

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

**Contribution à la formulation d'un
comprimé dispersible du Prédnisone
à 20mg**

Présenté par :

CHAIB MOHAMED

Encadré par :

Dr O. BENAZIZ

Année universitaire 2015/2016

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de procéder à une granulation en vue de formuler un comprimé dispersible. Le choix de cette forme galénique est lié au fait qu'elle est très utilisée notamment chez les patients ayant des difficultés de déglutition mais aussi des enfants étant donné la très grande facilité de prise.

Pour atteindre cet objectif nous avons réalisé puis testé quatre formules initiales avec des mélanges d'excipients. Les résultats des contrôles effectués sur le grain et les comprimés de chaque essai, ont permis la sélection d'une formule optimale.

La formule retenue a fait l'objet d'une application sur un principe actif, cette dernière s'est avérée concluante et a abouti à la formation de comprimés conformes.

De ce fait, malgré les contraintes imposées par les propriétés rhéologiques du constituants et du mélange d'excipients ainsi que les exigences de la granulation humide et les normes définies pour la catégorie de comprimés dispersibles, l'objectif fixé a pu être atteint et les comprimés formulés présentaient de bonnes caractéristiques.

Au terme de ce travail, nous avons pu formuler des comprimés dispersibles de prédnisone dosés à 20mg qui sont conformes aux normes exigées, cependant des essais supplémentaires devraient être réalisés en vue de la validation de la formule et du produit en question, à savoir :

- Un dosage du principe actif pour vérifier l'uniformité de teneur des comprimés, ces derniers devant avoir une dose unitaire de 20 mg.
- Un essai de reproductibilité de la formule retenue, c'est-à-dire que l'on devrait avoir pour la méthode adoptée, les mêmes résultats dans différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents.
- Des études de stabilité sur la formule optimale.

I.1.INTRODUCTION :

La forme pharmaceutique « comprimé » est assez récente, elle fut inscrite pour la première fois au codex en 1937 .En effet, .C'est en 1843 que L'anglais Brockedon fit breveter la première presse a comprimé et ce n'est qu'n 1875 que les premiers machines furent fabriquées aux états unis par Remington .Elle a remplacé progressivement la forme pilule. [1]

I.2.DEFINITION :

La définition des comprimés selon la pharmacopée européenne est la suivante :

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules .Ils sont destinés à la voie orale.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque .Ils peuvent aussi être enrobés ou non. [2]

I.3.INTERET DE LA FORME COMPRIME:

L'importance prise par cette forme s'explique par ces avantages qui sont nombreux par rapport aux inconvénients. [3]

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients de la forme comprimé

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Emploi facile• Dosage précis par unité de prise• Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation• La fabrication industrielle peut se faire à une grande échelle, d'où un prix de revient peu élevé.	<ul style="list-style-type: none">• Forme concentrée dont le délitement n'est pas assuré• Les principes actifs liquides et les mélanges des liquides ne peuvent pas être mis en comprimés sauf qu'ils sont en quantités très réduite.

I.4.COMPOSITION DE MEDICAMENT :

I.4.1.Principe actif :

Le principe actif est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, qui confère au médicament son activité thérapeutique [4] ; elle est d'origine biologique, minérale ou organique, extraite de la nature ou bien synthétisée. [5]

I.4.2.Excipients :

Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux ainsi que sont de diverses origines. C'est tout composant, autre que le principe actif introduit dans

une préparation pharmaceutique, destiné à y mener le principe actif à une dilution convenable, à en faciliter la confection et à en rendre l'administration plus aisée.

Donc on peut classer les excipients en plusieurs catégories apportant chacun de principe actif les qualités qui lui manque. [1]

I.4.2.1.Les Diluants :

Ils jouent le rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies en fonction de leurs propriétés secondaires, à savoir la solubilité ou non dans l'eau, le pouvoir absorbant ou adsorbant, l'acidité ou l'alcalinité. [1]

I.4.2.2.Agglutinants ou liants :

Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante. [1]

Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution ou pseudo solution aqueuse ou alcoolique. [6]

I.4.2.3.Délitant ou désintégrant :

Les délitants sont généralement appelés désintégrant (parfois même superdesintegrants) ou désagrégeant .Ce sont, le plus souvent, des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement. [6]

I.4.2.4.les Lubrifiants :

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication : [1]

- L'amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids.

- La diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice.
- La réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain.

Ils sont incorporés généralement en phase externe juste avant la compression.

I.4.2.5. Adjuvants divers :

D'autres adjuvants peuvent être utilisés dans la fabrication des comprimés, notamment :

- Les colorants : utilisés pour améliorer l'aspect du comprimé et éviter les confusions.
- Les aromatisants : utilisés pour masquer les goûts amers des principes actifs.
- Les mouillants, qu'on additionne pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants notamment les lubrifiants.
- Les substances tampons : sont introduites pour réduire l'irritation des muqueuses.
- Les absorbants et adsorbants : utilisés dans le cas de l'emploi de substance actives volatiles ou liquides à intégrer dans une forme sèche. [1]

I.5. LES METHODES DE FABRICATION DES COMPRIMES :

Il existe trois méthodes de fabrication des comprimés : [3]

- ✓ Compression directe.
- ✓ Compression après granulation humide.
- ✓ Compression après granulation sèche.

Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée des mêmes adjuvants de fabrication.

La différence entre ces modes provient au moment de l'introduction de ces adjuvants. [3]

I.5.1. la Compression :

- **Définition :**

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. [8]

- **Principe :**

Le principe de la compression est suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé, Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé. [8]

I.5. 1.1. La compression directe :

C'est un procédé qui présente un minimum d'étapes qui sont le mélange de poudres puis la compression sans passer par l'étape intermédiaire de granulation et par conséquent présentant un gain de temps et d'argent par sa simplicité.

