

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen*  
*Faculté de Médecine*  
*Faculté de Technologie*  
*Département De Pharmacie*



*Mémoire de Master 2 en Pharmacie Industrielle*  
*Option : Production Pharmaceutique*  
*Thème :*

*Les Problèmes Rencontrés et les Solutions*  
*Apportées lors de la Fabrication des Comprimés*  
*Pelliculés d'IBUPROFENE 400 mg*

*Soutenu le 01 juillet 2013*

*Par*

*Mr. Mohammed Ihyes KAHOUADJI*

*Président du jury :*

*Mr. BELMAHI Habib*

*Maitre- Assistant en Toxicologie.*

*Membres du Jury :*

*M<sup>me</sup> ALLAL Katia*

*Pr. au C.H.U de Tlemcen.*

*Mr. BENAMARA Hocine*

*Maitre de Conférences en Pharmacie Galénique*  
*Encadreur Universitaire.*

*Mr. HAREK Yahia*

*Maitre de Conférences en Chimie Analytique.*

*Mr. CHIKH Djaoued*

*Maitre-assistant en Pharmacie Galénique.*

*M<sup>me</sup> GANA Fatima-Zohra*

*Maitre-assistant en pharmacie galénique.*

*Maitre de Stage :*

*Mr. Meziane Mahammed BEN TAHAR*

*Année Universitaire : 2012-2013*

**A Monsieur le Doyen de la faculté de Médecine de TLEMCEN**

**Monsieur Pr. Nessib BERBER**

Je vous remercie pour votre grande compréhension et pour avoir su donner un bon élan à ce master jusqu'à sa réussite et son aboutissement.

**A Monsieur *Mustapha* BENMANSOUR**

**Professeur en Néphrologie au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen**

Je vous remercie pour vos conseils, ainsi que pour vos encouragements, constamment indéfectibles et inconditionnels.

**A Monsieur l'Encadreur**

**Dr. H. BENAMARA**

Je vous remercie.

***Au président de jury,***

**Monsieur *BELMAHI Habib***

Maitre assistant en Toxicologie

Je vous remercie.

***Aux membres du jury,***

**Madame *ALLAL Katia***

*Professeur au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen*

*Je vous remercie.*

**Monsieur *Harek Yahia***

Maitre de conférences en chimie analytique.

Je vous remercie.

**Monsieur *Benamara Hocine***

Maitre de conférences en Pharmacie galénique.

*Encadreur universitaire*

*Je vous remercie.*

**Monsieur *CHIKH Djaoued***

Maitre assistant en pharmacie Galénique .

Je vous remercie.

**Madame *GANNA Fatima-Zohra***

Maitre assistant en pharmacie galénique

Je vous remercie.

***Au maitre de stage,***

**Monsieur :Dr. Meziane MAHAMMED BENTAHAR**

**Directeur de production au sein de l'industrie EL KENDI**

Vous m'avez orienté dans l'élaboration de ce mémoire de part votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide.

Merci de m'avoir fait partager vos connaissances. Il m'a été agréable de travailler avec vous et je tiens à vous en remercier sincèrement.

**A L'ensemble du personnel de l'industrie pharmaceutique EI KENDI**

Pour leur disponibilité et leur coopération.

**A toutes les personnes qui ont collaborés à l'élaboration de ce travail**

**DEDICACE :**

***A mes parents,***

***A ma sœur et mes frères***

***A mon oncle et sa famille***

***A toute ma famille,***

***A mes amis***

**A cette terre qui m'as vu naitre.**

---

## TABLE DES MATIERES

---

### LISTE DES TABLEAUX

### LISTE DES FIGURES

I.INTRODUCTION .....	1
II. Partie théorique .....	2
CHAPITRE 1 : l'industrie pharmaceutique EL Kendi .....	2
A. Présentation.....	2
B. Les valeurs de l'entreprise el Kendi.....	3
C. Filiale d'El Kendi .....	3
D. Les produits d'El Kendi.....	3
CHAPITRE 2 : Les comprimés .....	4
A.Généralités	
1. Historique .....	4
2. Avantages et inconvénients.....	4
3. Classification.....	5
B. Le principe actif .....	5
C.les excipients.....	6
1).Les diluants .....	6
2).Les agglutinants ou liants.....	7
3).Les lubrifiants.....	7
4).Les délitants ou désagrégeants.....	8
5). Les adjuvants divers.....	8
D. Le mélange.....	9
1. Caractérisation du mélange à comprimer.....	9
a).L'écoulement .....	9
b).Aptitude au tassement.....	10
c).Test de comprimabilité.....	10
d).Test de compressibilité .....	11
2. Les différents types de mélangeurs .....	11

<b>E. La compression direct</b> .....	11
<b>F. La granulation</b> .....	12
<b>1. la granulation par voie sèche</b> .....	12
<b>2. la granulation par voie humide</b> .....	12
a). Introduction.....	12
b). Procédé de la granulation humide.....	13
1) humidification ou mouillage.....	13
a) Matériel.....	14
2) Séchage.....	16
a)Introduction .....	16
b) principe.....	16
c)procédé.....	17
1) Séchage par étuve a plateaux.....	15
2) Séchage en lit fluidisé.....	16
a).Principe .....	16
b).Equipements.....	19
c). Paramètres opératoires.....	20
d).Avantage et inconvénients.....	21
3) Calibrage.....	21
<b>G. La compression</b> .....	21
<b>1. Définition</b> .....	21
<b>2. Principe</b> .....	21
<b>3. Cycle d'une machine à comprimer rotative</b> .....	22
a) Remplissage.....	22
b) Arasage.....	22
c) Pré compression .....	23
d) Compression.....	23
e) Ejection.....	23

<b>4. les poinçons</b> .....	25
a) Dimensions.....	25
b) Forme.....	25
<b>5. Réglage de la machine à compression</b> .....	26
<b>6. Système annexe</b> .....	27
a) Ebarbeur, dépoussiéreur.....	27
b) Détecteur de particules métalliques.....	27
<b>H. Le pelliculage</b> .....	27
<b>A. la turbine de pelliculage</b> .....	27
<b>B. le liquide de pelliculage</b> .....	28
1) Le polymère filmogènes.....	28
2) Les plastifiants.....	29
3) Les substances de charges.....	29
<b>C. paramètre opératoire du procédé du pelliculage</b> .....	30
<b>I. Présentation et conditionnement</b> .....	30
<b>J. Contrôles</b> .....	30
<b>1. Matières premières</b> .....	31
<b>2. En cour de fabrication</b> .....	31
<b>3. Sur les comprimés terminés</b> .....	31
a. Uniformité de masse.....	31
b. Temps de désagrégation ou de délitement.....	32
c. Vitesse de dissolution.....	32
d. Dureté.....	34
e. Sécabilité .....	34
f. Friabilité.....	34



## **K.Problèmes et solutions rencontrés lors de fabrication des comprimés...36**

1. Problèmes et solution lors de l'opération mélange .....36
2. Problèmes et solutions lors de l'opération granulation humide.....37
3. Problèmes et solutions lors de la compression.....37
- 4 .Problèmes et solutions lors du pelliculage .....38
- 5 .Problèmes et solutions rencontrés dans les comprimés.....38
  - a. Décalottage et clivage.....38
  - b. Eclatement de comprimés à couches multiples.....39
  - c. Variation du poids en dehors des spécifications .....39
  - d. Dureté trop faible .....39
  - e. Temps de désintégration trop long .....40
  - f. Marbrures .....40

### III. PARTIE PRATIQUE

<b>1. Introduction</b>	41
<b>2. Pharmacologie</b>	42
<b>3. Problématique</b>	43
<b>4. Objectif</b>	43
<b>5. Propriétés physico-mécanique de l'ibuprofène</b>	43
<b>A. Ecoulement</b>	43
<b>B. Aptitude aux tassements</b>	43
<b>6. Fabrication de l'ibuprofène 400 mg au sein du laboratoire EI KENDI</b>	44
A. Formule de fabrication	44
B. Environnement de fabrication	44
C. Logigramme des étapes de fabrications	45
<b>7. Matériel et méthodes</b>	46
a). Matière première	46
1). L'ibuprofène	46
2) Le povidone	46
3). Le stéarate de magnésium	47
b) .Fabrication Proprement dite	47
c). Contrôles	49
1) L'humidité résiduelle	49
2) Ecoulement	50
3). Aptitude au tassement	50
4) La masse ;	50
5) La dureté ;	51
6) La friabilité ;	51
7) La désagrégation.	52
<b>8. Résultats et discussion</b>	52
<b>1. Le lot 1</b>	52
a). Formulation du lot 1.	52
b). Humidité résiduelle effectuée après granulation	52
c). Test d'écoulement.	52

d).Test de tassement .....	52
e).Control de :	
-l'aspect ; .....	53
- la masse ;.....	53
- la dureté ;.....	53
-la friabilité ;.....	54
- la désagrégation.....	54
f).Solution suite au problème posé .....	54
g).Control après retraitements de : .....	54
- l'aspect ; .....	54
- la masse ;.....	54
- la dureté ;.....	54
-la friabilité ;.....	55
- la désagrégation.....	55
h) .Contrôle du poids moyen après pelliculage .....	55
i) aspect des comprimés après pelliculage .....	56
j) conclusion concernant le lot 1.....	56
<b>2. Le lot 2.....</b>	<b>56</b>
a).Formulation du lot 2.....	56
b).Humidité résiduelle effectué après granulation .....	57
c).Test d'écoulement.....	57
d).Test de tassement .....	57
e).Contrôle de :	
- l'aspect ; .....	57
- la masse ;.....	58
- la dureté ;.....	58
- la friabilité ;.....	58
- la désagrégation.....	58
f).Solution au problème posé .....	58
g). Contrôle après retraitements de : .....	58
- l'aspect ; .....	58
- la masse ;.....	59

- la dureté ;	59
-la friabilité ;	59
- la désagrégation	59
h) .Contrôle du poids moyen après pelliculage	60
i) aspect des comprimés après pelliculage	60
j) conclusion concernant le lot 2	60

<b>3. LE lot 3</b>	61
a).Optimisation : Formulation optimale 3	61
b).Humidité résiduelle effectuée après granulation	61
c).Test d'écoulement	61
d).Test de tassement	61
e).Contrôle de :	62
- l'aspect ;	62
- la masse ;	62
- la dureté ;	62
- la friabilité ;	62
- la désagrégation	63
f) Contrôle du poids moyen après pelliculage	63
g) aspect après pelliculage	63
h) conclusion concernant le lot 3	63

<b>V. Conclusion et recommandations</b>	64
<b>Références bibliographiques</b>	66
<b>RESUME</b>	67

# ***LISTE DES TABLEAUX***

## **II. PARTIE THEORIQUE :**

### **CHAPITRE 2 : Les comprimés**

<u>Tableau I</u> : avantage et inconvénients du séchage via étuve à plateaux.....	18
<u>Tableau II</u> : avantages et inconvénients du séchage via lit fluidisé .....	21
<u>Tableau III</u> : problèmes et solutions lors de l'opération de mélange .....	36
<u>Tableau IV</u> : problèmes et solutions lors de l'opération de mouillage .....	37
<u>Tableau V</u> : problèmes et solutions lors de l'opération de séchage .....	37
<u>Tableau VI</u> : problèmes et solutions lors de l'opération de compression.....	37
<u>Tableau VII</u> : problèmes et solution lors de l'opération de pelliculage.....	38
<u>Tableau VIII</u> : problèmes et solution du décalottage et clivage.....	38
<u>Tableau IX</u> : problèmes et solution en cas d'éclatement de comprimés .....	39
<u>Tableau X</u> : problèmes et solution en cas de variation du poids .....	39
<u>Tableau XI</u> : problèmes et solution en cas de dureté trop faible.....	39
<u>Tableau XII</u> : problèmes et solution en cas de temps de désintégration trop long.....	40
<u>Tableau XIII</u> : problèmes et solution en cas de marbrures.....	40

## **III. PARTIE PRATIQUE :**

<u>Tableau XIV</u> : aptitude au tassement de l'ibuprofène ... ..	43
<u>Tableau XV</u> : formulation de l'ibuprofène 400mg.....	44
<u>Tableau XVI</u> : paramètres de compression.....	48
<u>Tableau XVII</u> : paramètres de pelliculage.....	49
<u>Tableau XVIII</u> : formulation du lot 1.....	52
<u>Tableau XIX</u> : aptitude de tassement lot1.....	53
<u>Tableau XX</u> : contrôle de la masse et de la dureté après 1h de compression.....	53
<u>Tableau XXI</u> : contrôle de la masse et de la dureté après retraitement.....	54
<u>Tableau XXII</u> : Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 1 .....	55
<u>Tableau XXIII</u> : formulation du lot 2.....	56
<u>Tableau XXIV</u> : Test de tassement du lot 2.....	57
<u>Tableau XV</u> : Contrôle de la masse et de la dureté après 2h de compression.....	58
<u>Tableau XXVI</u> : Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement.....	59
<u>Tableau XXVII</u> : Contrôle de la masse moyenne du lot 2 après pelliculage.....	60
<u>Tableau XXVIII</u> : formulation optimale : le lot 3.....	61

<u>Tableau XXIX</u> : test de tassement sur le mélange final.....	61
<u>Tableau XXX</u> : contrôle de la masse et de la dureté3.....	62
<u>Tableau XXXI</u> : contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3.....	63

## ***LISTE DES FIGURES***

### **II.PARTIE THEORIQUE :**

#### **CHAPITRE1 : présentation de la firme pharmaceutique ELKENDI**

<u>Fig. 1</u> : photo du laboratoire pharmaceutique EI KENDI.ZERALDA.ALGER.....	2
---	---

#### **CHAPITRE 2 : Les comprimés**

<u>Figure 2</u> : schéma expliquant le principe d'un Mélangeur granulateur .....	15
<u>Figure 3</u> : graphe représentant la vitesse du séchage en fonction du temps .....	16
<u>Figure 4</u> : schéma de séchage via étuve a plateau.....	17
<u>Figure 5</u> : schéma montrant le principe d'un granulateur à lit fluidisé conventionnel.....	19
<u>Figure 6</u> : schéma du principe de la compression sur machine à comprimer rotative.....	24
<u>Figure 7</u> : photo d'un poinçon .....	25
<u>Figure 8</u> : Turbine de pelliculage.....	28
<u>Figure 9</u> : essai de désagrégation : appareil de la Pharmacopée.....	32
<u>Figure 10</u> : schéma montrant le Principe de l'essai de friabilité des comprimés.....	35

### **III.PARTIE PRATIQUE :**

<u>Figure 11</u> : schéma de la molécule de l'ibuprofene .....	41
<u>Figure 12</u> : vue en perspective de l'énantiomère R de l'ibuprofène.....	41
<u>Figure 13</u> : logigramme des étapes de fabrication de l'ibuprofène 400mg .....	45
<u>Figure 14</u> : dessiccateur .....	49
<u>Figure 15</u> : balance de précision.....	50
<u>Figure 16</u> : friabilimètre.....	51

## **Introduction :**

La firme pharmaceutique El kendi sise à Zeralda (Alger), occupe une place importante dans l'industrie pharmaceutique algérienne. En effet grâce à une capacité de production de 66 millions d'unité de production par an, elle couvre 1/6 du marché national des médicaments.

Pour notre stage, le choix de la firme el kendi a été délimité par plusieurs paramètres, notamment la place privilégiée qu'elle occupe mais aussi de part le terrain de stage qui s'avère intéressant.

La fabrication des produits anti inflammatoires non stéroïdien tel que les comprimés d'ibuprofène 400mg, occupe une place non négligeable dans les diverses activités pharmaco industrielles du laboratoire El kendi. Par ailleurs l'exercice de cette activité pilote n'est pas sans problème. Le but de notre travail est en effet d'identifier les problèmes de fabrication de ce produit phare, en vu d'apporter des solutions adéquates et efficaces, nous accomplirons un travail de prospection au niveau de la production mais aussi celui d'investigation au niveau du laboratoire de recherche et développement d'El Kendi afin de concevoir une formulation qui satisfera les exigences de production.

