de girofle, d'anis, d'eucalyptus, d'amandes amères. La vanille, huile d'agrumes...
<b>Edulcorants</b>	Agit comme agent de charge.  Leur haute solubilité dans l'eau procure une douceur et une bonne saveur pour masquage de gout et une bonne sensation dans la bouche.	Fructose Mannitol Xylitol Sorbitol Aspartame Saccharine Stevia
<b>Liants</b>	Lient les particules entre eux	Polyvinylpyrrolidone (PVP) Polyvinylalcool (PVA) Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)
<b>Lubrifiants de compression</b>	Evitent l'adhésion des comprimés sur les poinçons	Stéarate de magnésium, stéaryl fumarate de sodium...
<b>Lubrifiants d'écoulement</b>	Amélioration d'écoulement	Aerosil, talc ...

#### 3-3-3-1-Superdésintégrants :

Les superdésintégrants sont des substances couramment préconisés dans les formulations des comprimés orodispersibles pour faciliter la décomposition de la masse compactée en

particules primaires afin de faciliter la dissolution ou la libération de la substance active lorsqu'elle est mise dans un environnement fluide. Ils favorisent la pénétration de l'eau et la dispersion de la matrice des comprimés de façon accélérée.

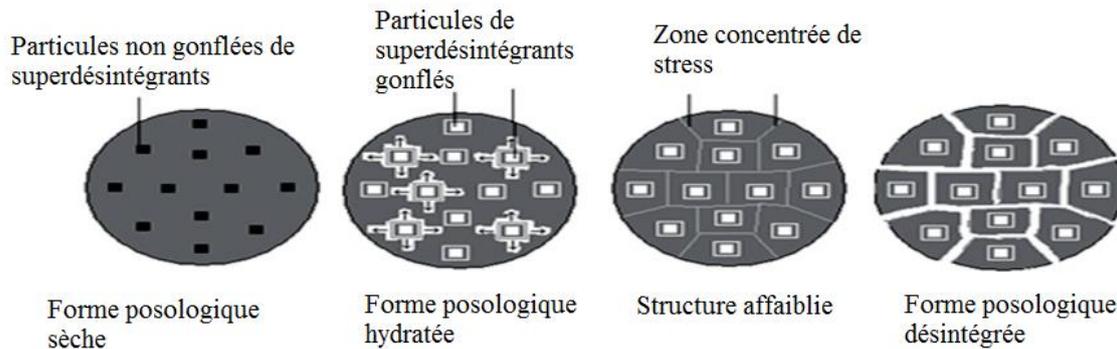
Ces matériaux ne sont pas prévus pour absorber des quantités importantes d'eau ou de fluides aqueux, mais pour gonfler très rapidement. Les super-désintégrant sont utilisés comme affaiblisseur structurel pour les formes posologiques solides désintégrables. Ils sont physiquement dispersés dans la matrice de la forme posologique et se dilatent lorsque la forme posologique est exposée à l'environnement humide. [50][51]

Ces nouvelles substances sont plus efficaces à des concentrations plus faibles, avec une plus grande efficacité de désintégration et une plus grande résistance mécanique. [53]

Les superdésintégrants sont généralement utilisés à un faible niveau dans la forme posologique solide, généralement de 1 à 20 % en poids par rapport au poids total de l'unité posologique. Leurs particules sont généralement petites et poreuses, ce qui permet une désintégration rapide des comprimés dans la bouche sans que les grosses particules ou la gélification ne provoquent une sensation indésirable dans la bouche. [52][51]

Les particules sont également compressibles ce qui améliore la dureté du comprimé et sa friabilité. Les superdésintégrants efficaces améliorent la compressibilité et la compatibilité et n'ont pas d'impact négatif sur la résistance mécanique des formulations contenant des médicaments à forte dose. [53]

En général, un gramme de superdésintégrant absorbe 10 à 40 g d'eau ou de milieu aqueux. Après absorption, la pression de gonflement et le gonflement isotrope des particules de superdésintégrants créent des zones concentrées en contraintes où il existe un gradient de propriétés mécaniques en raison duquel la structure entière se désagrège comme indiqué sur la figure 4. [53]



**Figure 4 :** Mécanisme de désintégration de matériaux superdésintégrants

### 3-3-3-1-1- Sélection des superdésintégrants :

Le superdésintégrant utilisé comme excipient dans la formulation des comprimés orodispersibles, il doit répondre à certains critères autres que ses propriétés de gonflement. Le désintégrant idéal devrait avoir : [53] [54]

- Faible solubilité ;
- Faible formation de gel ;
- Bonne capacité d'hydratation ;
- Bonnes propriétés de moulage et d'écoulement ;
- Aucune tendance à former des complexes avec les médicaments ;
- Bonne sensation en bouche ;
- Il doit également être compatible avec les autres excipients et avoir des propriétés de comprimés souhaitables.

### 3-3-3-1-2- Méthodes d'incorporation de superdésintégrants dans les comprimés : [55] [56]

#### ❖ Addition en phase interne (Intragranulaire) :

Dans la méthode d'addition en phase interne, le superdésintégrant est mélangé avec d'autres poudres avant de mouiller les mélanges de poudre avec le fluide de granulation. Ainsi, le superdésintégrant est incorporé dans les granules.

#### ❖ **Addition en phase externe (Extragranulaire) :**

Dans la méthode d'addition en phase externe, le superdésintégrant est ajouté à la granulation calibrée par mélange avant compression.

#### ❖ **Partiellement en phase interne et externe :**

Dans cette méthode, une partie du superdésintégrant peut être ajoutée dans la phase interne et dans la phase externe. Il en résulte une désintégration immédiate du comprimé en granules préalablement comprimés, tandis que l'agent superdésintégrant à l'intérieur des granules produit une érosion supplémentaire des granules par rapport aux particules de poudre d'origine.

La troisième méthode produit généralement une désintégration meilleure et plus complète que la méthode habituelle qui consiste à ajouter le désintégrant à la surface de granulation seulement.

### **3-3-3-1-3- Mécanisme des superdésintégrants :**

#### ❖ **Gonflement :**

Bien que la pénétration de l'eau soit une première étape nécessaire à la désintégration, le gonflement est probablement le mécanisme d'action le plus largement accepté pour les comprimés orodispersibles.

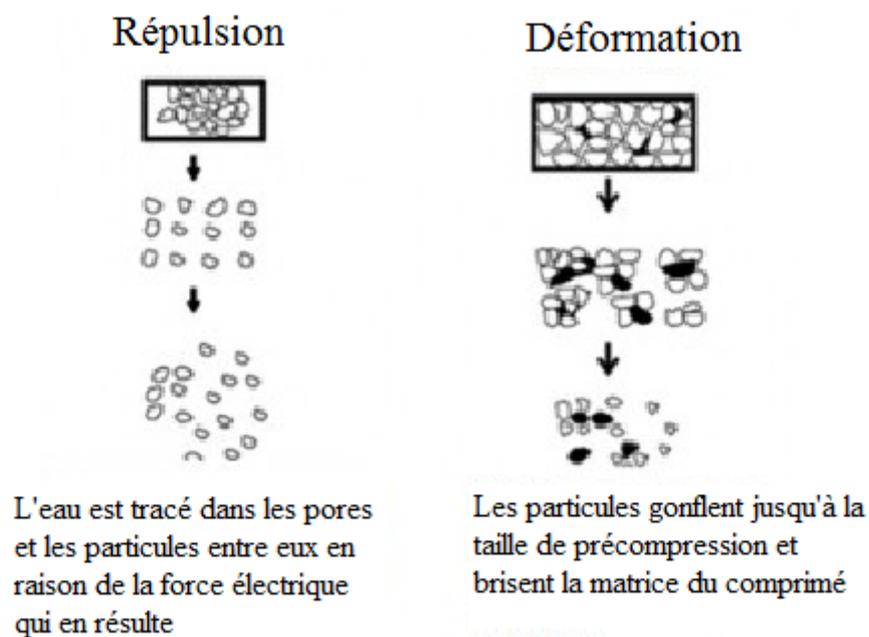
Les particules de désintégrant gonflent au contact du milieu approprié et une force de gonflement se développe qui entraîne la rupture de la matrice.

Les comprimés à porosité élevée se désintègrent mal en raison de l'absence d'une force de gonflement adéquate. D'autre part, une force de gonflement suffisante est exercée dans le comprimé avec une faible porosité. Il est intéressant de noter que si la fraction de tassement est très élevée, le liquide est incapable de pénétrer dans le comprimé et la désintégration est à nouveau ralentie.

### ❖ Porosité et action capillaire (Mèche) :

Les superdésintégrants efficaces qui ne gonflent pas sont censés conférer leur action désintégrante par la porosité et l'action capillaire. La porosité des comprimés offre des voies de pénétration du liquide dans les comprimés. Lorsque nous mettons le comprimé dans un milieu aqueux approprié, le milieu pénètre dans le comprimé et remplace l'air adsorbé sur les particules, ce qui affaiblit la liaison intermoléculaire et casse le comprimé en fines particules.

L'absorption d'eau par comprimé dépend de l'hydrophilie du médicament ou de l'excipient et des conditions de prise du comprimé. Pour ces types de superdésintégrants, il est nécessaire de maintenir une structure poreuse et une faible tension interfaciale vers le fluide aqueux, ce qui facilite la désintégration en créant un réseau hydrophile autour des particules du médicament. La figure 5 montre la désintégration du comprimé par gonflement et mécanisme de mèche.



**Figure 5 :** La désintégration des comprimés par mécanisme de mèche et par gonflement

### ❖ Forces de répulsion des particules :

C'est un autre mécanisme de désintégration qui tente d'expliquer le gonflement des comprimés fabriqués avec des désintégrants non gonflants. Selon la théorie de Guyot-Hermann de la répulsion particule-particule, l'eau pénètre dans le comprimé par les pores hydrophiles et

un réseau d'amidon continu est créé qui peut transporter l'eau d'une particule à l'autre, conférant une pression hydrostatique importante.

L'eau pénètre ensuite entre les grains d'amidon en raison de son affinité pour les surfaces d'amidon, brisant ainsi les liaisons hydrogène et autres forces qui maintiennent le comprimé ensemble. Les forces répulsives électriques entre les particules sont le mécanisme de désintégration et l'eau est nécessaire pour cela.

#### ❖ **Récupération des déformations :**

La théorie de la récupération de la déformation implique que la forme des particules désintégrant est déformée pendant la compression et que les particules reprennent leur forme d'avant compression lorsqu'elles mouillent, ce qui entraîne une augmentation de la taille des particules déformées et la rupture du comprimé.

Un tel phénomène peut être un aspect important du mécanisme d'action des désintégrants comme la crospovidone et l'amidon qui présentent peu ou pas de gonflement.

### **3-3-3-1-4- Exemples des superdésintégrants :**

De nos jours, divers types de super-désintégrants comme les mélanges synthétiques, naturels et co-traités sont utilisés dans le système d'administration de médicaments à dissolution buccale.

#### **A- Superdésintégrants synthétiques :**

Les super-désintégrants synthétiques sont fréquemment utilisés dans les formulations de comprimés pour améliorer le taux et l'étendue de la désintégration des comprimés, augmentant ainsi le taux de dissolution du médicament. Les superdésintégrants synthétiques les plus utilisés sont illustrés ci-dessous :

#### ❖ *Polyvinylpyrrolidone réticulé (Crospovidone) :*

Contrairement aux autres superdésintégrant, qui dépendent principalement du gonflement pour se désintégrer, la crospovidone utilise une combinaison de gonflement et de mèche. En raison de sa forte densité de réticulation, la crospovidone gonfle rapidement dans l'eau sans gélification.

Les particules de crospovidone sont granuleuses et très poreuses, ce qui facilite l'évacuation du liquide dans le comprimé et les particules pour générer une désintégration rapide [61]. Les particules plus grosses se désintègrent plus rapidement que les particules plus petites [62].

Les désintégrant de la crospovidone sont des matériaux hautement compressibles en raison de leur morphologie particulière unique [61]. La crospovidone peut également être utilisée comme activateur de solubilité.

#### ❖ *Croscarmellose Sodium :*

Il s'agit d'un polymère de carboxyméthylcellulose sodique réticulé à l'intérieur. Il possède une capacité de gonflement élevée avec une gélification minimale entraînant une désintégration rapide [61].

En raison de leur structure fibreuse, les particules de croscarmellose présentent également une action de mèche [64]. Dans les formulations en comprimés, la croscarmellose sodique peut être utilisée dans les procédés de compression directe et de granulation humide.

Lorsqu'il est utilisé en granulation humide, le croscarmellose sodique doit être ajouté à la fois dans les deux phases (interne et externe) afin que la capacité de mèche et de gonflement de l'agent de désintégration soit utilisée au mieux [63] [64].

#### ❖ *Glycolate d'amidon sodique :*

Le glycolate d'amidon sodique est le sel de sodium d'un éther carboxyméthyle d'amidon. Il s'agit d'amidons modifiés obtenus par réticulation de la fécule de pomme de terre, qui confère au produit les meilleures propriétés de désintégration [66].

Le degré de réticulation et de substitution sont des facteurs importants pour déterminer l'efficacité de ces matériaux en tant que superdésintégrants [65]. La réticulation a pour effet de réduire à la fois la fraction soluble dans l'eau du polymère et la viscosité de la dispersion dans l'eau. Les amidons naturels pré-séchés gonflent dans l'eau jusqu'à 10-20 pour cent et les amidons modifiés augmentent en volume de 200-300 pour cent dans l'eau. [60, 61, 63,67]

### **Les avantages des superdésintégrants synthétiques [68] :**

- Efficace en concentrations inférieures à celles de l'amidon ;
- Moins d'effet sur la compressibilité et la capacité d'écoulement ;
- Plus efficace en intragranulaire.

Cependant, il existe un certain nombre de limitations que les superdésintégrants imposent pratiquement dans les applications pharmaceutiques. Par exemple :

- Plus hygroscopique (peut être un problème avec les médicaments sensibles à l'humidité) ;
- Certains sont anioniques et peuvent causer une légère liaison in vitro avec les médicaments cationiques (pas un problème in-vivo) [68] ;
- Un milieu acide réduit considérablement le taux d'absorption de liquide et la capacité du glycolate d'amidon sodique et du croscarmellose sodique, mais pas la crospovidone [69,70] ;
- Le degré de gonflement de Primojell (glycolate d'amidon sodique) et de Polyplasdone XL101 (crospovidone) est minimisé après la formulation par granulation humide. [71,72].

C'est pourquoi les superdésintégrants naturels constituent une meilleure alternative pour pallier les insuffisances de ces superdésintégrants [68].

### **B- Superdésintégrants naturels :**

Les produits végétaux constituent une alternative aux produits synthétiques en raison de leur accessibilité locale, de leur nature écologique, de leur bioacceptabilité, de leur source renouvelable et de leur prix inférieur à celui des produits synthétiques importants. La majorité

des recherches sur les polymères naturels pour l'activité de désintégration sont centrées sur les polysaccharides et les protéines, en raison de leur capacité à produire une large gamme de matériaux et de propriétés en fonction de leurs structures moléculaires [73].

Par conséquent, les gommes et les mucilages naturels ont été largement étudiés en tant que désintégrants. Les mucilages et les gencives sont bien connus depuis l'antiquité pour leur usage médicinal. Dans l'ère moderne, ils sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme épaississants, agents de rétention d'eau, agents de suspension et superdésintégrants. Quelques exemples de mucilages et de gommes, utilisés comme super-désintégrants, sont énumérés ci-dessous [74 ,75].

**Tableau 2 :** analyse documentaire sur l'application de divers mucilages dans les CODs [75,76]

Mucilage utilisé comme superdésintégrant	Médicament	Procédé de fabrication	Résultats
<i>Lepidium Sativum</i>	Nimesulide	Compression directe	Temps de désintégration de 17 secs. et temps de dissolution moyen de 5,27 secs. à une concentration de 10% p/p.
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i> Linn. mucilage powder	Aceclofenac	Compression directe	A une concentration de 6 % p/p, le temps de désintégration était de 20 secs.
Fenugreek seed mucilage	Metformin hydrochloride	Compression directe	Il indique un temps de désintégration de 15,6 secondes et une libération du médicament à 100 % en 18 minutes
<i>Cucurbita maxima</i> pulp powder	Diclofenac sodium	Granulation humide	Temps de désintégration de 7,23 min. à une concentration de 2,5 % p/p

### 3-3-3-2- Correcteurs de gout :

#### 3-3-3-2-1- Aromes :

Les aromes sont généralement des compositions assez complexes. Ils peuvent se présenter sous forme de poudre ou liquide.

Attention aux interactions ou aux incompatibilités entre les PA et les aromes. [77]

### 3-3-3-2-2- Edulcorants : [77]

On peut classer les édulcorants de diverses façons :

- Origine naturelle ou synthétique ;
- Intensité (pouvoir sucrant) ;
- Incidence sur le développement des caries dentaires (pouvoir cariogène) ;
- L'apport énergétique dans l'alimentation (pouvoir calorique).

**Tableau 3** : caractéristiques des principaux édulcorants utilisés dans les formes sèches

Nom	Pouvoir sucrant	Pouvoir calorique	Pouvoir cariogène
Saccharose	1	4 cal/g	Oui
Acesulfame K	160	0 cal/g	Non
Aspartam	200	4 cal/g	Non
Mannitol	0,5	2,4 cal/g	Non
Saccharine	500	0 cal/g	Non
Stevia	200	0 cal/g	Non
Sorbitol	0,6	2,4 cal/g	Non

### 3-3-4- Méthodes de fabrication des CODs :

Les comprimés orodispersibles, comme tous les autres comprimés, sont fabriqués par différentes méthodes, certaines sont classiques et d'autres sont nouvellement certifiées.

Les techniques de fabrications classiques utilisées pour la fabrication des comprimés orodispersibles sont : la compression directe, le moulage, la granulation par fusion, le séchage par pulvérisation, la sublimation, et la lyophilisation.

Les techniques certifiées ont été développées sur la base des aspects de fabrication, des procédés différents et des formes pharmaceutiques résultant de plusieurs paramètres tels que la résistance mécanique, la porosité, la dose, la stabilité, le goût, la sensation en bouche, le taux de dissolution et la biodisponibilité globale.[78]

#### 3-3-4-1- Compression directe : [80]

La compression directe représente la technique de fabrication de CODs la plus simple et la plus rentable. Dans de nombreuses technologies de comprimés à désintégration orale basées

sur la compression directe, l'ajout de super-désintégrants affecte principalement le taux de désintégration et donc la dissolution.

La présence d'autres ingrédients de la formulation tels que des excipients solubles dans l'eau et des agents effervescents accélère encore le processus de désintégration. Pour le succès du comprimé à dissolution rapide, le comprimé ayant la propriété de dissolution rapide qui est obtenue en utilisant les superdésintégrants.

Une autre approche pour fabriquer les CODs par compression directe. Utilisation d'excipients à base de sucre, en particulier d'agents de charge comme le dextrose, le fructose, le maltose, le mannitol, le sorbitol, qui présentent une solubilité et une saveur très aqueuse, et donc une aptitude au masquage et à la conservation des arômes, ce qui procure un agréable goût en bouche, le pouvoir édulcorant peut être renforcé par l'addition des édulcorants comme l'aspartame, stévia, saccharine.

**Avantage :** Il est rentable en raison de son faible coût de fabrication, de ses équipements conventionnels et du nombre limité d'étapes de traitement.

#### ***3-3-4-2- Méthode de séchage par pulvérisation : [83]***

Est une méthode de production d'une poudre sèche à partir d'un liquide ou d'une suspension par séchage rapide avec un gaz chaud. C'est la méthode préférée pour le séchage de nombreux PA thermosensibles.

Cette technique est basée sur une matrice de support particulière, qui est préparée par séchage par pulvérisation d'une composition aqueuse contenant un support matriciel et d'autres composants pour former une poudre très poreuse et fine.

**Avantages :** désintégration rapide des comprimés.

#### ***3-3-4-3- Méthode de moulage : [78] [84]***

Les comprimés préparés par cette méthode sont des dispersions solides. Les comprimés moulés offrent un meilleur goût grâce aux sucres solubles dans l'eau présents dans la matrice de dispersion.

Le procédé de moulage est de deux types, à savoir la méthode au solvant et la méthode à la chaleur :

- La méthode au solvant consiste à humidifier le mélange de poudre avec un solvant hydroalcoolique, puis à le comprimer à basse pression dans des plaques moulées pour former une masse mouillée (moulage par compression). Le solvant est ensuite éliminé par séchage à l'air. Les comprimés moulés ont une faible résistance mécanique, ce qui entraîne une érosion et une contraction lors de la manipulation, et possèdent une structure poreuse qui accélère la dissolution.
- Le moulage à chaud consiste à préparer une suspension qui contient un PA, une gélose et du sucre (exemple : mannitol ou lactose) et versant la suspension dans les puits d'emballage du blister, à solidifier la gélose à la température ambiante pour former une gelée et à sécher sous vide à 30°C.

**Avantages :** Les comprimés moulés se désintègrent plus rapidement et offrent un meilleur goût car la matrice de dispersion est généralement constituée de sucres hydrosolubles.

**Inconvénients :** Les comprimés moulés ne possèdent pas une grande résistance mécanique. L'érosion et la rupture se produisent pendant la manipulation et l'ouverture des emballages primaires.

#### **3-3-4-4- Granulation par fusion :**

Une nouvelle approche de préparation des comprimés orodispersibles qui fournit des comprimés d'une résistance suffisante, comportant l'utilisation d'un liant cireux hydrophile (Superpolystate®, le PEG-6-stéarate) par granulation par fusion.

Le Superpolystate ® est un produit cireux ayant un point de fusion de 33-37 ° C et un HLB de 9, il n'agit pas seulement en tant que liant pour augmenter la résistance physique des comprimés mais aussi à la désintégration des comprimés, ce qui permet à ce dernier de fondre dans la bouche et se solubilise rapidement en ne laissant aucun résidu.

Dans le cas de granulation par fusion, les granulés ont été préparés dans un mélangeur à grande vitesse à 40-44 ° C ainsi, la fusion est obtenue grâce à l'énergie ajoutée par le frottement du mélangeur et l'enveloppe chauffée de la cuve.

Les comprimés obtenus ont une bonne résistance physique, cependant le temps de désintégration dépasse les 60 secondes, ce temps peut être amélioré par l'ajout de granules de crospovidone [85].

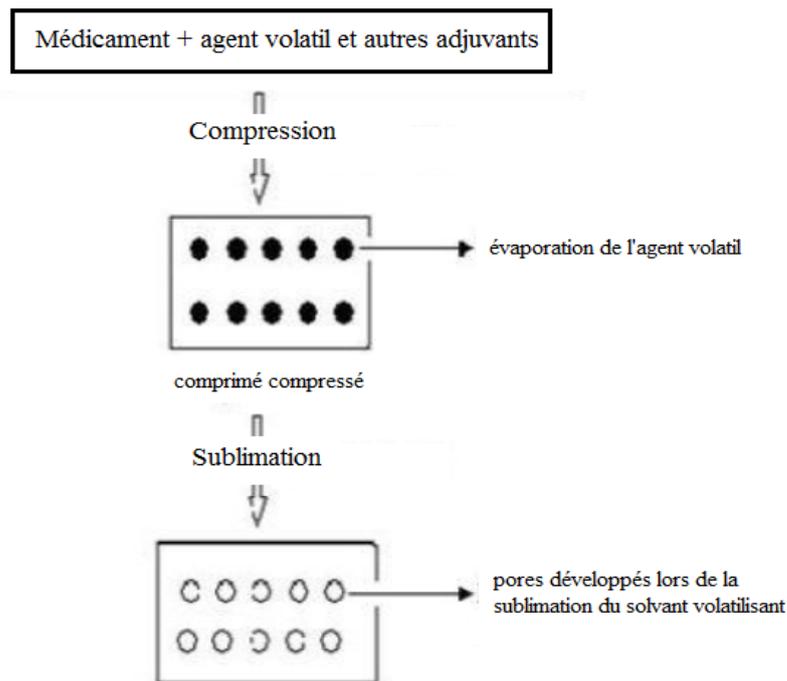
**Les Avantages :** bonne résistance physique des comprimés obtenus par cette méthode ;

**Les inconvénients :** temps de désintégration lent d'où l'addition du crospovidone.

### **3-3-4-5- Sublimation :**

Cette technique est basée sur l'utilisation de certaines substances inertes volatiles comme l'urée, naphthalène, le camphre, du menthol, le bicarbonate d'ammonium, ... à d'autres excipients et la compression du mélange en comprimés. L'élimination des matières volatiles par sublimation conduit à la formation d'une structure poreuse. [88]

Les comprimés qui ont une porosité élevée (Environ 30%) se dissolvent rapidement dans la salive (15 secondes). Plusieurs solvants comme le cyclohexane, le benzène, etc..., peuvent également être utilisés comme agents porogènes. Ainsi les comprimés orodispersibles ont une structure hautement poreuse et une bonne résistance mécanique a été développée par cette méthode. [86, 87]



**Figure 6 :** Mécanisme de la sublimation

**Les avantages :** bonne résistance physique et la structure très poreuse ; un temps de désintégration très rapide.

**Les inconvénients :** des adjuvants résiduels nocifs ; et ne s'applique pas pour les principes actifs volatils ou sensibles à la chaleur.