La compression directe permet également de résoudre de façon élégante certains problèmes de qualité du médicament terminés dus à la nature des principes actifs, tels que :

- ✚ problèmes relatifs aux principes actifs sensibles à l'humidité et à la chaleur d'une granulation par voie humide.
- ✚ problèmes de modification de la biodisponibilité des principes actifs par suite de recristallisation non contrôlée au cours de l'opération de séchage en granulation par voie humide.
- ✚ multiples sollicitations mécaniques subies par le principe actif, surtout lors du briquetage, sollicitations qui peuvent entraîner un début de dégradation thermique ou parfois une modification pouvant modifier certaines propriétés physiques ou mécaniques. [7]
- ✚ La compression directe, qui est donc une méthode ayant beaucoup d'avantage, est cependant peu utilisée en milieu industriel et ce pour les raisons suivantes:

- ✓ Exige l'utilisation d'excipients pour compression direct dont le coût est assez élevé.
- ✓ L'exigence que tous les constituants du mélange soient de granulométrie et de densité voisine afin de contourner le problème de ségrégation des particules. [7]

I.5.1.1.1.Le mélange :

Le mélange est une opération fondamentale car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques .L'objectif est toujours de rendre aussi homogènes que possible une association de plusieurs produits qui peuvent être solides, pâteux, liquides ou gazeux.

Le résultat d'un mélange est une préparation qui porte aussi le nom de mélange ; celui – ci doit être homogène c'est –à- dire que chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de préparation .Pour éviter les confusions. Certains appellent l'opération : mélangeage. [1]

I.5.2 Outils de la compression :

IL existe deux types de machines à comprimer:

•Machine à comprimer alternative :

Elles sont utilisées pour la mise au point des formules de comprimés ; Les machines à comprimer alternatives ont un rendement horaire de 500 à 1000 comprimés. Les petites machines sont souvent employées à la mise au point galénique d'un comprimé ou pour de petites productions.

Certaines sont utilisées pour effectuer du compactage, et compte tenu de leur forte Puissance, pour l'obtention de comprimés nécessitant une grande force de Compression, ou pour l'obtention de comprimés de grande taille.

La fabrication des comprimés s'effectue en quatre étapes :
Alimentation, élimination de l'excès de grain par arasage, compression et éjection.

• Machine à comprimer rotatives : [9]

Sur ce type de machine, le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation.

Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle. Comme sur les machines à comprimer alternatives, la fabrication des comprimés se déroule en quatre étapes (**Figure I.1**) : remplissage de la matrice, arasage, compression et éjection.

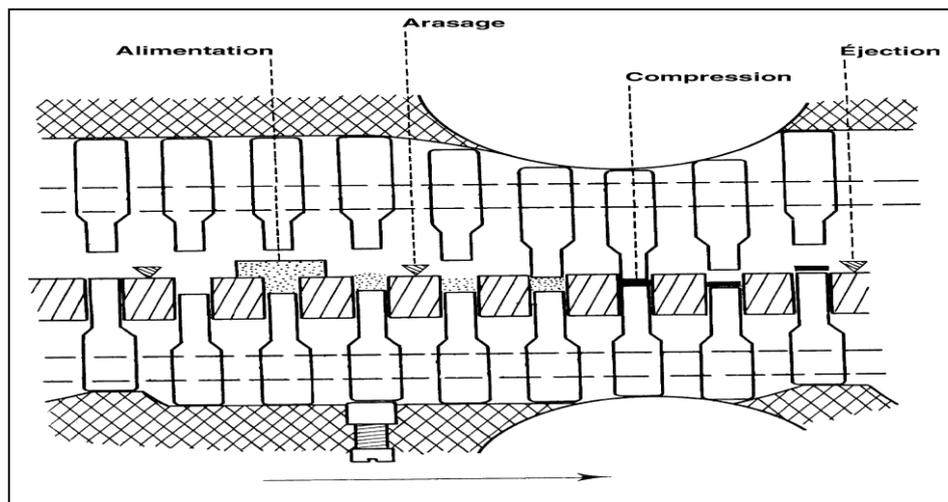
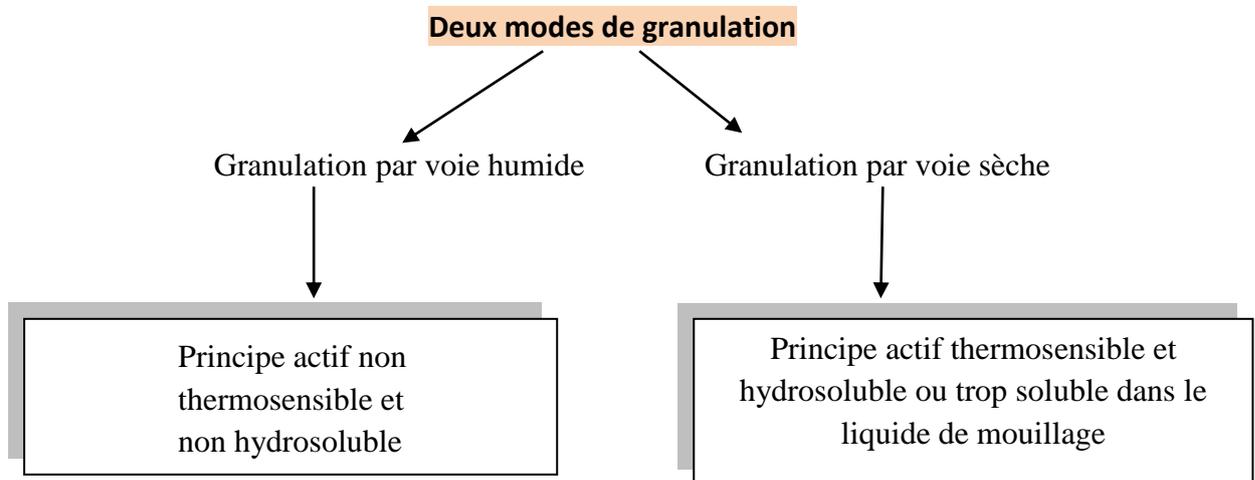


Figure I.1 : Machine à comprimé rotative.