Nous présenterons dans le premier chapitre la firme El Kendi ; la présentation aura pour but de dresser un tableau de cette industrie comprenant ; ces valeurs, ces filiales ainsi que ces produits.

Nous aborderons dans le second chapitre la partie des comprimés ; les différentes étapes de fabrication à savoir : le mélange, la granulation sèche et humide, et la compressions, ainsi que le pelliculage, nous exposerons aussi les étapes de contrôle des comprimés et nous terminerons ce chapitre par communiquer les divers problèmes et solutions survenus dans chaque étape de fabrication.

Dans le troisième chapitre, celui de la partie pratique, nous analyserons les problèmes et exposerons les solutions ainsi qu'une formulation optimale concernant ce médicament. Nous achèverons ce mémoire par une conclusion et des recommandations concernant les problèmes et les solutions lors de la fabrication des comprimés de l'ibuprofène 400 mg.

## **Partie théorique :**

### **CHAPITRE 1**

#### **A. Présentation de l'industrie pharmaceutique El Kendi :**



**Figure. 1 : photo du laboratoire pharmaceutique El KENDI.ZERALDA.ALGER.**

Bâtie sur une superficie de 8000 mètres carrés, et dont l'investissement est de l'ordre de 45 millions de dollars, la firme el kendi possède une capacité de production de 66 millions d'unité de vente par an, elle couvre ainsi 1/6 du marché algérien du médicament .Ce potentiel de production vient consolider la volonté de cette entreprise d'exporter une partie de sa production vers les pays du Maghreb, moyen orient, les pays asiatiques ainsi que vers l'Europe et les Etats Unis d'Amérique. L'entreprise produit les formes : sèches, liquides et pâteuses.la forme injectable constitue un projet ambitieux que l'entreprise veut concrétiser.

Actuellement El Kendi qui s'est toujours préoccupée de l'évolution de son activité pharmaceutique en Algérie, a décidée de s'engager dans le domaine des biotechnologies à l'horizon de 2013. Cette initiative, vient juste après que l'Algérie ait signé un accord avec les USA , en juin 2011,visant la création d'un important pole de biotechnologie à la nouvelle ville de SIDI ABDELLAH à ALGER.



## **B. Les valeurs de l'entreprise El Kendi :**

L'identité de chacun est avant tout constituée par ses croyances, et de ses valeurs.

Pour promouvoir son action et assurer la pérennité de son activité, les valeurs de l'entreprise doivent être partagées par tous, guider les actions au quotidien et inspirer les choix adéquats. Chaque collaborateur est un ambassadeur d'El Kendi. Les valeurs de l'entreprise peuvent être énumérées comme suit :

- Respect des personnes.
- Respect de l'environnement.
- Innovation.
- Détermination.
- Esprit d'équipe.
- Esprit de service.
- Confiance et transparence.

## **C. Filiale d'El kendi :**

La firme el Kendi possède une filiale à Casablanca au Maroc de puis 2010. Son activité dominante est celle du marketing et de la vente, il n'ya pas d'unité de production jusqu'à présent. Cependant, il existe une volonté à l'installer prochainement au Maroc.

## **D. Les produits d'El kendi :**

1. Les médicaments corrigeant les troubles cardiovasculaires.
2. Les médicaments utilisés en rhumatologie.
3. Les médicaments de l'appareil urinaire.
4. Les anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.
5. Les anti infectieux.
6. Les produits utilisés en dermatologie.
7. Les médicaments corrigeant le diabète et les troubles métaboliques.
8. Les médicaments corrigeant les troubles neuropsychiques.
9. Les médicaments utilisés en milieux hospitalier.

## **CHAPITRE 2 : Les comprimés :**

### **A. Généralités :**

« Les comprimés sont des préparations solides. Ils contiennent chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». *Pharmacopée européenne*.

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 (comprimés dits effervescents, par exemple). 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). Certains comprimés peuvent être **placés dans une autre cavité naturelle** de l'organisme ou encore **être introduits sous la peau** (comprimés d'implantation).

### **1. Historique :**

Cette forme pharmaceutique est assez récente ; C'est en **1843** que l'anglais Brockedon fit breveter la **première presse à comprimés** et ce n'est qu'en **1875** que les **premières machines furent fabriquées** aux USA par Remington. Elle a remplacée progressivement la forme pilule.

L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du siècle dernier. La **première édition de la Pharmacopée** qui en fait mention est celle de **1937**. Actuellement environ la moitié des médicaments est administrée sous cette forme.

### **2. Avantages et inconvénients :**

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.
- Pour les principes actifs peu solubles** : forme particulièrement intéressante.
- **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'incompatibilité.

Ses inconvénients sont :

- Le comprimé constitue **une forme condensée**, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse digestive.
- **La mise au point est délicate** : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.
- **Les principes actifs liquides**, s'ils ne sont pas en quantité très réduite, ne peuvent être mis en comprimés.

### **3. Classification :**

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en :

- Comprimés non enrobés ou comprimés nus.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés spéciaux :
  - Comprimés effervescents.
  - Comprimés solubles.
  - Comprimés dispersibles.
  - Comprimés gastro – résistants.
  - Comprimés à libération modifiée.
  - Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (sublinguale).

### **B. Le principe actif :**

Le grain doit d'une part avoir une **granulométrie et une fluidité** qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de **particules capables de s'agglutiner** pour donner un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans le tube digestif.

En fait, peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. Parmi ceux qui le sont, on peut citer : le chlorure et le bromure de sodium, l'iodure de potassium, le chlorure d'ammonium, l'acide borique et l'hexaméthylènetétramine.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessitent un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :

- Une cohésion suffisante.
- Un délitement facile.

### **C .Les excipients :**

L'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) définit les excipients comme :« Des substances, autres que le (s) principe (s) actif (s), ayant été évaluées pour la sécurité et qui sont introduites dans un système médicamenteux pour soit aider le processus, soit aider la fabrication, protéger, servir de support, améliorer la stabilité, la biodisponibilité, aider à l'identification du produit, ou améliorer les autres caractéristiques dont dépendent la sécurité et l'efficacité du système médicamenteux durant la conservation ou l'utilisation ». *Pharmacopée européenne.*

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

Les propriétés physiques et technologiques des excipients sont souvent insuffisantes pour pallier les problèmes technologiques posés par les principes actifs. Aussi, la formulation des comprimés fait souvent intervenir l'étape de granulation par voie sèche ou par voie humide dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudre. Toutefois jusqu'à présent la granulation est une opération complexe, longue et coûteuse. La compression directe permet de simplifier le processus de fabrication des comprimés : en effet elle nécessite des opérations moins nombreuses que les méthodes classiques par granulation et met également en œuvre moins d'excipients.

#### **1. Les diluants :**

Ils jouent un 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 dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans

l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité, ... Ils peuvent être extrêmement divers : lactose, amidons, sels minéraux etc....

## **2. Les agglutinants ou les liants :**

Leur rôle est de **lier entre elles les particules** qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de **réduire la force de compression**. Ils sont utilisés soit à l'**état sec**, ou en **solution aqueuse ou alcoolique**. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et sont plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des **excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses** : gomme arabique et adragante, méthyl cellulose et carboxyméthyl cellulose, gélatine, amidons (très utilisés sous forme d'empois mais aussi à l'état sec), PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique et surtout en poudre pour la granulation sèche, le povidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

## **3. Les lubrifiants :**

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- **amélioration de la fluidité du grain** : donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir **glissant**).
- **diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice** (pouvoir anti adhérent).
- **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 (**pouvoir anti friction**).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

En général, le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : **0,5 à 2 %** du grain habituellement. Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression.

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissants) on peut citer : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique.

Comme lubrifiants de compression (anti adhérents et antifrictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, et des huiles (risque de tâches dans les comprimés).

#### **4. Les délitants ou les désagrégant :**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont :

- soit des **produits de solubilité différente** du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa). Exemples : les produits cités comme diluants.
- soit des **produits gonflants dans l'eau** : Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain, juste avant la compression (proportion de **2 à 5 %**). Exemples : Carboxy méthyl cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose.
- soit des **mélanges effervescents** : Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact avec de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide.

#### **5. les adjuvants divers : ce sont :**

- **Les mouillants** : pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des **surfactifs** comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

-**Les substances tampons** : elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les **variations du pH au cours de la conservation**, soit pour **réduire leur action irritante au niveau des muqueuses**. Exemple : sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle).

-**Les colorants** : ils sont ajoutés pour **améliorer l'aspect** ou pour éviter des confusions entre comprimés différents.

-**Les aromatisants** : leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.

-**Les adsorbants et absorbants** : pour retenir certains principes volatils.

**Le choix des excipients est un problème assez complexe.** Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des **incompatibilités possibles**, du **mode d'administration désiré**.

**Le choix de la proportion d'excipients** à utiliser demande de **nombreux essais** et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, ... **Un excès** de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu **trop de liant retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable.**

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

## **D .Le mélange :**

Selon la répartition des matières et le pourcentage représenté par chacune d'elles, il peut être nécessaire d'avoir recours à un ou plusieurs pré-mélanges.

Un pré mélange correspond au mélange des matières présentes en faible quantité. Il permet à la fois une homogénéité de ces matières entre elles et une dilution.

### **1. Caractérisation du mélange à comprimer :**

#### **1. a . L'écoulement :**

Une des qualités nécessaires à une poudre pharmaceutique pour être comprimée sur une machine à comprimer est son aptitude à s'écouler de manière régulière. Cette aptitude à l'écoulement du mélange est indispensable à l'obtention de comprimés de masse et de résistance mécanique constante, quelle que soit la cadence de production. Elle garantit également la constance de la dose thérapeutique.

Deux méthodes sont mises en œuvre pour caractériser les propriétés rhéologiques d'un produit, directement par écoulement et indirectement par tassement.

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des poudres à s'écouler verticalement. Le test consiste à chronométrer le temps de passage (t) de 100 g de poudre à travers un entonnoir normalisé. Ce temps (t) doit être inférieur à 10 secondes (pharmacopée européenne).

### **1. b. Aptitude au tassement :**

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet de sollicitations mécaniques. Le test décrit par la Pharmacopée européenne consiste à étudier la densification des matériaux pulvérulents, placés dans une éprouvette, sous l'effet de « chutes » successives et normalisées. Il permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression. La mesure du volume vrac traduit la capacité des particules à s'organiser sous le seul effet de la pesanteur. Si l'arrangement spontané est « compact », les particules ont une mobilité suffisante pour bien s'organiser. Le test est réalisé à l'aide d'un volumétre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 ml. 100 grammes de poudre sont versés dans l'éprouvette, placée sur le plateau du volumétre. La séquence adoptée pour le nombre de « chutes » ou coups est la suivante : 0, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 100, 500. L'essai est réalisé trois fois. Les volumes sont notés  $V_0$  (volume vrac),  $V_{10}$  (après 10 coups ou tassement),  $V_{20}$  (après 20 coups),..., et  $V_{500}$  (après 500 coups). On mesure la différence  $V_{10} - V_{500}$  (ml) qui est une grandeur empirique très souvent utilisée dans le domaine pharmaceutique pour exprimer la réduction de volume subie par le matériau et estimer la qualité de l'écoulement.

Lorsque  $V_{10} - V_{500} > 20$  ml : mauvais écoulement et donc une phase de tassement importante pendant le cycle de compression. En effet, une telle différence traduit la présence persistante d'air entre les particules.

### **1. c. Test de comprimabilité :**

Ce test s'applique aussi bien à un principe actif seul ou mélangé à un excipient de compression directe qu'à un grain préparé par granulation humide ou par toute autre technique.

L'outillage nécessaire pour effectuer ce test est extrêmement simple puisqu'il suffit d'adapter sur la machine à comprimer un système permettant de mesurer l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice.

Le mélange étudié alimentant la machine, il faut rechercher l'enfoncement minimum permettant d'obtenir une colonne suffisamment dense pour présenter l'aspect extérieur d'un comprimé, mais de dureté nulle c'est-à-dire s'écrasant entre les doigts. Cette mesure doit être faite dans des conditions bien standardisées.



Les valeurs d'enfoncement F ont été étudiées pour un grand nombre de principes actifs, excipients de compression directe, adjuvants de compression et mélanges. Le constat est le suivant : pour une chambre de compression de 1 cm de profondeur et en utilisant des poinçons de 1 cm<sup>3</sup> de surface, si F exprimé en 1/100° mm est supérieur à 400, il est difficile d'obtenir des comprimés dans des conditions normales de fabrication.

### 1.d. Test de compressibilité :

Ce test nécessite un outillage un peu plus compliqué. Il est basé, en effet, sur la mesure de la force qu'il est possible d'enregistrer au niveau du poinçon supérieur.

Pour cela, il est nécessaire de coller des jauges de contrainte sur ce poinçon. Le signal obtenu permet de visualiser le cycle de compression pour chaque comprimé fabriqué sur un écran cathodique.

Le cycle représente l'évolution de la contrainte en fonction de l'enfoncement. Il est composé de deux parties : une branche ascendante qui correspond à l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice pendant la phase de compression proprement dite et une branche descendante qui correspond à la remontée du poinçon supérieur.

### 2. Les différents types de mélangeurs :

- Les Mélangeurs par retournement : à cuve fixe, à cuve mobile, ...

- Les Mélangeurs à outils mobiles : mélangeurs planétaires, mélangeurs à vis, mélangeurs horizontaux.

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

- Le temps de mélange ;
- La vitesse d'agitation ;
- Le taux de remplissage du mélangeur.

### E. La compression directe :

Le terme « compression directe » est utilisé pour définir le processus par lequel les comprimés sont obtenus directement par compression de mélange de poudres de principe (s) actif (s) et d'excipients appropriés. Une granulation sèche ou humide préalable n'est pas nécessaire. Cette technique est de ce fait plus simple car elle nécessite moins d'étapes.

La condition essentielle pour opérer via la compression directe, c'est le dosage ; car cette technique s'adresse à des comprimés faiblement dosés en principe actif (< 20%).

Les autres substances **manquent de fluidité, de cohésion ou de propriétés lubrifiantes** nécessaires à l'obtention de comprimés par compression directe. Pour de telles substances, l'utilisation d'adjuvants pour compression directe permet dans des cas particuliers l'obtention de comprimés satisfaisants.

## **F. La granulation :**

La granulation est une opération qui a pour but de transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins poreux. Les particules composant chaque agglomérat ou grain sont liées entre elles de façon à laisser à l'agglomérat une certaine porosité.

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice en laissant le moins d'air possible entre les particules. En effet la présence de l'air en proportion importante gênerait la compression.

La granulation est une opération qui a pour but de transformer une poudre, difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules appelés « granulés » ou « grains » et ceci dans le but de :

- 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.
- garantir la reproductibilité des caractéristiques du grain, une fois le mode de granulation choisi.

### **F.1. La granulation par voie sèche :**

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

### **F.2. La granulation par voie humide :**

#### **F.2. a. Introduction :**

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

Cependant, l'eau n'est pas sans inconvénients. Il peut favoriser l'altération des principes actifs et ceci d'autant plus qu'il faudra sécher le granulé par la chaleur et que la durée de chauffage sera plus longue avec l'eau qu'avec des liquides organiques plus volatils. Outre l'eau, le solvant le plus utilisé est l'alcool plus ou moins dilué. L'alcool est aussi choisi lorsque le principe actif est trop soluble dans l'eau ce qui donnerait une pâte trop molle et par la suite, des comprimés trop durs.