### **3-3-4-6- Lyophilisation :**

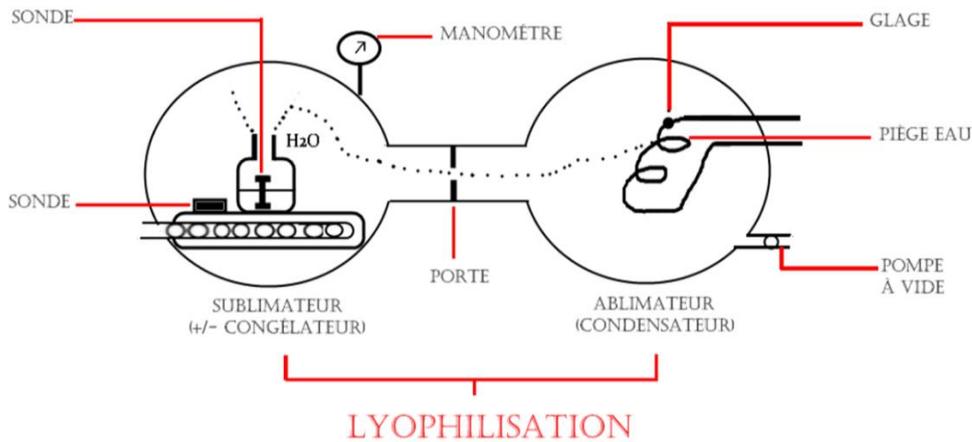
La lyophilisation signifie le séchage à basse température sous condition qui implique l'extraction de l'eau par sublimation. Le médicament avec une matrice soluble dans l'eau qui est alors lyophilisé pour donner une structure très poreuse.

Les comprimés préparés par lyophilisation se désintègrent rapidement en moins de 5 secondes grâce à la pénétration rapide de la salive dans les pores lorsqu'il est placé dans la cavité buccale.

La lyophilisation est utile pour les médicaments thermosensibles, c'est-à-dire les substances thermolabiles [81,82].

Le processus de lyophilisation comprend normalement trois étapes :

- Le matériau est congelé pour le ramener en dessous du point eutectique ;
- Séchage primaire pour réduire l'humidité à environ de 4% p/p de produit sec ;
- Séchage secondaire pour réduire la liaison l'humidité jusqu'au volume final requis.



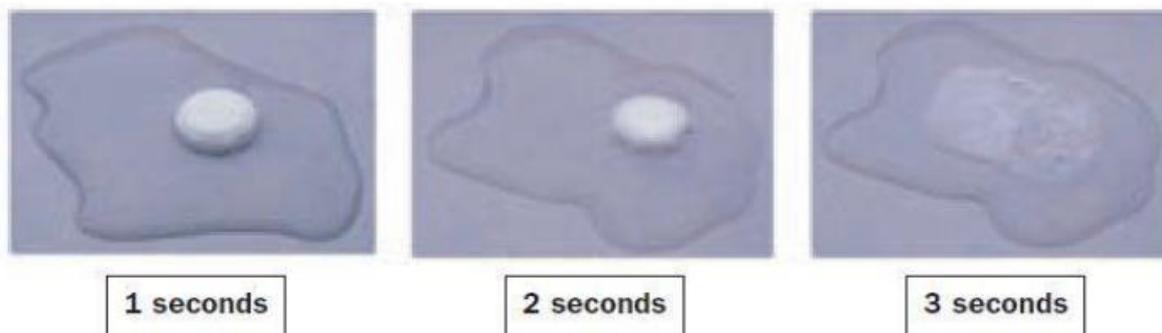
**Figure 7 :** schéma d'un lyophilisateur

Soit deux enceintes A (sublimateur) et B (ablimateur) reliées entre elles. Le produit à dessécher est congelé ; A est refroidie à une température  $T_A$  et B est amené à une température plus basse  $T_B$ . [106]

$T_B < T_A$  donc le déplacement de vapeur se fera de A vers B où elle se transforme en glace jusqu'à obtention de résidu sec.

Ce procédé est réalisé sous vide pour faciliter le déplacement de la vapeur. Par ailleurs la sublimation est accélérée par l'élimination de la vapeur d'eau au fur et à mesure de sa formation au niveau du sublimateur.

Au niveau du B, il y a condensation de la vapeur en glace (piège de vapeur). Le réglage du chauffage est très important afin d'éviter la décongélation lors de la sublimation. [89]



**Figure 8 :** Désintégration rapide d'un comprimé lyophilisé dans une petite quantité d'eau.

**Avantages :** dissolution plus rapide que les autres produits solides disponibles.

**Inconvénients :** coût élevé des équipements et manque de résistance physique dans les blisters (comprimés fragiles).

### 3-3-4-7- Autres techniques :

Des diverses techniques ont été développées et brevetées pour la fabrication des CODs. [48]

**Tableau 4 :** Les différentes techniques brevetées

Technique	Principe	Avantages	Inconvénients
<b>Zydis</b>	Le PA est physiquement piégé dans une matrice soluble dans l'eau, puis lyophilisé pour donner un produit qui se dissout rapidement. [90,91]	-Dissolution rapide ; -Auto préservation (teneur faible en eau) ; -Biodisponibilité accrue.	-Processus coûteux ; -Une mauvaise stabilité à haute température et l'humidité.
<b>Lyoc</b>	Le procédé implique la préparation d'une solution liquide ou d'une suspension du médicament contenant des charges, des agents épaississants, des surfactants, des agents aromatisants non volatils et des édulcorants. Ce liquide homogène est ensuite déposé dans des alvéoles et soumis à une lyophilisation. [92]	-Bonne dissolution ; -Biodisponibilité accrue.	-Nécessite proportion élevé de charge donc c'est une technique assez couteuse et lente.

<b>Flashtab</b>	<p>Les comprimés fabriqués par ce système comprennent un PA sous la forme de microcristaux. Les excipients utilisés dans cette technique comprennent deux groupes de composants : les agents de désintégration, tels que la carboxyméthylcellulose, et les agents gonflants, comme la cellulose microcristalline, et éventuellement, les sucres directement compressibles. Le mélange des excipients est préparé par des méthodes de granulation sèche ou humide. [93]</p>	<p>-Technique classique utilisant des excipients classiques ; -Procédé moins coûteux.</p>	
<b>Wowtab ou «WithOut Water = sans eau»</b>	<p>La méthode utilisée dans ce processus est <i>la compression directe</i>, par la combinaison de saccharides de faible mouillabilité et des saccharides de mouillabilité élevée utilisées pour obtenir un comprimé de dureté appropriée et de vitesse de dissolution rapide. [94]</p>	<p>-Vitesse de dissolution et dureté sont adéquates ; -Technique adaptée pour les conditionnements en flacons ou en blisters.</p>	<p>-Pas de changement significatif de la biodisponibilité.</p>
<b>Frosta</b>	<p>Le procédé consiste à faire mélanger les matières plastiques poreuses avec de l'eau suivi d'une granulation avec un liant. Préparées par une compression à faible pression afin d'obtenir un comprimé solide avec une porosité élevée. [95]</p>	<p>-Utile pour la majorité des principes actifs y compris l'aspirine, loratadine, l'acide de la caféine, et l'acide folique, des vitamines et des suppléments alimentaires.</p>	
<b>Flashdose</b>	<p>Cette technique implique la formation d'une matrice de polysaccharides ou de saccharides par une action simultanée du flash de fusion et de filage. La matrice formée est partiellement recristallisée et</p>	<p>-Ce processus peut accueillir des doses de PA plus grandes et offre une résistance physique améliorée ;</p>	<p>-Haute température nécessaire pour faire fondre la matrice peut limiter l'utilisation de médicaments thermosensibles, et sensible à l'humidité.</p>

	<p>peut avoir une meilleure fluidité et compressibilité.</p> <p>Cette matrice est ensuite broyée et mélangé avec des PA et des excipients et ensuite comprimée. [96, 97, 98]</p>		
--	--	--	--

### 3-3-5- Evaluation des CODs :

#### 3-3-5-1- Uniformité de poids : [99]

20 comprimés ont été choisis au hasard dans le lot fabriqué et pesés individuellement pour vérifier la variation de poids.

**Tableau 5** : La spécification de variation de poids selon l'IP [109]

Poids moyen du comprimé	Écart en %
80 mg ou moins	±10
Plus de 80 mg mais moins de 250 mg	±7.5
250 mg ou plus	±5

#### 3-3-5-2- Dureté (résistance à l'écrasement) : [100]

La dureté des CODs est généralement maintenue inférieure à celle des comprimés conventionnels car une dureté accrue retarde la désintégration du comprimé.

#### 3-3-5-3- Friabilité : [101]

L'appareil se compose d'une chambre en plastique qui tourne à 25 tours/minute, laissant tomber les comprimés à une distance de 6 pouces à chaque tour.

Les comprimés sont mis en rotation dans le réfrigérateur pendant au moins 4 minutes. A la fin du test, les comprimés sont époussetés et pesés de nouveau ; la perte de poids du comprimé est la mesure de la friabilité et est exprimée en pourcentage :

$$\text{Friabilité (\%)} = (\text{perte de poids} / \text{poids initial}) \times 100$$

Limite : moins de 1 %

#### **3-3-5-4- Taux d'absorption d'eau : [102]**

Un petit morceau de papier de soie plié deux fois est placé dans une petite boîte de Pétri contenant 6 ml d'eau. Mettez un comprimé sur le papier et le temps nécessaire pour un mouillage complet est mesuré. Le comprimé mouillé est ensuite pesé de nouveau.

Rapport d'absorption d'eau « R », est déterminé en utilisant la formule suivante :

$$R = 100 \times \frac{W_a - W_b}{W_b}$$

Où,  $W_b$  est le poids du comprimé avant absorption d'eau et  $W_a$  est le poids du comprimé après absorption d'eau.

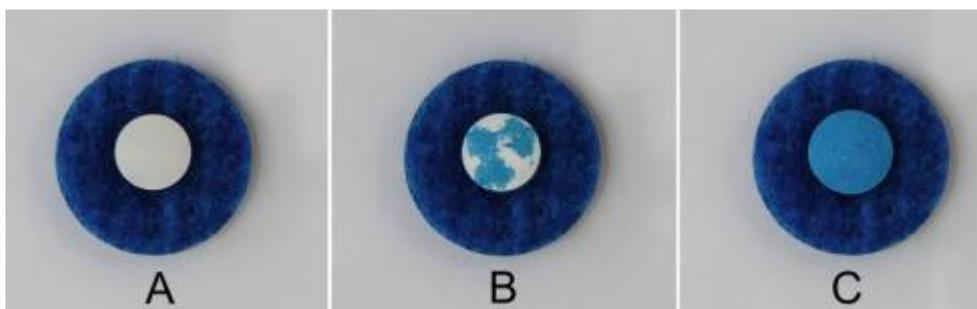
#### **3-3-5-5- Uniformité de la dispersion : [102]**

Garder les deux comprimés dans 100 ml d'eau et remuer doucement pendant 2 minutes. La dispersion est passée à travers 22 mailles. Les comprimés envisageront de réussir le test s'il ne reste aucun résidu à l'écran.

#### **3-3-5-6- Temps du mouillage : [102]**

Le comprimé est placé sur un morceau de papier de soie plié deux fois et conservé dans une boîte de Pétri (diamètre = 6,5) contenant 6 ml d'eau, et le temps de mouillage complet est mesuré.

On peut rajouter un colorant : bleu de méthylène ou éosine



**Figure 9** : Temps du mouillage d'un COD

### ***3-3-5-7- Temps de désintégration in vivo : [103]***

Le temps de désintégration in vivo est déterminé à l'aide d'un panel de volontaires humains sains. Le temps de désintégration noté par les volontaires en plaçant le comprimé dans la bouche.

### ***3-3-5-8- Goût / Sensation de bouche : [102]***

La sensation de la bouche est critique et les patients devraient recevoir un produit qui leur procure une sensation agréable. Un comprimé de chaque lot est testé pour la sensation en plaçant le comprimé sur la langue. Existe plusieurs méthodes pour évaluer la sensation de bouche des CODs, exemple :

Les volontaires humains en bonne santé sont utilisés pour l'évaluation de la sensation buccale. L'évaluation du goût est faite par un panel de 5 membres selon la méthode de l'intensité temporelle. Échantillon équivalent à 40 mg, c'est-à-dire que la dose de médicament est mise en bouche pendant 10 secondes et enregistre le goût instantanément, puis après 10 secondes, 1, 2, 4 et 6 minutes.

L'opinion du volontaire sur le goût est évaluée en donnant différentes valeurs : 0 = bon, 1 = sans goût, 2 = légèrement amer, 3 = amer, 4 = horrible.

### ***3-3-5-9- Temps de désintégration : [104]***

Selon la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, les comprimés à désintégration rapide ou les comprimés orodispersibles devraient se désintégrer dans les 3 minutes sans laisser de résidus sur l'écran.

Cependant, il est difficile d'évaluer le taux de désintégration même dans de petites quantités d'eau. De plus, le test conventionnel utilise un volume de 900 ml d'eau distillée par rapport au volume de salive chez l'homme, qui est limité à quelques ml. Ainsi, le taux de désintégration obtenu à partir d'un test conventionnel ne semble pas refléter le taux de désintégration réel dans la bouche humaine.

Pour surmonter ces problèmes, plusieurs nouvelles méthodes ont été proposées. L'une de ces méthodes utilise une charge couplez la caméra CCD ou l'analyseur de texture pour évaluer le temps de désintégration des CODs.

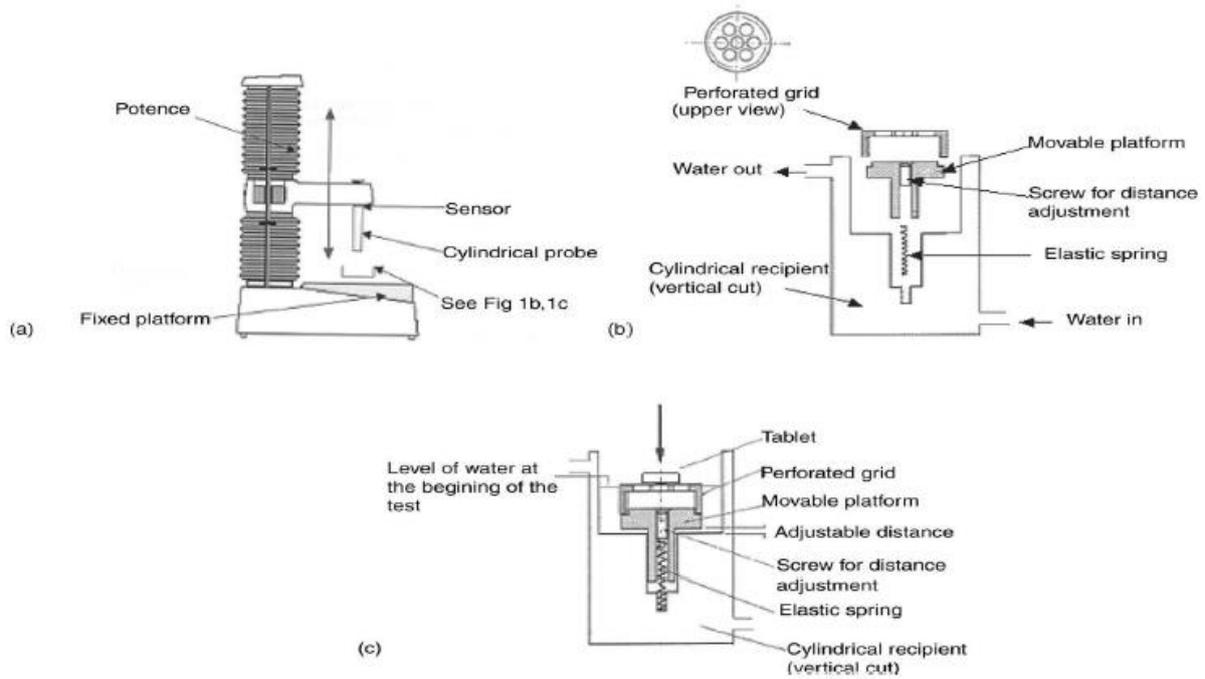
### **3-3-5-9-1- Méthode d'analyseur de texture :**

L'analyseur de texture a été appliqué pour mesurer le temps du début et de la fin de la désintégration. Un comprimé a été collé à la partie inférieure d'une sonde, qui a été fixée à la cellule de charge avec une très fine couche de colle ou de ruban adhésif double face.

Une petite quantité d'eau, habituellement 0,4 ml, dans un bécher ou boîte de pétri a été utilisé comme un moyen de désintégration à une température ambiante. Le comprimé a été immergé dans l'eau et ensuite une compression contre le fond du bécher ou boîte de pétri est exercée avec une pression constante.

La taille de bécher peut être modifiée, et le bécher pourrait même être placé dans un bain d'eau pour maintenir la température constante.

L'appareil a été programmé pour appliquer une force modérée pendant un maximum de 60 secondes de sorte que la distance de pénétration de la sonde peut être mesurée une fois que le comprimé compressé et immergé dans l'eau. Le temps nécessaire pour que le comprimé se désintègre est déterminée en mesurant la distance parcourue par la sonde dans le comprimé.  
[48, 106]



**Figure 10 :** (a) Représentation schématique de l'analyseur de texture utilisé dans le test in vitro de désintégration; (b) Représentation schématique de la structure d'exploitation détaillée du récipient de désintégration;(c) représentation schématique de la structure d'exploitation assemblé du récipient de désintégration.

### 3-3-5-9-2- Méthode de camera CCD :

Appelée « *charge-coupled device method* ». Il s'agit d'un dispositif divisé en deux sections distinctes, un compartiment de désintégration et un autre de mesure.

Le mode de mesure implique la surveillance continue et l'enregistrement des temps de désintégration par l'obtention d'images à travers la caméra CCD, qui sont simultanément transférées dans un ordinateur et enregistrées.

La méthode de caméra CCD permet d'illustrer le temps de désagrégation avec des images obtenus de façon séquentielle. L'ordinateur permet de calculer la superficie de chaque comprimé, à tout instant, par suite des graphiques indiquant la diminution de la surface du comprimé en fonction du temps. [48, 107]

### 3-3-5-10- Essai de dissolution : [105]

La méthode de dissolution des comprimés à dissolution orale est la même que celle des comprimés conventionnels.

L'appareil à palette USP-2 est le plus approprié et le choix le plus courant pour le test de dissolution des comprimés à désintégration orale, où la vitesse de la palette est de 50 tours/minute.

L'appareil USP-1 (panier) peut avoir certaines applications pour de tels comprimés, mais il est utilisé moins fréquemment en raison des propriétés physiques spécifiques des comprimés.

### 3-4- Propriétés du principe actif :

#### 3-4-1- Propriétés pharmacologique et thérapeutique : [110]

*Classification pharmacologique* : dérivé de pipéridine

*Classification thérapeutique* : anti diarrhéique

##### 3-4-1-1-Posologie :

**Tableau 6** : indication posologique de loperamide dans le traitement de la diarrhée

Type de diarrhée	Enfants	Adulte
<b>Diarrhée aiguë non spécifique</b>	-Enfants de 9 à 11 ans : 2 mg VO le premier jour.  -Enfants de 6 à 8 ans : 2 mg VO le premier jour.	-Adulte : 2-4 mg VO le premier jour.
<b>Diarrhée chronique</b>	0,08 à 0,24 mg/kg par jour en deux ou trois doses fractionnées.	-Au début, 4 mg VO. ; puis 2 mg après chaque selle non formée jusqu'à ce que la diarrhée disparaisse. Cesser l'administration si vous prenez 16 mg pendant au moins 10 jours.

##### 3-4-1-2- Pharmacocinétique :

- Absorption : Peu absorbé par le tractus gastro-intestinal.

- Distribution : La distribution n'est pas bien caractérisée.
- Métabolisme : Le loperamide absorbé est métabolisé dans le foie.
- Excrétion : Excrété principalement dans les selles ; moins de 2 % est excrété dans l'urine.

### ***3-4-1-3- Pharmacodynamique :***

#### *Action anti diarrhéique :*

Le loperamide réduit la motilité intestinale en agissant directement sur les terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale ; la tolérance aux effets antipéristaltiques ne se développe pas. Le médicament peut également inhiber la sécrétion de liquide et d'électrolytes par un mécanisme inconnu. Bien qu'il soit chimiquement lié aux opiacés, il n'a montré aucune caractéristique de dépendance physique chez l'homme, et il ne possède aucune activité analgésique.

### ***3-4-1-4- Contre-indications et précautions :***

Contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans, chez les patients hypersensibles au médicament et chez les patients pour lesquels la constipation doit être évitée.

### ***3-4-1-5- Surdosage et traitement :***

Les effets du surdosage comprennent la constipation, l'irritation GI et la dépression du SNC. Le traitement se fait au charbon actif si l'ingestion est récente.

### ***3-4-1-6- Considérations particulières :***

- *Patientes qui allaitent* : On ne sait pas si le médicament apparaît dans le lait maternel. Utiliser avec prudence chez les femmes qui allaitent.
- *Patients pédiatriques* : L'utilisation du médicament est approuvée chez les enfants de 2 ans et plus ; toutefois, les enfants peuvent être plus vulnérables aux effets indésirables sur le SNC.

### 3-4-2- Propriétés physico-chimiques : [8]

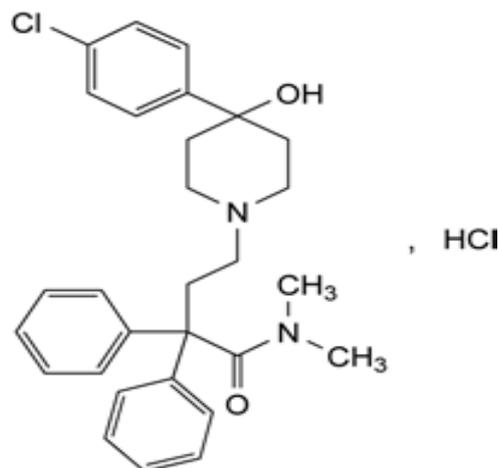
#### ❖ Nomenclature :

*Dénomination commune internationale (D.C.I) :* Lopéramide chlorhydrate

*Dénomination chimique :* Chlorhydrate de 4-[4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-*N,N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide

#### ❖ Description :

- Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol.
- pKa : 8,24
- pH : 6,29
- Polymorphisme : lopéramide chlorhydrate présente le phénomène de polymorphisme
- Stockage : protégé de la lumière.
- Forme physique : poudre blanche ou sensiblement blanche.
- Formule brute : C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- Formule développée :



**Figure 11** : formule développée de chlorhydrate de lopéramide

#### ❖ Impuretés :

- A. 4-[4-(4'-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-*N,N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide,

- B. 4-(4-chlorophenyl)-1,1-bis[4-(dimethylamino)-4-oxo-3,3-diphenylbutyl]-4-hydroxypiperidinium,
- C. 4-(4-chlorophenyl)piperidin-4-ol,
- D. 4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamide,
- E. 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-2,2-diphenylbutanoyl]piperidin-4-ol,
- F. 4-[trans-4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-oxidopiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamide (loperamideoxide),
- G. 4-[cis-4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-oxidopiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamide,
- H. 4-[4-(4-chlorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]-N,Ndimethyl-2,2-diphenylbutanamide.

❖ **Identification :**

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge : le spectre de l'essai est identique au spectre de référence du SCR.

## 4- Partie pratique

Le loperamide est un principe actif anti-diarrhéique. Les comprimés orodispersibles de loperamide doivent être posés sur la langue et avalés avec la salive. Leur intérêt thérapeutique primordial est leur rapidité d'action contre la diarrhée.

Pour l'optimisation de la vitesse de désintégration et de la vitesse de libération du PA à partir de différentes formules, nous avons réalisé plusieurs essais par lots de 500 g. Ces essais, nous ont permis d'opter pour une formule qualitative optimale contenant en plus du PA les excipients nécessaires pour accélérer la vitesse de désintégration et la vitesse de dissolution du PA.

Nous avons choisis les excipients sur la base de leurs caractéristiques technologiques nécessaires pour générer une forme à libération accélérée. Nous avons utilisé les excipients suivants :

- **Crospovidone type A** : a été utilisée comme super-désintégrant (adapté pour compression directe) ;
- **Sorbitol** : a été utilisé comme diluant ;
- **Cellulose microcristalline (AVICEL PH102)** : a été utilisée comme désintégrant/super désintégrant (adapté pour la compression directe) ;
- **Aspartam** : a été utilisé comme édulcorant ;
- **Arome d'orange** : a été utilisé comme aromatisant ;
- **Stéarate de magnésium** : a été utilisé comme lubrifiant de compression ;
- **Aerosil** : a été utilisé comme lubrifiant d'écoulement.

Les propriétés rhéologiques du mélange de poudre ont été évaluées avant l'étape de compression pour voir la faisabilité de l'écoulement de la poudre dans la chambre de compression et confirmer la faisabilité de compression directe.

Les comprimés ont été obtenus par compression directe.

Le poids du comprimé a été fixé à 300mg et donc nous avons utilisé un poinçon de 10mm plat et sécable.

La force de compression doit être faible pour éviter la suppression de la porosité de comprimé et respectant les normes fixés par la pharmacopée européenne 8.0 dont la friabilité qui doit être inférieur à 1%.

#### 4-1- Matériel et méthode :

#### 3-4-2- Matériel :

##### 3-4-2-1- Matières premières :

##### 3-4-2-1-1-Principe actif :

##### Chlorhydrate de lopéramide : [8]

- **Aspect** : Poudre blanche ou sensiblement blanche (aspect conforme) ;
- **Gout** : amer ;
- **Solubilité** : Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol ;
- **Fournisseur** : lopéramide chlorhydrate nous a été fournie par SAIDAL PHARMAL ;
- **Pureté** : La teneur en lopéramide chlorhydrate calculée par rapport à la substance desséchée(%) par potentiométrie est 99,0 à 101,0% et selon certificat d'analyse de matière première de lopéramide chlorhydrate le résultat est 100,05% ;
- **Identification (spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge)** : conforme ;
- **Essais des impuretés par HPLC** : conformes dans les normes fixées par la pharmacopée européenne 8.0
- **Fabricant** : VASUDHA PHARMA CHEM LIMITED, TELANGANA, INDIA.