I.5.3. Granulation:

La granulation est une opération qui a pour but de transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés grains ou granulés. Les particules composant chaque agglomérat ou grain sont liées entre elles d'une manière plus ou moins lâche, ce qui laisse à l'agglomérat une certaine porosité, le distinguant, ainsi, d'un solide homogène dans lequel les molécules sont disposées d'une manière régulière. [9]



🚦 Le but de la granulation :

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est de :

- modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité.
- maintenir l'homogénéité du mélange à comprimer pendant toute la durée de la compression, ce qui conduit à un dosage correct de l'unité de prise.
- assurer un bon écoulement du mélange dans la chambre de compression afin d'obtenir une fourchette de poids acceptable pour les comprimés.
- garantir une biodisponibilité adéquate du principe actif. [8]

I.5.3.1. Granulation par voie sèche :

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte pas l'humidité et la chaleur du séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est généralement nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais sous forme de poudres sèches.

La granulation sèche utilise la technique de compression directe, associée à une technique de compactage/broyage.

Elle comporte deux étapes :

- La compression ou compactage
- Le broyage tamisage.

Pour assurer la cohésion du mélange, il est nécessaire de rajouter des liants sous forme de poudres sèches. [8]

➤ Le compactage :

On utilise des presses à cylindre ou compacteurs, constitués de deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, tournant en sens inverse. La poudre est compactée en *plaques* entre les deux cylindres. Au fur et à mesure que le volume diminue dans la zone de pression maximum, le matériau prend la forme d'un solide compact ou d'une feuille.

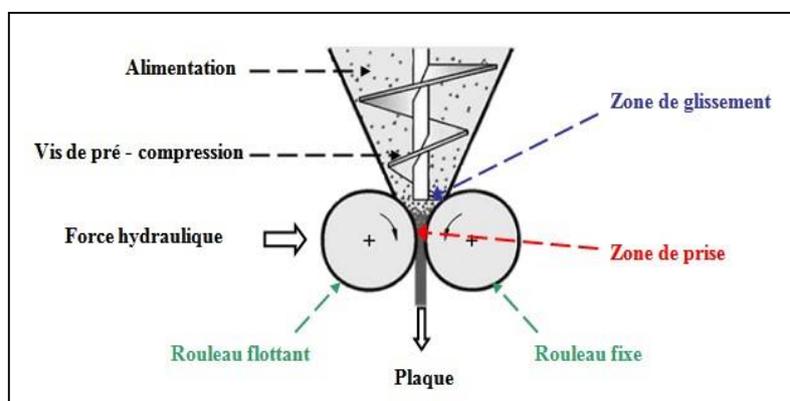


Figure I.2: Compactage «principe de fonctionnement».

On peut également utiliser des presses à comprimer qui sont des comprimeuses alternatives très puissantes permettant l'obtention de gros comprimés très durs appelés briquettes.

➤ **Le broyage – tamisage :**

Les briquettes ou les plaques sont broyées et le grain obtenu est tamisé. Le broyage s'effectue dans l'un des appareils de broyage déjà vus, et le tamisage (*calibrage*) peut se faire simultanément avec le broyage dans un granulateur oscillant ou rotatif.

Le grain obtenu doit être formé de particules de taille et de forme régulières telles que le remplissage ultérieur de la chambre de compression se fasse aussi régulièrement que possible. La présence d'un peu de poudre fine dans le grain peut être intéressante pour un meilleur remplissage et pour réduire au minimum les inclusions d'air.

➤ **Avantages et inconvénients de la granulation sèche :**

▪ **Avantages :**

- Permet la manipulation des produits thermolabiles et/ou incompatibles avec les solvants ou sensible à l'humidité, et/ou ne pouvant subir une compression directe.
- Plus rapides et peu d'étapes.

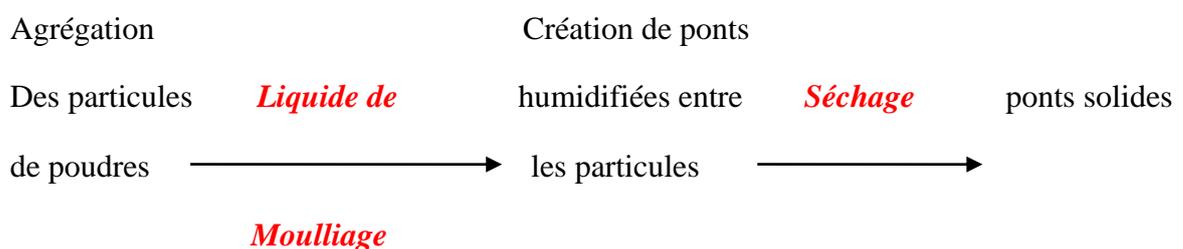
▪ **Inconvénients :**

- Les compacteurs présentent l'inconvénient d'être encombrants, coûteux, et entraînent des échauffements particulièrement intenses des poudres.
- Les grains résultant du broyage de ces agglomérats compactés seront de formes irrégulières entraînant un écoulement peu satisfaisant.
- Le rendement est meilleur avec un compacteur qu'avec une presse à comprimer.
- Les grains obtenus à partir des briquettes sont plus réguliers mais très éloignés de la forme sphérique idéale pour un bon écoulement.

I.5.3.2. Granulation humide :

La granulation par voie humide est le procédé le plus couramment utilisé pour la formation d'agglomérats solides plus ou moins poreux.

Il s'agit d'une agglomération forcée de la masse humidifiée, elle s'effectue au moyen de granulateurs qui soumettent la masse humide à une pression mécanique, pour la forcer à passer à travers une surface perforée. La pression mécanique exercée assure l'agglutination en créant des surfaces de contact entre les particules, tandis que la taille des perforations assure la granulométrie. La granulation par voie humide permet de créer des **ponts liquides** entre particules solides de manière à pouvoir agglomérer celles-ci en petits granulés humides qui seront ensuite séchés. Au cours du séchage, un liant à l'état sec se dissout dans un solvant, se cristallise ou se redépose entre les particules solides, transformant les ponts liquides en **ponts solides**.



I.5.3.2.1. Principe de formation de grain :

Le liquide de mouillage va créer des liaisons entre les particules, que l'on appelle des « Ponts liquides », formant un véritable ciment interparticulaire.

La croissance des grains dépend de la quantité de solution de mouillage et de l'agitation mécanique. La granulation va s'opérer en trois phases successives :

- **1^{ère} étape** : nucléation, c'est-à-dire apparition de nucléides sous l'effet conjugué de la répartition du liant et de l'agitation mécanique.
- **2^{ème} étape** : transition, qui correspond à une phase de croissance contrôlée du grain.
- **3^{ème} étape** : grossissement, qui est la phase de réunion de plusieurs grains entre eux.