Le choix du solvant sera donc effectué en fonction des solubilités du produit, de façon à ce qu'une dissolution superficielle provoque une adhésion des particules entre elles, formant au séchage une liaison solidifiée. Néanmoins, les dangers liés à l'emploi des solvants organiques (explosion, sécurité de l'opérateur), et dans une moindre mesure des solutions hydro-alcooliques, incitent à préférer l'eau comme solvant quand son usage est compatible avec le produit, même si les phases de séchage peuvent être plus longues.

Le liquide agglutinant est représenté par des solutions ou pseudo – solutions de produits liants qui, après évaporation vont coller les particules les unes aux autres. Ci dessous quelque exemple de liquide agglutinant :

- L'amidon : de maïs ou de pomme de terre (en poudre, lait ou empois) ;
- Les sucres : glucose, saccharose, sirop de sucre ;
- Les gommés arabiques ;
- La gélatine ;
- Les polymères synthétiques : povidone, hyproméllose, méthylcellulose, éthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique.

### **Matériel : Deux sortes :**

#### **-Les Mélangeurs – Malaxeurs :**

Dans le même appareil, il sera procédé successivement :

-au mélange des poudres à sec, pour homogénéiser la répartition du principe actif au sein des excipients,

- puis au mouillage, par le liant liquide.

Les différents mélangeurs de cette catégorie sont :

Le mouvement de rotation planétaire du bras de mélange peut être associé avec un racleur, qui ramène la masse des bords de la cuve vers le centre.

### Les Mélangeurs à vis hélicoïdale :

A mouvement horizontal ou planétaire vertical.

### Les Mélangeurs à socs :

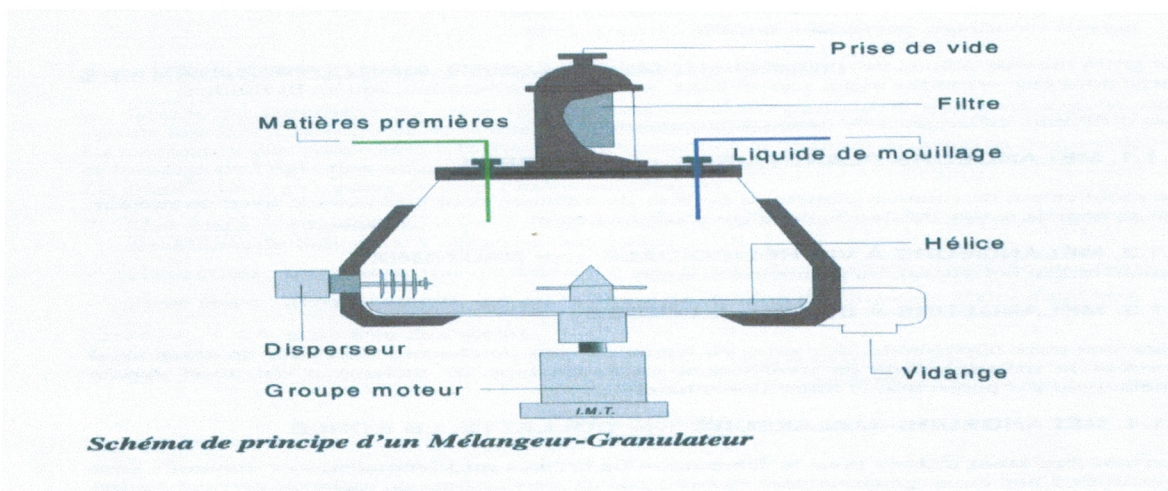
Dans une cuve horizontale, des pales en forme de socs de charrue fixées sur un arbre axial brassent le mélange dans un mouvement en 8. Ce type de mélangeur est aussi appelé « mélangeur par projection et tourbillonnement ».

### -Les Mélangeurs – Granulateurs :

Ces appareils intègrent dans la cuve de malaxage un autre arbre, muni de couteaux rotatifs, dont le rôle sera de casser les mottes de granulé au fur et à mesure de leur formation, et d'éviter une prise en masse du mélange humide.

Un bon paramétrage des temps de mélange et des vitesses de pales et couteaux permet d'obtenir directement un grain humide granulé « en semoule », évitant le passage du grain humide à travers un granulateur avant le séchage.

Le positionnement d'un ampèremètre ou d'un wattmètre sensible sur le moteur principal permet de visualiser la phase de prise du grain, par lecture de la variation d'intensité provoquée par la résistance de la masse sur la pale. Ce système permet d'éviter un surmouillage de la poudre et d'arrêter la granulation au moment optimal.



**Figure 2 : schéma expliquant le principe d'un mélangeur granulateur**

**Dans ce type d'appareil les paramètres à surveiller:**

- Temps de mélange.
- Vitesse de pales et de couteaux.

## F.2. b.2. Le Séchage :

### a. Introduction :

Le séchage est l'opération qui consiste à **éliminer partiellement le solvant**, généralement l'eau, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son **passage en compression**.

Pour **chaque** type de **granulé**, un **taux optimal d'humidité** est défini comme suit :

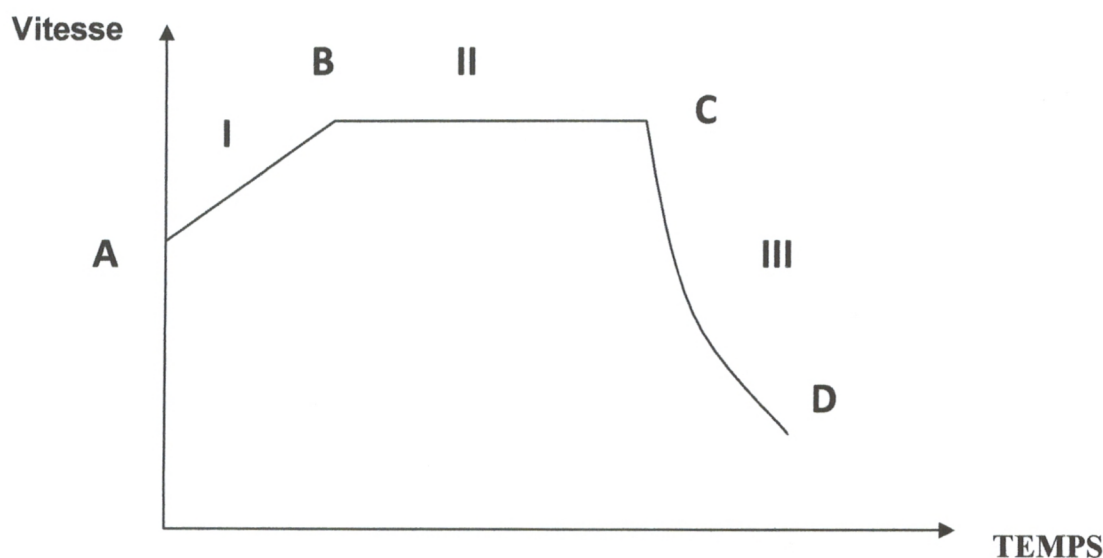
- si l'humidité est **trop faible** (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la **friabilité** sera importante ;
- si l'humidité est **trop forte**, il y aura **collage** du grain sur les poinçons.

### b .Principe du séchage :

Le séchage représente l'évaporation du solvant présent dans un grain en fonction du temps, suite à un apport de chaleur.

Le solvant est évaporé au niveau de la surface du grain puis il y a migration du solvant par capillarité de l'intérieur vers l'extérieur du grain.

Le séchage se décompose en trois phases :



**Figure3** : graphe représentant la vitesse de séchage en fonction du temps

**Phase I (AB) :** Mise en régime : montée en température de l'air de séchage.

**Phase II (BC) :** Période d'évaporation constante : équilibre entre évaporation et migration. La température est constante.

**Phase III (CD) :** Période migration. La température augmente.

La vitesse de séchage est fonction de différents paramètres qui sont :

- La teneur initiale en liquide ;
- La surface à sécher ;
- La sensibilité du produit à la chaleur.
- La température de l'air ;
- L'humidité de l'air ;
- Le volume de l'air.

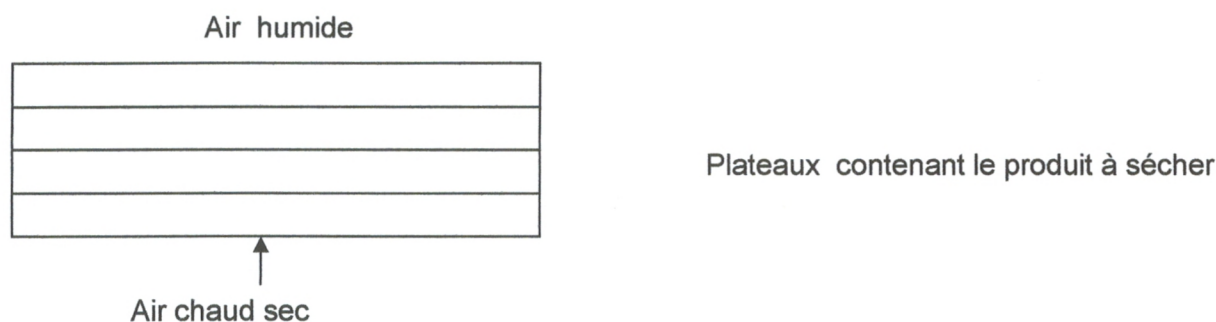
Il est à noter également que le contrôle du séchage doit s'effectuer tout le long de l'opération sur : la durée , la température de l'air entrant , de l'air sortant et celle du produit .En fin de séchage il ne reste plus qu'à contrôler l'humidité résiduelle du grain par le biais d'un dessiccateur infrarouge.

### **c. Procédés de séchage :**

#### **c.1.Étuves à plateaux :**

La dessiccation fait appel à l'**évaporation par convection** sous l'influence d'un **fluide chaud**.

Un fluide gazeux (généralement de l'air) **sec et chaud** capable de céder ses calories aux substances au contact desquelles il se trouve, vaporise l'eau qui les imprègne. L'air saturé d'humidité est ensuite extrait en continu de l'enceinte.



**Figure 4 : schéma de séchage via étuve à plateaux**

## -Avantages et inconvénients :

**Tableau I : Avantages et inconvénients du séchage via étuve à plateaux**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>- équipement simple et relativement peu coûteux</li><li>- utilisable dans de nombreux cas</li><li>- maintenance aisée</li><li>- peu de surveillance</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- opérations de manutentions importantes (chargement et déchargement des plateaux)</li><li>- ne peut être utilisé pour produits thermosensibles</li><li>- déchargement et nettoyage difficiles, avec risque d'émission de particules</li><li>- opération longue et discontinue</li><li>- risque de contamination par le circuit aéraulique</li></ul>

### Remarque :

Lors de la dessiccation d'une **substance solide et compacte**, il faut tenir compte de **deux facteurs** : la **vitesse de cheminement de l'eau** dans la substance et la **vitesse de vaporisation** à sa surface.

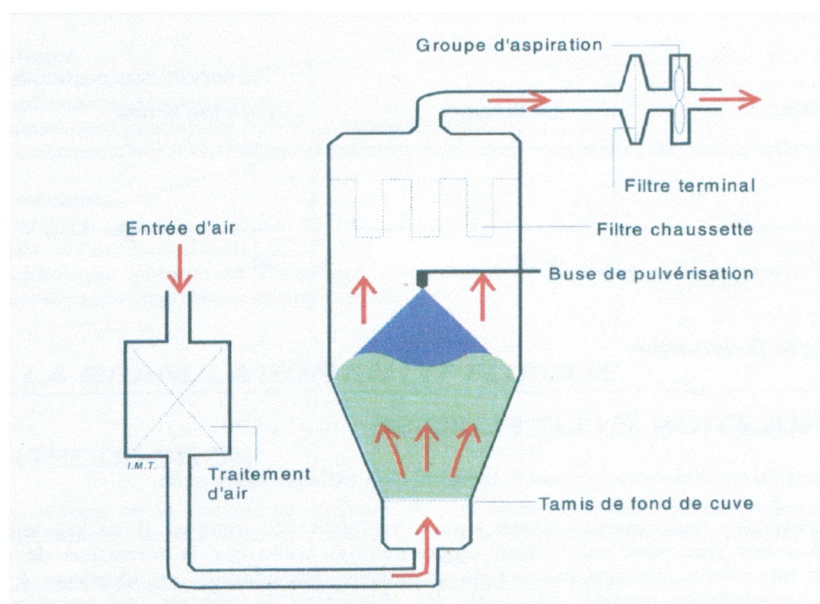
## c. 2. séchage par le biais du Lit fluidisé :

### c.2.a. Principe :

Lorsque la granulation humide est effectuée en lit fluidisé, le séchage suit cette étape **sans discontinuité**. Le principe de la fluidisation repose sur le passage d'un gaz, en l'occurrence l'air, à travers un lit de poudres au repos sur un fond perforé. Lorsque la vitesse et le débit d'air varient, une différence de pression se crée entre le haut et le bas du lit de poudre ( $\Delta P$ ).

La ( $\Delta P$ ) augmente proportionnellement à la vitesse de l'air jusqu'à ce que la force de l'air soit égale à la masse apparente des particules à fluidiser. A cette vitesse, vitesse minimale de fluidisation ( $V_{mF}$ ), le lit de poudre est en mouvement. Jusqu'à une vitesse  $V_t$  (vitesse d'entraînement des particules). Au dessus de cette vitesse, les particules montent dans les filtres et il y a diminution de la  $\Delta P$ .

### **c.2.b. Equipements :**



**Figure 5 : Schéma de principe d'un granulater à lit fluidisé conventionnel**

Cet appareil est constitué de :

- Une partie basse, constituée d'une cuve à fond perforé (tamis d'ouverture de maille généralement proche de 100 micromètres) permettant une distribution uniforme de l'air. C'est dans cette partie que se produit la fluidisation.
- Une partie intermédiaire constituée d'une zone d'expansion de hauteur variable selon les équipements.
- Un système de pulvérisation est adapté dans cette partie : il est constitué d'une buse de pulvérisation alimentée en liquide de mouillage par une pompe péristaltique ou à engrenage.
- Une partie haute, par le système de filtration permettant la retenue des particules et l'évacuation de l'air. Ces filtres sont constitués de deux chambres de manches filtrantes secouées alternativement de manière à garder une pression constante durant la fluidisation, et à diminuer les risques de prise en masse.

De part et d'autre de cet appareil se trouvent différents équipements assurant le traitement de l'air :



- Un ventilateur permettant de créer une dépression à l'intérieur ;
- Des systèmes permettant la filtration, la déshumidification, le chauffage de l'air ;
- Des clapets permettant de moduler le débit d'air.

La conduite et le contrôle du process se font généralement à partir d'un micro-ordinateur dont le logiciel comporte tous les paramètres nécessaires.

Généralement, l'appareil est muni d'un système antidéflagrant permettant son utilisation avec des solvants organiques. En cas de surpression, celle-ci est évacuée par un canal d'explosion.

### **c.2.c. Les paramètres opératoires s'énumèrent comme suit:**

#### **-Le Débit de l'air de fluidisation :**

Le débit d'air permet de **mettre en suspension** la poudre ou le granulé humide dans un mouvement d'air chaud.

Un débit d'air **trop important** entraîne les poudres vers les filtres avec risque non seulement de **colmatage** de ces filtres mais également celui d'une formation importante de **particules fines** (<125 µm) néfastes à une bonne compression.

Un débit d'air **insuffisant** entraînera un séchage **long** et souvent **hétérogène**.

#### ▪ **L'Humidité de l'air de fluidisation :**

Afin d'obtenir des conditions de séchage homogène tout au long de l'année, il est recommandé de **traiter l'air** (humidité + filtration).

#### ▪ **La Température de l'air :**

La température de l'air entrant peut varier de **40°C à 80°C**.

Généralement, deux séquences de séchage à températures différentes se succèdent.

#### ▪ **La Température du produit :**

Une **sonde** à l'intérieur de la cuve du sécheur à lit d'air fluidisé permet de suivre l'évolution du séchage. Il existe une corrélation entre l'humidité du grain et la température du granulé.