##### 3-4-2-1-2- Excipients :

- ❖ **Crospovidone (Cross-linked polyvinylpyrrolidone) type A**: [111]

- **Fournisseur** : La crospovidone type A nous a été fournie par les laboratoires pharmaceutiques MERINAL, conforme selon le certificat de conformité à la pharmacopée européenne 8.0.
- **Fabricant** : POLYPHARMA
- **Nom chimique** : 1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer
- **Formule chimique brute** :  $(C_6H_9NO)_n$

USP32 – NF27 décrit la crospovidone en tant qu'homopolymère réticulé synthétique de synthèse de la N-vinyl-2-pyrrolidinone insoluble dans l'eau.

La crospovidone est une poudre hygroscopique blanche à blanc crème, finement divisée, à écoulement libre, pratiquement sans goût, inodore ou presque inodore.

La crospovidone absorbe rapidement la salive dans le comprimé pour générer l'expansion du volume et les pressions hydrostatiques nécessaires à la désintégration rapide dans la bouche.

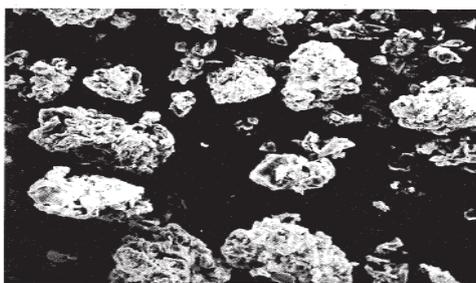
Contrairement aux autres superdésintégrants, qui reposent principalement sur le gonflement pour se désintégrer, les superdisintégrants à la crospovidone utilisent une combinaison de gonflement et de mèche. Lorsqu'elles sont examinées au microscope électronique à balayage, les particules de crospovidone apparaissent granulaires et très poreuses.

Cette morphologie de particules poreuses facilite la pénétration du liquide dans le comprimé et les particules pour générer une désintégration rapide. En raison de sa densité de réticulation élevée, la crospovidone gonfle rapidement dans l'eau sans se gélifier.

Contrairement aux autres super-désintégrants qui sont soit peu compressibles, soit non compressibles, les désintégrants de la crospovidone sont des matériaux très compressibles du fait de leur morphologie de particule unique. Contrairement au glycolate d'amidon sodique et au croscarmellose sodique, les superdésintégrants de la crospovidone ne présentent pratiquement aucune tendance à la formation de gel, même à des taux d'utilisation élevés.

Les super-désintégrants de la crospovidone fournissent la meilleure expérience sensorielle globale ainsi qu'une désintégration rapide et des comprimés robustes.

**Catégorie fonctionnelle dans la formule** : super-désintégrant



**Figure 12 :** crospovidone sous microscope électronique

**Répartition granulométrique crospovidone A :** La taille moyenne des particules de Crospopharm type A est de 100  $\mu\text{m}$ .

- **Solubilité :** pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques.
- **Incompatibilité :** la crospovidone est compatible avec la plupart des ingrédients pharmaceutiques organiques et inorganiques. Lorsqu'elle est exposée à un niveau d'eau élevé, la crospovidone peut former des adduits moléculaires avec certains matériaux.
- **Sécurité :** la crospovidone est utilisée dans les formulations pharmaceutiques orales et est généralement considérée comme une substance non toxique et non irritante. Des études de toxicité à court terme sur des animaux n'ont montré aucun effet indésirable associé à la crospovidone. Cependant, en raison du manque de données disponibles, l'OMS n'a pas spécifié d'absorption journalière acceptable chez l'homme.

#### ❖ **Sorbitol : [111]**

Le sorbitol est le D-glucitol. C'est un alcool hexahydrique lié au mannose et isomérique au mannitol.

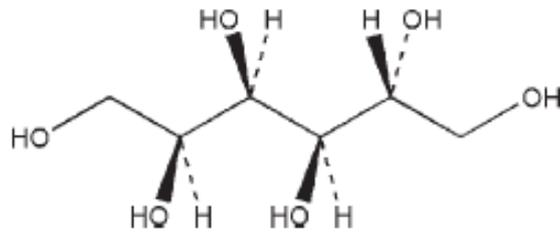
Le sorbitol se présente sous forme de poudre hygroscopique cristalline, inodore, blanche ou presque incolore. Quatre polymorphes cristallins et une forme amorphe de sorbitol ont des propriétés physiques légèrement différentes, par ex. point de fusion.

Le sorbitol est disponible dans une large gamme de qualités et de formes polymorphes, telles que les granulés, les flocons ou les pellets qui présentent des caractéristiques de compression plus souhaitables.

Le sorbitol a un goût agréable, rafraîchissant et sucré et contient environ 50 à 60% de la douceur du saccharose.

**Nom chimique :** D-Glucitol

**Structure moléculaire :**



**Figure 13 :** Schéma de la formule développée de sorbitol

- **Fournisseur :** Le Sorbitol nous a été fourni par les laboratoires pharmaceutiques MERINAL avec son certificat de conformité à la pharmacopée européenne 8.0.
- **Fabricant :** GREVEN PETER
- **Catégorie fonctionnelle dans la formule :** diluant
- **Applications en formulation pharmaceutique :**

Le sorbitol est largement utilisé comme excipient dans les formulations pharmaceutiques. Le sorbitol est utilisé comme diluant dans les formulations de comprimés préparées par granulation humide ou par compression directe. Il est particulièrement utile dans les comprimés à mâcher en raison de son goût agréable, et de sa sensation de fraîcheur.



**Figure 14 :** sorbitol sous microscope électronique

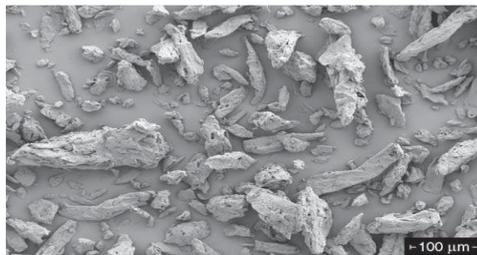
**Type de sorbitol utilisé :** Sorbitab SD 250, la taille des particules : 250 µm

- **Stabilité** : le sorbitol est chimiquement relativement inerte et compatible avec la plupart des excipients. Il est stable dans l'air en l'absence de catalyseurs et dans les acides et les alcalis dilués froids. Le sorbitol ne s'assombrit ni ne se décompose à des températures élevées ou en présence d'amines. Il est ininflammable, non corrosif et non volatil.
- **Incompatibilité** : le sorbitol formera des chélates solubles dans l'eau contenant de nombreux ions métalliques divalents et trivalents dans des conditions fortement acides et alcalines.
- **Sécurité** : il est absorbé plus lentement par le tube digestif que le saccharose et est métabolisé dans le foie en fructose et en glucose. Sa valeur calorique est d'environ 16,7 J / g (4 cal / g). Le sorbitol est mieux toléré par les diabétiques que le saccharose.

❖ **Cellulose microcristalline (Avicel PH102) : [111]**

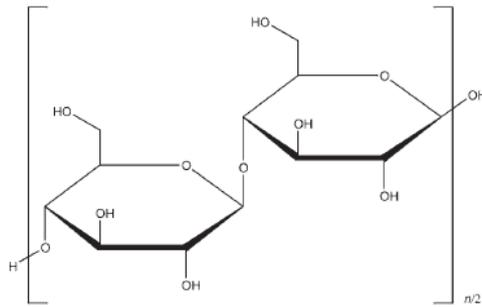
La cellulose microcristalline est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, se présentant sous la forme d'une poudre cristalline blanche, sans odeur, sans goût composée de particules poreuses. Il est disponible dans le commerce sous différentes tailles de particules et de degrés d'humidité, avec des propriétés et des applications différentes.

La cellulose microcristalline possède également certaines propriétés lubrifiantes et désintégrantantes qui la rendent utile pour la fabrication des comprimés.



**Figure 15** : Avicel PH102 sous microscope électronique

**Formule brute** :  $(C_6H_{10}O_5)_n$



**Figure 16 :** formule développée de l'AVICEL

- **Granulométrie de l'Avicel PH102 :** 100 $\mu$ m
- **Catégorie fonctionnelle dans la formule :** désintégrant / Super-désintégrant
- **Fournisseur :** Avicel PH102 nous a été fournie par les laboratoires pharmaceutiques SAIDAL PHARMAL avec son certificat de conformité à la pharmacopée européenne 8.0.
- **Fabricant:** ACCENT bending precision, India.
  
- **Stabilité et condition de stockage :** la cellulose microcristalline est un matériau stable mais hygroscopique. Le produit en vrac doit être stocké dans un récipient bien fermé dans un endroit frais et sec.
  
- **Incompatibilité :** incompatibilité avec les agents oxydants puissants.
  
- **Sécurité :** la cellulose microcristalline est largement utilisée dans les formulations pharmaceutiques orales et les produits alimentaires et est généralement considérée comme un matériau relativement non toxique et non irritant. La cellulose microcristalline n'est pas absorbée de manière systémique après une administration orale et présente donc un potentiel toxique faible.
  
- ❖ **Silice colloïdale hydrophobe (AEROSIL) :** [111]

La silice colloïdale hydrophobe se présente sous forme de poudre amorphe légère, fine, blanche ou presque blanche, non mouillable par l'eau.

La silice colloïdale hydrophobe a des nanoparticules primaires et une grande surface spécifique, qui fournissent les caractéristiques d'écoulement souhaitables dans les poudres sèches utilisées dans la compression et le remplissage de gélules.

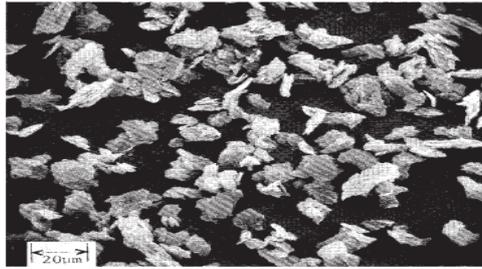
Les qualités hydrophobes absorbent moins d'humidité et peuvent offrir un avantage dans les formulations sensibles à l'humidité.

- **Formule chimique** :  $\text{SiO}_2$
- **Catégorie fonctionnelle dans la formule** : lubrifiant d'écoulement
- **Fournisseur** : Aerosil nous a été fourni par les laboratoires pharmaceutiques SAIDAL PHARMAL avec son certificat de conformité à la pharmacopée européenne 8.0.
- **Fabricant** : TRANSTAXE
- **Stabilité et conditions de stockages** : la silice colloïdale hydrophobe doit être conservée dans un récipient bien fermé. Il n'absorbera pas l'humidité, mais peut néanmoins absorber des substances volatiles en raison de sa grande surface.
- **Incompatibilité** : l'utilisation de la silice colloïdale hydrophobe Aerosil R972 réduit la résistance des comprimés à base d'amidon.
- **Sécurité** : Le profil d'innocuité de la silice colloïdale hydrophobe est identique à celui des types de silice hydrophile, car la surface de la silice modifiée ne modifie pas de manière significative les propriétés toxicologiques.

#### ❖ **Stéarate de magnésium** : [111]

Le stéarate de magnésium est une poudre impalpable très fine, de couleur blanche claire, précipitée ou moulue, de faible densité apparente, ayant une légère odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse au toucher et adhère facilement à la peau.

Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de capsules et de comprimés à des concentrations comprises entre 0,25% et 5,0% en poids / poids.



**Figure 17** : stéarate de magnésium sous microscope électronique x600

- **Formule chimique** :  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$
- **Catégorie fonctionnelle dans la formule** : lubrifiant de compression (antifriction)

Le Stéarate de magnésium nous a été fourni par les laboratoires pharmaceutiques SAIDAL PHARMAL avec son certificat de conformité à la pharmacopée européenne 8.0.

- **Fabricant** : PETER GREUEN
- **Stabilité et conditions de stockages** : le stéarate de magnésium est stable et doit être conservé dans un récipient bien fermé, dans un endroit frais et sec.
- **Incompatibilité** : incompatible avec les acides forts, les alcalis et les sels de fer. Éviter de mélanger avec des matières fortement oxydantes. Le stéarate de magnésium ne peut pas être utilisé dans des produits contenant de l'aspirine, certaines vitamines et la plupart des sels alcaloïdes.
- **Sécurité** : le stéarate de magnésium est largement utilisé comme excipient pharmaceutique et est généralement considéré comme non toxique après administration orale.

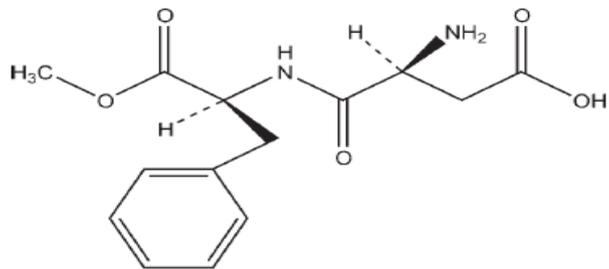
#### ❖ **Aspartam** : [111]

L'aspartam se présente sous forme de poudre cristalline blanc cassé, presque sans odeur, au goût extrêmement sucré.

L'aspartam améliore les systèmes de saveur et peut être utilisé pour masquer certaines caractéristiques gustatives désagréables ; le pouvoir sucrant approximatif est 180–200 fois celui du saccharose.

Contrairement à d'autres édulcorants intenses, l'aspartam est métabolisé dans le corps et a donc une certaine valeur nutritive : 1 g fournit environ 17 kJ (4 kcal). Cependant, dans la pratique, la faible quantité d'aspartame consommée fournit un effet nutritif minimal.

**Formule chimique** :  $C_{14}H_{18}N_2O_5$



**Figure 18** : Formule développée de l'aspartam



**Figure 19** : aspartam sous microscope électronique x70

- **Catégorie fonctionnelle dans la formule** : agent édulcorant

Aspartam nous a été fourni par les laboratoires pharmaceutiques MERINAL avec son certificat de conformité à la pharmacopée européenne 8.0.

- **Fabricant**: TRANSTAXE
- **Stabilité et conditions de stockages** : En présence d'humidité, les produits de dégradation que sont la L -aspartyl-L-phénylalanine et la 3-benzyl-6-carboxyméthyl-2,5-dicétopipérazine se forment par hydrolyse, ce qui entraîne une perte de douceur. Un troisième produit de dégradation est également connu, l'ester méthylique de b-L-aspartyl-L-phénylalanine.

- **Incompatibilité** : incompatible avec le phosphate de calcium dibasique. Les réactions entre l'aspartame et les alcools de sucre sont également connues.
- **Sécurité** : L'aspartam est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales, les boissons et les produits alimentaires en tant qu'édulcorant intense et est généralement considéré comme un matériau non toxique. Chez l'individu sain et normal, toute phénylalanine produite est inoffensive ; cependant, il est recommandé d'éviter l'aspartam ou de limiter son ingestion aux personnes atteintes de phénylcétonurie.

❖ **Arome d'orange :**

**Composition de l'arôme d'orange :** maltodextrine, saccharose, gomme arabique (E414), esters mono et diacétyltartriques des mono- et diglycérides d'acide gras (E472e), dioxyde de silicium (E551), parfum orange.

- **Aspect** : l'arôme d'orange est une poudre aseptique débactérisé.
- **Catégorie fonctionnelle dans la formule** : agent aromatisant

L'arôme d'orange est fourni par le laboratoire pharmaceutique MERINAL et le certificat d'analyse de matière première est conforme.

- **Fabricant:** TRANSTAXE

**3-4-2-2- Appareillage :**

❖ **Mélangeur granulateur LODIGE :**

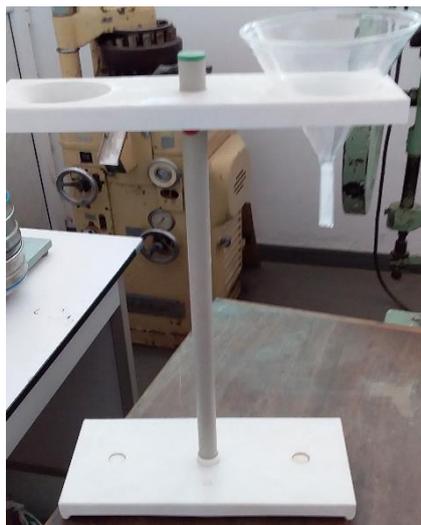
La figure suivante (fig.20) représente un mélangeur granulateur de type oscillant de marque LODIGE de capacité 1Kg (à échelle de laboratoire).



**Figure 20 : Mélangeur granulateur LODIGE**

❖ **Appareil pour test de l'écoulement :**

La figure suivante (fig.21) représente un entonnoir normalisé selon la pharmacopée européenne 8.0



**Figure 21 : Entonnoir normalisé pour essai d'écoulement**

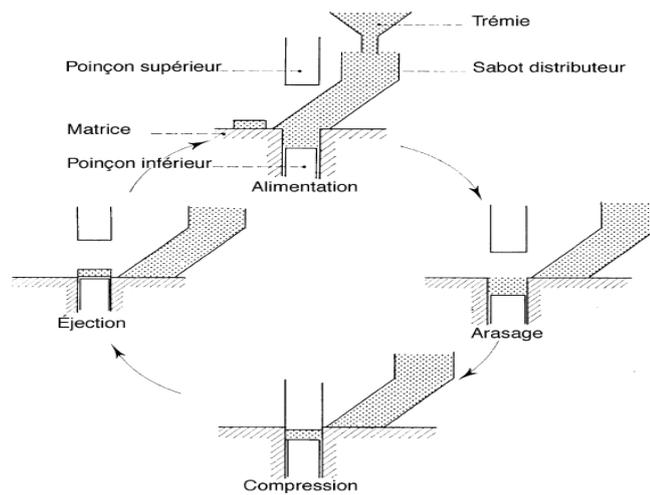
❖ **Appareil de tassement :**

La figure suivante (fig.22) représente un appareil de tassement marque (Granuloshop Densitab ETD-20 SAV).



**Figure 22 :** Granuloshop Densitap ETD-20 SAV

❖ **Comprimeuse alternative :**



**Figure 23 :** Schéma du principe de compression sur machine alternative

La figure suivante (fig.24) représente une compresseuse alternative de marque : ED.FROGERAIS.



**Figure 24 :** Comprimeuse type alternative marque : ED.FROGERAIS

❖ **Balance de précision :**

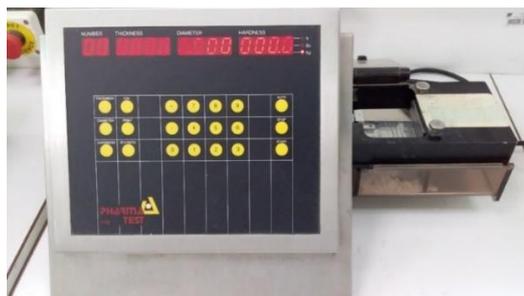
La figure suivante (fig.25) représente une balance de précision type : METTLER TOLEDO.



**Figure 25 :** Balance de précision type METTLER TOLEDO

❖ **Appareil de détermination de la dureté :**

La figure suivante (fig.26) représente un appareil de détermination de la dureté marque : PHARMA TEST, PTB 311E



**Figure 26 :** Appareil de détermination de la dureté PHARMA TEST

❖ **Appareil de la détermination de la friabilité :**

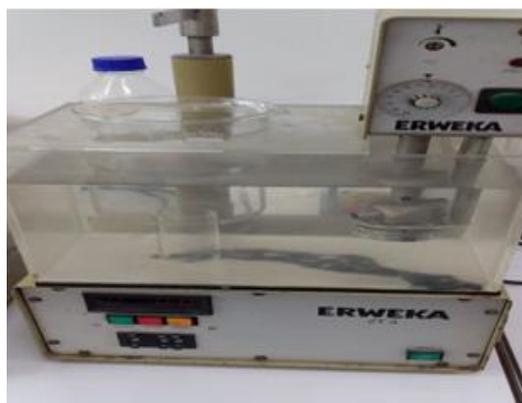
La figure suivante (fig.27) représente un appareil de détermination de la friabilité marque : ERWEKA TA 59967



**Figure 27 :** Friabilimètre marque ERWEKA TA 59967

❖ **Appareil de désintégration :**

La figure suivante (fig.28) représente un appareil de désintégration marque : ERWEKA ZT3.



**Figure 28 :** Appareil de délitement : ERWEKA ZT3

❖ **Appareil de dissolution :**

La figure suivante (fig.29) représente un appareil de dissolution à palette tournante modèle SOTAX.



**Figure 29 :** Dissolutest à palette modèle SOTAX

❖ **PH mètre**

La figure suivante (fig.30) représente un pH mètre modèle : pH /ORP Meter HI 2211.



**Figure 30 :** pH mètre modèle : pH /ORP Meter HI 2211

❖ **Bain à ultrasons (FALC) :**

La figure suivante (fig.31) représente un bain à ultrasons modèle FALC.



**Figure 31** : Bain à ultrasons modèle FALC

❖ **Spectrophotomètre :**

La figure suivante (fig.32) représente un spectrophotomètre UV-Visible modèle PERKIL ELMER LAMBDA couplé avec un ordinateur.



**Figure 32** : Spectrophotomètre UV-Visible modèle PERKIL ELMER LAMBDA

#### 4-1-2- Méthodes :

Imodium Instant ® 2mg est le princeps qui a été utilisé comme référence pour le développement de notre formule, nous avons formulé un comprimé orodispersible de lopéramide à 2mg (même dosage thérapeutique que le princeps) mais les excipients utilisés et la méthode de fabrication sont différents.

Par ailleurs, la stratégie de la formulation adoptée consiste à optimiser la vitesse de désintégration maximale des comprimés obtenus pour chaque essai, pour cela nous avons augmenté la quantité du super-désintégrant (crospovidone A) et désintégrant/super-désintégrant (AVICEL PH102) pour atteindre la désintégration la plus rapide possible.

Les quantités X, Y, Z respectives des excipients, crospovidone A, avicel PH102, sorbitol, ont été modulées d'un essai à l'autre (tab.7), alors que la quantité de PA et les autres excipients restent fixes.

Toutes les opérations ont été réalisées dans les mêmes conditions en suivant les mêmes étapes de préparation pour les six formules essais (tab.8, 9, 10, 11, 12,13). Chaque formule a été évaluée conformément à la monographie de la pharmacopée Européenne (uniformité de poids, teneur en PA, dureté, friabilité, temps de désintégration).

Par contre, pour déterminer la vitesse de dissolution des comprimés que nous avons obtenus avec les différentes formules, nous avons suivi la monographie de l'USP pour le test de dissolution. Les résultats des tests de dissolution sont donnés dans le tableau 51.

En outre, pour déterminer la formule optimale nous avons comparé les résultats des six formules (tab.50) utilisées pour notre recherche.

En fin, nous avons évalué la reproductibilité de la formule retenue (tab.59, 69)

Ainsi, le tableau 7 donne les quantités en pourcentage des différents ingrédients de notre formule (PA + excipients) ainsi que leurs fonctions

**Tableau 7** : formule qualitative et quantitative

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale %
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67
Crospovidone A	Super-désintégrant	X
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	Y
Sorbitol	Diluant	Z
Aspartame	Édulcorant	4
Arome d'orange	Arome	1,5
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1
Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1

#### *4-1-2-1- Procédé opératoire :*

**Étape 0** : pesée des matières premières en quantités exactes. Nous avons suivi l'ordre de pesée suivant : sorbitol (Z%), lopéramide (0,67%), aspartame (4%), avicel PH102 (Y%), crospovidone A (X%), arôme d'orange (1,5%) ;

**Étape 1** : introduction des matières premières pesées dans le mélangeur granulateur « Lodige »

**Étape 2** : mélange pendant 10 min à une vitesse 120 tr/min ;

**Étape 3** : peser séparément les quantités d'aerosil et stéarate de magnésium ;

**Étape 4** : introduction de l'aerosil (1%) et du stéarate de magnésium (1%) pesés avec le mélange précédent dans le mélangeur granulateur Lodige ;

**Étape 5** : mélange des matières premières pendant 5 min à une vitesse de 120 tr/min ;

**Étape 6** : contrôle de la rhéologie du mélange (test d'écoulement et test de tassement) ;

**Étape 7** : compression dans une comprimeuse alternative muni d'un poinçon de 10 mm de diamètre plat et sécable (réglage du poids, de la dureté et la friabilité) ;

**Étape 8** : contrôle du produit fini et évaluation ;

**Étape 9** : suggestion.

❖ **Essai N°1** :

La formule du premier essai est donnée dans le tableau N° 8 (tab.8). La taille du lot essai N° 1 est de 500g.

**Tableau 8 :** formule qualitative et quantitative de la formule N°1

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale (%)	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67	2	3,35
Crospovidone A	Super-désintégrant	7,5	22,5	37,5
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	5	15	25
Sorbitol	Diluant	79,33	237,99	396,65
Aspartame	Édulcorant	4	12	20
Arome d'orange	Arome	1,5	4,5	7,5
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1	3	5
Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1	3	5

❖ **Essai N°2 :**

La formule du deuxième essai est donnée dans le tableau suivant (tab.9). La taille du lot essai N° 2 est de 500 g.

**Tableau 9 :** formule qualitative et quantitative de la formule N°2

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale (%)	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67	2	2,68
Crospovidone A	Super-désintégrant	7,5	22,5	30
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	15	45	75
Sorbitol	Diluant	69,33	207,99	346,65
Aspartame	Édulcorant	4	12	16
Arome d'orange	Arome	1,5	4,5	6
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1	3	4

Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1	3	4
-----------------------	---------------------------	---	---	---

❖ **Essai N°3 :**

La formule du troisième essai est donnée dans le tableau suivant (tab. 10). La taille du lot essai N° 3 est de 500 g.