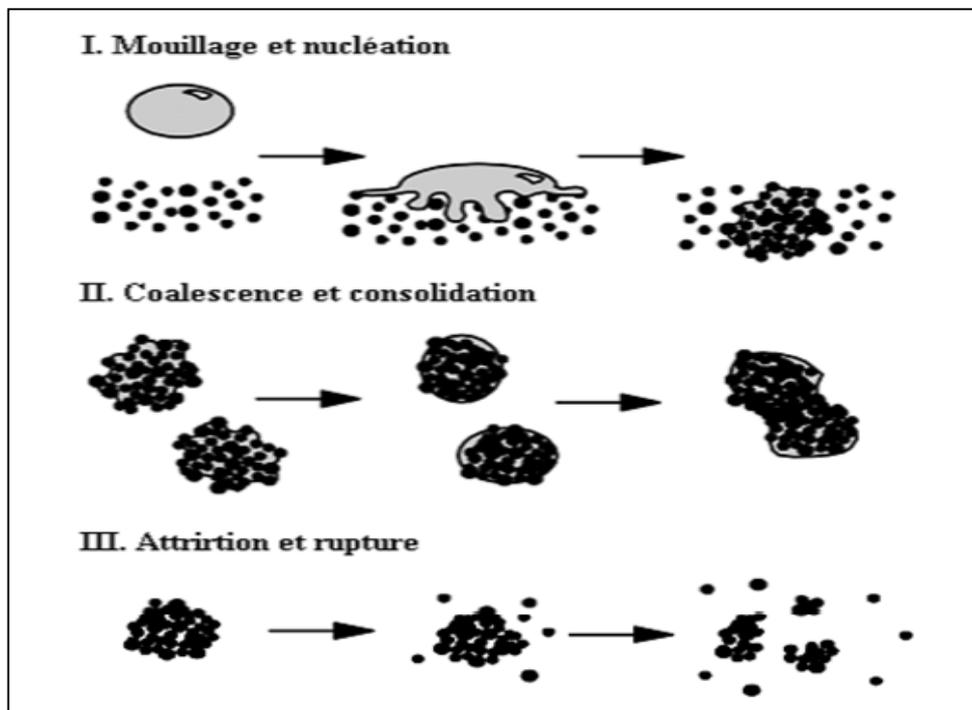


Figure I.3: Stades de granulation selon ENNIS et LITSTER. [10]

A chaque étape de la formation du grain correspond un état différent de l'eau :

- Nucléation** : liaison pendulaire ;
- Transition** : liaison funiculaire ;
- Grossissement** : liaison capillaire.

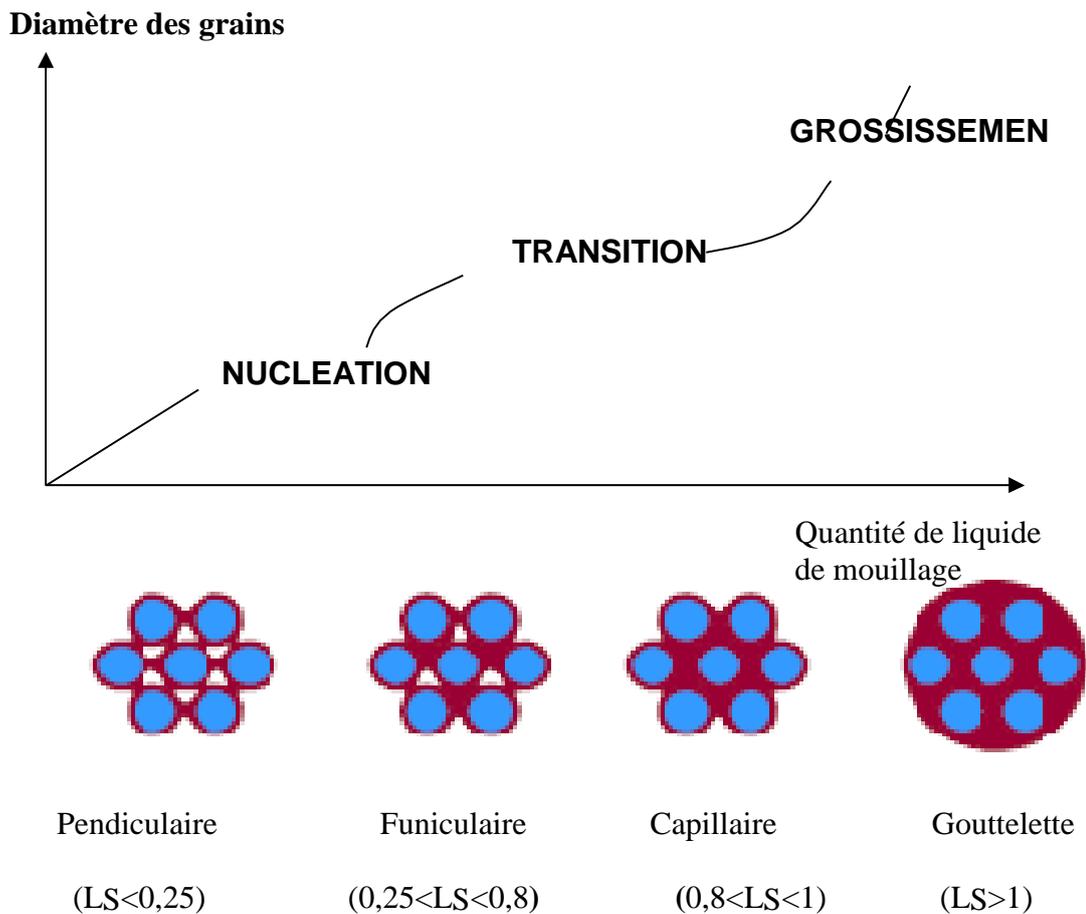


Figure I.4 : Etapes de la croissance des grains.

Le liquide de saturation (LS) permet de situer les différents états ; il s'exprime comme le rapport de volume poreux occupé par le liquide sur le volume total de l'agglomérat.