### **c.2.d. Avantages et inconvénients :**

**Tableau II : Avantages et inconvénients du séchage via lit fluidisé**

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- temps de séchage court</li><li>- séchage homogène</li><li>- possibilité d'effectuer deux étapes successives dans le même appareil (granulation et séchage)</li><li>- pas de manipulations de produits (protection vis-à-vis du personnel et de l'environnement)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- prix élevé de l'équipement</li><li>- locaux adaptés</li><li>- procédé plus drastique pour le grain (formation de fines)</li><li>- mise au point délicate</li></ul>

### **2. b.3.Le Calibrage:**

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées et uniformes, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux et de sélectionner la taille désaérée. Il peut être précédé par un léger broyage pour réduire la taille des grains.

### **G. La compression :**

#### **G.1. 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.

#### **G.2. Principe :**

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, continuant sa course, comprime le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.

### **G.3. Cycle d'une machine à comprimer rotative :**

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. En prenant comme point de départ la fin de l'éjection du comprimé, la position de l'outillage est la suivante : poinçon supérieur et inférieur en position maximale haute.

Pour chaque outillage (poinçon supérieur, matrice, poinçon inférieur) le cycle comporte cinq phases :

- Le remplissage de la chambre de dosage de la matrice ;
- L'arasage pour l'obtention de la masse ;
- Eventuellement : la désaération par pré compression (sur machine récente) ;
- La compression ;
- L'éjection du comprimé.

#### **G.3 .a. Le remplissage :**

La rotation de la tourelle entraîne l'outillage vers le distributeur de granulé. Le poinçon supérieur reste en position haute.

Au moment où le poinçon inférieur se positionne au début du distributeur, la came de guidage fait descendre le poinçon à sa position maximum basse, permettant ainsi le remplissage complet du volume de la chambre de dosage (il existe des cames de guidage spécifiques en fonction du volume de remplissage).

De plus en plus ce remplissage se fait en deux temps : dans un premier temps le poinçon inférieur s'abaisse de telle sorte que la chambre de compression accepte un léger excès de grain et, dans un deuxième temps, il remonte à la position qui correspond exactement au poids de grain désiré. L'excédent est alors enlevé par arasage. Ce procédé assure un remplissage plus régulier. L'autre amélioration possible est l'abaissement du poinçon inférieur après l'arasage pour que poinçon supérieur entre en contact avec le grain au dessous du niveau de la matrice. La dissémination de poudre est alors réduite.

#### **G.3.b. L'Arasage :**

Continuant sa rotation, le poinçon inférieur passe sur la came de réglage de la masse et avance vers la fin du distributeur. Celui-ci réalise l'arasage (réglage de la masse).

Aussitôt après, une came fait redescendre le poinçon inférieur, et le poinçon supérieur commence sa descente.

### **G.3.c. La Pré-compression :**

Guidé par sa came de descente, le poinçon supérieur pénètre dans la matrice et l'outillage arrive au poste de pré compression.

### **G.3.d. La Compression :**

Immédiatement après le poste de pré compression, l'outillage arrive au poste de compression pour l'élaboration finale du comprimé.

La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue par passage entre deux galets d'acier qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte pression sur le grain. L'ajustage de la dureté se fait donc en réglant l'écartement des deux galets.

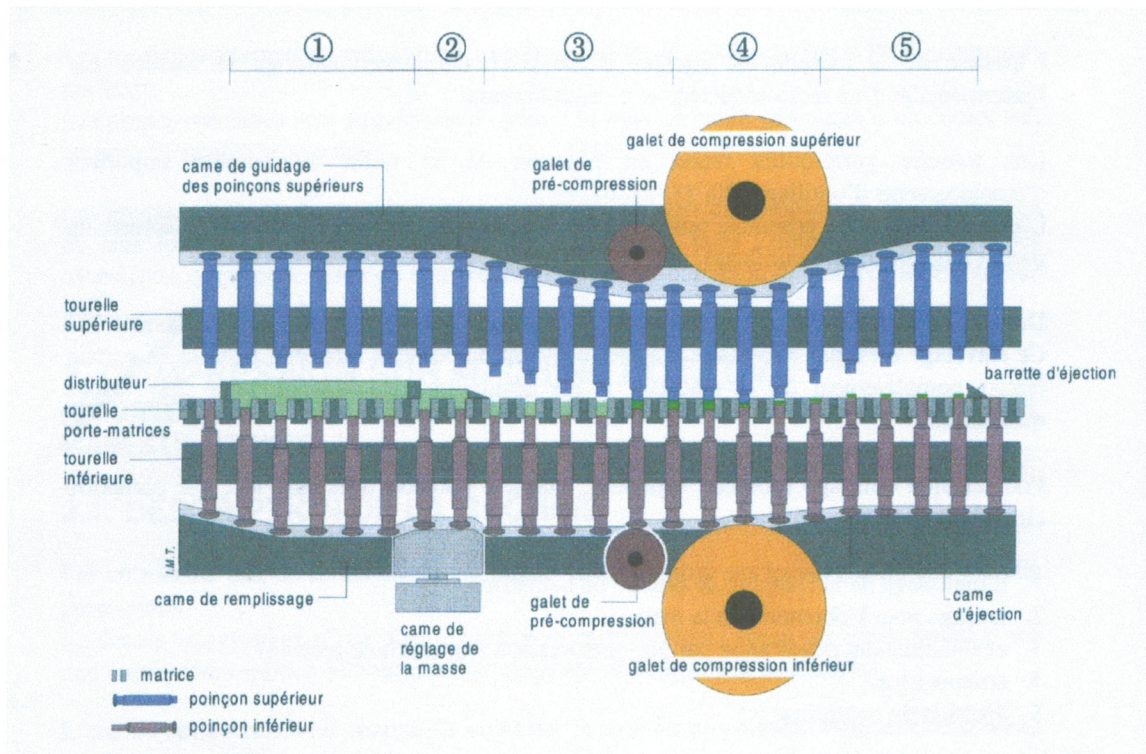
A la sortie du poste de compression, le poinçon supérieur entre sur sa came de relevage et le poinçon inférieur sur sa came d'éjection.

Contrairement à ce qui se passe sur l'alternative, la compression n'est pas brutale mais progressive et la force de compression s'exerce, non pas sur une seule face mais sur les deux faces du comprimé.

### **G.3.e. L'éjection :**

Le poinçon supérieur arrive à son niveau maximum haut.

Le poinçon inférieur ayant éjecté le comprimé, celui-ci est guidé vers la sortie machine par une barrette d'éjection montée de façon à tangente la table porte matrices.



**Figure06 : Schéma du principe de la compression sur machine à comprimer rotative**

Un tour de la tourelle correspond à un cycle complet de tous les outillages qu'elle comporte. La cadence varie en fonction de la vitesse de rotation de la tourelle porte outils (20 à 100 tr/min) et du nombre d'emplacements.

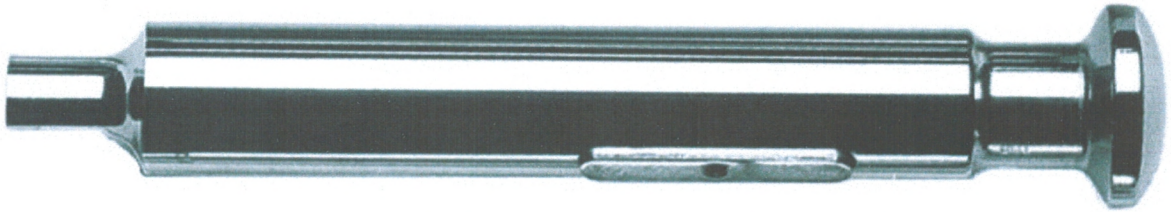
Cette vitesse de rotation est elle-même fonction des caractéristiques de la poudre ou du granulé, ainsi que des paramètres des comprimés à obtenir.

Le rendement horaire déjà important pour les rotatives les plus simples (20 000 à 50 000) peut être considérablement accru en augmentant le diamètre de la couronne et en multipliant le nombre des postes d'alimentation et de compression.

Avec soixante paires de poinçons, trois alimentations par révolution et dix tours minute par exemple on obtient un rendement horaire supérieur à 100 000. Sur certaines machines il atteint 1 000 000.

Il existe des machines rotatives conçues pour réaliser des comprimés à couches multiples, par compressions successives de grains différents. Elles donnent soit des doubles comprimés (un comprimé moyen à l'intérieur d'un autre) soit des comprimés à couches parallèles.

#### **G.4. Les poinçons :**



**Figure 07 :** photo d'un poinçon

Généralement fabriqués en acier, les poinçons peuvent contenir une proportion de chrome plus ou moins importante. On trouve également des têtes de poinçons en céramique, ou à implant Téflon.

Attention, en cas de poinçons gravés ou à barre de sécabilité, l'acier utilisé devra être plus ductile, mais sera de ce fait moins résistant.

Des traitements métallurgiques peuvent être appliqués aux poinçons pour améliorer la dureté, la résistance à l'usure, le coefficient de frottement, etc.

#### **G.4.a. Dimensions des poinçons :**

Une norme européenne définit les dimensions des outillages des machines modernes. Il est nécessaire d'être très vigilant à la réception d'un outillage et à sa vérification.

#### **G.4.b. Formes des poinçons :**

La forme des poinçons sera définie durant la phase de développement, en fonction de la forme du comprimé désiré.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que tout outillage de forme peut être source de difficulté en production (gravure, barre de sécabilité, forme originale).

Dans le cas de gravure ou de barres de sécabilité, il faudra déterminer de façon parfaite les cotes (angles, profondeurs, etc.) pour ne pas voir apparaître des problèmes tels que le collage, clivage, éclat, difficulté d'enrobage.

### **Remarque :**

- Se souvenir que la force de compression nécessaire varie en fonction du diamètre du poinçon (plus le diamètre augmente, plus la force de compression nécessaire pour obtenir un comprimé de dureté identique augmente). Cette force doit toujours rester dans la limite mécanique de l'acier de construction et de la machine.
- Attention aux produits abrasifs ou qui attaquent les matériaux. Ils peuvent nécessiter l'emploi de matrices chemisées en carbure.

### **G.5. Les réglages des machines :**

Les réglages des machines permettent d'obtenir l'ensemble des paramètres définis pour le comprimé à élaborer, et d'assurer leur correction à tout moment pendant la production.

Ces différents réglages sont manuels lors de la mise au point. Sur les machines modernes, ils peuvent être automatisés pendant la production. Ils s'opèrent pour :

#### **-La force de compression :**

Elle détermine la dureté finale du comprimé. La dureté est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descendra et plus le comprimé sera dur, mais il y a une limite à ne pas dépasser pour éviter de bloquer la machine.

#### **-La force maximale de compression :**

Elle doit être déterminée afin d'assurer la protection mécanique de la machine et des outillages.

#### **-La vitesse de rotation de la tourelle :**

Il convient de trouver la meilleure adéquation entre cadence et qualité du produit. A chaque modification de la vitesse de la tourelle, il convient d'ajuster les autres paramètres.

#### **-La pesée en sortie de machine :**

Elle s'effectue par prélèvement statistique de comprimés. Le réglage de la machine est fait en fonction des valeurs trouvées. Les machines récentes disposent ainsi d'une double régulation assurée par les jauges de contrainte et par les mesures de pesée en sortie de machine.

## **G.6. Systèmes annexes :**

### **G.6.a. Les dépoussiéreurs :**

En sortie de machine, les comprimés présentent des imperfections liées au jeu mécanique nécessaire de la presse. Ils sont alors ébarbés ou dépoussiérés dans des systèmes à brosse ou à tamis vibrants.

### **G.6.b. Les détecteurs de particules métalliques :**

Pour supprimer tout risque de présence de particules métalliques dans les comprimés, il est de plus en plus fréquent d'installer en sortie de l'ébarbeur/dépoussiéreur un détecteur de particules métalliques qui fonctionne selon le principe de déviation d'un champ magnétique. Ils sont plus particulièrement recommandés dans le cas d'utilisation d'outillages fragiles.

## **H. le pelliculage des comprimés :**

L'enrobage (dragéification ou le pelliculage) est étudié à propos des comprimés parce que c'est à cette forme pharmaceutique qu'il s'applique le plus souvent (plus d'un tiers des comprimés actuellement sur le marché sont enrobés) mais on peut aussi enrober : des capsules, des granulés, des fragments de mucilages, des graines, ...

Cette technique consiste à enrober un matériau support avec des agents filmogènes. En séchant, ces agents forment une fine pellicule (quelques centaines de  $\mu\text{m}$  d'épaisseur) autour du noyau (comprimé nu). Le liquide de pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement et un courant d'air chaud les sèche.

### **H.1. La turbine de pelliculage :**

Il s'agit d'un tambour cylindrique dont la paroi est perforée pour laisser passer l'air et permettre un meilleur séchage à travers le lit de noyaux (comprimés nus).

Le brassage des noyaux est amélioré par des obstacles situés sur la paroi appelés baffles ou déflecteurs. Le tambour est animé d'un mouvement de rotation horizontal.





**Figure08: Turbine de pelliculage**

## **H.2. Les liquides de pelliculage:**

Le pelliculage s'effectue en général en une seule étape, la formule qualitative du liquide d'enrobage intègre tous les ingrédients nécessaires à l'édification du film. Il s'agit des constituants suivants : polymère(s)- plastifiant- substances de charges ou pigments- solvant(s).

### **H.2.1.Polymères filmogènes:**

Ce sont des polymères constitués d'unités répétitives (monomères), qui sont reliées entre elles par des liaisons covalentes. Les structures finales peuvent être linéaires ou organisées dans l'espace en réseau bidimensionnel ou tridimensionnel.

Ils peuvent être classés comme suit :

#### **Selon le devenir in vivo:**

- Polymères gastrosolubles.
- Polymères entérosolubles ou gastro-résistants.
- Polymères insolubles (rendus perméables).

#### **Selon les monomères constitutifs :**

- Polymères cellulosiques.
- Polymères acryliques.
- Polymères vinyliques.

### **Selon le véhicule mise en œuvre:**

- Polymères véhiculés en solvants organiques.
- Polymère dispersibles dans l'eau sous forme de pseudo- solution ou de suspension.
- Polymères dispersibles dans l'eau sous forme de dispersion colloïdale (nano dispersion).

### **H.2.2 Les plastifiants:**

Ce sont des molécules organiques de faible masse moléculaire, capables de modifier les propriétés physiques du polymères pour le rendre plus flexible et donc plus apte au pelliculage.

Les propriétés physiques d'un bon plastifiant sont:

- Une faible masse moléculaire.
- Une faible volatilité.
- Une stabilité à la chaleur
- Une inertie chimique vis-à-vis du principe actif et des autres constituants.
- Une bonne affinité au polymère.

### **H.2.3. Substances de charges:**

Les principaux sont:

#### **-Les lubrifiants:**

Ils permettent d'éviter les phénomènes de collage et d'agglomération. Exp : Talc, le stéarate de Mg et l'acide stéarique.

#### **-Les opacifiants:**

Ils renforcent la protection des substances actives photosensible. Exp : le Dioxyde de titane

#### **-Les colorants:**

Ils donnent au comprimé un bel aspect brillant, protègent le principe contre la lumière, ils servent aussi dans les réactions d'identification. Exp : Bleu patenté, jaune de quinoléine, érythrosine, Oxyde de Fer rouge, noir, brun, jaune, dioxyde de titane, Anthocyane, chlorophylle, riboflavine.

#### **-Les tensioactifs:**

Ils améliorent la mouillabilité .Ils peuvent aussi faciliter la solubilisation d'un composant de l'enrobage.exp : Polysorbates 80 ou 60.

### **H.3 .Paramètres opératoires du procédé de pelliculage:**

Il est nécessaire de surveiller les conditions opératoires de pelliculage car elles vont conditionner la faisabilité, les performances et la reproductibilité des enrobages. Il ya :

#### **H.3.a- Les paramètres de mouvement:**

- Vitesse de rotation de la turbine.
- Niveau de sustentation dans les lits fluidisés.