**Tableau 10 :** formule qualitative et quantitative de la formule N°3

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale (%)	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67	2	2,68
Crospovidone A	Super-désintégrant	10	30	50
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	20	60	100
Sorbitol	Diluant	61,83	185,49	309,15
Aspartame	Édulcorant	4	12	16
Arome d'orange	Arome	1,5	4,5	6
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1	3	4
Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1	3	4

❖ **Essai N°4 :**

La formule du quatrième essai est donnée dans le tableau suivant (tab. 11). La taille du lot essai N° 4 est de 500 g.

**Tableau 11 :** formule qualitative et quantitative de la formule N°4

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale (%)	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67	2	2,68

Crospovidone A	Super-désintégrant	12,5	37,5	62,5
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	20	60	100
Sorbitol	Diluant	59,33	177,99	296,65
Aspartame	Édulcorant	4	12	16
Arome d'orange	Arome	1,5	4,5	6
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1	3	4
Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1	3	4

❖ **Essai N°5 :**

La formule du cinquième essai est donnée dans le tableau suivant (tab. 12). La taille du lot essai N° 5 est de 500 g.

**Tableau 12 :** formule qualitative et quantitative de la formule N°5

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale (%)	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67	2	2,68
Crospovidone A	Super-désintégrant	15	45	75
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	20	60	100
Sorbitol	Diluant	56,83	170,49	284,15
Aspartame	Édulcorant	4	12	16
Arome d'orange	Arome	1,5	4,5	6
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1	3	4
Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1	3	4

❖ **Essai N°6 :**

La formule du sixième essai est donnée dans le tableau suivant (tab. 13). La taille du lot essai N° 6 est de 500 g.

**Tableau 13 :** formule qualitative et quantitative de la formule N°6

Ingrédients	Fonction	Formule centésimale (%)	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Principe actif	0,67	2	2,68
Crospovidone A	Super-désintégrant	17,5	52,5	87,5
Avicel PH102	Désintégrant/super-désintégrant	20	60	100
Sorbitol	Diluant	54,33	162,99	271,65
Aspartame	Édulcorant	4	12	16
Arome d'orange	Arome	1,5	4,5	6
Aerosil	Lubrifiant d'écoulement	1	3	4
Stéarate de magnésium	Lubrifiant de compression	1	3	4

#### 4-1-2-2- Évaluation du comportement globale des formules :

##### 4-1-2-2-1- Contrôle in procès :

###### ❖ Test d'écoulement :

Consiste à évaluer le temps d'écoulement de 100g de mélange de poudre pendant un écoulement libre à travers un orifice d'un entonnoir normalisé par la pharmacopée.

Le tableau suivant (tab.14) donne l'interprétation de test d'écoulement en fonction du temps d'écoulement mesuré par un chronomètre.

**Tableau 14 :** Interprétation de test d'écoulement

Temps d'écoulement	Interprétation
<10 secondes	Bon écoulement
>10 secondes	Mauvais écoulement

###### ❖ Test de tassement :

Le test de tassement consiste à évaluer l'aptitude du mélange de poudre au tassement, dans une éprouvette graduée de 250ml, muni des vibrations.

**Prise d'essai :** 100g.

**On mesure :**  $V_0$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$ .

**Ces mesures permettent de calculer :**

- La densité vrac de mélange de poudre ;
- La densité tassée de mélange de poudre ;
- L'aptitude au tassement
- Indice de Carr ( $I_C$ ) ;
- Indice d'Hausner ( $I_H$ ).

• **Calculs à effectués :**

Densité vrac (Densité non tassée) =  $100/V_0$

Densité apparente (Densité tassée) =  $100/V_{1250}$

Aptitude au tassement  $V_{10} - V_{500}$

$I_C = [(D_T - D_{NT})/D_T] \times 100$

$I_H = D_T/D_{NT}$

Sachant que :  $D_T$  : Densité tassée

$D_{NT}$  : Densité non tassée

• **Interprétation :**

Le tableau ci-dessous (tab.15) donne l'interprétation de l'aptitude au tassement selon la différence entre 10 tassement et 500 tassement qui simule le remplissage de la matrice de compression, ainsi si  $V_{10} - V_{500} < 20$  ml, le remplissage est satisfaisant.

**Tableau 15 :** interprétation de l'aptitude de tassement

$V_{10} - V_{500}$	< 20 ml	Bon tassement
	>20 ml	Mauvais tassement

Le tableau ci-dessous (tab.16) donne l'interprétation de l'indice de Carr et de l'indice d'Hausner, en effet Carr a proposé un classement de l'aptitude à l'écoulement des poudres en fonction de la valeur de son indice et Hausner indique que la différence de cet indice par rapport à 1 est représentative des frictions interparticulaires qui limitent l'écoulement, il renseigne sur la coulabilité et la cohésion des poudres.

**Tableau 16 :** interprétation de l'indice de Carr et de l'indice d'Hausner

<b>Indice de Carr (%) (indice de compressibilité)</b>	<b>Aptitude à l'écoulement</b>	<b>Indice de Hausner</b>
1-10	Excellent	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

❖ **Uniformité de masse :**

Réglage de poids de comprimé se fait effectivement par le réglage de poinçon inférieur.

Selon la pharmacopée européenne 8.0 et lorsque le poids moyen du comprimé de 250 mg ou plus, l'écart en pourcentage est  $\pm 5$ .

Le poids de notre comprimé sera fixé à 300 mg, alors l'écart type de poids moyen des comprimés se trouvent donc entre 315 mg et 285 mg.

- La balance de précision utilisée : METTLER TOLEDO ;
- Nombre d'unités : 10 comprimés ;
- Calcule de poids moyen de 10 comprimés.

❖ **Dureté :**

À l'aide de l'appareil qui mesure la dureté (Pharmatest PTB), nous avons testé 10 comprimés, au fur et à mesure on règle la force de compression exercée par le poinçon supérieur.

Une force de compression relativement faible, doit permettre de donner des comprimés avec une bonne cohésion respectant une friabilité <1%.

❖ **Friabilité :**

**Les étapes du test :**

- Peser environ 6,5g de comprimés, noter P<sub>1</sub> leur poids ;
- Placer les comprimés préalablement pesés dans l'appareil (friabilimètre ERWEKA) et les mettre en rotation pendant au moins 4 min ;
- Peser les comprimés obtenus après le test, soit P<sub>2</sub> le poids,
- Calculer la perte de poids = P<sub>1</sub> – P<sub>2</sub>,
- La perte de masse doit être inférieure à 1%.
- **Friabilité** = (perte de poids / poids initial) x 100

**4-1-2-2-2- Contrôle du produit fini :**

❖ **Uniformité de masse :**

- La balance de précision utilisée : METTLER TOLEDO ;

**Étapes du test :**

- Mesurer séparément le poids unitaire de 20 comprimés,
- Calculer leur poids moyen.

*L'écart type de poids moyen (mg) : 285 – 315*

❖ **Teneur en PA :**

Selon l'USP, les comprimés de chlorhydrate de lopéramide ne contiennent pas moins de 90% et pas plus de 110% de la quantité marquée de chlorhydrate de lopéramide.

La méthode de dosage selon l'USP : HPLC.

Les comprimés de chaque essai sont dosés au laboratoire de contrôle de qualité de MERINAL.

❖ **Dureté :**

Nous avons mesuré séparément la dureté de 10 comprimés, et calculer la dureté moyenne.  
La dureté doit être dans les normes fixées en cours de fabrication des comprimés (3,7–4,7 Kp).

❖ **Friabilité :**

Nous avons calculé la friabilité des comprimés obtenus, et la perte de masse doit être inférieure à 1%.

❖ **Temps de désagrégation :**

- Nombre d'unités : 6 comprimés.
- Mesure du temps de désagrégation à l'aide d'un chronomètre.
- La désintégration des comprimés orodispersibles doit se faire en moins de 3 min.



**Figure 33 :** 6 comprimés placés dans les tubes de l'appareil de désagrégation

**Étapes du test :**

- Un comprimé est placé dans chaque tube suivi d'un disque ;
- l'appareil est mis en marche et le temps de désagrégation est déterminé ;
- la désintégration est considérée comme atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille.

#### ❖ Temps de mouillage :

Un comprimé est placé sur un morceau de soie plié deux fois (fig.35) et conservé dans une boîte de pétri (diamètre = 6,5cm) contenant 6 ml d'eau coloré en rouge par l'éosine, et on mesure le temps de mouillage complet de comprimé.



**Figure 34** : Outil de mesure du temps de mouillage

#### ❖ Taux d'absorption d'eau :

Un petit morceau de papier de soie plié deux fois est placé dans une petite boîte de pétri contenant 6 ml d'eau. Le poids initial d'un comprimé est mesuré. Le comprimé pesé est placé sur le papier de soie jusqu'à un mouillage complet.

Le comprimé mouillé est ensuite pesé de nouveau.

La détermination du rapport d'absorption d'eau « R » se fait à l'aide de la formule suivante :

$$R = [(W_a - W_b) / W_b] \times 100$$

Avec :

- $W_a$  : poids de comprimé mouillé
- $W_b$  : poids initial de comprimé

#### ❖ Test du gout ou essai de palatabilité :

Un comprimé de chaque lot est testé pour la sensation en plaçant le comprimé sur la langue pendant 1 min pour l'évaluation de la sensation buccale.

On donne notre préparation de chaque essai à des volontaires adultes en aveugle (20 volontaires), on note leurs commentaires comme suit :

- Bon ;
- Insipide ;
- Légèrement amer ;
- Amer ;
- Désagréable.

❖ **Dissolution :**

Le test de dissolution est effectué dans un milieu tampon de pH acide. La comparaison de test de dissolution de la formule adéquate se fait avec le comprimé princeps Imodium Instant<sup>®</sup> 2mg suivant l'USP 37/NF32.

Le test de dissolution réalisé au niveau de laboratoire de contrôle qualité de laboratoire pharmaceutique MERINAL à validation interne.

Le milieu de dissolution utilisé pour la réalisation de la cinétique de dissolution est préparé en respectant les compositions suivantes :

Tampon acide HCL (pH= 1,2) :

- Chlorure de potassium KCL = 3,73 g ;
- Acide chlorhydrique HCL 37% = 5 ml (à ajuster) ;
- Eau purifiée H<sub>2</sub>O : QSP de 1l.

La quantité de HCL doit être rajoutée avec la vérification de pH du milieu de dissolution à l'aide d'un pH-mètre calibré.

• **La méthode de dosage :**

La méthode d'analyse est validée : sensible, spécifique et linéaire.

La longueur d'onde d'absorption du loperamide chlorhydrate seul : **214 nm**.

Nous avons établi une courbe d'étalonnage couvrant les points d'échantillonnage sélectionnés pour vérifier la fiabilité de la méthode analytique utilisée et validée dans le laboratoire pharmaceutique MERINAL, pour le tampon acide et on calcule le recouvrement « **R** ».

$$R = (DO_{STAND1} / DO_{STAND2}) \times ([STAND2] / [STAND1]) \times 100$$

$$R = (98 - 102 \%).$$

$$[STAND1] = 0,0022 \text{ mg/ml}$$

$$[STAND2] = 1/5\text{eme de standard 1}$$

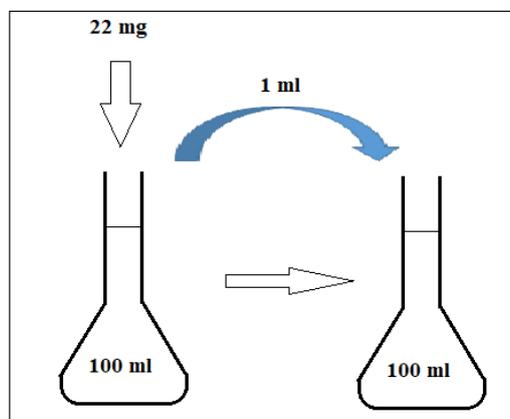
- **Préparation de l'étalon :**

Chaque comprimé de 2 mg est dissous dans 900 ml de milieu de dissolution :

$$2/900 = 0,0022 \text{ mg/ml}$$

Nous avons dilué 22 mg deux fois au centième :

- Dissolution de 22 mg dans 100 ml de milieu de dissolution, on place la fiole dans le bain à ultrason ;
- Prélever 1 ml dans une autre fiole jaugée de 100 ml et compléter jusqu'au trait de jauge par le milieu de dissolution pour avoir une solution d'une concentration de 0,0022 mg/ml.



**Figure 35** : schéma du protocole de dilution de l'étalon

Le blanc est le milieu de dissolution : absorbance = 0

Nous avons déterminé l'absorbance de l'étalon dans la longueur d'onde 214 nm.

- **Mode opératoire (USP 37/NF32) :**

- Milieu de dissolution : tampon acide pH=1,2 ;
- Vitesse de rotation : 50 tr/min ;
- Volume du milieu : 900 ml ;
- Température : 37°C +/- 0,5°C ;
- Prélèvement : 5 ml ;
- Filtration ;
- Durée totale du test : 30 min ;
- Les intervalles de prélèvement : 1, 3, 5 10 15, 30 min.
- Méthode de dosage : spectrophotomètre UV ;

- **Exécution de l'essai :**

- Nous avons effectué le test de dissolution sur 6 unités pour chaque formule (N°2 ,3 ,4 ,5 ,6) ;
- Réalisation du test de dissolution selon les spécifications de l'USP 37NF32 ;
- Comparaison des profils de dissolution des formules N°2 ,3 ,4 ,5 ,6.

**Étapes du test :**

- Introduire dans chaque récipient 900 ml du milieu de dissolution ;
- Régler la température du dissolutest pour fixer la température du milieu de dissolution à 37°C +/- 0,5°C ;
- Placer les comprimés en même temps dans les milieux de dissolution ;
- Mise en marche de l'appareil à palette à la vitesse indiquée (50 tr/min) ;
- Prélèvement dans les intervalles indiqués (1, 3, 5 10 15, 30 min) ;
- Filtration de chaque prélèvement destiné pour le dosage à l'aide d'un filtre seringue de diamètre 0,45 µm ;
- Dosage : lecture de l'absorbance dans un spectrophotomètre UV à 214 nm et les excipients n'absorbent pas dans cette longueur d'onde.

$$\% \text{Dissolution} = (DO_{\text{ECH}} / DO_{\text{ET}}) \times (C_{\text{ET}} / m_{\text{CP}}) \times \text{PM} \times V \times (\text{titre} / \text{dosage théorique})$$

- **C<sub>ET</sub>** : Concentration de l'étalon ;
- **DO<sub>ECH</sub>** : Densité optique de l'échantillon ;
- **DO<sub>ET</sub>** : Densité optique de l'étalon ;
- **m<sub>CP</sub>** : Masse du comprimé analysé ;
- **PM** : Poids moyen des comprimés de l'essai ;
- **V** : Volume du milieu ;
- **Titre** : Titre de principe actif pur (pureté) en % ;
- **Dosage théorique** : 2 mg.

La pureté de PA est 100% selon le certificat d'analyse de PA.

Nous avons établi les profils de dissolution de chaque essai, afin de discuter les résultats de dissolution pour optimiser la formule adéquate.

Nous avons discuté ainsi le profil de dissolution de la formule optimale avec le profil de dissolution de princeps Imodium Instant ® suivons les mêmes étapes dans le même milieu de dissolution (pH = 1,2).

## 4-2- Résultats et discussions :

### 4-2-1- Résultats et discussion des tests effectués sur le mélange de poudres :

#### 4-2-1-1- Temps d'écoulement :

**Tableau N° 17** : Résultats du test d'écoulement du mélange de poudre des essais 1, 2, 3, 4, 5, 6

Essai N°	Temps d'écoulement « s »	Interprétation
01	8	Bon
02	8	Bon
03	8,8	Bon
04	9	Bon
05	9	Bon

06	9,5	Bon
----	-----	-----

Les temps d'écoulement des mélanges de poudres des essais 1, 2, 3, 4, 5, 6 effectués sont tous inférieurs à 10 secondes, donc conformes aux recommandations de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, par conséquent il y aura un écoulement régulier de la poudre dans la chambre de compression, ce qui est en accord avec l'obtention de comprimés ayant un poids régulier.

#### 4-2-1-2- Aptitude au tassement :

##### ❖ Essai 01 :

**Tableau N° 18 :** résultat du test de tassement de l'essai N° 01

Nombre de coups	Volume apparent de la poudre (mL)	Norme : $V_{10} - V_{500}$
0	161	15 ml
10	150	
500	135	
1250	135	

**Commentaire :** l'essai de tassement donne un  $V_{10}-V_{500}$  inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité du mélange de l'essai N° 01. La force appliquée sera entièrement utilisée pour former un compact, il n'y aura pas de déperditions pour éliminer l'air interarticulaire.

##### ❖ Essai 02 :

**Tableau N° 19 :** résultats du test de tassement de l'essai N° 02

Nombre de coups	Volume apparent de la poudre (mL)	$V_{10} - V_{500}$
0	170	17 mL
10	158	
500	141	
1250	141	

**Commentaire :** l'essai de tassement donne un  $V_{10}-V_{500}$  inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité du mélange de l'essai N° 02. La force appliquée sera

entièrement utilisée pour former un compact, il n'y aura pas de déperditions pour éliminer l'air interarticulaire.

❖ **Essai 03 :**

**Tableau N° 20 :** résultat du test de tassement de l'essai N° 03

Nombre de coups	Volume apparent de la poudre (mL)	$V_{10} - V_{500}$
0	180	18 mL
10	170	
500	152	
1250	152	

**Commentaire :** l'essai de tassement donne un  $V_{10}-V_{500}$  inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité du mélange de l'essai N° 03. La force appliquée sera entièrement utilisée pour former un compact, il n'y aura pas de déperditions pour éliminer l'air interarticulaire.

❖ **Essai 04 :**

**Tableau N° 21 :** Résultat du test de tassement de l'essai N° 04

Nombre de coups	Volume apparent de la poudre (mL)	$V_{10} - V_{500}$
0	183	18 mL
10	172	
500	154	
1250	154	

**Commentaire :** l'essai de tassement donne un  $V_{10}-V_{500}$  inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité du mélange de l'essai N° 04. La force appliquée sera entièrement utilisée pour former un compact, il n'y aura pas de déperditions pour éliminer l'air interarticulaire.

❖ **Essai 05 :**

**Tableau N° 22 : Résultat du test de tassement de l'essai N° 05**

Nombre de coups	Volume apparent de la poudre (mL)	V <sub>10</sub> – V <sub>500</sub>
0	184	19 mL
10	174	
500	155	
1250	155	

**Commentaire :** l'essai de tassement donne un V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub> inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité du mélange de l'essai N° 05. La force appliquée sera entièrement utilisée pour former un compact, il n'y aura pas de déperditions pour éliminer l'air interarticulaire.

❖ **Essai 06 :**

**Tableau N° 23 : Résultat du test de tassement de l'essai N° 06**

Nombre de coups	Volume apparent de la poudre (mL)	V <sub>10</sub> – V <sub>500</sub>
0	184	19,5 mL
10	173	
500	153,5	
1250	154	

**Commentaire :** l'essai de tassement donne un V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub> inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité du mélange de l'essai N° 06. La force appliquée sera entièrement utilisée pour former un compact, il n'y aura pas de déperditions pour éliminer l'air interarticulaire.

*4-2-1-3- Evaluation de la compressibilité des mélanges des formules essais :*

❖ **Densité vrac et densité après tassement :**

**Tableau N° 24 :** Résultats des densités tassées et non tassées du mélange de poudre de chaque essai effectué

Essai N°	Densité non tassée (DNT) 100/V <sub>0</sub>	Densité après tassement (DT) 100/V <sub>1250</sub>
01	0,621 g/ml	0,741 g/ml
02	0,588 g/ml	0,709 g/ml
03	0,555 g/mL	0,658 g/mL
04	0,546 g/mL	0,649 g/mL
05	0,543 g/mL	0,645 g/mL
06	0,543 g/mL	0,649 g/mL

**Commentaire :** la densité vrac et la densité tassée permettent de calculer l'indice de Carr et l'indice d'Hausner.

❖ **Indice de Carr et indice d'Hausner :**

**Tableau N° 25 :** Résultats de l'aptitude à l'écoulement des mélanges par rapport au tassement

Essai N°	Indice de Carr % [(D <sub>T</sub> - D <sub>NT</sub> )/D <sub>T</sub> ] x 100	Indice d'Hausner D <sub>T</sub> /D <sub>NT</sub>	Aptitude à l'écoulement
01	16,19	1,19	Assez bonne
02	17,07	1,20	Assez bonne
03	15,65	1,185	Bonne
04	15,87	1,188	Bonne
05	15,81	1,187	Bonne
06	16,33	1,195	Assez bonne

**Commentaire :** L'aptitude au tassement des mélanges obtenus à l'issu des essais 1, 2,6 est qualifiée d'assez bonne, et bonne pour les essais 3, 4,5.

D'après les résultats obtenus après évaluation de la rhéologie de la poudre, il y aura possibilité de passer à la compression directe, en respectant la régularité de remplissage de la chambre de compression, et la régularité de la transmission de la force de compression dans la matrice ce qui fournit des comprimés uniformes en poids et dosage.

#### 4-2-2- Résultats et discussion des tests effectués sur les comprimés :

Compte tenu du fait que seuls les poinçons de 10 mm sont disponibles au niveau du CRD de SAIDAL, nos essais de compression ont été effectués avec le poinçon de 10 mm plat et sécable.

#### **4-2-2-1- Essais d'uniformité de masse :**

Les essais sont effectués avec un poinçon de 10 mm plat et sécable, et le poids idéal du comprimé est de 300mg +/- 15mg.

Les essais de l'uniformité de masse, des comprimés obtenus avec les différentes formules essais (tab.8, 9, 10, 11, 12,13), sont conformes. La masse des comprimés est dans une plage allant de 285 – 315 mg.

#### **❖ Essai 1 :**

**Tableau N° 26 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 01

<b>Comprimé</b>	01	02	03	04	05	06	07	08	09
<b>Poids (mg)</b>	304	310	303	301	307	305	305	304	307
<b>Comprimé</b>	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Poids (mg)</b>	306	306	308	309	306	305	307	304	310
<b>Comprimé</b>	19	20							
<b>Poids (mg)</b>	307	305							

**Commentaire :** Le poids moyen des 20 comprimés était égal à 305,95 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

#### **❖ Essai 2 :**

**Tableau N° 27 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 02

<b>Comprimé</b>	01	02	03	04	05	06	07	08	09
<b>Poids (mg)</b>	310	313	305	310	305	309	309	308	305
<b>Comprimé</b>	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Poids (mg)</b>	<b><u>316</u></b>	311	309	310	313	313	308	<b><u>315</u></b>	307

<b>Comprimé</b>	19	20
<b>Poids (mg)</b>	311	311

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés était égal à 309,9 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

❖ **Essai 3 :**

**Tableau N° 28 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 03

<b>Comprimé</b>	01	02	03	04	05	06	07	08	09
<b>Poids (mg)</b>	303	306	308	304	304	308	310	309	310
<b>Comprimé</b>	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Poids (mg)</b>	311	310	306	306	309	310	308	308	307
<b>Comprimé</b>	19	20							
<b>Poids (mg)</b>	308	308							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés était égal à 307,65 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

❖ **Essai 4 :**

**Tableau N° 29 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 04

<b>Comprimé</b>	01	02	03	04	05	06	07	08	09
<b>Poids (mg)</b>	301	302	300	304	304	301	303	305	307
<b>Comprimé</b>	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Poids (mg)</b>	300	301	299	303	302	302	304	301	302
<b>Comprimé</b>	19	20							
<b>Poids (mg)</b>	301	300							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés était égal à 302,10 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

❖ **Essai 5 :**

**Tableau N° 30 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05

<b>Comprimé</b>	01	02	03	04	05	06	07	08	09
<b>Poids (mg)</b>	300	298	300	301	301	302	302	301	304
<b>Comprimé</b>	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Poids (mg)</b>	303	303	301	300	301	299	300	301	303
<b>Comprimé</b>	19	20							
<b>Poids (mg)</b>	302	302							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés était égal à 301,20 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

❖ **Essai 6 :**

**Tableau N° 31 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 06

<b>Comprimé</b>	01	02	03	04	05	06	07	08	09
<b>Poids (mg)</b>	309	308	310	310	312	311	311	313	314
<b>Comprimé</b>	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Poids (mg)</b>	<u>317</u>	<u>316</u>	314	314	<u>316</u>	313	313	312	314
<b>Comprimé</b>	19	20							
<b>Poids (mg)</b>	312	311							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés était égal à 312,50 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

**4-2-2-2- Teneur en PA :**

Le dosage de PA de chaque essai est réalisé par HPLC et la teneur en PA sous différentes formulations doit se situer dans une plage allant de 90 à 110% selon l'USP.

**Tableau N° 32 :** la teneur en PA pour chaque essai réalisé

N° d'essai	01	02	03	04	05	06
Dosage (mg)	<u>1,78</u>	1,81	1,86	1,88	1,91	1,89
Teneur (%)	<u>89</u>	90,5	93	94	95,5	94,5

**Norme :** La teneur en PA doit être comprise entre 1,8 – 2,2 mg.

Après le dosage analytique du PA dans le comprimé des essais 2, 3, 4, 5,6 nous remarquons des valeurs conformes aux valeurs de dosage définies et à la marge d'erreur limitée à 90-110%. Alors que l'essai 1 présente un dosage non conforme.