Dans *l'état pendulaire*, les particules solides sont maintenues ensemble par de courtes lamelles liquides concaves; la seule phase continue est alors l'air.

Dans *l'état funiculaire*, la quantité de liquide ayant augmenté, les lamelles entrent en *Coalescence*. Il existe alors deux phases continues : l'air et le liquide.

Enfin, dans *l'état capillaire*, la solution liante remplace totalement l'air entre les particules : la phase continue est liquide. [11]

I.5.3.2.2. Procédés usuels de granulation humide :

La granulation humide peut se faire en suivant un procédé dit classique ou par fluidisation. On peut avoir recours à d'autres procédés tels l'extrusion, frittage, et la nébulisation. Ces procédés sont toujours gouvernés par les mécanismes cités plus haut.

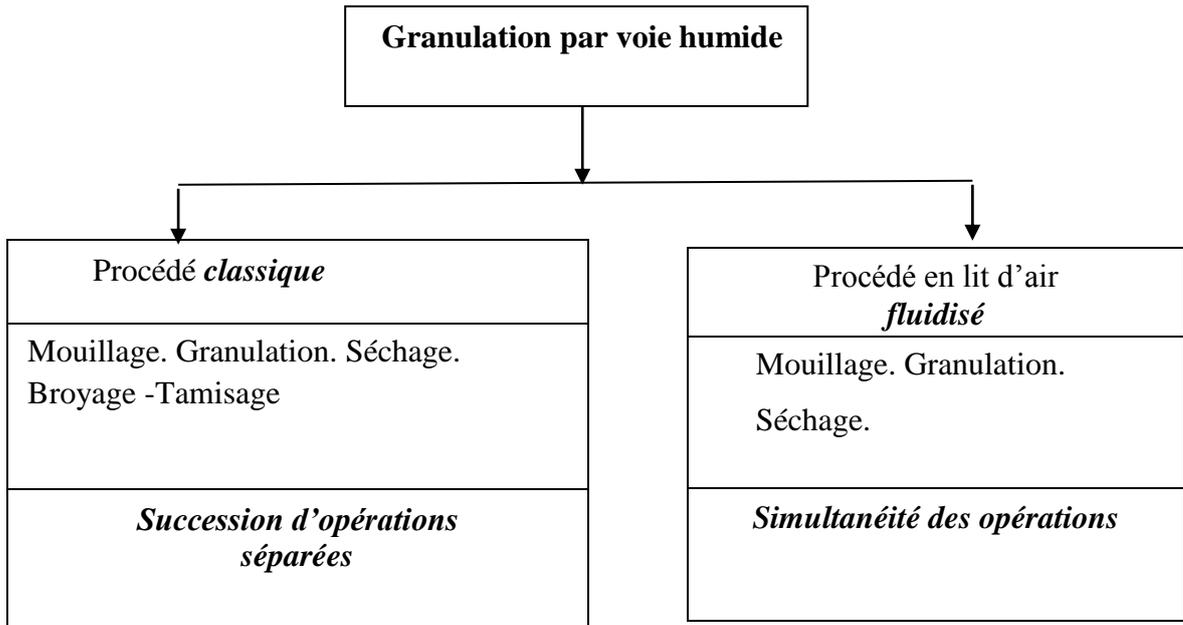


Figure I.5 : Les différents procédés de granulation humide.

I.5.3.2.3. Granulation en lit d'air fluidisé :

La granulation en lit fluidisé est de plus en plus utilisée en technologie pharmaceutique et apparaît comme une technique de choix grâce aux nombreux avantages qu'elle présente : [8]

- Utilisation d'un seul équipement pour effectuer plusieurs opérations, d'où l'économie de temps, de matériel, de locaux, d'énergie et de main d'œuvre (Mélange Granulation ; Séchage)
- Obtention d'un produit homogène et reproductible quant à la répartition du Principe actif.
- Système totalement clos.

- Taux de fines est considérablement réduit.
- La capacité de dispersion et désagrégation dans l'eau sont améliorés.
- Le procédé d'agglomération résout le problème de stabilité des mélanges (pas de mélange).
- Comme la force avec laquelle les particules se heurtent est insignifiante il en résulte des granulés très poreux et aérés qui se dissolvent plus facilement (produits instantanés).

A. Mécanismes de granulation en lit d'air fluidisé :

Lorsqu'on pulvérise une solution liante sur un mélange de poudres, il se produit une agglomération des particules entre elles, l'agglomération est créée par la formation de ponts liquides. Le mécanisme de formation et de croissance des granulés est identique à celui observé en granulation humide classique.

En évaporant le solvant, on provoque la solidification des ponts liquides avec pour conséquence l'obtention des granulés. La granulation en lit fluidisé due à la pulvérisation d'une solution liante sur des poudres en suspension, dans un courant d'air, est donc le résultat de deux opérations concomitantes : le mouillage et le séchage.