#### **H.3.b- Les paramètres de pulvérisation:**

- Débit de pulvérisation réglable par la vitesse de la pompe péristaltique.
- Pression de pulvérisation réglable sur le manomètre placé entre la source d'air comprimé et le pistolet.
- Réglage des buses et de leur positionnement.

#### **H.3.c- les paramètres de séchage:**

Le débit d'air d'entrée, la température ainsi que l'hygrométrie.

### **I- Présentation et conditionnement des comprimés :**

Les comprimés obtenus sont de formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds, les matrices étant alors cylindriques, mais ils peuvent être ovales, carrés, Selon la forme des poinçons ils pourront en outre être plats, bombés, avec chanfrein, etc. Les poinçons peuvent être gravés ce qui permettra par des inscriptions en relief d'identifier les comprimés. Les comprimés sécables comportent une ou deux rainures en croix.

Pour le conditionnement, on utilise couramment des boites, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matières plastiques. Les comprimés y sont immobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports.

Dans certains cas il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque).

### **J. Contrôles :**

Comme toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer d'abord sur les matières premières, puis sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et enfin sur les produits finis.

## **J.1- Les contrôles de la Matière premières :**

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 ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

## **J.2- Les contrôles en cours de fabrication :**

Les contrôles sont effectués sur le grain et sur le comprimé en cours de compression.

### **J.2.a. Dosage de l'humidité résiduelle après granulation par voie humide :**

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

### **J.2.b. Contrôle de la fluidité du grain :**

Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression. Pour chaque fabrication, il faut se fixer des limites à ne pas dépasser.

Exemples :

→ vitesse d'écoulement d'une quantité donnée de grain dans un entonnoir. La Pharmacopée décrit cet essai d'écoulement et donne les dimensions de l'entonnoir à utiliser. (écoulement de 100gr inférieur à 10 secondes).

De nombreux facteurs interviennent dans la fluidité d'un grain : forme, dimensions, densité, humidité, électricité statique, ... La vitesse d'écoulement peut être améliorée par addition d'un lubrifiant en poudre fine qui se répartit sur la surface externe du grain.

## **J.3. Les contrôles sur les comprimés :**

### **J.3.a- Uniformité de masse :**

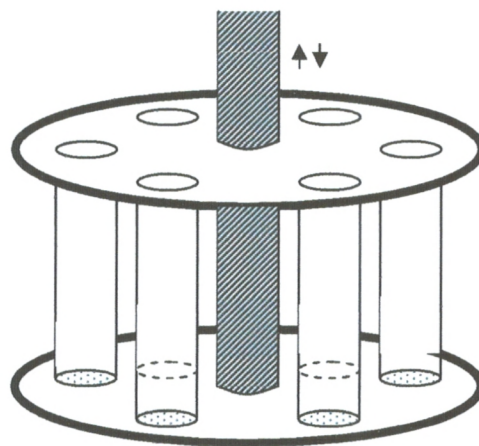
Cet essai n'est exigé que pour les comprimés non enrobés et, sauf exception autorisée, pour les comprimés pelliculés.

L'essai consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard. Les masses individuelles ne doivent pas s'écarter des limites tolérées, ces limites dépendent du produit.

### **J.3.b. Temps de désagrégation ou de délitement :**

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Il existe différents types d'appareils pour cet essai. Celui de la Pharmacopée européenne est constitué par six tubes en verre de 77,5 mm de long et 21,5 mm de diamètre intérieur. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées de six trous. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm :  $30 \pm 2$  déplacements (montée et descente) par minute. L'ensemble est plongé dans de l'eau ou une solution tampon à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique de densité spécifique comprise entre 1,18 et 1,20.

Pour l'essai, on place un comprimé nu puis un disque dans chaque tube. Au bout d'un certain temps, il ne doit rester aucun résidu sur les grilles. S'il reste une masse molle, on vérifie que celle-ci ne comporte pas de noyau dur. La limite inscrite à Pharmacopée est de 15 min.



**Figure09 : Essai de désagrégation : appareil de la Pharmacopée**

### **J.3.c. Vitesse de dissolution :**

La pharmacopée décrit trois méthodes reposant toutes sur le principe de placer les comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Ces appareils comportent un système de rotation (palette ou panier) tournant à une vitesse bien déterminée.

On calcule le pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps, et ainsi une courbe est tracée.

La Pharmacopée décrit trois méthodes :

**-Appareil à palette tournante :**

Le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. Cet appareil convient dans la plupart des cas. Les comprimés sont placés au fond du récipient. Les gélules doivent être maintenues au fond par un moyen approprié : une spirale de verre ou de métal par exemple.

**-Appareil à panier tournant :**

La palette est remplacée par un panier cylindrique grillagé dans lequel est placée l'unité à essayer. Les résultats sont moins reproductibles.

**-La méthode à cellule à flux continu :**

L'unité à essayer est placée dans une cellule qui est traversée de bas en haut par le liquide de dissolution. Le débit horaire, compris entre 0,3 et 3 l, est mesuré avec une précision de +/- 5 %.

Tous les appareils décrits sont thermo statés. Le bain de dissolution est généralement maintenu à 37° +/- 0,5°C. Le volume de liquide doit être suffisant pour qu'au stade de la dissolution complète on se trouve loin de la saturation.

Pour ce qui est du milieu de dissolution :

- si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui simplifie le dosage,
- si la solubilité varie avec le pH il faut prendre un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Si le milieu est tamponné, le pH doit être ajusté à +/- 0,05 % unités près.
- Le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1,2 à 7,5 ce qui est plus conforme aux conditions physiologiques.

Pour chaque essai de dissolution doivent être précisées les conditions opératoires c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changements

éventuels) et le mode de prélèvement. L'essai se fait avec une unité de prise et doit être répété cinq fois.

Pour les préparations à libération prolongée, l'ensemble de la courbe est très important, c'est l'étalement de la durée de dissolution qui est recherché.

Les déterminations de vitesse de dissolution peuvent être complétées par des contrôles d'absorption ou de diffusion in vitro à travers des couches de liquides lipophiles, des films lipidiques ou des segments gastro-intestinaux isolés. Il existe aussi des techniques de perfusion gastro-intestinale sur animaux vivants. Toutes ces méthodes sont complexes et chacune d'elles est évidemment d'utilisation limitée au stade de la recherche.

### **J.3.d .Dureté ou résistance à la rupture :**

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée à un newton près. Pour cet essai, il faut noter la position du comprimé par rapport à la direction de l'application de la force selon la forme, la barre de cassure et la gravure, le cas échéant.

-Les comprimés doivent être placés tangentiellement et au plus près du milieu de la mâchoire mobile.

-Dans le cas de comprimés gravés, les gravures de la face supérieure seront visibles par l'opérateur.

-Dans le cas de comprimés avec barrette de sécabilité, celle-ci sera parallèle aux mâchoires et visible par l'opérateur.

### **J.3.e. Sécabilité :**

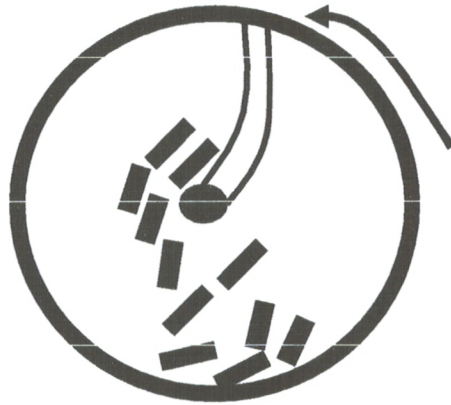
Cet essai doit être réalisé sur des comprimés comportant une ou deux barres de cassure. Il faut vérifier sur un certain nombre de comprimés, que les fractions sont de masses à peu près égales.

### **J.3.f. Friabilité :**

Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé.

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être inférieure à 1%. Elle doit donc être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

La Pharmacopée décrit l'appareil à utiliser pour cet essai et les conditions opératoires à observer. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.



**Figure10** : schéma montrant le principe de l'essai de friabilité des comprimés



## **K. Problèmes et solutions rencontrés lors de la fabrication des comprimés :**

### **K.1.Le mélange des poudres :**

**Tableau III : problèmes et solutions lors de l'opération de mélange**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Poudres fines à propriétés cohésives.	Ajouter les produits présentant ces propriétés après le mélange en les tamisant. Utiliser un mélangeur plus efficace.
-Mélangeur inadapté. -Mauvaise charge du mélangeur. -Mélange insuffisant ou sur mélange.	Etablir les conditions optimales de mélange
Faible dosage en principe actif ou faible dosage en excipient.	Mélanger le composant en faible quantité à 5 -10 pour cent d'excipient.
Mélange non homogène.	-Revoir la taille et la forme de la particule. -Revoir la conception du mélangeur. -Eviter le démélange pendant la manipulation.
Ecoulement irrégulier de la poudre.	- Revoir la taille et la forme de la particule. - Revoir la conception de l'équipement. - Eviter la friction interne importante. - Eviter la friction externe avec les parois de l'excipient.
Faible densité du mélange.	Revoir la densité vraie et apparente.
Faible comprimabilité.	- Revoir la taille et la forme de la particule. - Revoir la conception de l'instrumentation. -réorganiser la machine à comprimer.

## **K.2.La granulation humide :**

- **Mouillage :**

Masse pâteuse :

**Tableau IV : problèmes et solutions lors de l'opération de mouillage**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Apport d'eau trop important.	Réduire la quantité d'eau.
Liant inadapté.	Changer le liant.
Principe actif sensible à l'humidité.	-Utiliser l'éthanol ou l'isopropanol comme agents de granulation. -Procéder à la granulation par voie sèche.

- **Séchage :**

Séchage non uniforme :

**Tableau V : problèmes et solutions lors de l'opération de séchage**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Mauvaise circulation de l'air.	Modifier la circulation de l'air (débit).
Evaporation trop rapide qui engendre une formation d'une croûte entraînant un séchage incomplet des granulés.	Diminution de la température de séchage.

## **K.3.La compression (Poinçons et matrices) :**

**Tableau VI : problèmes et solutions lors de l'opération de compression**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Poinçons mal polis ou usagés.	Polir, remplacer les poinçons.
Lubrification inadaptée.	Augmenter ou changer de lubrifiant.
Granulés insuffisamment séchés.	Adapter la teneur en eau.
Composants hygroscopiques.	Travailler en atmosphère à humidité contrôlée.
Composant ayant des propriétés adhésives.	Augmenter la teneur en lubrifiant.

#### **K.4.Le pelliculage :**

**Tableau VII : problèmes et solutions lors de l'opération de pelliculage**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Sur mouillage.	<ul style="list-style-type: none"><li>•Surveiller le débit de pulvérisation.</li><li>•Augmenter la T°d'air d'entrée.</li><li>•Ajouter des lubrifiants.</li></ul>
Gouttelettes pulvérisée trop sèche.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuer la T° d'air d'entrée.</li><li>• Rapprocher les buses de la surface du lit des Cp.</li></ul>
Pas de coalescence continue entre les gouttelettes.	<ul style="list-style-type: none"><li>•Rapprocher les buses de la surface</li><li>•Baisser la viscosité de la solution.</li></ul>
Solution visqueuse.	Ajouter un solvant ou plastifiant.
Diffusion des pigments (forte T°).	<ul style="list-style-type: none"><li>•Réduire la quantité de plastifiant.</li><li>•Diminuer la T°.</li></ul>

#### **K.5.Les comprimés :**

##### **k.5.a. Le décalottage et le clivage :**

**Tableau VIII : problèmes et solutions du décalottage et du clivage**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Liant trop faible.	Remplacer par un liant plus efficace.
Granulé trop sec.	Ajuster la teneur en eau et définir la teneur optimale ainsi que les meilleures conditions de séchage.
Présence d'air au sein des poudres de faible densité.	<ul style="list-style-type: none"><li>-Augmenter la densité de la poudre par granulation humide ou compactage.</li><li>-Diminuer la vitesse de la machine.</li></ul>
Poinçons et matrice mal poli ou usagés.	Polir et remplacer les poinçons.
Réglage de la machine.	<ul style="list-style-type: none"><li>-Ajuster la force de compression.</li><li>-Diminuer la vitesse de la machine.</li></ul>

**K.5.b. Eclatement des comprimés à couches multiples (peu de propriété liante) :**

**Tableau IX : problèmes et solutions en cas d'éclatement des comprimés**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Pression de la machine trop élevée.	Comprimer à des pressions basses ou peu élevées.
Liant inefficace.	Changer de liant.

**K.5.c. Variation du poids en dehors des spécifications :**

**Tableau X : problèmes et solutions en cas de variation du poids**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Ségrégation des particules.	Réduire la vitesse de rotation des machines.
Poinçons inadaptés.	Examiner les spécifications des poinçons.

**K.5.d. Dureté trop faible :**

**Tableau XI : problèmes et solutions en cas de dureté trop faible :**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Pression trop faible.	Augmenter la pression.
Excès de lubrification.	Diminuer la quantité de lubrifiant car une sur lubrification affecte les propriétés liantes, la dureté et la désintégration.
Granulation peu consistante.	Revoir la granulation (mouillage).
Liant inapproprié.	Changer de liant.

#### **K.5.e. Temps de désintégration trop long :**

**Tableau XII : problèmes et solutions en cas de temps de désintégration trop long**

<b>Problèmes</b>	<b>Solutions</b>
Dureté du comprimé trop élevée.	Réduire la pression de la machine jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant.
Excès de lubrification pouvant développer des propriétés hydrophobes.	Réduire la quantité de lubrifiant.
Manque de désintégrant.	Ajouter le désintégrant approprié.

#### **K.5.f. Marbrures :**

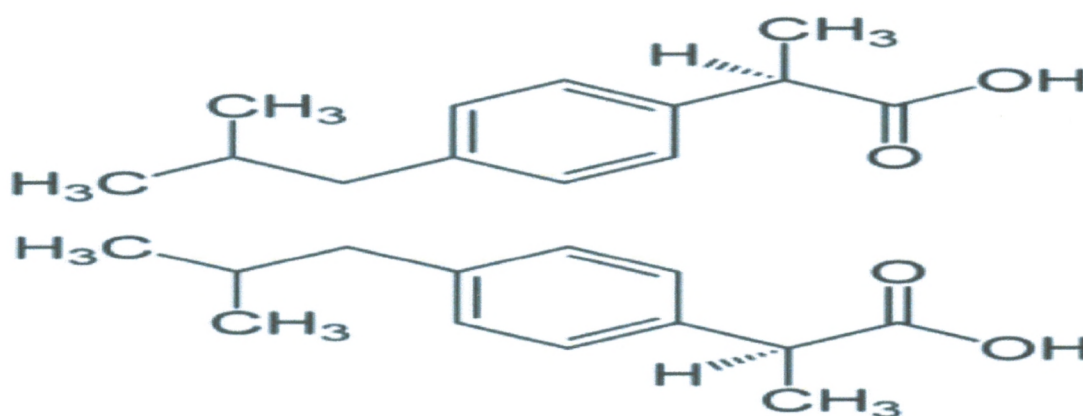
**Tableau XIII : problèmes et solution en cas de marbrures**

<b>Problème</b>	<b>Solution</b>
Un excès d'additifs : lubrifiant, désintégrant ou granulé trop secs donnant un aspect piqueté de blanc.	Réduire la quantité d'additifs.