#### 4-2-2-3- Résistance à la rupture (dureté) :

**Tableau N° 33 :** Résultats du contrôle de la résistance à la rupture (dureté) des comprimés des essais 1, 2, 3, 4, 5,6

Essais	01	02	03	04	05	06	
<b>Dureté (Kp)</b>	Comprimé 1	6,2	5,6	5,3	5	4,5	5
	Comprimé 2	5,5	4,6	5,1	5,1	4,3	4,9
	Comprimé 3	5	4,5	4,9	5,1	4,2	4,8
	Comprimé 4	6,2	4,3	4,5	4,9	4,1	4,6
	Comprimé 5	5,3	4,1	4,7	4,5	4,1	4,6
	Comprimé 6	4,7	4,7	4,1	4,9	4	4,6
	Comprimé 7	5	4,5	4,0	4,1	4,3	4,5
	Comprimé 8	6,7	4,1	4,3	4,1	3,8	4,7
	Comprimé 9	5,7	4,3	4,1	4	3,8	4,6
	Comprimé 10	6,5	4,3	4	4,3	3,9	4,7
<b>Dureté moyenne (Kp)</b>	<u>5,68</u>	4,5	4,5	4,6	4,1	4,7	

**Commentaire :** Nous avons convenu d'une dureté qui doit se situer dans une plage allant de 3,7 et 4,7 Kp, respectant la friabilité des comprimés qui doit être <1%.

Le réglage de la dureté doit se faire en prenant en considération la friabilité et la porosité des comprimés dans le but, d'éviter la suppression de la porosité lors de l'augmentation de la force de compression. Dans la mesure où, les comprimés de faible dureté présentent une désintégration rapide.

Les comprimés des essais 2, 3, 4, 5,6 ont une bonne dureté, alors que l'essai 1 présente une dureté élevée ce risque de donner une vitesse de désintégration plus lente des comprimés de l'essai 1.

#### 4-2-2-4- Friabilité :

**Tableau N° 34 :** Résultats du contrôle de la friabilité des comprimés obtenus

Essai N°	Masse des comprimés avant l'essai (g)	Masse des comprimés après l'essai (g)	Perte de poids (%) Norme <1%
01	6,564	6,537	0,40
02	6,729	6,678	0,70
03	6,362	6,324	0,59
04	6,451	6,401	0,77
05	6,327	6,270	0,90
06	6,489	6,429	0,93

**Commentaire :** La friabilité des essais 1, 2, 3, 4, 5,6 sont conformes aux spécifications fixés par la pharmacopée (<1%). C'est le réglage de la force de compression (poinçon supérieur) qui nous a permis d'obtenir des comprimés avec une bonne cohésion (friabilité < 1%) et une dureté la plus faible possible pour assurer un temps de désintégration rapide.

#### 4-2-2-5- Temps de désagrégation :

**Tableau N° 35 :** Résultats du test de désagrégation des comprimés des essais 1, 2, 3, 4, 5,6

Essai N°	Temps de désintégration	Interprétation
<b>01</b>	3 min 50 secs	Non conforme
<b>02</b>	1 min 45 secs	Conforme
<b>03</b>	41 secs	Conforme

<b>04</b>	37 secs	Conforme
<b>05</b>	13 secs	Conforme
<b>06</b>	13 secs	Conforme

**Commentaire :** Le temps de désagrégation des essais 2, 3, 4, 5,6 sont conformes (<3min), alors que l'essai 1 est non conforme (>3min). Nous observons (tab.35) que le temps de désagrégation diminue d'un essai à l'autre et que la vitesse de désintégration s'accélère avec l'amélioration de la formule de chaque essai. C'est l'augmentation de la teneur des superdésintégrants qui a un impact positif sur l'amélioration de la désintégration des comprimés.

#### *4-2-2-6- Temps de mouillage :*

**Tableau N° 36 :** Résultats de test de mouillage des comprimés de chaque essai

<b>Essai N°</b>	<b>Temps de mouillage</b>
<b>01</b>	6 min
<b>02</b>	1 min 2 secs
<b>03</b>	40 secs
<b>04</b>	30 secs
<b>05</b>	25 secs
<b>06</b>	25 secs

**Commentaire :** Nous remarquons que le temps de mouillage des comprimés diminue de l'essai 1 à l'essai 5 et reste de 25 secondes dans l'essai 6. Le temps de mouillage indique la vitesse de pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. Cette vitesse s'accélère avec l'augmentation de concentration de superdésintégrants et l'augmentation de la porosité du comprimé.

#### *4-2-2-7- Taux d'absorption d'eau :*

**Tableau N° 37 :** Résultats de l'essai du taux d'absorption de l'eau des comprimés de chaque essai

<b>Essai N°</b>	<b>Poids initial de comprimé (Wb) en mg</b>	<b>Poids de comprimé mouillé (Wa) en mg</b>	<b>Rapport d'absorption d'eau « R »</b>
<b>01</b>	303	385	27,06

<b>02</b>	309	524	69,57
<b>03</b>	301	577	91,69
<b>04</b>	299	646	116,05
<b>05</b>	302	778	157,6
<b>06</b>	301,5	786,312	160,8

**Commentaire :** Le taux d'absorption de l'eau dans le comprimé, reflète la capacité de rétention de l'eau par le comprimé. L'augmentation de ce taux d'absorption de l'eau est proportionnelle à l'augmentation de la porosité du comprimé ainsi qu'à l'augmentation en concentration des super-désintégrants.

#### 4-2-2-8- Test de gout :

**Tableau N° 38 :** Résultats de test de gout effectué sur chaque essai

<b>Essai N°</b>	<b>Temps dans la bouche</b>	<b>Nombre des volontaires</b>	<b>Sensation dans la bouche</b>	<b>Taux (%) des volontaires</b>
<b>01</b>	1 min	20	légèrement amère	75
			agréable	25
<b>02</b>	1 min	20	légèrement amère	65
			agréable	35
<b>03</b>	1 min	20	légèrement amère	60
			agréable	40
<b>04</b>	1 min	20	légèrement amère	50
			agréable	50
<b>05</b>	1 min	20	légèrement amère	30
			agréable	70
<b>06</b>	1 min	20	légèrement amère	25
			agréable	75

**Commentaire :** Parmi les exigences de la formulation, l'amélioration de l'acceptabilité des COD qui doivent être placés sur la langue est une condition importante. Afin de masquer

l'amertume du lopéramide, un édulcorant, l'aspartam et un aromatisant, l'arôme d'orange ont été incorporés à la formule pour améliorer la saveur des comprimés.

Les comprimés des essais 1, 2, 3, avaient une saveur amère à peine perceptible dans la bouche, et plus de 60% des volontaires ont confirmé cela.

Les comprimés de l'essai 4, avaient une saveur amère, moins perceptible que pour les essais 1,2 et 3. 50% des volontaires ont trouvé que les comprimés avaient un goût d'orange mais l'amertume bien que moins importante, était toujours perceptible.

Les essais réalisés avec les comprimés des essais 5 et 6 ont permis une amélioration concrète de la saveur des comprimés, puisque plus de 70% des volontaires ont trouvé que les comprimés avaient une saveur agréable et le masquage de l'amertume était total.

#### ***4-2-2-9- Test de dissolution :***

Les comprimés ont été testés dans un milieu de dissolution : tampon acide pH 1,2.

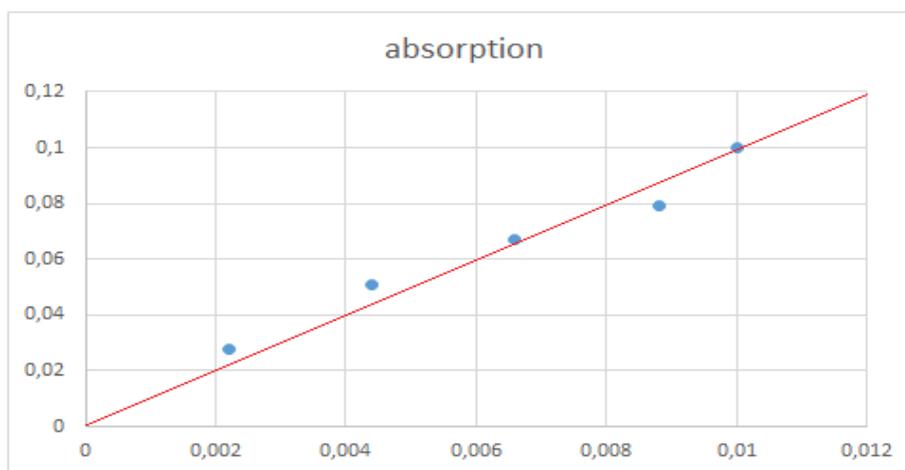
##### **❖ Courbe d'étalonnage :**

La longueur d'onde de lecture dans l'UV = 214 nm

Le milieu de dissolution : tampon acide pH=1.2

**Tableau N° 39 :** Résultats des DO de différente concentration en PA pure

<b>Concentration PA (mg/ml)</b>	0,0022	0,0044	0,0066	0,0088	0,01
<b>DO</b>	0,028	0,051	0,067	0,079	0,1



**Figure 36** : courbe d'étalonnage d'hydrochloride de loperamide

❖ **Calcul de recouvrement :**

**Blanc** : DO de milieu de dissolution = 0

**[Standard 1]** = 0,0022 mg/ml

**DO<sub>STANDARD1</sub>** = 0,028

**[Standard 2]** = 0,0044 mg/ml

**DO<sub>STANDARD2</sub>** = 0,057

**R** = 98,25 %

L'intervalle de confiance de recouvrement de la technique de dosage est validée (validation interne) et R dans les normes exigés (98 – 102%).

❖ **Test de dissolution des formules réalisées :**

$$\% \text{ Dissolution} = (DO_{\text{TEST}} / DO_{\text{ET}}) \times (C_{\text{ET}} / m_{\text{CP}}) \times PM \times V \times (\text{titre} / \text{dosage théorique})$$

- **C<sub>ET</sub>** : Concentration de l'étalon à savoir : C<sub>ET</sub> = 0,0022 mg/ml
- **DO<sub>TEST</sub>** : Densité optique de test ;
- **DO<sub>ET</sub>** : Densité optique de l'étalon à savoir : DO<sub>ET</sub> = 0,028
- **m<sub>CP</sub>** : Masse du comprimé analysé ;

- **PM** : Poids moyen des comprimés de l'essai ;
- **V** : Volume du milieu soit 900 ml ;
- **Titre** : Titre de principe actif pur (pureté) à savoir 100%
- **Dosage théorique** : 2 mg.

Essai 1 est exclu de l'essai de dissolution à cause de non-conformité de dosage dans le comprimé.

❖ **Test de dissolution effectué sur la formule essai N°2 :**

Le tableau 40 donne les densités optiques de l'échantillon de la formule essai 2 et le taux de dissolution de PA correspondant pour chaque comprimé testé (6 comprimés) dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2).

**Tableau N° 40** : Résultat de test de dissolution de l'essai 2 dans le milieu pH= 1,2

<b>Temps</b>	<b>1 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0113	0,0147	0,0135	0,0130	0,0126	0,0131
<b>% Dissolution</b>	40,3	52,23	47,9	46,1	44,78	46,49
<b>Temps</b>	<b>3 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0218	0,0201	0,0164	0,0190	0,0214	0,0206
<b>% Dissolution</b>	77,23	71,32	58,13	67,53	75,8	73,11
<b>Temps</b>	<b>5 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0230	0,0249	0,0242	0,0226	0,0248	0,0246
<b>% Dissolution</b>	81,53	88,32	85,88	80,14	87,83	87,02
<b>Temps</b>	<b>10 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0235	0,0254	0,0244	0,0258	0,0249	0,0273
<b>% Dissolution</b>	83,22	90,12	86,39	91,33	88,11	96,69
<b>Temps</b>	<b>15 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0240	0,0258	0,0248	0,0249	0,0244	0,0249
<b>% Dissolution</b>	85,12	91,33	87,80	88,13	86,32	88,28
<b>Temps</b>	<b>30 min</b>					

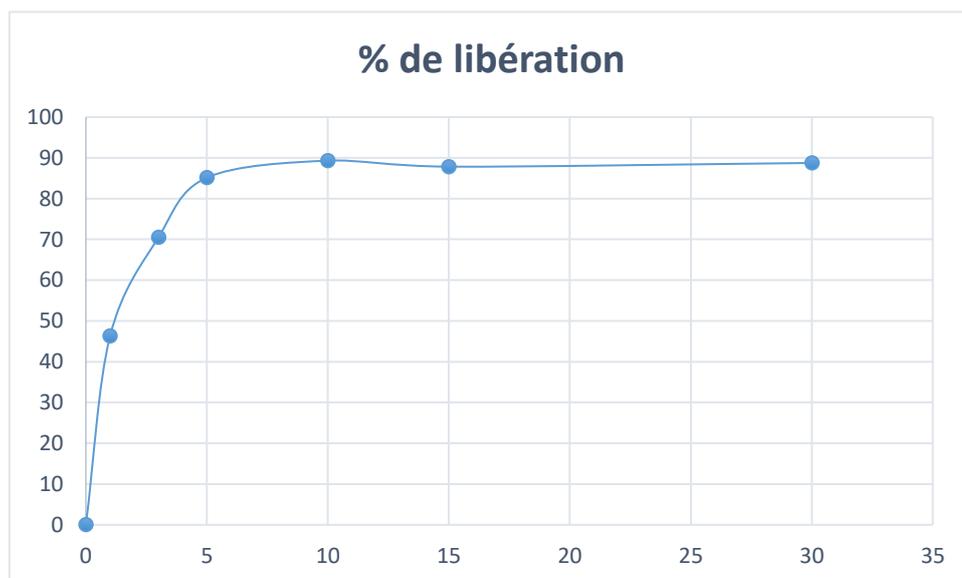
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0250	0,0252	0,0258	0,0255	0,0252	0,0238
<b>% Dissolution</b>	88,53	89,14	91,33	90,13	89,12	84,19

Le tableau 41 donne la moyenne des densités optiques des échantillons et le taux de dissolution de PA correspondant de 6 comprimés en fonction du temps dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2) de la formule essai 2.

**Tableau N° 41** : Résultats de l'essai 2 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

<b>Temps de prélèvement (min)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>DO moyenne de 6 unités</b>	0,0130	0,0199	0,0240	0,0252	0,0248	0,0250
<b>[ECHANT] moyenne de 6 unités (%)</b>	46,30	70,52	85,12	89,31	87,83	88,74

La figure 37 représente la courbe du pourcentage de dissolution de la formule essai 2 en fonction du temps.



**Figure 37** : courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 2

❖ **Test de dissolution effectué sur la formule essai N°3 :**

Le tableau 42 donne les densités optiques de l'échantillon de la formule essai 3 et le taux de dissolution de PA correspondant pour chaque comprimé testé (6 comprimés) dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2).

**Tableau N° 42 : Résultat de test de dissolution de l'essai 3 dans le milieu pH= 1,2**

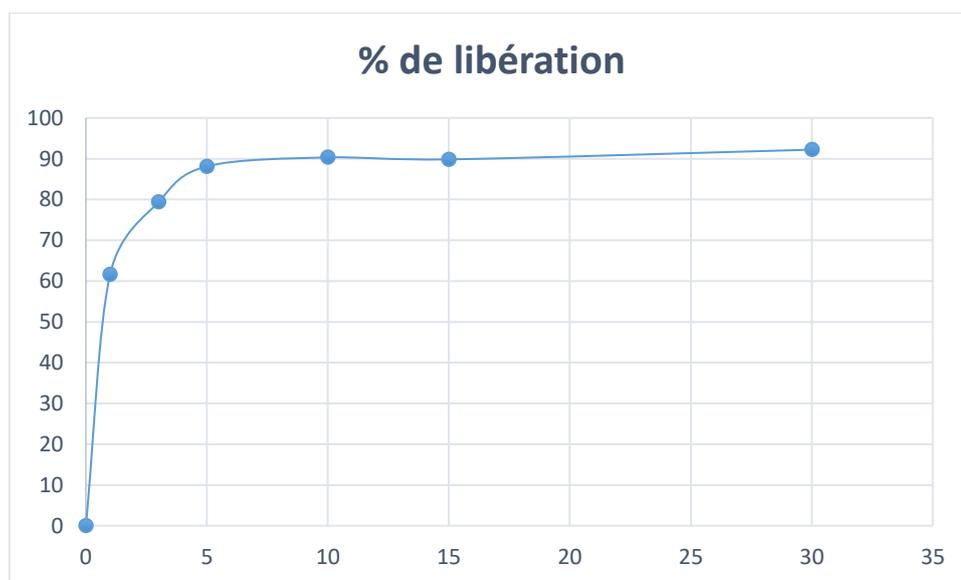
<b>Temps</b>	<b>1 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0181	0,0179	0,0167	0,0166	0,0170	0,0180
<b>% Dissolution</b>	64,1	63,3	59,29	58,81	60,32	63,86
<b>Temps</b>	<b>3 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0200	0,0225	0,0198	0,0241	0,0228	0,0252
<b>% Dissolution</b>	70,78	79,9	70,13	85,37	80,91	89,19
<b>Temps</b>	<b>5 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0225	0,0241	0,0263	0,0254	0,0252	0,0258
<b>% Dissolution</b>	79,73	85,17	93,15	90,11	89,19	91,43
<b>Temps</b>	<b>10 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0242	0,0243	0,0257	0,0261	0,0253	0,0273
<b>% Dissolution</b>	85,73	86,13	91,22	92,57	89,77	96,62
<b>Temps</b>	<b>15 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0249	0,0239	0,0255	0,0251	0,0255	0,0274
<b>% Dissolution</b>	88,14	84,73	90,17	88,9	90,18	96,92
<b>Temps</b>	<b>30 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0259	0,0252	0,0266	0,02577	0,0259	0,0269
<b>% Dissolution</b>	91,72	89,13	94,34	91,13	91,77	95,23

Le tableau 43 donne la moyenne des densités optiques des échantillons et le taux de dissolution de PA correspondant de 6 comprimés, en fonction du temps dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2) de la formule essai 3.

**Tableau N° 43 :** Résultats de l'essai 3 représente la moyenne des DO et pourcentages de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

Temps de prélèvement (min)	1	3	5	10	15	30
DO moyenne de 6 unités	0,0174	0,0224	0,0249	0,0255	0,0254	0,0260
[ECHANT] moyenne de 6 unités (%)	61,63	79,38	88,13	90,34	89,84	92,22

La figure 38 représente la courbe du pourcentage de dissolution de la formule essai 3 en fonction du temps.



**Figure 38 :** courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 3

❖ **Test de dissolution effectué sur la formule essai N°4 :**

Le tableau 44 donne les densités optiques de l'échantillon de la formule 4 et le taux de dissolution du PA correspondant pour chaque comprimé testé (6 comprimés) dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2).

**Tableau N° 44** : Résultat du test de dissolution de l'essai 4 dans le milieu pH= 1,2

<b>Temps</b>	<b>1 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,0166	0,0172	0,0175	0,01678	0,0176	0,0167
<b>% Dissolution</b>	58,73	60,93	61,81	59,31	62,13	59,07
<b>Temps</b>	<b>3 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02186	0,02069	0,02179	0,02254	0,02273	0,0233
<b>% Dissolution</b>	77,31	73,17	77,08	79,70	80,39	82,39
<b>Temps</b>	<b>5 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02435	0,02399	0,0252	0,02533	0,0248	0,02516
<b>% Dissolution</b>	86,12	84,83	89,11	89,59	87,70	88,97
<b>Temps</b>	<b>10 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02499	0,02437	0,02486	0,02551	0,02520	0,02527
<b>% Dissolution</b>	88,39	86,17	87,93	90,23	89,10	89,36
<b>Temps</b>	<b>15 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02521	0,02512	0,02435	0,02623	0,02577	0,02639
<b>% Dissolution</b>	89,17	88,83	86,11	92,77	91,13	93,31
<b>Temps</b>	<b>30 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02509	0,02520	0,02483	0,02578	0,02567	0,02312
<b>% Dissolution</b>	88,73	89,12	87,81	91,17	90,77	81,78

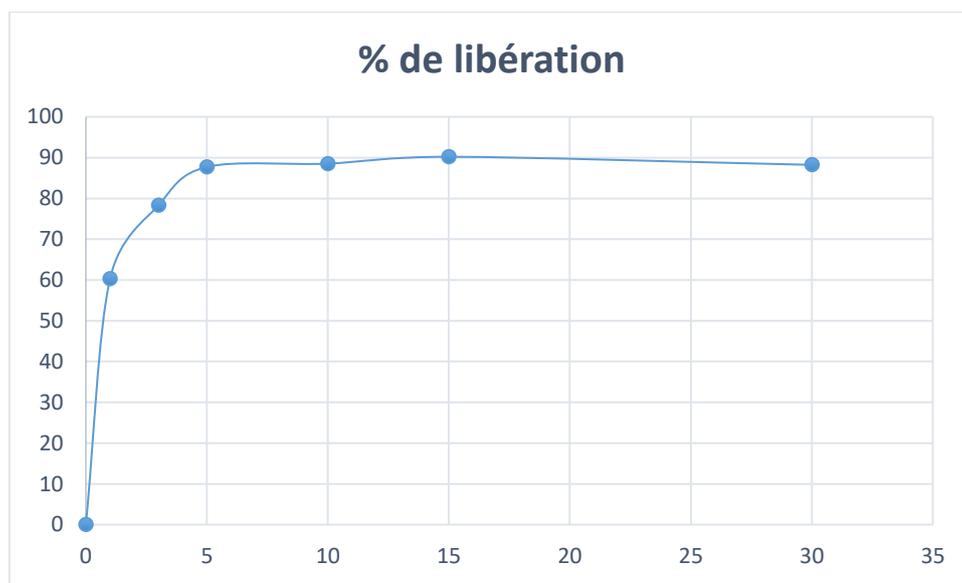
Le tableau 45 donne la moyenne des densités optiques des échantillons et le taux de dissolution de PA correspondant de 6 comprimés en fonction du temps dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2) de la formule essai 4.

**Tableau N° 45** : Résultats de l'essai 4 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

<b>Temps de prélèvement (min)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>DO moyenne de 6 unités</b>	0,0170	0,0221	0,0248	0,0250	0,0255	0,0249
<b>[ECHANT]</b>						

<b>moyenne de 6 unités (%)</b>	60,33	78,34	87,72	88,53	90,22	88,23
--------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

La figure 39 représente la courbe du pourcentage de dissolution de la formule essai 4 en fonction du temps.



**Figure 39** : courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 4

❖ **Test de dissolution effectué sur la formule essai N°5 :**

Le tableau 46 donne les densités optiques de l'échantillon de la formule de l'essai 5 et le taux de dissolution de PA correspondant pour chaque comprimé testé (6 comprimés) dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2).

**Tableau N° 46** : Résultat du test de dissolution de l'essai 5 dans le milieu pH= 1,2

<b>Temps</b>	<b>1 min</b>					
	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>Comprimés</b>						
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,01955	0,02014	0,02186	0,02063	0,01994	0,02237
<b>% Dissolution</b>	69,13	71,22	77,31	72,97	70,53	79,12
<b>Temps</b>	<b>3 min</b>					
	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>Comprimés</b>						
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02183	0,02302	0,02514	0,02407	0,02368	0,02372

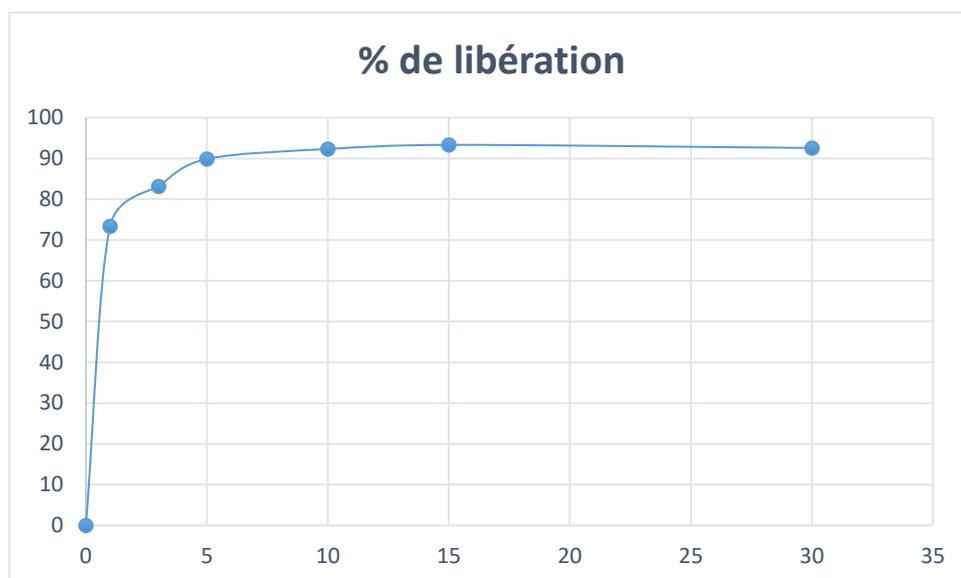
<b>% Dissolution</b>	77,21	81,42	88,92	85,11	83,73	83,89
<b>Temps</b>	<b>5 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02437	0,02464	0,02583	0,02542	0,02608	0,02614
<b>% Dissolution</b>	86,17	87,15	91,33	89,90	92,22	92,45
<b>Temps</b>	<b>10 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02540	0,02578	0,02646	0,02661	0,02611	0,02628
<b>% Dissolution</b>	89,83	91,17	93,58	94,12	92,33	92,95
<b>Temps</b>	<b>15 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02514	0,02644	0,02663	0,02673	0,02657	0,02683
<b>% Dissolution</b>	88,91	93,51	94,17	94,51	93,97	94,89
<b>Temps</b>	<b>30 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02492	0,02633	0,02646	0,02658	0,02642	0,02634
<b>% Dissolution</b>	88,13	93,11	93,59	94,01	93,43	93,15

Le tableau 47 donne la moyenne des densités optiques des échantillons et le taux de dissolution du PA correspondant de 6 comprimés en fonction du temps dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2) de la formule essai 5.