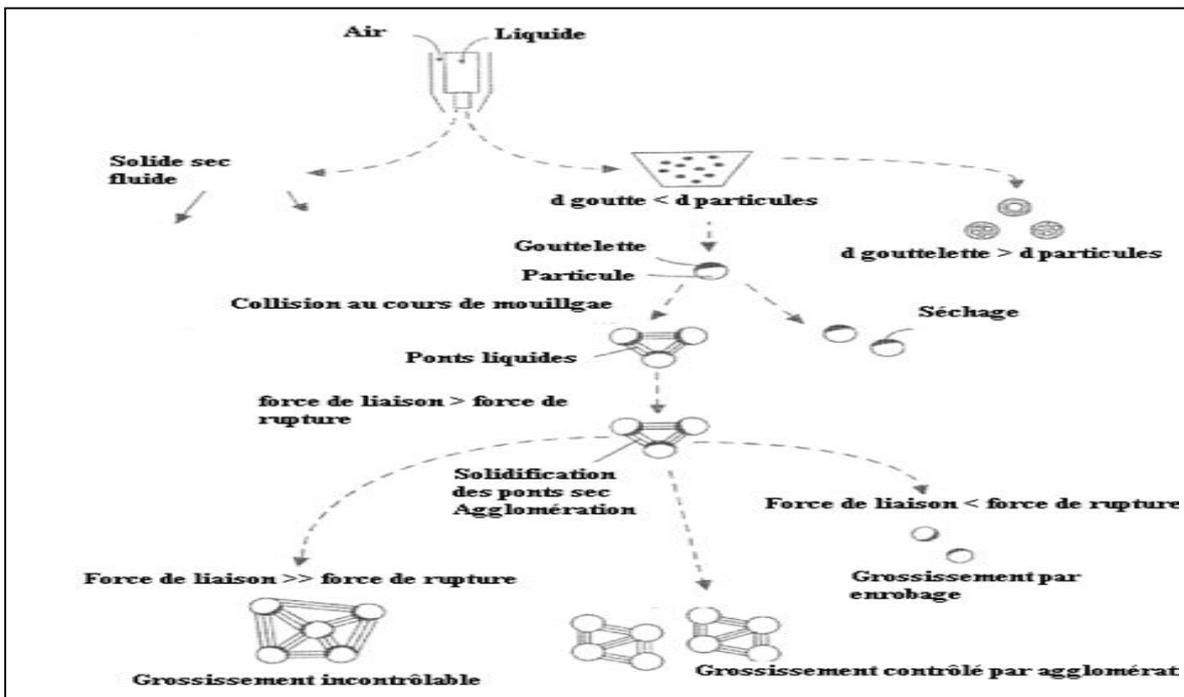


Figure I.6 : les Mécanismes de granulation en lit d'air fluidisé.

B. Etapes de granulation humide en lit d'air fluidisé :

- **Mélange à sec des poudres pendant un temps très court :** 02 à 03 minutes.
- **Pulvérisation de la solution de mouillage :** granulation proprement dite.
- **Séchage :** à la fin de la pulvérisation, le lit de grains passe en phase de séchage. Le séchage est assuré par le débit et la température de l'air de fluidisation. Le séchage dépend de la diffusion de l'intérieur vers l'extérieur du granulé du liquide de mouillage. Plus les granulés seront fins, plus grande est la surface spécifique, et plus grande sera la vitesse du séchage.

C. Paramètres influençant la qualité des grains :

Tableau I.2 Paramètres influençant la qualité des grains.

1) Paramètres technologiques	2) Paramètres opératoires	3) Paramètres de la formulation
<ul style="list-style-type: none"> - Plaque de répartition de l'air fluidisé. - Hauteur de la buse. - Type de pression dans l'équipement. 	<ul style="list-style-type: none"> - Charge du lit. - Débit de l'air de fluidisation. - Température de l'air de fluidisation. - Humidité de l'air. - Paramètres de la pulvérisation : <ul style="list-style-type: none"> - Type de buse. - Angle de pulvérisation - Débit de la solution de mouillage. - Débit et pression de l'air de pulvérisation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Type de liant. - Quantité de liant. - Solvant du liant. - Concentration de la solution. - Caractéristiques des produits de départ : <ul style="list-style-type: none"> - Aptitude à la fluidisation. - Hydrophobicité ou mouillabilité.

I.6.CONTROLES DES COMPRIMES :

Comme pour toutes les autres formes pharmaceutiques, les contrôles sont effectués sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le comprimé terminé.

I.6.1.Contrôles des matières premières :

- Le contrôle d'identité et de pureté.
- La vérification des propriétés physiques et mécaniques, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres, conformément aux exigences préétablies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré. [1]

I.6.2.contrôles en cours de fabrication :

Les contrôles se font sur la poudre ou le grain, puis sur les comprimés en cours de compression.

I.6.2.1.Sur le grain :

- **L'humidité résiduelle :**
 - C'est le taux d'eau renfermé dans la matière. C'est l'un des paramètres influant sur l'écoulement de la poudre ou du grain, donc sa connaissance est impérative car un taux d'humidité élevé entrainera un mauvais écoulement du grain ou de la poudre et les comprimés colleront à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage) ; de même un taux d'humidité faible donnera des comprimés friables et qui se cliveront facilement (décalottage). Le taux d'humidité résiduelle est déterminé à l'aide d'un dessiccateur à infrarouge ou d'une étuve en mesurant la perte en poids après séchage. [12] [13]

- **L'écoulement :**

Une des qualités requises à une poudre ou grain pharmaceutique est son aptitude à s'écouler verticalement de manière régulière pour assurer un bon remplissage de la chambre de compression et pour l'obtention de comprimés de masse et de dureté constantes et régulières. Le contrôle se fait en mesurant le temps que met 100 g de poudre ou de grain à s'écouler à travers un entonnoir normalisé .Si $t < 10$ s cela implique un bon écoulement, dans le cas contraire la poudre ne s'écoulera pas bien. [12] [13]

- **L'aptitude au tassement :**

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet d'oscillation mécanique. Le test permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans la chambre de compression. Le test est réalisé à l'aide d'un volumétre (appareil de tassement) équipé d'une éprouvette graduée de 250 ml.

100 g de poudre sont versés dans l'éprouvette placée sur le plateau du volumétre qui peut osciller verticalement permettant ainsi le tassement de la poudre.

Le plus souvent, l'indice $V_{10} - V_{500}$ (Correspondant à la différence de volume occupé par la poudre après 10 et 500 oscillations) est pris comme référence pour caractériser l'aptitude de la poudre au tassement ; la norme est $V_{10} - V_{500} < 20\text{ml}$.

- **L'analyse granulométrique :**

La distribution granulométrique de la poudre initiale a été identifiée depuis longtemps comme étant un facteur ayant une influence importante sur la granulation humide. [14]

Mode opératoire (pharmacopée européenne 7^{ème} édition) :

Pour une analyse granulométrique, on superpose 8 à 10 tamis dont l'ouverture des mailles va en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur.

On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier. L'ensemble est agité pendant un certain temps au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur granulométrie, les plus grosses restant sur le tamis supérieur, les autres traversant d'autant plus de tamis qu'elles sont plus fines.