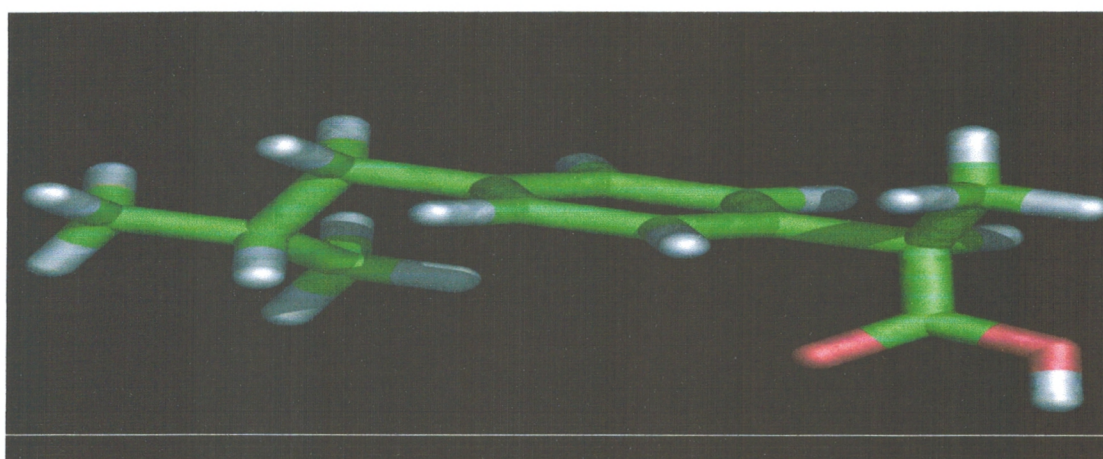
### III.PARTIE PRATIQUE :

#### 1. Introduction :

L'ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide : (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phenyl] propanoïque , Il fait partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdien. Son activité thérapeutique se concentre au tour des soulagements des symptômes de l'arthrite, de la dysménorrhée primaire, de la pyrexie et comme analgésique en cas d'inflammation .L'ibuprofène a été synthétisé par les chercheurs de chez Boots à la suite d'un test portant sur les propriétés analgésiques. On peut le trouver sous divers noms commerciaux, par exemple : Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin, Algifen.



**Figure11** : schéma de la molécule de l'ibuprofene .R (en haut), et S (en bas).



**Figure12** : vue en perspective de l'énantiomère R de l'ibuprofène

**Masse molaire** : 206.3.

**Formule** : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.

**Nomination chimique selon l'IUPAC** : Acide (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.

**Température de fusion** : 67 à 70°C.

**Aspect** : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

**Solubilité** : peu insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, soluble dans les solvants organiques.

**Pka** : 4.25 à 25°C.

**Dissolution** : L'ibuprofène se dissout dans les solutions diluées d'hydroxyde et de carbonates alcalins.

## **2. Pharmacologie de l'ibuprofène :**

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont attribuées à la suppression de la synthèse des prostaglandines par inhibition non sélective des cyclo-oxygénases 1 et 2.

L'ibuprofène est commercialisé sous forme de racémate et l'activité inhibitrice des cyclo-oxygénases est due à l'énantiomère S. Toutefois, l'énantiomère R inactif peut être bio-converti en la forme active. Cependant même dans ce cas ce dernier reste trois fois moins puissant que l'énantiomère S.

Des études ont mis en évidence une relation entre l'ibuprofène et la survenue de la maladie d'Alzheimer, cependant cette relation fait l'objet de controverse et est à discuter. Par ailleurs des propriétés anti-tumorales ont été mises en évidence chez l'animal ; une transposition à l'échelle humaine est à discuter notamment la réduction du risque du cancer colorectal chez l'homme.

L'ibuprofène a une demi-vie voisine de 2 heures qui ne serait que peu modifiée en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique et chez le sujet âgé.

L'élimination de l'ibuprofène est liée à 99 % à l'albumine plasmatique, il est éliminé par les urines sous forme métabolisée. L'élimination est totale en 24 heures.

Les effets indésirables de l'ibuprofène peuvent être constitués de céphalées, vertige, somnolence, Amblyopie réversible, dans de rares cas on observe une anémie hémolytique.

### **3. Problématiques :**

Nous nous sommes proposés d'étudier et de prospecter ces problèmes aux cours de la fabrication de l'ibuprofène au sein de l'industrie pharmaceutique El kendi .

Quelles sont les vrais problèmes qui entravent la production de ce produit au sein du laboratoire el kendi ?

Comment El Kendi gère ces problèmes ?

Quels sont les solutions apportées en temps réels et à long terme ?

### **4. Objectifs de notre travail :**

L'objectif de notre travail est celui de délimiter les problèmes, de citer les solutions ainsi que de travailler avec l'équipe de recherche et développement pour l'élaboration d'une formulation optimale.

### **5. Propriétés physico-mécaniques de l'ibuprofène :**

#### **A. Test d'écoulement :**

On pèse 100 gr d'ibuprofène et on note le temps d'écoulement .l'ibuprofène ne s'est pas écoulé.

#### **B.L'aptitude au tassement :**

**Tableau XIV : aptitude au tassement de l'Ibuprofène**

<b>Paramètres</b>	<b>Ibuprofène</b>
V <sub>0</sub>	193 ml
V <sub>10</sub>	184 ml
V <sub>500</sub>	154 ml
V <sub>1250</sub>	152 ml
V <sub>10</sub> -V <sub>500</sub>	30 ml
Aptitude à l'écoulement	Passable

On constate d'après le tableau ci-dessus que l'ibuprofène n'est pas directement compressible.  $V_{10}-V_{500} = 30\text{ml}$ , le test de tassement d'ibuprofène ne satisfait pas non plus à l'exigence de la pharmacopée européenne (norme =20ml).



## **6. Fabrication des comprimés à base de l'ibuprofène à 400 mg au sein du laboratoire pharmaceutique el Kendi :**

### **6. A. Formulation de l'ibuprofène :**

Les différents composants de l'ibuprofène 400mg (principe actif et les excipients) ainsi que leurs rôles sont représentés dans le tableau XV.

**Tableau XV : formulation des comprimés de l'ibuprofène 400mg**

<b>Composants</b>	<b>Fonctions</b>
Ibuprofène	Principe actif.
Amidon de maïs.	Diluant.
Lubrifiant à silice.	Lubrifiant d'écoulement.
Povinyll pirrolidone.	Liant.
Eau purifiée.	Solvant.
ACDISOL.	Désagrégeant.
Stéarate de magnésium.	Lubrifiant de compression.
HPMC.	Agent de viscosité.
PEG.	Agent plastifiant.
Dioxyde de titane.	-Conservateur antioxydant. - Opacifiant colorant.
Talc.	Agent de densité (épaississant).
Siméthicone émulsion.	Agent anti moussant.

### **6. B. Environnement de fabrication :**

Que ce soit pour les opérations de mouillage, de granulation, de compression ou de pelliculage les paramètres environnementaux sont les mêmes à savoir :

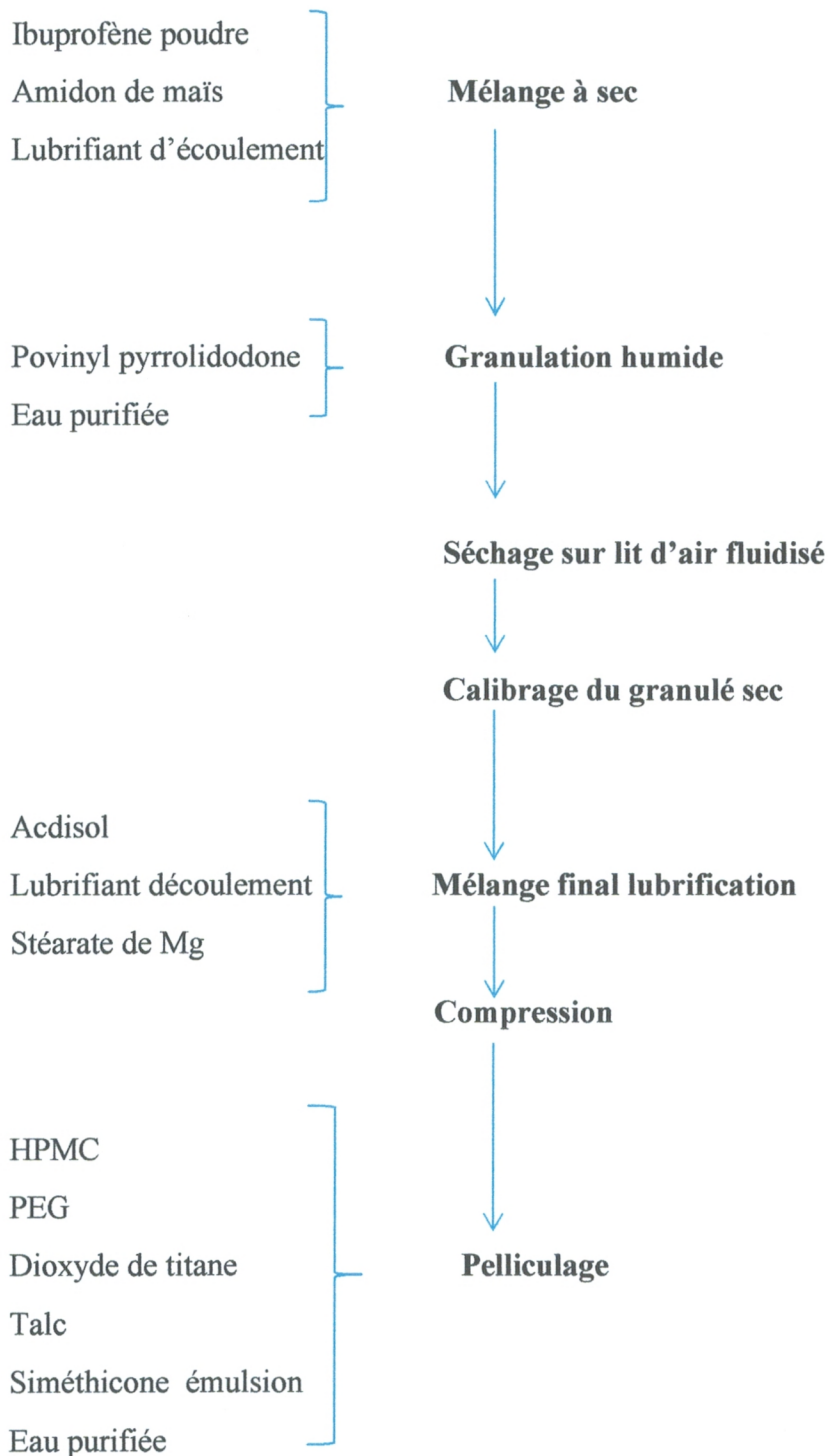
-L'humidité relative : (Limites: 30-65%).

-La température (Limites: 17-25°C).

-La pression différentielle :(Limites:  $\geq 6$  Pa).

## 6. C. Logigramme des étapes de la fabrication :

Les comprimés d'Ibuprofène sont fabriqués par compression après granulation humide selon le logigramme suivant :



**Figure 13 :** logigramme des étapes de fabrication des comprimés de l'ibuprofène

## **7. Matériel et méthodes :**

Lors de notre stage au sein de l'industrie pharmaceutique El Kendi, nous nous sommes intéressés à la fabrication d'ibuprofène, la prospection des problèmes et à l'élaboration d'une formule optimale. La comprimeuse utilisée est dotée de 36 stations, avec des poinçons de 12mm de diamètres.

Pour fabriquer des lots de comprimés d'ibuprofène, nous sommes passés par l'étape de la granulation humide : Un mauvais écoulement de l'ibuprofène comme l'ont montré les tests d'écoulement et d'aptitude au tassement, ainsi qu'une forte teneur en principe actif (près de quatre-vingt pour cent) nous laisse penser qu'il serait difficile de procéder à la compression directe.

Nous avons prospecté la fabrication des premiers lots en production, et nous proposons une formulation optimale en collaboration avec l'équipe de recherche et développement. Pour avoir une approche concrète des problèmes lors de la fabrication, l'accent a été mis sur les étapes de contrôles, et c'est dans ce sens que nous avons d'abord testés l'humidité résiduelle après granulation, nous avons ensuite effectués, pour prévoir le comportement de la poudre lors de la compression, des essais d'écoulements et de tassements. Puis enfin, nous avons procédé à des contrôles sur l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité ainsi que sur la désintégration des comprimés.

Nous avons opéré, en plus du principe actif qu'est l'ibuprofène 400 mg, avec les stéarates de magnésium et la Polyvinyle pyrrolidone pour leurs rôles majeurs et dans les problèmes et dans les solutions liés à la fabrication de l'ibuprofène.

### **7.a. La Matière première :**

#### **7.a.1. L'ibuprofène :**

L'ibuprofène utilisé par le laboratoire El kendi est sous forme d'une poudre blanche cristallisée. Il a une faible odeur et un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, il laisse une sensation brûlante dans la gorge.

#### **7.a.2. Le polyvinyle pyrrolidone :**

La polyvinylpyrrolidone (PVP) se présente sous forme de poudre jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa masse moléculaire est généralement supérieure à 2500g/mol. Le PVP existe sous divers indices de viscosité (K25, K30, K50, K70, K90).

### **7. a. 3. Le stéarate de magnésium :**

C'est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras. Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher et pratiquement insoluble dans l'eau. C'est un agent lubrifiant, ajouté dans la formule juste avant la compression. Il permet de réduire la friction entre les particules lors de la compression, pour une meilleure transmission de la force de compression. Il permet aussi d'éviter que la poudre ne reste collée à la chambre ou au poinçon (agent anti-adhérent).

### **7. b. Fabrication proprement dite :**

Une fois les matières pesées, ces dernières sont acheminées vers la salle de granulation, on commence alors par tamiser l'ibuprofène, le lubrifiant d'écoulement et l'amidon de maïs à travers une grille de 30 mèches. Le tamisage a pour but une homogénéisation du calibre des grains avant le mélange. Une fois tamisés ces composants sont alors mis dans le mélangeur granulateur et on procède à un mélange à sec pendant 5 min.

On effectue après un transfert de la solution de mouillage vers la salle de granulation. (La solution de mouillage est préparée préalablement dans la salle de préparation de la solution de mouillage, cette préparation se fait d'abord en introduisant en premier lieu de l'eau purifiée chauffée puis de dissoudre le polyvinyl pyrrolidone en maintenant l'agitation afin d'éviter la formation de grumeaux. On maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une solution blanche pâteuse translucide, puis on divise la solution pâteuse en deux fractions égales dans deux contenants en inox). On met la première fraction de la solution de mouillage dans le mélangeur granulateur pendant 2min 30 secondes. Ensuite on ajoute la deuxième fraction de la solution de mouillage.

Après la granulation humide, on récupère le granulé humide dans la cuve du sécheur à Lit d'Air Fluidisé par aspiration. Au cours de la granulation la température doit être de l'ordre de 55 degrés et la pression de l'ordre de 0.8 Bar. Le temps de séchage est de l'ordre de 40 min.

Après le séchage, on effectue un prélèvement du granulé sec et on vérifie l'humidité résiduelle (à 50°C pendant 15 min limités:  $\leq 2.0\%$ ). Après l'étape de la granulation, on effectue le mélange finale, pour cela, on transfère les grains vers le mélangeur bicone, on démarre le mélange pendant une minute, ensuite on fait tamiser à travers un tamis de 30 mèches la silice colloïdale et l'Acdisol ainsi que le stéarate de magnésium. Puis on les introduit dans le mélangeur bicone et on effectue le mélange final pendant 10 min.

Le mélange final est ensuite transporté vers la salle de compression, on effectue la compression sur la presse à comprimer (36 postes) avec poinçons ronds (12,5 mm) de diamètres.