**Tableau N° 47 :** Résultats de l'essai 5 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

<b>Temps de prélèvement (min)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>DO moyenne de 6 unités</b>	0,0207	0,0235	0,0254	0,0261	0,0264	0,0262
<b>[ECHANT] moyenne de 6 unités (%)</b>	73,38	83,19	89,87	92,33	93,42	92,57

La figure 40 représente la courbe du pourcentage de dissolution de la formule essai 5 en fonction du temps.



**Figure 40** : courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 5

❖ **Test de dissolution effectué sur la formule essai N°6 :**

Le tableau 48 donne les densités optiques de l'échantillon de la formule essai 6 et le taux de dissolution de PA correspondant pour chaque comprimé testé (6 comprimés) dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2).

**Tableau N° 48** : Résultat de test de dissolution de l'essai 6 dans le milieu pH= 1,2

Temps	1 min					
Comprimés	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
DO <sub>TEST</sub>	0,01954	0,02028	0,02069	0,02062	0,02076	0,02045
% Dissolution	69,12	71,72	73,17	72,92	73,41	72,32
Temps	3 min					
Comprimés	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
DO <sub>TEST</sub>	0,02109	0,02232	0,02265	0,02257	0,02228	0,02380
% Dissolution	74,59	78,93	80,11	79,81	78,61	84,17
Temps	5 min					
Comprimés	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
DO <sub>TEST</sub>	0,02257	0,02435	0,02542	0,02509	0,02464	0,02593
% Dissolution	79,82	86,12	89,9	88,72	87,13	91,69
Temps	10 min					
Comprimés	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
DO <sub>TEST</sub>	0,02412	0,02543	0,02644	0,02606	0,02607	0,02656

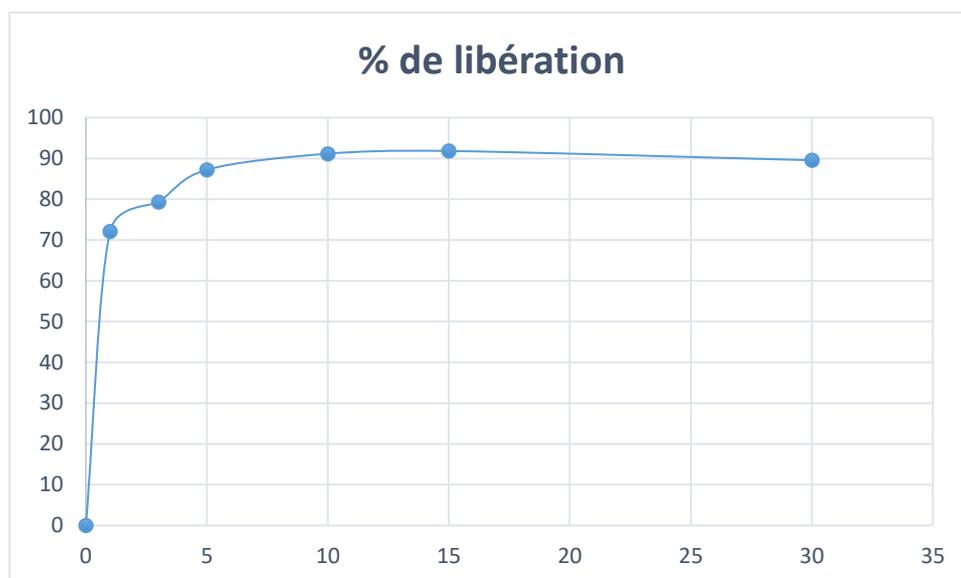
<b>% Dissolution</b>	85,29	89,92	93,51	92,17	92,2	93,93
<b>Temps</b>	15 min					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02483	0,02502	0,02627	0,02653	0,02644	0,02672
<b>% Dissolution</b>	87,81	88,48	92,91	93,83	93,51	94,5
<b>Temps</b>	30 min					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02450	0,02486	0,02559	0,02599	0,02564	0,02542
<b>% Dissolution</b>	86,63	87,93	90,5	91,9	90,69	89,89

Le tableau 49 donne la moyenne des densités optiques des échantillons et le taux de dissolution de PA correspondant de 6 comprimés en fonction du temps dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2) de la formule essai 6.

**Tableau N° 49 :** Résultats de l'essai 6 représente la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités en fonction du temps.

<b>Temps de prélèvement (min)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>DO moyenne de 6 unités</b>	0,0203	0,0224	0,0246	0,0257	0,0259	0,0253
<b>[ECHANT] moyenne de 6 unités (%)</b>	72,11	79,37	87,23	91,17	91,84	89,59

La figure 41 représente la courbe du pourcentage de dissolution de la formule essai 6 en fonction du temps.



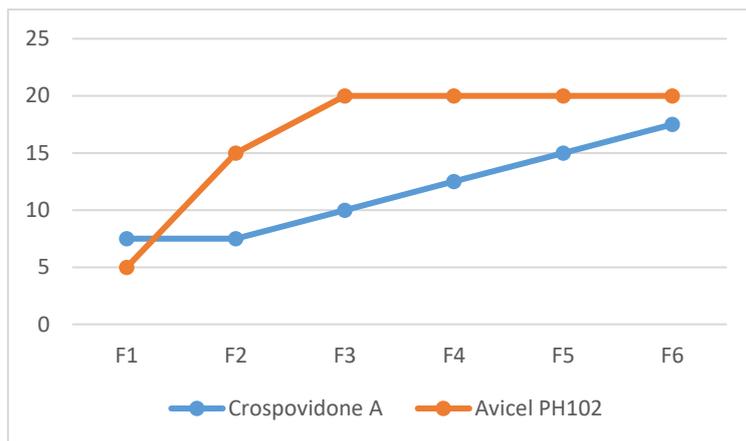
**Figure 41** : courbe du pourcentage de dissolution de l'essai 6

#### 4-2-3- Récapitulatif des tests effectués sur les comprimés :

**Tableau N° 50** : Récapitulatif des résultats d'évaluation des comprimés de chaque formule proposée

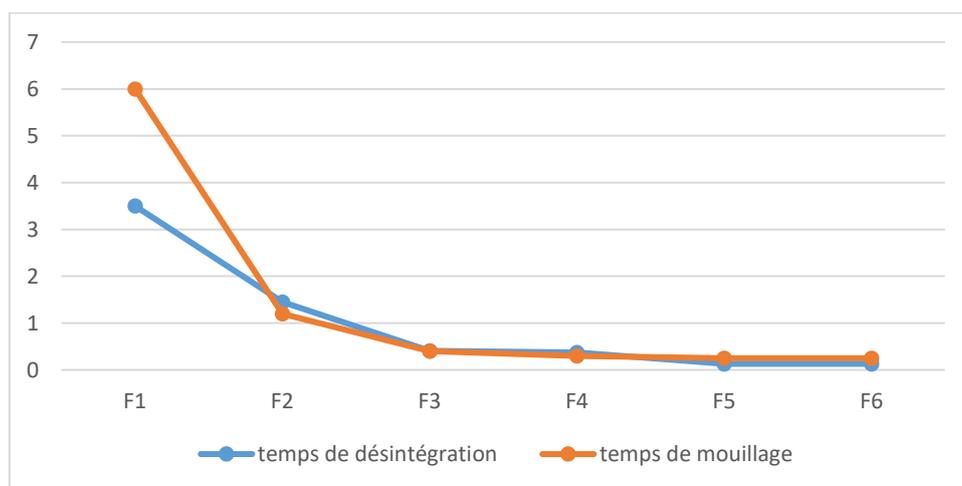
Contrôles	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Masse moyenne (mg)	305,95	309,9	307,65	302,10	301,20	312,50
Dureté (Kpa)	<u>5,68</u>	4,5	4,5	4,6	4,1	4,7
Friabilité (%)	0,40	0,70	0,59	0,77	0,90	0,93
Dosage (mg)	<u>1,78</u>	1,81	1,86	1,88	1,91	1,89
Temps de désintégration	<u>3 min</u> <u>50 secs</u>	1 min 45 secs	41 secs	37 secs	13 secs	13 secs
Temps de mouillage	6 min	1 min 2 secs	40 secs	30 secs	25 secs	25 secs
Taux d'absorption d'eau (%)	27,06	69,57	91,69	116,05	157,6	160,8
Test de gout	Légèrement amer	Légèrement amer	Légèrement amer	Légèrement amer	Bon	Bon

La figure 42 est une présentation graphique indique l'augmentation de crospovidone A et avicel PH102 dans chaque formule essai (tab.8, 9, 10, 11, 12,13)



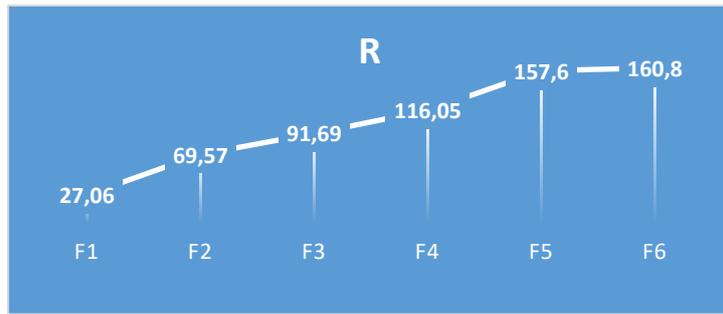
**Figure 42 :** présentation graphique de formule centésimale de crospovidone A et avicel PH102 pour chaque formule

La figure 43 est une présentation graphique indique la diminution de temps de désagrégation et le temps de mouillage dans chaque formule essai (tab.8, 9, 10, 11, 12,13)



**Figure 43 :** présentation graphique du temps de désagrégation et le temps de mouillage pour chaque formule

D'après la figure 42 et figure 43, nous avons remarqué la diminution de temps de désagrégation et temps de mouillage avec l'augmentation de superdésintégrant de la formule 1 jusqu'à la formule 5, et le temps de désintégration et temps de mouillage se fixe dans la formule 5 et 6, malgré l'augmentation de crospovidone A à 17,5% avec 20% de l'avicel PH102 dans la formule N°6.



**Figure 44** : présentation graphique des résultats du rapport du taux d'absorption d'eau pour chaque essai

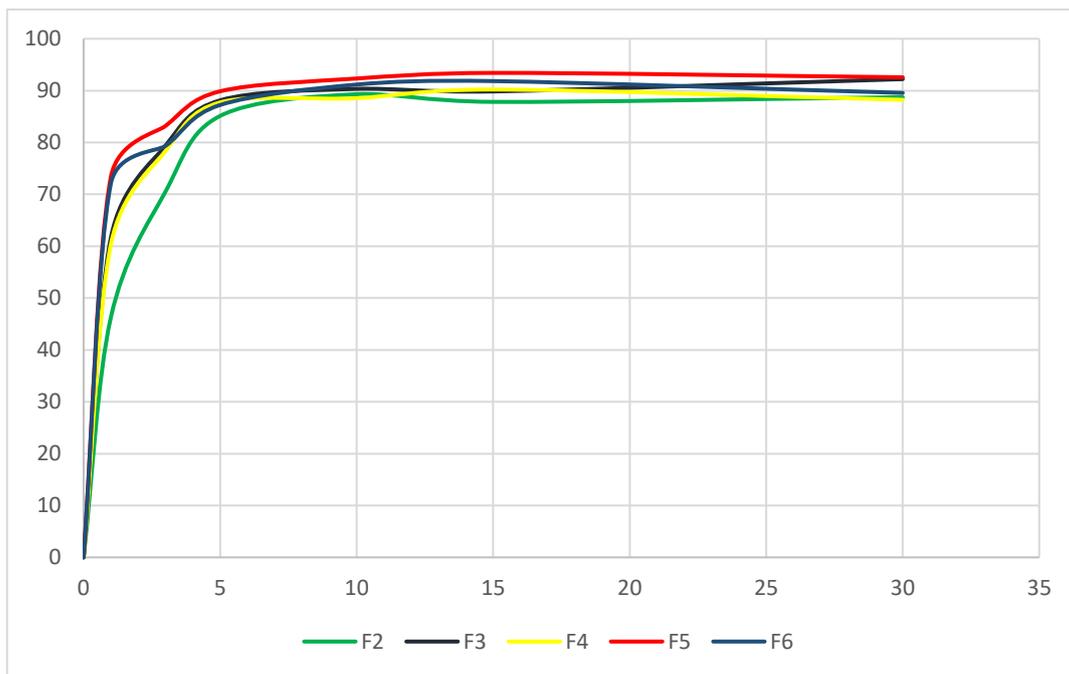
**Commentaire** : D'après la figure 44 nous avons remarqué que le comprimé a tendance d'absorber une quantité d'eau importante lors d'augmentation de la quantité des super-désintégrants pour chaque essai, ce qui explique le mécanisme des super-désintégrants utilisés (effet de mèche et gonflement).

Le tableau 51 donne les résultats récapitulatifs de taux de dissolution de l'opéramide HCL des essais 2, 3, 4, 5,6.

**Tableau N° 51** : Récapitulatif de taux de dissolution du lopéramide HCL des essais 2, 3, 4, 5,6

Temps de prélèvement (min)		1	3	5	10	15	30
Taux de dissolution de lopéramide (%)	F2	46,3	70,52	85,12	89,31	87,83	88,74
	F3	61,63	79,38	88,13	90,34	89,84	92,22
	F4	60,33	78,34	87,72	88,53	90,22	88,23
	F5	73,38	83,19	89,87	92,33	93,42	92,57
	F6	72,37	79,37	87,23	91,17	91,84	89,56

La figure 45 représente la courbe du pourcentage de dissolution dans un milieu acide (pH = 1,2) des essais 2, 3, 4, 5,6 en fonction du temps.



**Figure 45 :** courbes du pourcentage de dissolution (pH=1,2) des essais 2, 3, 4, 5,6 en fonction du temps

**Commentaire :** Les résultats des tests de dissolution effectués sur les essais 2, 3, 4, 5,6 obtenus sont conformes (taux de libération du PA après 15 min est supérieur à 85%). Sachant que la forme développée est une forme à désintégration très rapide, donc nous avons constaté que la libération est très importante à partir de la première minute.

#### 4-2-4- Discussions et sélection de la formule optimale :

Le tableau 52 donne le résumé des résultats d'évaluation des comprimés formulés des essais 1, 2, 3, 4, 5, 6.

**Tableau N° 52 :** Résumé des résultats des contrôles des comprimés de chaque essai

Contrôles	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Masse moyenne (mg)	305,95	309,9	307,65	302,10	<b>301,20</b>	<b>312,50</b>
Dureté (Kp)	<u>5,68</u>	4,5	4,5	4,6	<b>4,1</b>	<b>4,7</b>
Friabilité (%)	0,40	0,70	0,59	0,77	<b>0,90</b>	<b>0,93</b>

<b>Dosage (mg)</b>	<u>1,78</u>	1,81	1,86	1,88	<b>1,91</b>	<b>1,89</b>
<b>Temps de désintégration</b>	<u>3 min</u> <u>50 secs</u>	1 min 45 secs	41 secs	37 secs	<b>13 secs</b>	<b>13 secs</b>
<b>Temps de mouillage</b>	6 min	1 min 2 secs	40 secs	30 secs	<b>25 secs</b>	<b>25 secs</b>
<b>Taux d'absorption d'eau (%)</b>	27,06	69,57	91,69	116,05	<b>157,6</b>	<b>160,8</b>
<b>Test de gout</b>	Légèrement amer	Légèrement amer	Légèrement amer	Légèrement amer	<b>Bon</b>	<b>Bon</b>

Compte tenu, des résultats obtenus pour les essais effectués dans les mêmes conditions opératoires (tab 52), les formules 5 et 6 présentent un même temps de désintégration qui est raccourci (13 secondes), et un même temps de mouillage (25 secondes), malgré l'augmentation de la concentration de Crospovidone dans la formule N°6 ce qui permet d'optimiser la quantité exacte de Crospovidone à 15%, puisqu'au-delà de cette valeur, aucune amélioration de la vitesse de désintégration ne sera observée dans la formule.

La saveur est agréable pour les deux formules 5 et 6 grâce au masquage du gout désagréable du lopéramide lors de l'augmentation de la concentration de Crospovidone ainsi la présence d'aspartam et l'arôme d'orange dans la formule.

Le tableau 53 donne les résultats récapitulatifs de taux de dissolution de lopéramide HCL des essais 2, 3, 4, 5,6 avec la formule adéquate sélectionnée.

**Tableau N° 53 : Récapitulatif de taux de dissolution de lopéramide des essais 2, 3, 4, 5,6**

<b>Temps de prélèvement (min)</b>		1	3	5	10	15	30
<b>Taux de dissolution de lopéramide (%)</b>	<b>F2</b>	46,3	70,52	85,12	89,31	87,83	88,74
	<b>F3</b>	61,63	79,38	88,13	90,34	89,84	92,22
	<b>F4</b>	60,33	78,34	87,72	88,53	90,22	88,23
	<b>F5</b>	<b>73,38</b>	<b>83,19</b>	<b>89,87</b>	<b>92,33</b>	<b>93,42</b>	<b>92,57</b>
	<b>F6</b>	72,37	79,37	87,23	91,17	91,84	89,56

Le profil de dissolution de l'essai N°5 présente un taux de dissolution très important dans la 1<sup>ère</sup> minute à 73,38% et supérieur à 80% après la 3eme minute.

**Donc la formule sélectionnée est celle de l'essai N°5.**

**Tableau N° 54 :** la composition centésimale de la formule optimale sélectionnée N°5.

Ingrédients	Formule centésimale %
Lopéramide HCL	0,67
Crospovidone A	15
Avicel PH102	20
Sorbitol	56,83
Aspartam	4
Arome d'orange	1,5
Aerosil	1
Stéarate de magnésium	1

#### 4-2-5- Discussions des résultats de la formule retenue et Imodium Instant® :

La conformité de l'ensemble des tests pharmaco-techniques des comprimés de la formule N°5 qui ont été conformes, sont comparés avec les comprimés Imodium Instant® dans le tableau 55 :

**Tableau N° 55 :** Comparaison entre la formule développée et optimisée N°5 et Imodium Instant®

Contrôles	F5	Imodium Instant®
Poids moyen	301,15 mg	13 mg
Dureté	4,5 Kp	0,7 Kp
Friabilité	0,9 %	19,89%
Temps de mouillage	25 secs	4 secs
Temps de désintégration	13 secs	5 secs
Gout	Bon, gout d'orange	Bon, gout de menthe
Procédé de fabrication	Compression directe	Méthode spéciale breveté

<b>Excipients</b>	Crospovidone A, avicel PH102, sorbitol, aspartam, arôme d'orange, stéarate de Mg, aerosil.	Gélatine, mannitol, aspartam, bicarbonate de sodium, arôme de menthe.
-------------------	--	---

Le tableau 56 donne les densités optiques de l'échantillon et le taux de dissolution du PA correspondant pour chaque comprimé testé (6 comprimés) de l'Imodium Instant® dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2), dans les mêmes conditions opératoire de test de dissolution.

**Tableau N° 56 : Résultat de test de dissolution d'Imodium Instant® dans le milieu pH= 1,2**

<b>Temps</b>	<b>1 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02537	0,02578	0,02585	0,02568	0,02577	0,02487
<b>% Dissolution</b>	89,72	91,17	91,42	90,82	91,13	87,96
<b>Temps</b>	<b>3 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02560	0,02622	0,02605	0,02581	0,02599	0,02605
<b>% Dissolution</b>	90,53	92,73	92,14	91,28	91,92	92,14
<b>Temps</b>	<b>5 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02578	0,02605	0,02598	0,02593	0,02587	0,02536
<b>% Dissolution</b>	91,18	92,11	91,87	91,7	91,5	89,68
<b>Temps</b>	<b>10 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02594	0,02585	0,02574	0,02571	0,02596	0,02664
<b>% Dissolution</b>	91,73	91,43	91,01	90,92	91,81	94,2
<b>Temps</b>	<b>15 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02570	0,02622	0,02612	0,02550	0,02617	0,02657
<b>% Dissolution</b>	90,87	92,74	92,38	90,17	92,55	93,95
<b>Temps</b>	<b>30 min</b>					
<b>Comprimés</b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>DO<sub>TEST</sub></b>	0,02582	0,02604	0,02594	0,02585	0,02627	0,02606
<b>% Dissolution</b>	91,3	92,08	91,72	91,42	92,9	92,16

Le tableau 57 donne la moyenne des densités optiques des échantillons et le taux de dissolution de PA correspondant de 6 comprimés de l'Imodium Instant® en fonction du temps dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2).

**Tableau N° 57 :** la moyenne de DO et pourcentage de dissolution correspondant de 6 unités de l'Imodium Instant® en fonction du temps.

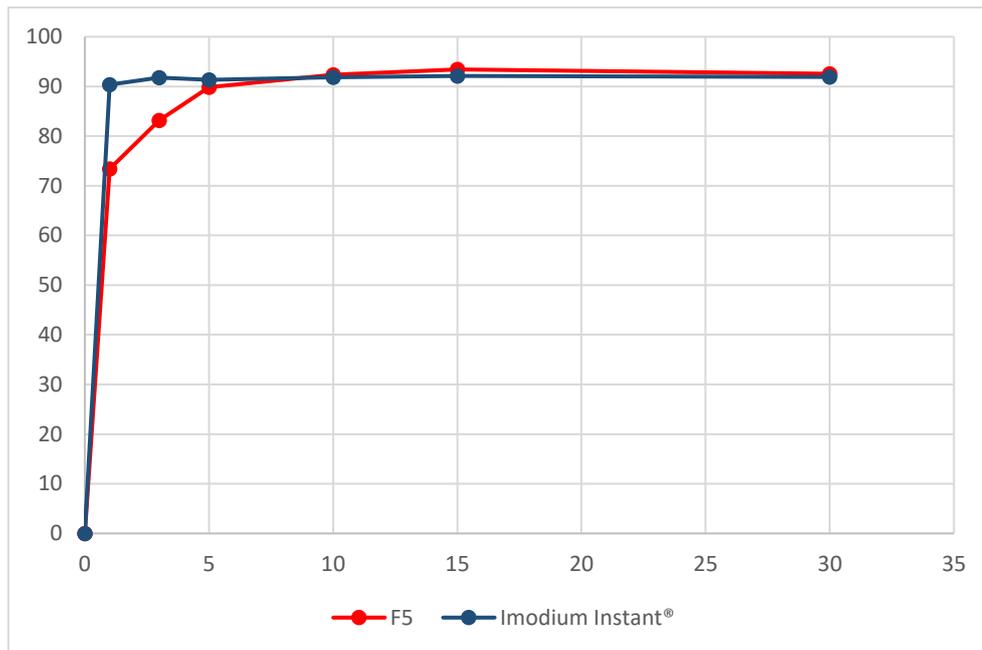
<b>Temps de prélèvement (min)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>DO moyenne de 6 unités</b>	0,02555	0,02595	0,02582	0,02597	0,02604	0,02559
<b>[ECHANT] moyenne de 6 unités (%)</b>	90,37	91,79	91,34	91,85	92,11	91,93

Le tableau 58 donne la moyenne des taux de dissolution de la formule N°5 et Imodium Instant® dans un milieu de dissolution acide (pH = 1,2) en fonction du temps.

**Tableau N° 58 :** Comparaison de taux de dissolution de la formule N°5 et Imodium Instant®

<b>Temps de prélèvement (min)</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>Taux de dissolution des comprimés de la formule N°5 (%)</b>	73,38	83,19	89,87	92,33	93,42	92,57
<b>Taux de dissolution des comprimés Imodium Instant® (%)</b>	90,37	91,79	91,34	91,85	92,11	91,93

La figure 46 représente la courbe du pourcentage de dissolution dans un milieu acide (pH = 1,2) de la formule essai 5 et Imodium Instant® en fonction du temps.



**Figure 46 :** Courbe de pourcentage de dissolution de F5 et Imodium Instant® (pH=1,2)

Les comprimés Imodium Instant® sont disponibles en plaquette thermoformée obtenus par une méthode de fabrication spéciale et donc sont caractérisés par une dureté faible d'où leur vitesse de désintégration qui est très rapide par rapport à notre formule N°5 (tab. 55).

Cependant, les comprimés de l'Imodium Instant® sont friables par rapport à nos comprimés, ce qui explique leur mise en conditionnement dans un article de conditionnement primaire spéciale alors que nos comprimés peuvent être conditionnés dans des articles de conditionnement standard comme les comprimés conventionnels puisque ils ne sont pas friables sachant que l'emballage primaire doit être imperméable.

Nous observons que le taux de dissolution de Imodium Instant® est très important (tab. 58) et (fig. 46) par rapport notre formule N°5 dès les premières minutes de contacte des comprimés avec le milieu de dissolution. Cela s'explique par le raccourcissement du temps de désintégration de l'Imodium Instant® par rapport notre formule N°5.

#### **4-2-6- Reproductibilité de la formule optimale :**

Pour la validation de la formule optimale retenue qui est celle de l'essai N°5, nous avons procédé à un essai de reproductibilité de la formule sélectionné, dans les mêmes conditions opératoires et avec le même matériel et la même méthode.

Trois essais de 500g chacun ont été réalisés.

#### *4-2-6-1- Evaluation de la rhéologie de la poudre*

**Tableau N°59** : Résultats du test d'écoulement de mélange de poudre des essais 1, 2, 3, de la formule N°5

Essai N°	Temps d'écoulement « s »	Interprétation
F5-01	9	Bon
F5-02	9	Bon
F5-03	9	Bon

**Commentaire** : Les temps d'écoulement des mélanges de poudres des essais 1, 2, 3, de la formule N°5 effectués sont tous inférieurs à 10 secondes, donc conformes aux recommandations de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, par conséquent, il y aura un écoulement régulier de la poudre dans la chambre de compression.