A la fin de l'opération la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée, les résultats sont portés sur un graphique, l'examen de la courbe obtenue (ou l'histogramme de fréquence) permet d'obtenir des résultats sur la répartition granulométrique et l'homogénéité des différentes particules d'une poudre

I.6.2.2.Sur les comprimés:

Des prélèvements périodiques de comprimés sont effectués afin de vérifier la régularité :

- ✓ La masse : le poids du comprimé est mesuré grâce à une balance électronique très précise.
- ✓ La dureté : Mesurée à l'aide d'un duromètre qui donne la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé par écrasement, la dureté est exprimé en Kp (kilos poids) ou bien N (Newton). [12] [13]

I.6.2.3.Contrôles sur les comprimés terminés:

Les contrôles sont effectués sur des comprimés au hasard.

- Contrôle macroscopique :

Par examen visuel afin de vérifier l'homogénéité de la couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé ainsi que la surface des comprimés qui doit être lisse et brillante.

- Contrôle de dimensions :

C'est la vérification du diamètre et de l'épaisseur du comprimé à l'aide d'un pied à coulisse.

- Uniformité de masse :

Le contrôle consiste à peser individuellement 20 comprimés puis de déterminer la masse moyenne .La masse individuellement de 2 au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage «2.e».

Tableau I.3 Normes d'uniformité de poids des comprimés.

Masse moyenne	Ecartés limites «e»
M < 80mg	10%
80mg < M < 250mg	7.5%
M > 250mg	5%

- **Dureté :**

Le contrôle de fait sur un duromètre de la même manière que lors du contrôle en cours de fabrication, le résultat correspond à la moyenne de 10 mesures.

- **Délitement ou désagrégation :**

Il est réalisé sur six comprimés selon la monographie de la Pharmacopée européenne 7^{ème} édition. Pour l'essai, on place dans chaque tube un comprimé puis on met en marche le dispositif et on observe le comportement des comprimés en fonction du temps.

Le milieu utilisé est l'eau et la limite du temps de désintégration est de 3 minutes. [14]

- **Friabilité :**

Les comprimés à analyser sont placés dans un appareil appelé friabilimetre qui leur fait subir des chocs pendant un temps déterminé en générale 4 min, les comprimés sont pesés avant et après le test. [12] [13]

La friabilité « f » est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale

$$F = \frac{M_0 - M_f}{M_0} \times 100$$

Ou : M_0 représente la masse initiale et M_f la masse finale (après le test). F doit être inférieur ou égale à 1 %.

- **Dissolution :**

Le test consiste à mesurer le pourcentage en principe actif dissout en fonction du temps dans un liquide maintenu à 37 °C.

II.1. INTRODUCTION :

Beaucoup de médicaments ne sont disponibles que sous une forme pharmaceutique destinée à adulte; donc l'administration d'un dosage précis pour les enfants est critique.

Le goût des médicaments est aussi un paramètre important pour l'observance du traitement et sa conformité.

L'ajustement des formulations adultes au dosage pédiatrique est souvent fait en coupant ou en écrasants des comprimés, en ouvrant les capsules et en utilisant la poudre pour faire un liquide, en diluant des préparations concentrés ou, en utilisant des injections par voie orale, etc.

Souvent, on administre aux enfants des formulations qui n'ont pas été développées pour eux. Cette pratique peut mettre en péril l'efficacité et la sécurité du traitement.

Au cours des deux dernières années l'OMS et l'UNICEF ont joint leurs efforts pour promouvoir le développement de formulations pharmaceutiques pédiatriques pour des enfants d'âges divers, y compris des comprimés dispersibles qui se désagrègent dans l'eau ou une petite quantité de lait maternel. [15]

II .2.DEFINITION :

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou pelliculés qui peuvent être dispersés dans un liquide avant administration afin d'avoir une dispersion homogène.

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 3minutes .Les particules dispersés doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille de 710um. [9]

II .3.AVANTAGES DES COMPRIMÉS DISPERSIBLES PAR RAPPORT AUX FORMULES LIQUIDES :

En règle générale les comprimés dispersibles :

- conviennent mieux aux ingrédients pharmaceutiques actifs dont la stabilité dans l'eau est insuffisante,
- sont plus faciles à produire et les coûts de production sont moindres, ce qui les rend plus abordables que des formulations liquides standard.

Autres avantages :

- Ils peuvent être utilisés avec les très jeunes enfants (0 – 6 mois),
- Ils sont faciles à dispenser aux patients et n'exigent qu'une manipulation minimale par les professionnels de santé et les parents avant utilisation, ce qui réduit au minimum les risques d'erreurs ;
- Ils ne requièrent qu'une quantité d'eau minimum pour leur administration,
- Ils peuvent être dispersés dans le lait maternel.

➤ Autres spécificités des formules dispersibles :

- Comme pour les formulations liquides, le goût d'un comprimé dispersible est un paramètre crucial qui conditionnera l'acceptabilité par l'enfant et l'adhésion au traitement.
Masquer le goût s'obtient en ajoutant des saveurs et-ou des édulcorants à la formulation.
- Les comprimés dispersibles ont une résistance physique moindre que les comprimés réguliers; ils sont plus sensibles à l'humidité et peuvent se dégrader dans des conditions de forte humidité. Chaque comprimé doit être protégé de l'humidité ambiante.
- La qualité de l'emballage est essentielle pour garantir la bonne conservation du produit.

- Les comprimés dispersibles sont habituellement sous blisters (emballages bulles ou coques en aluminium/PVC) ou bandes de comprimés (aluminium). Le fabricant garantit la stabilité des comprimés dispersibles dans leur emballage d'origine (blister ou bande).

II .4.MECANISME DE DESINTEGRATION :

La dispersibilité ne répond pas à un phénomène unique .Le mécanisme de la désagrégation à plusieurs origines, qui sont :

- Le gonflement de l'agent de désagrégation en présence de l'eau .En effet, un grand nombre de substances utilisées comme délitant gonflent en contact de solution aqueuse, impliquant une augmentation du volume des particules ce qui provoque l'éclatement du comprimé. [17]
- La porosité, car l'eau facteur déclenchant du délitement pénètre dans le comprimé par ses pores .Une grande porosité accélère le phénomène de désagrégation. [16]
- L'absorption d'eau : les délitants réalisent autour des particules de poudres des comprimés, une sorte de réseau capillaire hydrophile qui permet la pénétration d'eau par absorption. [16]

La tendance des particules à reprendre leur forme initiale ; la force de répulsion entre les particules au contact d'eau, et la rupture des liaisons types de Van der Waals ou pont hydrogène au contact de l'eau sont aussi des phénomènes contribuant au délitement des comprimés [16]

Quelle que soit la théorie impliquée, la pénétration d'eau est la première phase de la désagrégation.