On règle la machine « Presse à Comprimer » afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques bien déterminées. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau qui suit :

**Tableau XVI : paramètres de compression**

<b>paramètres</b>	<b>Plage d'acceptation</b>	<b>Cible</b>
Aspect (20 Cp).	Comprimés blanc à blanc cassé, Ronds, 12 mm de diamètre Convexe, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans Collage.	Comprimés blanc à blanc cassé, Ronds, 12 mm de diamètre Convexe, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans Collage.
Uniformité de masse (20 comprimés).	466 – 514 mg	490 mg
Friabilité (13 comprimés).	≤ 1,0 %	≤ 1,0 %
Désagrégation (6 comprimés).	≤ 15 min	≤ 15 min
Dureté (10 comprimés)	50-150 N	75 N

Après l'étape de compression, on procède à l'étape de pelliculage. La phase de pelliculage comporte l'étape de la préparation de la solution du pelliculage et le pelliculage proprement dit. La préparation de la solution de pelliculage se fait comme suit : on pèse une quantité d'eau purifiée chauffée dans un contenant en inox, sous agitation, on ajoute graduellement dans la cuve de préparation du polyéthylène glycol, siméthicone émulsion ensuite on ajoute de l'hydroxy-propyl-méthyl Cellulose tout en maintenant une agitation continue, jusqu'à l'obtention d'une dispersion translucide. On transfère ensuite, la dispersion obtenue vers un homogénéisateur (Colloïde Mill) puis on met dans l'homogénéisateur du talc et du dioxyde de titane. La solution obtenue est alors transférée dans la salle de pelliculage ou on procèdera au pelliculage proprement dit.

Lors du pelliculage proprement dit, il sera procédé à l'introduction des comprimés nus dans la turbine de pelliculage. On règle la machine pour avoir les caractéristiques exposées ci-dessous :

**Tableau XVII : paramètres de pelliculage**

Paramètres de pelliculage	Critères d'acceptation
Aspect (20 comprimés).	Comprimés blancs, ronds, convexes, sans défauts visuels.
Masse moyenne (20 comprimés).	9.5-10.5 gr.

Ensuite, on calibre les 03 pistolets pour obtenir un débit d'environ 40 ml de solution/min/pistolet (Débit de pulvérisation total 115 ml/min). Après on effectuera un préchauffage des comprimés à une température d'Air entrant de 55°C et l'opération de pelliculage peut démarrer.

### **7. c. les contrôles :**

#### **7. c .1 . L'humidité résiduelle :**

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 plus rapide on utilise des balances à humidité (dessiccateur) conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau (par infrarouge ou lampe a halogéné par exemple).



**Figure.14 : Dessiccateur**

L'humidité résiduelle (HR) est effectuée à 50 °C pendant 15min à l'aide d'un dessiccateur.

Critères d'acceptation :  $HR \leq 2\%$ .

### **7. c. 2 .L'écoulement :**

L'essai d'écoulement se déroule comme suit :

100 g de poudre ou de grains sont placés dans un entonnoir bouché à son extrémité. Sous l'entonnoir est placée une éprouvette graduée.

Au déclenchement du chronomètre, on laisse l'entonnoir se vider normalement et en totalité. Le temps d'écoulement total du mélange est alors mesuré.

Pour avoir une bonne coulabilité, le test doit s'effectuer en moins de 10 secondes.

Cet essai permet de savoir comment va se comporter le mélange lors de l'étape de compression (bon remplissage de la chambre, adhésion aux matériaux).

### **7. c. 3. L'aptitude au tassement :**

Le test d'aptitude au tassement consiste à placer 100 g de poudre ou de grains dans une éprouvette graduée. Celle-ci est placée sur un appareil reproduisant des tassements.

Le volume initial occupé par la poudre est mesuré ainsi que les différents volumes après 10, 50, 100, puis tous les 50 tassements jusqu'à 500 tassements.

Un mélange satisfait à l'essai de tassement si le volume relevé après 10 tassements moins le volume à 500 tassements est inférieur à 20 ml (bon remplissage de la matrice).

### **7.c.4 . La masse :**

Des contrôles sont effectués à intervalles réguliers. L'uniformité de masse est effectuée sur 20 comprimés .on pèse 20 comprimés, la masse pour chaque comprimé doit se trouver entre: 466-514 mg. La valeur cible est de : 490mg.



**Figure .15 : Balance de précision**

### **7.c.5 . La dureté (résistance à la rupture) :**

La dureté a été mesurée sur un appareil de type *Hebbelien CF FE N170*.

Le comprimé est placé à plat. Deux mâchoires se faisant face et se déplaçant l'une vers l'autre vont exercer une pression constante sur le comprimé jusqu'à sa cassure. C'est cette force qui va être mesurée (N) et qui va exprimer la dureté.

L'essai de dureté pour l'ibuprofène 400 est réalisé sur 10 comprimés.les valeurs tolérées varient entre 50 et 150N, la dureté adéquate est de l'ordre de 75N.

### **7 .c.6 .La friabilité :**

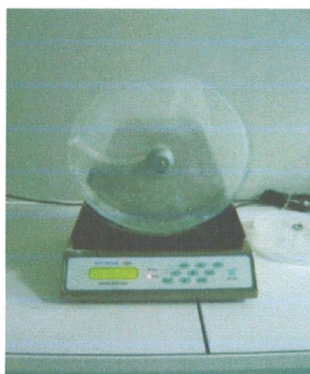
La friabilité des comprimés se caractérise par l'altération, l'abrasion de la surface des comprimés, voir par la rupture de ces derniers par chocs mécaniques ou par attrition.

L'appareillage utilisé est un tambour rotatif (ou « cage à écureuil »). A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure. Ils roulent, glissent ou tombent donc sur la paroi ou les uns sur les autres.

Cet essai a pour but de s'assurer que les comprimés pourront supporter l'opération de pelliculage, le conditionnement et le transport sans être endommagés.

L'essai de friabilité pour l'ibuprofène s'effectue sur 13 comprimés, ils sont entraînés dans ce tambour pendant 10 minutes à une vitesse d'environ 25 tours/min.

Les comprimés sont pesés avant et après l'expérience (après dépoussiérage), la perte de masse maximale acceptable est de 1 %.



**Figure 16 : friabilimètre**



### **7.c.7.La désagrégation :**

L'essai de désagrégation se réalise sur 6 comprimés placés chacun dans un panier (et maintenus par des dispositifs anti-flottaison).

Ces paniers observent un mouvement vertical, alternatif et sont immergés dans une cuve contenant 1 litre d'eau distillée portée à 37 °C.

Pour satisfaire à cet essai, les comprimés d'ibuprofène à 400 mg doivent se déliter en moins de 15 minutes.

### **8. Résultat et discussion :**

#### **8.1.Lot 1 :**

Le lot numéro 1 a été fabriqué selon les directives du dossier de lot. (Comme le mentionne le mode opératoire).

#### **8.1.a. Formulation du lot 1 :**

**Tableau XVIII : formulation du lot 1**

<b>Composants</b>	<b>Proportions</b>
Ibuprofène.	81.74%
Stéarate de magnésium.	1.20%
Polyvinyl pyrrolidone K30.	3%
Autres constituants.	14.06%

Les proportions des autres constituants n'ont pas pu être exposées et cela pour des raisons de confidentialité. Nous exposerons les proportions des stéarates de magnésium et de la Polyvinyl pyrrolidone pour leurs rôles majeurs et dans les problèmes et dans les solutions liées à la fabrication des comprimés de l'ibuprofène.

#### **8.1.b. L'humidité résiduelle après granulation:**

Résultat obtenu sur le grain : HR=0.90% (HR≤2% : conforme).

Le temps de séchage est de 40 min.

### **8.1.c. Le test d'écoulement sur le mélange final :**

Pour le lot 1 le test d'écoulement a donné le résultat suivant :

100 gr de grain se sont écoulé en l'espace de 6 secondes .le temps d'écoulement (6 secondes) est inférieur à 10 secondes ce qui est conforme à l'exigence de la pharmacopée.

### **8.1. d. Le test de tassement sur le mélange final :**

**Tableau XIX : aptitude de tassement du lot1**

Paramètres	formule1
V <sub>0</sub>	156 ml.
V <sub>10</sub>	147 ml.
V <sub>500</sub>	136 ml.
V <sub>10</sub> -V <sub>500</sub>	11 ml.
Aptitude à l'écoulement	Bonne.

On remarque que V<sub>10</sub> – V<sub>500</sub> est égale à 11ml (inférieur à 20 ml) et le mélange final satisfait donc à cet essai, ce qui est sensé assurer une bonne compression.

### **8.1. e. Le contrôle en cours de production ,de l'aspect, de la masse , de la dureté de la friabilité et de la désintégration pour le lot 1 :**

#### **-Contrôle de l'aspect :**

Après 1h du début de la compression, les comprimés obtenus par la comprimeuse ont les spécificités suivantes: comprimés blancs cassés, ronds, convexes, mais avec un défaut visuel de collage.

#### **-Contrôle de la masse et de la dureté :**

**Tableau XX : contrôle de la masse et de la dureté après 1h de compression**

	Après 1 heure.		
	Min	max	moyenne
Masse (gr).	0.485	0.492	0.488
Dureté(N).	71	85	78

La masse moyenne est égale à 0.488, elle est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne (0.466-0.51). La dureté est bonne aussi, de l'ordre de 78 N elle rentre elle aussi dans les limites (55-150).

**-Test de friabilité :**

Lot 1 après 1h min de compression :

-Masse avant test : 6.312gr.

-Masse après test : 6.284 gr.

La friabilité correspondant à 0.44 % (inferieur à 1 % : conforme).

**-Test de désintégration :**

5min40 (inferieur à 15 min : conforme).

**8.1. f. Solution concernant la fabrication du lot1 :**

L'aspect est rendu non conforme par la présence d'un problème de collage des comprimés de l'ibuprofène. Comme mesure corrective Les poinçons de la comprimeuse seront lubrifiés et le mélange final retraité par ajout de 0.12% de stéarate de magnésium.

**8.1. g. Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et la désintégration après retraitement du mélange final :**

**-Aspect :**

Après retraitement et ajout du stéarate de magnésium 2h du début de la compression, les comprimés obtenus par la comprimeuse se présentent ainsi : comprimés blanc cassé, ronds, convexes, sans défaut visuel de collage.

**-Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement :**

**Tableau XXI : Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement**

	Après ajout de 0.12% de stéarate de magnésium Après 2h. (1h d'arrêt).			Fin de la compression		
	min	max	moyenne	min	max	moyenne
<b>Masse (gr)</b>	0.487	0.495	0.491	0.487	0.497	0.492
<b>Dureté(N)</b>	63	70	64.5	62	68	65

Les masses et les duretés entrent dans les limites acceptables, cependant nous notons une diminution de la dureté cela est sans doute du au traitement par le stéarate.

**-Test de friabilité :**

- Lot 1 de magnésium après 2 heures min de compression :

Masse avant test : 6.37 gr.

Masse après test : 6.326 gr.

La friabilité correspond à 0.69% (inférieur à 1 % : comprimés conformes).

- Lot 1 fin de la compression :

Masse avant test : 6.383 gr.

Masse après test : 6.339gr.

La friabilité correspond à 0.68 % (inférieur à 1 % : comprimés conformes).

On constate une augmentation de la friabilité ceci s'explique par le fait d'avoir rajouté du stéarate de magnésium.

**-Test de désagrégation :**

- ❖ Lot 1 après ajout de stéarates de magnésium après 2 heures de compression :  
5min55s (inferieur à 15 min : conforme).

- ❖ Lot 1 après ajout de stéarates de magnésium à la fin de compression:  
5min53s (inferieur à 15 min donc conforme. (L'élévation du taux de désagrégation est due à la propriété hydrophobe du lubrifiant.

**8.1. h. Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot numéro 1 :**

**Tableau XXII : Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot numéro 1**

Temps	Masse moyenne (gr)	conformité
Début	10.04	9.5-10.5 gr (conforme)
30min	10.08	9.5-10.5 gr (conforme)
1h	10.12	9.5-10.5 gr (conforme)
1.30h	10.11	9.5-10.5 gr (conforme)
2h	10.11	9.5-10.5 gr (conforme)

### **8.1. i. Aspect après pelliculage :**

Comprimés blanc cassé, ronds, convexes, sans défauts visuel de collage.

### **8.1. j. Conclusions concernant le lot1 :**

Suite au résultat obtenu, nous retenons que le problème émanant du processus de production de l'ibuprofène était lié à l'étape de compression. La température de fusion de l'ibuprofène pourrait être une piste appréciable dans la mesure où elle expliquerait le phénomène du collage (elle est relativement basse par rapport à la chaleur dégagée lors de la compression). Pour palier au problème du collage, il a été procédé à un retraitement du mélange. Après retraitement, les contrôles effectués sur la dureté, montre un fléchissement de cette dernière. Par contre on a relevé une augmentation de la friabilité ainsi qu'une augmentation du temps de désagrégation ; cela peut être du au propriété hydrophobe du stéarate de magnésium.

## **8.2. Le lot 2 :**

### **8.2. a. la formulation du lot 2 :**

Il a été question d'une nouvelle formulation en actualisant la quantité de stéarates et de remplacer le povidone qui fait office de liant par un povidone dont l'indice de viscosité est plus grand :Le (K40).la substitution du povidone K30 par un povidone K40 a un double avantage , celui de corriger la dureté , et celui d'augmenter la cohésion des grains prévenant ainsi le phénomène de collage .Par ailleurs coté presse à comprimer , avant le début de l'opération l'accent a été mis sur le polissage préalable des poinçons et leur nettoyage minutieux avec du l'alcool isopropylique .

**Tableau XXIII : formulation du lot 2**

<b>Composants</b>	<b>Proportions</b>
Ibuprofène.	81.74%
Stéarate de magnésium.	1.40%
Polyvinyl pyrrolidone(povidone)K40.	3%
Autres constituants.	13.86%

### **8.2. b.L'humidité résiduelle après granulation:**

-Résultat obtenu sur le grain : HR=0.87% ( $\leq 2\%$  : conforme)

-Temps de séchage : 40 min

Le résultat obtenu suite au test de l'humidité résiduelle est satisfaisant, on constate que l'opération de séchage lors de la granulation s'est déroulée dans de bonnes conditions.

### **8.2.c. Tests d'écoulement sur le mélange final :**

Pour le lot 2 le test d'écoulement a donné le résultat suivant :

100 gr de grain se sont écoulés en l'espace de 7 secondes .Le temps d'écoulement (8 secondes) est inférieur à 10 secondes ce qui est conforme à l'exigence de la pharmacopée.

### **8.2.d. : Test de tassement :**

**Tableau XXIV : Test de tassement du lot 2**

Paramètres	Volume
V <sub>0</sub>	154 ml
V <sub>10</sub>	142 ml
V <sub>500</sub>	131 ml
V <sub>10</sub> -V <sub>500</sub>	12 ml
Aptitude à l'écoulement	Bonne

le V<sub>10</sub> – V<sub>500</sub> devient inférieur à 20 ml=12 ml. Le mélange prêt à comprimer est donc conforme à la Pharmacopée Européenne V<sup>e</sup> édition .Cependant l'aptitude au tassement est moins bonne que pour le lot 1 ceci peut être expliqué par une augmentation de l'indice de viscosité du liant.

### **8.2. e. Contrôle de l'aspect, la masse , la dureté et la désintégration pour le lot 2:**

#### **-Aspect :**

Après 2h du début de la compression, les comprimés obtenus par la compresseuse se présentent ainsi : comprimés blanc cassé, ronds, convexes , avec un défaut visuel de collage. Bien que dans cette formule le povidone a été remplacé par un autre de plus haute viscosité, le problème de collage est réapparu.

**-Contrôle de la masse et de la dureté pour le lot 2 :**

**Tableau XXV : Contrôle de la masse et de la dureté après 2h de compression**

	Après 2heures		
	min	max	moyenne
<b>Masse (gr)</b>	0.475	0.490	0.482
<b>Dureté(N)</b>	73	82	77.5

**-Test de friabilité :**

Lot 2 : après 2h de compression :

-Masse avant test : 6.253 gr.

-Masse après test : 6.234 gr.

La friabilité est de 0.30 % .Ceci est inférieur à 1 % : conforme. On note aussi que les comprimés sont moins friables que le lot précédent et ceci peut être expliqué à travers la propriété du liant.