**Tableau N°60** : Résultat du test de tassement de l'essai N° 05

Essai N°	V <sub>10</sub> – V <sub>500</sub>
F5-01	19
F5-02	19
F5-03	19

**Commentaire** : l'essai de tassement a un résultat inférieur à 20 ml ce qui indique une bonne aptitude à la comprimabilité des essais 1, 2, 3 de la formule N°5.

#### *4-2-6-2- Evaluation des comprimés obtenus :*

**Tableau N°61** : Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05-01

Comprimé	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Poids (mg)	301,5	303,4	304,5	301,9	301,7	306,5	301,4	300,6	301,9

<b>Comprimé</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
<b>Poids (mg)</b>	301,5	302,6	301,8	300,7	301,3	301,8	300,4	302	301,7
<b>Comprimé</b>	<b>19</b>	<b>20</b>							
<b>Poids (mg)</b>	302,7	306,1							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés = 302,3 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

**Tableau N°62 :** Résultats du contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05-02

<b>Comprimé</b>	<b>01</b>	<b>02</b>	<b>03</b>	<b>04</b>	<b>05</b>	<b>06</b>	<b>07</b>	<b>08</b>	<b>09</b>
<b>Poids (mg)</b>	300,3	301,7	303,5	300,7	300,6	303,9	298,4	299,6	300,6
<b>Comprimé</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
<b>Poids (mg)</b>	307,5	299,5	298,3	299,1	305,7	300	301,2	299,3	298,2
<b>Comprimé</b>	<b>19</b>	<b>20</b>							
<b>Poids (mg)</b>	310,7	301,2							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés = 301,5 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

**Tableau N°63 :** Résultats contrôle du poids individuel des comprimés de produit fini de l'essai 05-03

<b>Comprimé</b>	<b>01</b>	<b>02</b>	<b>03</b>	<b>04</b>	<b>05</b>	<b>06</b>	<b>07</b>	<b>08</b>	<b>09</b>
<b>Poids (mg)</b>	300,4	301,6	301,9	300,8	302,6	302,2	301,9	303,2	305,1
<b>Comprimé</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
<b>Poids (mg)</b>	302,7	301,5	303,8	301,7	300,9	302,2	303,4	302,7	302,1
<b>Comprimé</b>	<b>19</b>	<b>20</b>							
<b>Poids (mg)</b>	303,1	308,2							

**Commentaire :** Le poids moyen de 20 comprimés = 302,6 mg, donc nous avons convenu d'un poids moyen conforme. Avec un aspect lisse et brillant.

**Tableau N°64 :** résultats du contrôle de la résistance à la rupture (dureté) des comprimés des essais 1, 2, 3, de la formule N°5

Essais		F5-01	F5-02	F5-03
Dureté  (Kp)	Comprimé 1	4,3	4,1	4,2
	Comprimé 2	4,5	4,2	3,9
	Comprimé 3	4,4	4,3	4
	Comprimé 4	4,7	4,5	4,1
	Comprimé 5	4,6	4,6	4,2
	Comprimé 6	4,5	4,2	4,2
	Comprimé 7	4,4	4,1	4
	Comprimé 8	4,5	4,3	3,9
	Comprimé 9	4,4	4,3	4,1
	Comprimé 10	4,7	4,4	4,4
Dureté moyenne (Kp)		4,5	4,3	4,1

**Commentaire :** Nous avons convenu d'une dureté qui doit se situer dans une plage allant de 3,7 et 4,7 Kp, respectant la friabilité des comprimés qui doit être <1%. Les comprimés des essais 1, 2, 3, de la formule N°5 ont une bonne dureté.

**Tableau N°65 :** Résultats du contrôle de la friabilité des comprimés obtenus

Essai N°	Masse des comprimés avant l'essai (g)	Masse des comprimés après l'essai (g)	Perte de poids (%) Norme <1%
F5-01	6,135	6,086	0,8
F5-02	6,207	6,154	0,85
F5-03	6,198	6,142	0,9

**Commentaire :** La friabilité des essais 1, 2, 3, sont conformes aux spécifications fixés par la pharmacopée (<1%).

**Tableau N°66 :** Résultats du test de désagrégation des comprimés des essais 1, 2,3 de la formule N°5

Essai N°	Temps de désagrégation	Interprétation
F5-01	25 secs	Conforme

<b>F5-02</b>	19 secs	Conforme
<b>F5-03</b>	13 secs	Conforme

**Commentaire :** Le temps de désagrégation des essais 1, 2, 3, sont conformes (<3min). Nous observons (tab.66) que le temps de désagrégation diminue d'un essai à l'autre et que la vitesse de désintégration s'accélère avec la diminution de la dureté à une dureté minimum (tab.64) qui correspond à une friabilité (tab.65) dans les normes (<1%).

**Tableau N°67 :** Résultats de test de mouillage des comprimés des essais 1, 2,3 de la formule N°5

<b>Essai N°</b>	<b>Temps de mouillage</b>
<b>F5-01</b>	37 secs
<b>F5-02</b>	31 secs
<b>F5-03</b>	25 secs

**Commentaire :** Nous remarquons que le temps de mouillage des comprimés diminue de l'essai 1 à l'essai 3. Le temps de mouillage indique la vitesse de pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. Cette vitesse s'accélère avec l'augmentation de la porosité du comprimé pour autant que la dureté soit aussi faible que possible respectant la friabilité qui doit être <1%.

**Tableau N°68 :** Résultats de l'essai du taux d'absorption de l'eau des comprimés des essais de la formule N°5

<b>Essai N°</b>	<b>Poids initial de comprimé (Wb) en mg</b>	<b>Poids de comprimé mouillé (Wa) en mg</b>	<b>Rapport d'absorption d'eau « R »</b>
<b>F5-01</b>	302,2	735,7	143,45
<b>F5-02</b>	300,5	745,2	147,98
<b>F5-03</b>	301,7	768,9	154,85

**Commentaire :** Le taux d'absorption de l'eau dans le comprimé, reflète la capacité de rétention de l'eau par le comprimé. L'augmentation de ce taux d'absorption de l'eau est proportionnelle à l'augmentation de la porosité du comprimé.

**Tableau N°69** : Résultats de test de gout effectué sur chaque essai

<b>Essai N°</b>	<b>Temps dans la bouche</b>	<b>Nombre des volontaires</b>	<b>Sensation dans la bouche</b>	<b>Taux (%) des volontaires</b>
<b>F5-01</b>	1 min	20	légèrement amère	30
			agréable	70
<b>F5-02</b>	1 min	20	légèrement amère	35
			agréable	65
<b>F5-03</b>	1 min	20	légèrement amère	30
			agréable	70

**Commentaire** : Les essais 1, 2, 3, de la formule N°5 sont qualifiés d'un bon gout, avec un gout d'orange sucré, car la majorité des volontaires ont trouvé un bon gout.

## 5- Conclusion :

L'objectif de ce travail a été la formulation et l'évaluation à l'échelle laboratoire de recherche et développement d'un comprimé orodispersible de lopéramide dosé à 2 mg.

L'objectif fixé au départ a été atteint au terme de ce travail de recherche.

Ce travail a été motivé par une demande constante de nouvelles formes galéniques, et une amélioration des formes déjà existantes, assurant ainsi le confort du patient, tels que les médicaments à dissolution rapide qui est devenu l'un des axes importants de la recherche actuelle, donc la forme à désintégration rapide que nous avons formulé au terme de ce travail est conforme aux monographies, simple et reproductible aussi bien sur le plan galénique que pharmacocinétique.

Ce travail a consisté à formuler et préparer des comprimés orodispersibles d'hydrochlorure de lopéramide par compression directe motivée par un taux de PA dans la formule inférieur à 10%.

Tous les lots essais de mélange de poudre ont été préalablement évalués par divers tests pharmaco-techniques. Il s'agit de, temps d'écoulement, aptitude au tassement et essais de l'aptitude à la compressibilité.

En outre, des essais pharmaco-techniques ont été réalisés sur les comprimés, tels que, la dureté, la friabilité, le temps de mouillage, le temps de désagrégation et la vitesse de dissolution. Ces essais ont montré que les propriétés et valeurs étaient proches de la limite standard.

Par ailleurs, la teneur en PA, sous différentes formulations, était très uniforme et se situait dans une plage allant de 90 à 110% à exception la formule N°1. Le temps de mouillage est utilisé comme indicateur de la facilité de désintégration des comprimés.

Les résultats de la désintégration in vitro étaient dans les limites prescrites et respectaient les critères applicables aux comprimés à désintégration orale.

Les études de dissolution in vitro sont conforme (taux de dissolution est supérieur à 85% en 15 min) et donc la libération de principe actif de la matrice est très rapide ce qui affirme l'action thérapeutique rapide recherché (anti-diarrhéique).

Le concept de la méthode d'addition des super-désintégrants s'est avéré bénéfique pour réduire le temps de désintégration. La vitesse de désintégration plus rapide peut être attribuée à une absorption plus rapide de l'eau par les comprimés.

La formule retenue comparé avec un princeps Imodium Instant®, sur la base d'évaluation les différents paramètres pharmaco-techniques et biopharmaceutique.

Les comprimés de chlorhydrate de loperamide à désintégration rapide ont été obtenus par procédé simple « compression directe » qui représente une alternative plus économique pour la préparation de la forme orodispersible que les techniques sophistiquées et brevetées.

Aspartam a été choisi comme édulcorant et le seul disponible, son pouvoir sucrant pourrait masquer l'amertume de principe actif, ainsi la formule contient un aromatisant de gout d'orange pour améliorer l'acceptabilité de comprimé qui donnera une bonne sensation de citrus.

L'utilisation de crospovidone à une concentration de 15% et avicel PH102 de 20% ont permis une meilleure libération du principe actif par rapport à d'autres concentrations suite à une évaluation de chaque formule proposée.

La formulation F5 a montré une augmentation significative de la vitesse de dissolution par rapport aux autres formules à un pH de 1,2. Environ 90% du médicament a été libéré de F5 en 30 minutes avec le produit commercialisé en Europe Imodium Instant®.

## Perspectives :

Au terme de ce travail, nous avons pu formuler des comprimés orodispersibles de l'opéramide dosés à 2mg qui étaient conformes à la monographie (pharmacopée européenne 8.0, USP 37/NF32).

Cependant, des essais supplémentaires devraient être réalisés en vue de la validation et l'amélioration de la formule et du produit en question, à savoir :

- ✚ Le poinçon qui a été utilisé est de 10 mm. Pour cela des essais doivent être réalisées avec des poinçons de moins de 10 mm et refaire des tests pour voir l'impact de la masse de comprimé sur le temps de désintégration ;
- ✚ Ce travail doit être poursuivi par des essais de stabilité avant de passer à la transposition d'échelle.

## Bibliographie :

[1] : Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, Éditions Masson, 9<sup>e</sup> édition, 2009, 382 p.

[2] : Pascal Wehrlé, *Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique*, Éditions Maloine, 2007, 359 p.

[3] : [http://www.leem.org/social/soc\\_frame.htm](http://www.leem.org/social/soc_frame.htm) consulté le 19/01/2019

[4] : <http://www.rechercheclinique.com/fr/formation/?z=metier&job=galeniste> consulté le 19/01/2019

[5] : <https://www.leem.org/> consulté le 19/01/2019

[6]: Mark Gibson, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation Second Edition 2009 A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*, 188p.

[7]: James Swarbrick, *Generic Drug Product Development Solid Oral Dosage Forms Edition 2005*, 96-97p.

[8]: Pharmacopée Européenne, 2013, 8 édition.

[9]: **R. M. Atkinson, C. Bedford, K. J. Child, E. G Tomich**, *Effect of particle size on blood griseofulvin-levels man*, *Nature*, 193, 588-589.

[10]: **M. P. Summers, R. P. Enever, J. E. Carless**, *The influence of crystal form on the radial stress transmission characteristics of pharmaceutical materials*, *J. Phar. & Pharmacol*, 28 (2), 1976, 89-99.

[11]: **T. J. Macek**, *The physical and chemical problems inherent in the formulation of dosage forms for new pharmaceuticals*, *Amer. J. Pharm.*, 137, **1965**, 217-239.

[12]: **A. J. Aguiar, J. Jr Krc, A. W. Kinkel, J. C. Samyn**, *Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate*, *J. Pharm. Sci.*, 56(7), 847-853.

[13] : **D. Pradeau, Association de pharmacie hospitalière de l'île-de-France.** *L'analyse pratique du médicament*, chapitre 4. Editions Médicales Internationales, Cachan (France).

[14] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique texte imprimé : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 8 éditions rev. ET augm. Paris: Masson; **2001**.

[15] : **M. C. Rand, A. E. Greenbeerg, M. J. Taras**, *Standart Methodsd for the examination of water and waster water*, 15ème edition; American Health Association Washington, D.C., **1980**, 60-70.

[16]: **L. F. Prescott, R. F. Steel, W. R. Ferrier**, *The effect of particles size on the absorption of phenacetin in man. A correlation between plasma concentration of phenacetin and effects on the central nervous system*, Clin. Pharmacol. Ther., 11(4), 496-504.

[17] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **2009**.

[18]: Mark Gibson, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation Second Edition 2009 A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*, 207p.

[19] : <https://slideplayer.fr/slide/10660476/> consulté le 22/01/2019

[20]: **James Swarbrick**; *Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY* Third Edition VOLUME 1; 2399p

[21]: **James Swarbrick**; *Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY* Third Edition VOLUME 1; 2452-2453p

[22] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **237-238p**.

[22] : BPS14-Pharmacie galénique V 2.0, chapitre IV Tome 1, les formes pharmaceutique ; 07p

[23] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **254p.**

[24] : BPS14-Pharmacie galénique V 2.0, chapitre IV Tome 1, les formes pharmaceutique ; 09p

[25] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **259-260p.**

[26] : J.T.Cartensen ; Formes pharmaceutiques nouvelles : aspects technologiques, biopharmaceutiques et médical ; édition Lavoisier Paris, 1-2-3p

[27] : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490871v1/file/comprimsmulticouche-151214175326.pdf> ,consulté le 01/02/2019

[28] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **36-37p.**

[29] : Eric LEVACHER, Phi 41 :Pharmacotechnie Industrielle, 3 eme édition 2016 ; 251-252-253-254-255-256-257-258-260p

[29] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **237-238p.**

[30] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **242p.**

[31] : Pascal Wehrlé, *Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique*, Éditions Maloine, 2007, 42-43 p.

[32] : **A. LE HIR**, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; **184p.**

[33] : Eric LEVACHER, Phi 41 : Pharmacotechnie Industrielle, 3 eme édition 2016 ; 308p

[34] : Eric LEVACHER, Phi 41 : Pharmacotechnie Industrielle, 3 eme édition 2016 ; 313-314-334-304-305p

[35] : Eric LEVACHER, Phi 41 :Pharmacotechnie Industrielle, 3 eme édition 2016 ; 402-403-404-405-406-407-408-409p

- [36]: A. LE HIR, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; 244-245-246-247-249p.
- [37]: A. LE HIR, *Pharmacie Galénique version électronique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9 éditions. Paris : Masson ; 191p.
- [38]: Eric LEVACHER, Phi 41 :Pharmacotechnie Industrielle, 3 eme édition 2016 ; 475-476-477-478-479p.
- [39]: Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K (2004). Orally fast disintegrating tablets: Developments, technologies, tastemasking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 21: 433–76.
- [40]: Ghosh TK, Pfister WR (2005). Quick dissolving oral dosage forms: Scientific and regulatory considerations from a clinical pharmacology and biopharmaceuticals perspective; In: Drug delivery to the oral cavity: Molecules to market. New York, CRC Press 337-356.
- [41]: Brown D (2001). Orally disintegrating tablets: Taste over speed. *Drug Deliv Technol* 3: 58-61.
- [42]: Robin h. Bogner, r.ph. ph.d., associate professormeghan f. Wilkosz, pharm.d. (cand.)University of connecticutschool of pharmacy,storrs, ct,fast dissolving tablets,us pharmacist,13/09/2002
- [43]: Parakh SR, Gothoskar AV (2003). A review of mouth dissolving tablet technologies. *Pharm Tech* 27: 92-98.
- [44]: Shu T (2002). Studies of rapidly disintegrating tablets in oral cavity using coground mixture of mannitol with crospovidone. *Chem Pharm Bull* 50: 193-198.
- [45]: Chang RK, Guo X, Burnside BA, Cough RA (2000). Fast dissolving tablets. *Pharm Tech* 24: 52-58.
- [46]: Reddy L.H., Ghosh B., Rajneesh (2002) Fast dissolving drug delivery systems: a review of the literature. *Indian J. Pharm. Sci.* 64(4): 331-336.
- [47]: Bradoo R (2001). Fast Dissolving Drug Delivery Systems. *J. Am. Med. Asso.* 4: 27-31.
- [48]: Fu Y, Y.S., Jeong SH, Kimura S, ParK K., *Orally Fast disintegrating tablets Developments, technologies, taste-masKing and clinical studies. Crit Rev Ther Drug Carrier Sys L004; LI:433-76.*

- [49]: Hirani, J.J., D.A. Rathod, and K.R. Vadalia, *Orally disintegrating tablets: a review*. Tropical journal of pharmaceutical research, 2009.
- [50]: Konapure AS, Chaudhari PS, Oswal RJ, Kshirsagar SS, Antre RV and Chorage TV: Mouth dissolving tablets-an innovative technology. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology 2011; 2(1): 496-503.
- [51]: Belet MH and Derle DV: Analysis of patents pertaining to superdisintegrants used in tablet manufacturing. Journal of intellectual Property Rights 2008; 13: 601-604.
- [52]: Bhardwaj S, Jain V, Sharma S, Jat RC and Jain S: Orally disintegrating tablets: a review. Drug Invention Today 2010; 2(1): 81-88.
- [53]: Omidian H and Park K: Swelling agents and devices in oral drug delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology 2008; 18 (2): 83-93.
- [54]: Iyad R, Mayyas AR, Eftaiha AA and Badwan A: Chitin-silicon dioxide coprecipitate as a novel superdisintegrant. Journal of Pharmaceutical Sciences 2008; 97(11): 4955-69.
- [55]: Mohanachandran PS, Sindhumol PG and Kiran TS: Superdisintegrants: an overview. Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2011; 6(1): 105-109.
- [56]: Kumaran AK, Sreekanth J and Palanisamy S: Formulation, development and evaluation of Levodopa-Carbidopa orally disintegration tablets. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 2011; 3(3): 169-175.
- [57]: Pahwa R, Piplani M, Sharma PC, Kaushik D and Nanda S: Orally disintegrating tablets – friendly to pediatrics and geriatrics. Archives of Applied Science Research 2010; 2(2): 35-48.
- [58]: Bhowmik D, Chiranjib B, Yadav J, Chandira RM and Kumar S: Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form. Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre 2010; 2 (1): 495-504.
- [59]: Mohanachandran PS, Sindhumol PG and Kiran TS: Superdisintegrants: an overview. Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2011; 6(1): 105-109
- [60]: Uddhav S Bagul. (2006). *Current status of tablet disintegrants: a review*. Retrieved March 5, 2011 from Pharmainfo.net. <http://www.pharmainfo.net/reviews/current-status-tablet-disintegrantsa-review>.

**[61]:** Raymond CR: Handbook of Pharmaceutical Excipients. APhA Publishers, Fifth Edition 2006.

**[62]:** Polyplasdone superdisintegrants product overview. ISP Pharmaceuticals. April 11, 2011. <<http://www.anshulindia.com/pdfs/polyplasdone%20Lit.pdf>>.

**[63]:** Goel H, Rai P, Rana V and Tiwary AK: Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2008; 2: 258-274.

**[64]:** Camarco W, Ray D and Druffner A: Selecting superdisintegrants for orally disintegrating tablet formulations. Pharmaceutical Technology Supplement 2006.

**[65]:** Superdisintegrants: an introduction to chemistry and performance. April 12, 2011. <<http://www.dmvfonterraexcipients.com/products/~media/DFEA18D0FB9945A984F16949D2B56B95.ashx>>.

**[66]:** Newman AW, Mueller RL, Vitez IM and Kiesnowski CC: Starch and starch derivatives. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA 2007.

**[67]:** GK Bolhuis, AW Arends-Scholte, GJ Stuut and JA de Vries: Disintegration efficiency of sodium starch glycolates prepared from different native starches. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1994; 40(5): 317 – 320.

**[68]:** John C Carter. (2002-06). *the role of disintegrants in solid oral dosage form manufacturing*. Carter Pharmaceutical Consulting, Inc. Retrieved March 25, 2011 from <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/The-role-of-disintergrants>. Html.

**[69]:** Chen CR, Lin YH, Cho SL, Yen SY and Wu HL: Investigation of the dissolution difference between acidic and neutral media of Acetaminophen tablets containing a super disintegrant and a soluble excipient. Chem Pharm Bull 1997; 45: 509–512.

**[70]:** Zhao N and Augsburger LL: The influence of swelling capacity of super disintegrants in different pH media on the dissolution of Hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. AAPS PharmSci-Tech 2005; 6: 120–126.

**[71]:** Bussemer T, Peppas NA and Bodmeier R: Evaluation of the swelling, hydration and rupturing properties of the swelling layer of a rupturable pulsatile drug delivery system. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2003; 56: 261–270.

- [72]: Zhao N and Augsburger LL: The influence of granulation on super disintegrant performance. *Pharm Dev Technol* 2006; 11: 47–53.
- [73]: Yadav ND, Pingale PL and Tatane SR: Comparative study on effect of natural and artificial superdisintegrants in the formulation of fast dissolving aspirin tablet. *Journal of Pharmacy Research* 2010; 3(7): 1594-1597.
- [74]: Shah V and Patel R: Studies on mucilage from *Hibiscus rosasinensis* as oral disintegrant. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2010; 2(1): 18-21.
- [75]: Kumar R, Patil S, Patil MB, Patil SR and Paschapur MS: Isolation and evaluation of disintegrant properties of Fenugreek seed mucilage. *International Journal of PharmTech Research* 2009; 1(4): 982-996.
- [76]: Rao NGR, Kulkarni U, Rao KD and Suresh DK: Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of Carbamazepine using natural superdisintegrant *Plantago ovata* seed powder and mucilage. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2010; 2(2): 70-74.
- [77]: Eric LEVACHER, Phi 41: *Pharmacotechnie Industrielle*, 3-eme édition 2016; 260-261p.
- [78]: Velmurugan, S. and S. Vinushitha, *Oral disintegrating tablets: An overview*. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 2010. 1(2): p. 1-12.
- [79]: R. C. Rowe, P.J.S., and M. E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Revised ed. *Pharmaceutical Press*, 2009.
- [80]: Bhowmik D, Chiranjib B, Pankaj K, Chandira RM (2009). Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 1(1): 163-177.
- [81]: Virely P, Yarwood R (1990). Zydis – a novel, fast dissolving dosage form. *Manuf. Chem.* 36 37.
- [82]: Seager H (1998). Drug delivery product and the Zydis fast-dissolving dosage form. *J. Pharm. Pharmacol* 50: 375-382.
- [83]: Mishra DN, Bimodal M, Singh SK, Vijaya Kumar SG (2006) Spray dried excipient base: a novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull* 54(1): 99-102.

[84]: L., D., *Fast-melting tablets: Developments and technologies. Pharm Technol N Am* L001; 44-50.

[85]: Honey Goel<sup>1</sup>, P.R., Vikas Rana<sup>1,\*</sup> and Ashok K. Tiwary<sup>1,\*</sup>, *Orally Disintegrating Systems: Innovations in Formulation and Technology 1872-2113/08 \$100.00+.00* © 2008 Bentham Science Publishers Ltd. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2008, 2, 258-274

[86] : G.S.Bangale, G.J.Y., G.V.Shinde, and B.Stephen Rathinaraj, , —*New Generation of Orodispersible Tablets: Recent Advances and Future Prospects*, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research*, vol. 1, no. 2, pp. 52–62, 2011.

[87] : Priyanka Nagar, K.S., Iti Chauhan, Madhu Verma, Mohd Yasir, and R.S.a.N.G. Azad Khan, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (04); 2011: 35-45.

[88] : Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, Utoguchi N, Matsumoto M (1997). New method of preparing highporosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material. *Int. J of Pharm.* 152(1) : 127-31

[89] : A. Le Hir, —*Formes pharmaceutiques*, *in Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9th ed., Masson, pp. 226–375.

[90]: DeRoche CC. Consumer preference for orally disintegrating tablets over conventional forms of medication: Evolving methodology for medication intake in dysphagia. Lecture presented at the 12th Annual Meeting of the Dysphagia Research Society, San Francisco, CA, 2-4 Oct., 2003, *Dysphagia*, 20 (1): 77- 86,(2005).

[91]: Kearney P, Wong SK (1997) Method for Making Freeze Dried Drug Dosage Forms. US Patent 5,631,023.

[92]: Laboratoire Lafon. (1985) Galenic Form for Oral Administration and its Method of Preparation by Lyophilization of an Oil-in-Water Emulsion. European Patent 0,159,237.

[93]: Pebley WS, Jager NE, Thompson SJ (1994) Rapidly Disintegrating Tablets. US Patent 5,298,261.

[94]: Mizumoto T, Masuda Y, Fukui M. (1996) Intrabuccally Dissolving Compressed Moldings and Production Process Thereof. US Patent 5,576,014.

[95]: Jeong SH, Fu Y, Park K (2005) Frosta\_: a new technology for making fast-melting tablets. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2(6): 1107–1116.

[96]: A. K. Nayak and K. Manna, —*Current developments in orally disintegrating tablet technology*, *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, vol. 2, no. 1, pp. 21–34, 2011.