II .5.ETAPES DE LA DESINTEGRATION DU COMPRIME :

Selon le schéma de Wagner (**Figure II.1**), la dissolution du principe actif est d'autant plus rapide que la désintégration des comprimés est elle même plus rapide et conduit à des particules

fines, c'est-à-dire, si possible les particules du principe actif.

Malgré les restrictions qui peuvent être faites quant à une relation désintégration/résorption ou désintégration/biodisponibilité, il n'en demeure pas moins que le formulateur met toutes les chances de son côté d'obtenir une biodisponibilité optimale.

S'il réussit à obtenir une dissolution optimale aux PH physiologiques ; ce qui sera facilité par une désintégration rapide. [16]

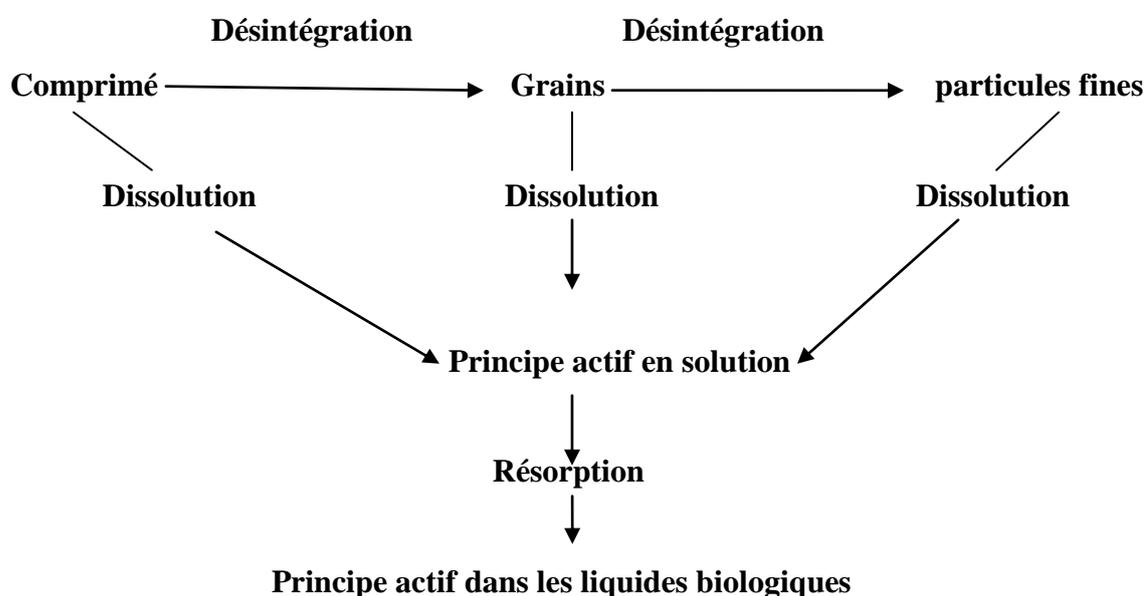


Figure II.1. Schéma de Wagner :

Principe de la libération des principes actifs à partir des comprimés.

II .6.RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION DES FORMULES DISPERSIBLES :

- Être dispersible dans une faible quantité (5 à 10ml) de liquide (eau potable ou lait).
- L'utilisation d'un conteneur propre et approprié est recommandée pour la dispersion des comprimés.
- Le liquide peut être légèrement remué pour aider la dispersion avant d'être avalé.
- Comme une certaine proportion de la substance active peut rester dans le conteneur après administration, il est recommandé de la mélanger avec une petite quantité d'eau ou de lait avant de l'avalier à nouveau.
- Les comprimés dispersibles ne doivent pas être divisés ou mâchés.

Il faut manipuler avec précaution les comprimés dispersibles du fait de leur plus grande fragilité par rapport aux comprimés réguliers (plus friables, moins résistants au frottement).

[15]

Les comprimés dispersibles doivent être utilisés immédiatement après avoir été ôtés de leur emballage sous blister. Leur stabilité ne peut être garantie hors du blister.

INTRODUCTION GENERALE

Les comprimés destinés à la voie orale sont les plus prescrits et utilisés de nos jours, c'est pour cela que l'industrie pharmaceutique lui consacre le plus grand intérêt au niveau de la recherche et de développement notamment dans l'élaboration de nouvelles formes galéniques en procédant à la mise au point de nouveaux excipients ainsi que la mise en œuvre de nouveaux procédés. C'est dans cet ordre d'idée que le centre de recherche et de développement (CRD) du groupe SAIDAL s'est intéressé au développement de la forme dispersible, qui est une forme assez récente et innovante par son mode de désintégration rapide lui permettant de se déliter rapidement au contact de l'eau ce qui lui confère un grand nombre d'avantages particulièrement pour les traitements thérapeutiques chroniques ou pour l'usage pédiatrique.

Le but recherché dans la prescriptive de développer cette forme galénique était de mettre au point une association de plusieurs excipients en y incorporant deux désintégrants avec deux modes d'actions différents afin d'optimiser le temps de désintégration.

C'est dans ce cadre que le CRD/SAIDAL s'est investi au projet de formuler un comprimé dispersible et faire l'application à un principe actif et c'est dans la continuité des travaux déjà entrepris que le CRD nous a confié comme thème : **Contribution à la formulation d'un comprimé dispersible du prédnisone à 20mg.**

Le plan suivi au cours de ce travail est articulé comme suit :

Le premier chapitre relate des généralités sur les comprimés.

Le deuxième chapitre est consacré aux comprimés dispersibles et à leurs différentes caractéristiques.

Dans le troisième chapitre qui constitue la partie expérimentale est consacré d'une part à la caractérisation des matières premières ainsi que les différents équipements et d'autre part au déroulement des essais de granulation en analysant les résultats obtenus pour aboutir à une formule optimale qui va faire l'objet d'une application sur un principe actif.

Enfin, nous terminons par une conclusion générale qui porte des recommandations sur les perspectives de notre étude.