[97]: Kuldeep Mehta et al, —*AN EMERGING TREND IN ORAL DRUG DELIVERY TECHNOLOGY: RAPID DISINTEGRATING TABLETS*, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, vol. 2, no. 10, pp. 318–329, 2010.

[98]: BHATU P. BADGUJAR and ATISH S. MUNDADA, —*The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review*, *Acta Pharmaceutica*, vol. 61, no. 2, pp. 117–139, 2011.

[99]: Basawaraj S Patil, Upendra Kulkarni, Parik Bhavik, Srinivas R Soodam, Prakash G Korwar, Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of nimesulide by new coprocessed technique *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* ISSN: 0975-8585, 587-592.

[100]: Daharwal S, Jangde R, Saraf S, Saraf S (2008). Taste masking method for bitter drug and tasteless dispersible tablet: an overview. *Famvita.Net Journal* oct.: 1-3.

[101]: Lachman L, Liberman H, Kanig J, “The theory and practice of industrial pharmacy”, Varghese Publishing House, Mumbai, 3rd Edn, 1987: 297

[102]: *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*; Available online at <http://www.ijrdpl.com> February - March, 2013, Vol. 2, No.2, pp 270-284

[103]: *United States Pharmacopoeia USP25 NF20. The Official Compendia of Standards. First annual Asian edn.*, Rockville, MD:United States Pharmacopoeial Convention Inc. 2002.

[104]: Morita Y, Tsushima Y, Yasui M, Termoz R, Ajioka J, Takayama K (2002) Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera. *Chem. Pharm. Bull* 50 (9): 1181 - 1186.

[105]: Mohammad yaheya, mohammad ismail (2009). Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2 (4).

**[106]:** G. Abdelbary, C.E., P. Prinderre, J. Joachim, Jp. Reynier, Ph. Piccerelle, *Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration International Journal of Pharmaceutics* 292 (2005) 29–41.

**[107]:** Yutaka MORITA, a Yuki TSUSHIMA, a Masanobu YASUI, a Ryoji TERMOZ, b Junko AJIOKA, b and Kozo TAKAYAMA, b, *Evaluation of the Disintegration Time of Rapidly Disintegrating Tablets via a Novel Method Utilizing a CCD Camera EMP R&D Section, Eisai Co., Ltd.; 2–3–14 Minami, Honjo, Saitama 367–0048, Japan: and b Department of Pharmaceutics, Hoshi University; 2–4–41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142–8501, Japan. Received February 21, 2002; accepted May 21, 2002*

**[108]:** Löbenberg, R. and G.L. Amidon, *Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000. **50**(1): p. 3-12.

**[109]:** The International Pharmacopoeia Fourth Edition – Pharmacopoeia Internationalis Editio Quarta. (n.d.) Citing Websites. Methods of Analysis: 5. Pharmaceutical technical procedures: 5.2 Uniformity of mass for single-dose preparations. Retrieved date. 21st December 2013. From

**[110]:** loperamide hydrochloride, Imodium, Imodium A-D, Kaopectate II site onlign <https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/drugs/kl033.html> consulté le 17/02/2019.

**[111]:** Raymond C Rowe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, APhA Publishers, Sixth Edition 2009.

# **Partie annexe**

# Formulation et évaluation d'un comprimé orodispersible de chlorhydrate de lopéramide (2mg)

## « Fiche technique »

Université Saad Dahleb Blida, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie, Laboratoire de pharmacie galénique.

Projet : mémoire de fin d'étude de spécialisation en pharmacie galénique (2018/2019).

Nom de formulateur : Zebari Karim

Lieu de stage pratique : Centre de Recherche et de Développement SAIDAL

Essai N° : .....

Date : .....

Quantité de lot : .....

Poids de comprimé : .....

Méthode de fabrication : compression directe

Type de poinçon : .....

### Formule :

Ingrédients	Fournisseur	Fonction	Formule centésimale %	Formule unitaire (mg)	Quantité pour l'essai (g)
Lopéramide HCL	Pharmal SAIDAL	Principe actif			
Crospovidone A	Laboratoire MERINAL	Superdésintégrant			
Avicel PH102	Pharmal SAIDAL	Désintégrant / Superdésintégrant			
Sorbitol	Laboratoire MERINAL	Diluant			
Aspartame	Laboratoire MERINAL	Edulcorant			
Arome d'orange	Laboratoire MERINAL	Aromatisant			
Aerosil	Pharmal SAIDAL	Lubrifiant d'écoulement			
Stéarate de magnésium	Pharmal SAIDAL	Lubrifiant de compression			

## Mélange :

Type de mélangeur	
Capacité de mélangeur	
Temps de mélange	
Vitesse de rotation	

## ❖ Rhéologie de mélange :

Tests	Résultats	Interprétation
Test d'écoulement	$T =$	
Test de tassement	$V_0 =$ $V_{10} =$ $V_{500} =$ $V_{1250} =$ $V_{10} - V_{500} =$	
Indice de carr	$I_{carr} =$	
Indice d'Hausner	$I_{Hausner} =$	

## ❖ Compression :

Modèle de comprimeuse		
Type de poinçon utilisé		
Masse unitaire de comprimé		
Dureté		

<b>Uniformité de masse (masse moyenne de 20 comprimés)</b>		
<b>Aspect des comprimés</b>		

❖ **Procède opératoire :**

<b>Étapes</b>	<b>Description</b>

## Contrôles effectués sur les comprimés :

### ❖ Uniformité de masse :

Masse moyenne	Ecart type	Commentaire

Type de balance : ...

Poids moyen du comprimé	Écart en %
80 mg ou moins	±10
Plus de 80 mg mais moins de 250 mg	±7.5
250 mg ou plus	±5

Pharmacopée 8.0 édition 2013

### ❖ Résistance à la rupture ou dureté :

Type de l'appareil	Nombre d'unité	Résultat
	10 comprimés	

### ❖ Friabilité :

Type de l'appareil : ....

La perte de masse doit être inférieure à 1%

Les comprimés sont mis en rotation dans le réfrigérateur pendant au moins 4 minutes.

$$\text{Friabilité (\%)} = (\text{perte de poids} / \text{poids initial}) \times 100$$

Masse des Cps avant	Masse des Cps après	Résultat

❖ **Taux d'absorption d'eau :**

Un petit morceau de papier de soie plié deux fois est placé dans une petite boîte de Pétri contenant 6 ml d'eau. Mettez un comprimé sur le papier et le temps nécessaire pour un mouillage complet est mesuré. Le comprimé mouillé est ensuite pesé de nouveau.

Rapport d'absorption d'eau « R », est déterminé en utilisant la formule suivante :

$$R = 100 \times \frac{W_a - W_b}{W_b}$$

Où,  $W_b$  est le poids du comprimé avant absorption d'eau et  $W_a$  est le poids du comprimé après absorption d'eau.

<b>W<sub>b</sub></b>	<b>W<sub>a</sub></b>	<b>R</b>

❖ **Temps du mouillage :**

Le comprimé est placé sur un morceau de papier de soie plié deux fois et conservé dans une boîte de Pétri (diamètre = 6,5) contenant 6 ml d'eau, et le temps de mouillage complet est mesuré.

On peut rajouter un colorant : bleu de méthylène ou éosine

Temps du mouillage : ....

❖ **Goût / Sensation de bouche :**

Un comprimé de chaque lot est testé pour la sensation en plaçant le comprimé sur la langue pendant 1 min pour l'évaluation de la sensation buccale.

On donne notre préparation de chaque essai à des volontaires adultes en aveugle (20 volontaires), on note leurs commentaires comme suit :

- Bon ; Sans gout, ou avec un gout ; Légèrement amer ; Amer ; Horrible.

Essai N°	Nombre de volontaire	Commentaire

### ❖ Temps de désagrégation :

La désintégration des comprimés orodispersible doit se faire en moins de 3 minutes.

Nombre d'unités : 6 comprimés

On place un comprimé puis un disque dans chaque tube, l'appareil est mis en route et le temps de désagrégation est déterminé. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- Il n'y a plus de résidus sur la grille, ou
- S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

Temps de désagrégation :.....

### ❖ Test de dissolution :

Milieu de dissolution acide : pH = 1,2

#### Étapes du test :

- Introduire dans chaque récipient 900 ml du milieu de dissolution ;
- Régler la température du dissolvest pour fixer la température du milieu de dissolution à 37°C +/- 0,5°C ;
- Placer les comprimés en même temps dans les milieux de dissolution ;
- Mise en marche de l'appareil à palette à la vitesse indiquée (50 tr/min) ;
- Prélèvement dans les intervalles indiqués (1, 3, 5 10 15, 30 min) ;
- Filtration de chaque prélèvement destiné pour le dosage à l'aide d'un filtre seringue de diamètre 0,45 µm ;
- Dosage : lecture de l'absorbance dans un spectrophotomètre UV à 214 nm et les excipients n'absorbent pas dans cette longueur d'onde.

**% Dissolution** =  $(DO_{ECH} / DO_{ET}) \times (C_{ET} / mCP) \times PM \times V \times (\text{titre} / \text{dosage théorique})$

- $C_{ET}$  : Concentration de l'étalon ;
- $DO_{ECH}$  : Densité optique de l'échantillon ;
- $DO_{ET}$  : Densité optique de l'étalon ;
- mCP : Masse du comprimé analysé ;
- PM : Poids moyen des comprimés de l'essai ;

- V : Volume du milieu ;
- Titre : Titre de principe actif pur (pureté) en % ;
- Dosage théorique : 2 mg.

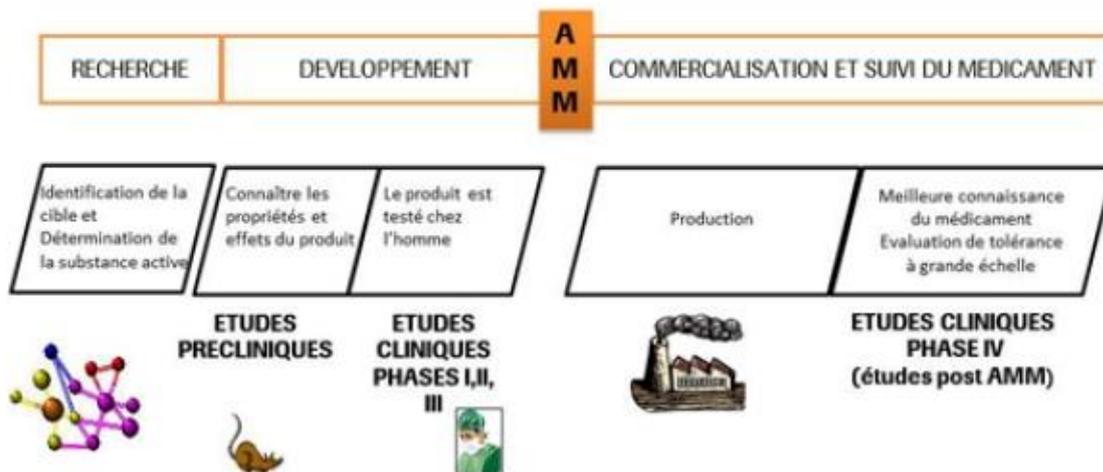
<b>Temps</b>	<b>1 min</b>					
<b>Comprimés</b>	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
<b>DO<sub>ECH</sub></b>						
<b>% Dissolution</b>						
<b>Temps</b>	<b>3 min</b>					
<b>Comprimés</b>	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
<b>DO<sub>ECH</sub></b>						
<b>% Dissolution</b>						
<b>Temps</b>	<b>5 min</b>					
<b>Comprimés</b>	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
<b>DO<sub>ECH</sub></b>						
<b>% Dissolution</b>						
<b>Temps</b>	<b>10 min</b>					
<b>Comprimés</b>	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
<b>DO<sub>ECH</sub></b>						
<b>% Dissolution</b>						
<b>Temps</b>	<b>15 min</b>					
<b>Comprimés</b>	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
<b>DO<sub>ECH</sub></b>						
<b>% Dissolution</b>						
<b>Temps</b>	<b>30 min</b>					
<b>Comprimés</b>	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6
<b>DO<sub>ECH</sub></b>						
<b>% Dissolution</b>						

**Annexe 1** : fiche technique de formulation et évaluation d'un comprimé orodispersible de chlorhydrate de lopéramide.

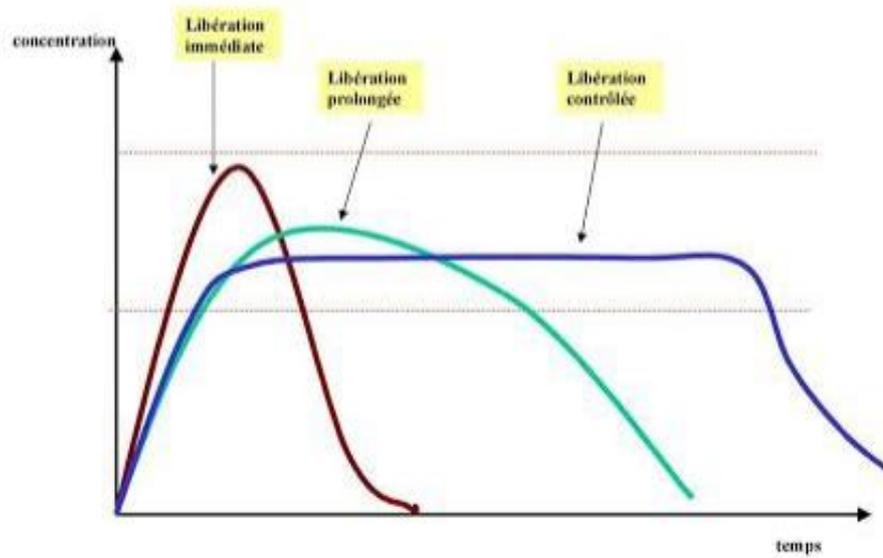


Annexe 2 : Photo de princeps « Imodium Instant® »

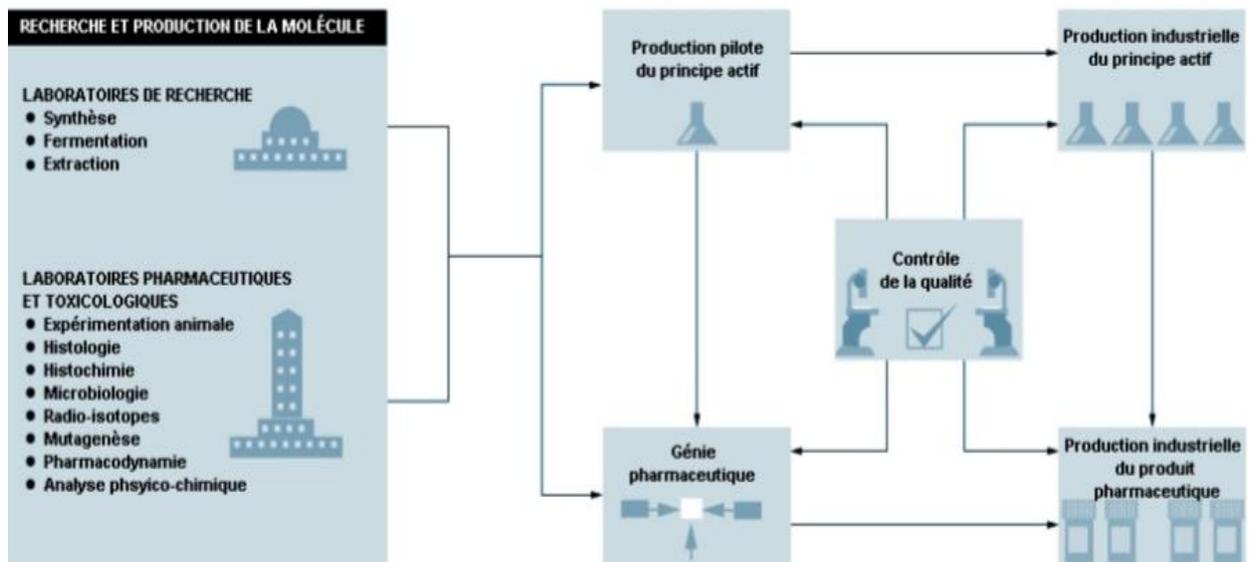
## Développement d'un médicament



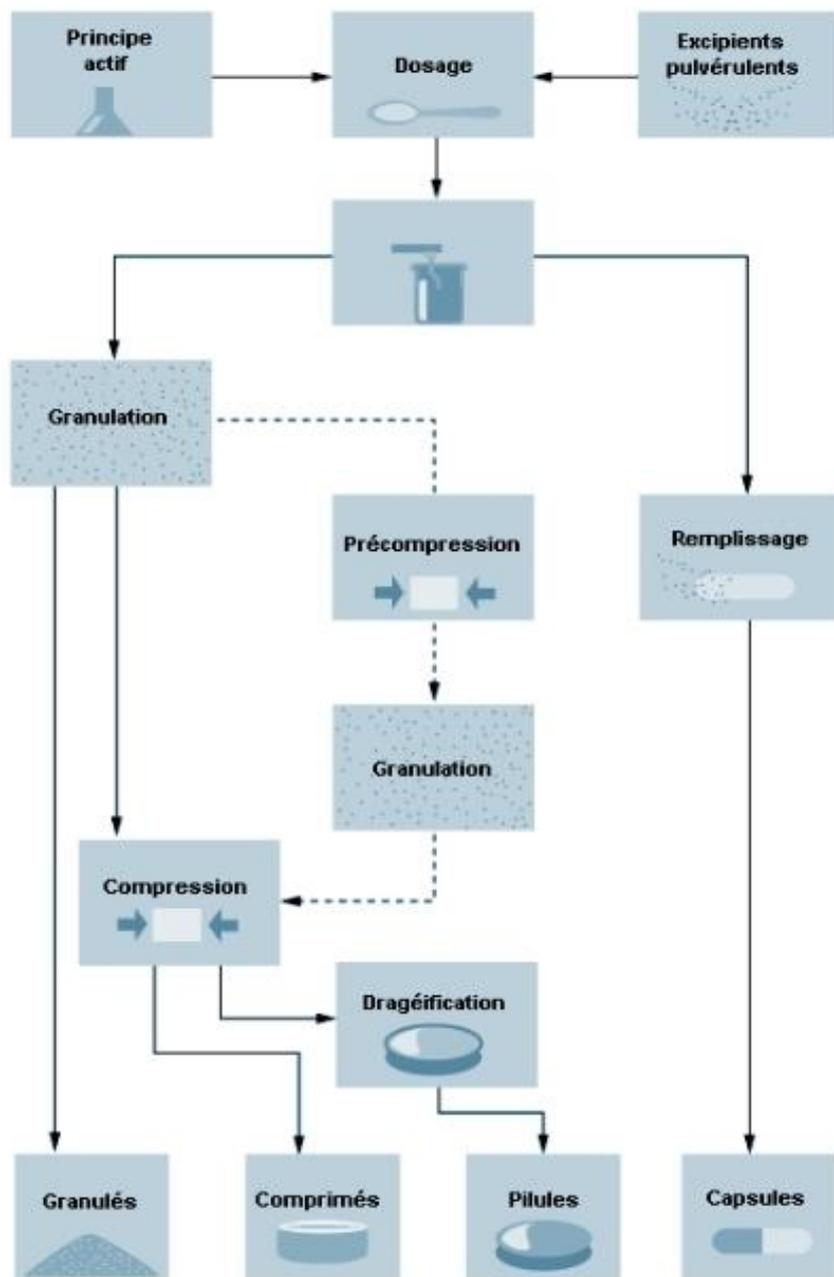
Annexe 3 : Les étapes de développement d'un médicament



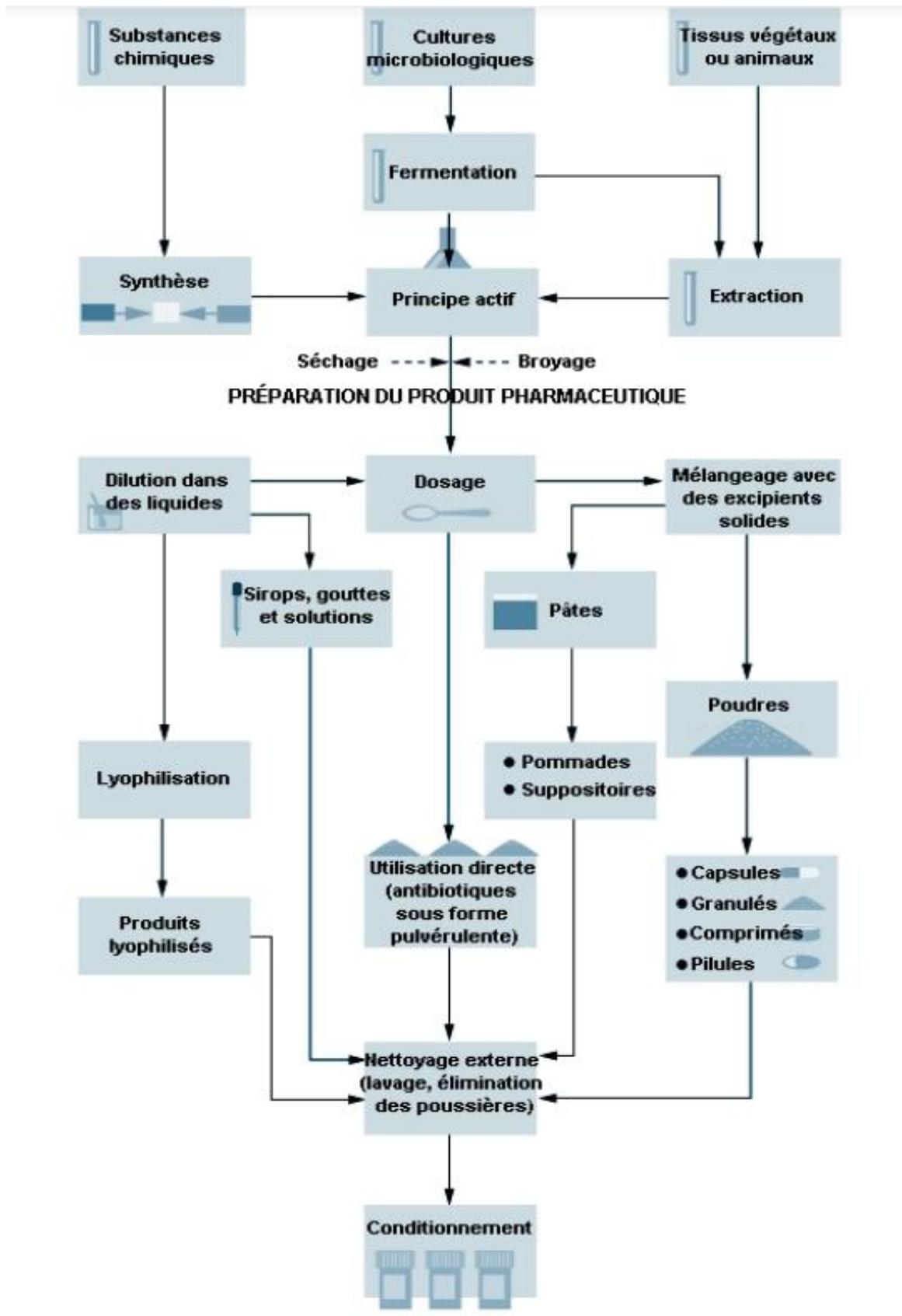
**Annexe 4 :** Représentation de profil de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.



**Annexe 5 :** Schéma de mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique



**Annexe 6 :** Schéma fabrication de présentations pharmaceutiques



Annexe 7 : Schéma de fabrication d'une présentation médicamenteuse

## Résumé :

Le loperamide est un anti-diarrhéique employé contre les diarrhées aiguës ou chroniques. Le loperamide conduit également au ralentissement des contractions de l'intestin par son activité agoniste des récepteurs opioïdes.

Les formes conventionnelles de Loperamide nécessitent un temps de latence avant de constater une amélioration de l'état du patient et que la diarrhée disparaisse, il en est de même pour la forme conventionnelle qui en plus est difficilement utilisable chez certaines catégories de patients. Pour pallier aux inconvénients des formes conventionnelles, nous avons pensé à la mise au point d'un comprimé orodispersible de loperamide 2mg qui va tout en assurant une action plus rapide, convenir également aux patients souffrant de problème de déglutition.

La démarche en formulation a été de privilégier la compression directe, ce qui a été dicté entre autre par la faible proportion du Loperamide dans la formule. Au terme des essais et des contrôles effectués, une formule optimale a été obtenue.

Pour répondre aux spécifications des COD, la formule optimale a été aromatisée et édulcorée. Des essais de reproductibilité ont confirmé que la formule sélectionnée au terme des essais est bien la formule optimale, répondant aux spécifications pharmaco-techniques fixés par la pharmacopée européenne 8<sup>eme</sup> édition permettant d'obtenir **une forme pharmaceutique** adaptée à l'administration facile du produit à la posologie prévue et présentant les meilleurs garanties d'activité, d'acceptabilité et d'innocuité.

## Abstract :

Loperamide is an anti-diarrhea used against acute or chronic diarrhea. Loperamide also leads to slowing down of the gut contractions by its opioid receptor agonist activity.

Conventional forms of loperamide have proven to be an improvement for a patient and diarrhea goes away, it is even for a conventional form that is more difficult to use between some of their patients. To overcome the conventional forms, we thought that we took a drug orodispersible loperamide 2 mg, which allowed us to implement a faster action, also suitable with a swallowing problem.

The approach in formulation was preferred. Direct compression was dictated inter alia by the low proportion of loperamide in the formula. At the end of the testing and the check of the test.

To meet COD specifications, the optimum formula has been flavored and sweetened. Reproducibility tests were confirmed during the preparation of the European Pharmacopoeia 8th edition for the manufacture of simplified drugs.