**-Test de désagrégation:**

6min 10s .Conforme mais plus élevé que celui du premier lot et ceci est dû aux agents liants et lubrifiants.

**8.2.f solution :**

Comme le lot précédent les poinçons de la compresseuse ont été lubrifiés, le mélange a été retraité par ajout de 0.25% de stéarates de magnésium.

**8.2. g. Contrôle de l'aspect, de la masse , de la dureté,de la friabilité et de la désintégration pour le lot 2 après retraitement du mélange final :**

**-Aspect :**

Comprimés blanc cassé, ronds, convexes, sans défaut visuel de collage.

## -Contrôle de la masse et de la dureté :

**Tableau XXVI : contrôle de la masse et de la dureté après retraitement**

	Après 3h heures (1hd'arrêt)			fin de la compression		
	min	max	moyenne	min	max	moyenne
<b>Masse (gr)</b>	0.479	0.492	0.485	0.482	0.489	0.485
<b>Dureté(N)</b>	69	76	72.5	70	77	73.5

La masse est acceptable en moyenne (0.485), la dureté est conforme elle aussi (72et 73.5 gr).

### -La friabilité :

#### -après 3 heures de compression :

-Masse avant test : 6.279 gr.

-Masse après test : 6.246 gr.

La friabilité correspondant à 0.52 % .La friabilité est inferieur à 1 % ce qui est conforme. L'augmentation du taux de friabilité est due au retraitement par les stéarates de magnésium.

#### - Lot 2 fin de la compression :

-Masse avant test : 6.275 gr.

-Masse après test : 6.241 gr.

La friabilité correspondant à 0.54 %. La friabilité est inferieur à 1 % ce qui est conforme

### -Test de désagrégation :

#### après 3 heures

6min12s.

#### en fin de compression :

6min13s.

Ce test entre dans des les limites indiquées par la pharmacopée (inferieur à 15 min). L'augmentation du temps de désagrégation est du à la propriété du lubrifiant.



## **Masse et dureté après pelliculage :**

**Tableau XXVII: contrôle de la masse moyenne du lot 2 après pelliculage**

<b>Temps</b>	<b>Masse moyenne (gr)</b>	<b>conformité</b>
Début	10.06	9.5-10.5 gr (conforme)
30min	10.10	9.5-10.5 gr (conforme)
1h	10.12	9.5-10.5 gr (conforme)
1.30h	10.13	9.5-10.5 gr (conforme)
2h	10.13	9.5-10.5 gr (conforme)

### **8.2.h. Aspect après pelliculage :**

Comprimés blanc cassé, ronds, convexes, sans ébrèchement, sans défauts visuels.

### **8.2.i. Conclusion concernant le lot 2 :**

Au cours de la fabrication du lot 2, la nouvelle formulation n'as pas été vraiment satisfaisante dans la mesure où le phénomène de collage est réapparu et cela malgré l'utilisation d'un liant dont l'indice de viscosité est plus élevé.

Les mesures préalablement appliquées concernant la presse à comprimer, ont mis dans une certaine mesure, cette dernière hors cause. Le phénomène de collage qui s'est manifesté après 1 heures en retard par rapport au lot 1 nous laisse penser que l'ajout de ce nouveau liant a retardé le phénomène de collage de telle sorte que ce dernier a renforcé la cohésion entre les grains. Nous retenons aussi, que lorsque le phénomène émane du produit lui-même les traitements préalables sur la comprimeuse ne font que retarder le phénomène ; par conséquent cette pratique ne peut pas constituer une mesure corrective à long terme.

### **Remarque :**

Le temps d'arrêt qui de 1 heures pour les lots 1 et 2 représente une unité de temps. Le temps réel d'arrêt est plus conséquent et qu'il ne peut être mentionné par un soucis de confidentialité.

### **8.3. Le lot 3 :**

Nous décidons en vue d'optimiser notre formule d'augmenter la quantité de stéarate de magnésium et la proportion de liant.

#### **8.3. a. Formulation optimale :**

**Tableau XXVIII : formulation optimale : le lot 3**

<b>Composant</b>	<b>Proportions</b>
Ibuprofène.	81.74%
Stéarate de magnésium.	1.8%
Polyvinyl pyrrolidone K40 (povidone).	3.5%
Autres constituants.	12.96%

#### **F.3.b. L'humidité résiduelle après granulation:**

Résultat obtenu sur le grain : HR=0.89%

Le résultat obtenu suite au test de l'humidité résiduelle est satisfaisant.

#### **F.3.c. Tests d'écoulement sur le mélange final :**

100 gr de grain se sont écoulés en l'espace de 7.6 secondes. (Résultat inférieur à 10 secs : conforme).

#### **8.3.d. Test de tassement sur le mélange final :**

**Tableau XXIX : test de tassement sur le mélange final**

<b>Paramètres</b>	<b>formule1</b>
V <sub>0</sub>	157 ml
V <sub>10</sub>	148 ml
V <sub>500</sub>	135 ml
V <sub>10</sub> -V <sub>500</sub>	13 ml
Aptitude à l'écoulement	bonne

le V<sub>10</sub> – V<sub>500</sub> est inférieur à 20 ml (13 ml). Le mélange prêt à comprimer est donc conforme à la Pharmacopée.

### **8.3.e. Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et la désagrégation :**

#### **-L'aspect :**

Les comprimés produits, issuent de cette formule présentent un aspect conforme aux normes : comprimés blancs cassés, ronds, convexes, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans défauts visuel de collage.

#### **Contrôle de la masse et de la dureté pour le lot 3 :**

**Tableau XXX: contrôle de la masse et de la dureté pour le lot 3**

	Début			Milieu			fin		
	min	max	moyenne	min	max	moyenne	min	max	moyenne
Masse (gr)	0.471	0.477	0.474	0.470	0.479	0.474	0.473	0.480	0.476
Dureté(N)	82	95	88.5	83	97	90	85	94	89.5

On constate d'après les résultats obtenus que la masse est dans la limite acceptable (0.474,0.474,0.476) cependant par rapport aux deux lots précédents nous notons une baisse de la masse .Nous pensons que cela est du a la proportion plus importante du liant , engendrant ainsi un écoulement moins bon .La dureté elle aussi entre dans les limites acceptable (88.5,90,89.5) mais est plus élevée que celle constatée dans les deux premiers lots.

#### **-Test de friabilité :**

##### Au début :

-Masse avant test : 6.149 gr.

-Masse après test : 6.131 gr.

La friabilité correspondant à 0.29 % (conforme).

##### Au milieu de la compression:

-Masse avant test : 6.162 gr.

-Masse après test : 6.145 gr.

La friabilité correspondant à 0.27 % (conforme).

##### A la fin de la compression :

-Masse avant test : 6.188 gr.

-Masse après test : 6.169 gr.

La friabilité correspondant à 0.30 %.(conforme).

La friabilité a diminuée par rapport à celles des deux lots précédents, cela est dû à l'augmentation de la proportion du liant.

### **-Le Temps de désagrégation :**

#### **-Au début de la compression :**

6min32 (inférieur à 15 min = conforme).

#### **-Au milieu de la compression :**

6min28 (inférieur à 15 min = conforme).

#### **-A la fin de la compression :**

6min17 (inférieur à 15 min = conforme).

Le temps de désagrégation est supérieur aux deux lots précédents, nous pensons que cela est dû aux propriétés des agents liants et lubrifiants.

### **8.3.f. Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3 :**

**Tableau XXXI** : contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3

<b>Temps</b>	<b>Masse moyenne( gr)</b>	<b>conformité</b>
Début	10.01	9.5-10.5 gr (conforme)
30min	10.03	9.5-10.5 gr (conforme)
1h	10.05	9.5-10.5 gr (conforme)
1.30h	10.07	9.5-10.5 gr (conforme)
2h	10.07	9.5-10.5 gr (conforme)

### **8.3. g. Aspect après pelliculage :**

Comprimés blanc cassé, ronds, convexes, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans défauts visuels.

### **F.3h .Conclusion concernant la formulation optimale :**

La formulation 3, semble satisfaire les opérations de mélange, de granulation, et de compression. Le rapport optimale entre les stéarates de magnésium et le povidone est de : 1.94 (3.5/1.8). Par ailleurs, une augmentation de la dureté ainsi qu'un prolongement du temps de désagrégation, peut avoir des effets néfastes sur la biodisponibilité de l'ibuprofène.

### **Remarque :**

Pour les lots 1, 2 et 3, nous aurions voulu compléter nos investigations par des tests de dissolution et de stabilité, mais ayant été affilié au département de production nous n'avons pas pu le faire, car les tests de dissolution relèvent du département de contrôle qualité.

## V. Conclusion et recommandations:

En somme, nous pouvons dire que le stage réalisé au sein du laboratoire El KENDI, nous a permis d'approcher les domaines de production mais aussi de formulation. Nous avons vu la complexité et l'importance des étapes de fabrication, et c'est durant l'étape de contrôle que nous avons vu surgir les problèmes : le problème majeur survenu lors de la fabrication était celui du collage.

En process, un problème en cours de granulation, relatif à l'humidité résiduelle peut engendrer ce genre de phénomène. Concernant l'ibuprofène 400 mg, toutes les opérations se sont déroulées sans aucun problème et seule l'étape de la compression nous a permis de détecter le collage des comprimés. L'origine de tout cela, est liée à la propriété physique de l'ibuprofène ; le point de fusion (70°C), est assez faible relativement à l'échauffement de la compresseuse, ceci favorise largement le phénomène de collage.

Le retraitement par le stéarate de magnésium a permis dans une certaine mesure de palier au problème du collage mais le problème de la dureté qui a surgi, nous a amené à reconsidérer la nature et la proportion du liant (le povidone). La substitution du povidone K30 par le povidone K40, a fait retarder l'apparition du problème jusqu'à son éradication par l'augmentation de la proportion du K40. L'action conjuguée du lubrifiant et du liant a été efficace pour éradiquer le problème du collage et le ratio entre les stéarates de magnésium et povidone est de : 1.944(3.5/1.8). Cependant il est nécessaire de surveiller aussi bien la dureté que le temps de désagrégation (ce dernier a tendance à s'élever) et ce constat n'est certainement pas en faveur d'une bonne biodisponibilité (effet), le test qui aurait pu conclure sur cela est celui de la dissolution, hélas nous n'avons pas pu le faire.

Au niveau de la production, il serait bon pour l'usine qu'elle se procure de nouveaux poinçons avec des proportions de chrome très significatives. Grâce à cette particularité, le phénomène de collage peut être contourné. Aussi, nous pensons qu'il serait approprié que l'entreprise El Kendi se dote d'une nouvelle compresseuse. exp : une compresseuse avec 72 Stations qui permettra une augmentation du débit de production mais offrira aussi l'avantage d'un système de lubrification par injection ainsi que d'un processus de refroidissement intégré.

Sur le plan, de la formulation, la firme El Kendi travaille actuellement avec une équipe de recherche indienne, et va se procurer très bientôt une formule très élaborée concernant l'ibuprofène 400 mg. A notre niveau nous avons pris contact avec l'organisme KIRPATRIK spécialisé dans la recherche en formulation concernant l'ibuprofène, monsieur Ghene Eric, PhD en recherche et développement, nous as mentionné qu'il était disposé à effectuer une recherche détaillée et que le cout de ses recherches oscillaient entre 2000 € et 5000€ et qu'un acompte de 1500 € devra être versé sur leur compte :(IBAN BE07 3100 1151 1966 SWIFT/BIC BBRUBEBB100). Nous avons transmis cette investigation à la firme pour qu'elle puisse l'examiner.

D'autre part, des recherches ont suggéré que pour pallier au problème de collage lié au point de fusion, de l'ibuprofène 400 mg, il sera procédé au mélange d'ibuprofène ou d'autres acides de composés du calcium tels que le phosphate di calcique. Le liant utilisé dans ce cas c'est du Kollidone (povidone qui est insoluble) .On n'utilise pas pour la fabrication de l'ibuprofène calcique, un délitent du fait de la forte solubilité du produit dans l'eau. L'inconvénient mineur de cette approche, c'est le fait qu'elle réduit la quantité des adjuvants, par conséquent le dosage des comprimés, sera réduit ( l'ibuprofène 200 mg) ,son avantage c'est qu'elle révolutionne le procédée de fabrication, il ne s'agit plus de la granulation humide mais bien de la granulation sèche.....

Par ailleurs, un problème d'ordre logistique peut entraver la production de l'ibuprofène : il s'agit des impondérables logistiques; en effet, les matières premières pesées peuvent dans certain cas séjourner pendant un laps de temps relativement long. Bien que toutes leurs propriétés soient conservées, les techniciens nous ont affirmé que les résultats n'étaient pas les mêmes. Dans cette optique, nous pensons qu'il serait approprié pour l'entreprise El Kendi de se lancer dans des travaux d'extension de son unité de production.

En guise de dernier paragraphe, nous pouvons dire que des problèmes de fabrication de l'ibuprofène 400 mg ont surgis et nous avons essayé de les solutionner. Cependant lors de notre stage il nous as parut clairement que malgré les problèmes ; l'industrie El Kendi ne cesse de déployer des efforts appréciables pour assurer d'une pérennité sur le marché Algérien des médicaments. Son passé a été simple, Sa concrète ascension contribue grandement à l'essor de l'industrie pharmaceutique algérienne. Nous espérons que notre passage l'invitera à l'avenir pour un futur plus que parfait.....

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:**

1. **Agence Belge de la propriété intellectuelle** .invention d'une formule d'hydrate d'ibuprofène .2005 : Belgique .p.5-30.
2. **A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, formes orales, Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments.** 2009, MASSON: PARIS.p. 275-288.
3. **Association française de chimie thérapeutique** .traité de chimie thérapeutique ; les anti-inflammatoires .Edition Médicales Internationales .1992 : Paris .183-221.
4. **J-C. Guyot, E. Joiris et Laboratoire de pharmacotechnie industrielle, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille 2.Etude du Collage Editions : de boek 2005 ;pp15-23,14,15,16.**
5. **Maincent P.** l'interchangeabilité des excipients en formulations et ses conséquences éventuelle. *Édition De Boeck 2002; pp180-181.*
6. **MORETON, R.C.,** *Functionality and performance of Excipients, in Pharmaceutical Technology.* 2003: USA. p. 240-250.
7. **Pascal WEHRLE, PHARMACIE GALENIQUE.** Formulation et technologie pharmaceutique, *Edition Maloine 2007 :pp17-22, 13, 14,15.*
8. **M. VEILLARD,** *La formulation ou le choix des excipients, in S.T.P. PHARMA.* 1990. p. 29-36.
9. **Pharmacopée européenne .5 Editions du conseil de l'Europe de Strasbourg** 2005. pp.9-14,129.
10. **R.C, Sheskey App, Weller P .J , eds.**Pharmaceuticals press London . *Edition American Pharmaceuticals association, 2003; pp.6-7, 12-13, 16.*
11. **F. RODRIGUEZ and P. MICHAUD,** *Méthodologie expérimentale et optimisation, in Formes Pharmaceutiques pour application locale.* 1996: Paris. p. 236-273.
12. **STEAD, J.A,** *Preformulation studies: the derived properties and the choice of excipients in S.T.P. PHARMA.* 1990. p. 24-28.
13. **Yves ROSSETO. pharmacotechnie industrielle .Edition imt. ; pp183-189, 275-293.**
14. **www.elkendi.com**

## RESUME

- La fabrication industrielle des comprimés est une opération simple dans la forme mais assez complexe dans sa mise en œuvre. Les excipients et les principes actifs sont mélangés, puis granulés (afin d'améliorer l'écoulement, l'étape de la granulation est préconisée pour les composés ne pouvant être comprimés directement) en vue de subir un traitement via compression. Durant ces opérations plusieurs problèmes peuvent survenir, il s'agit d'apporter en temps réel des solutions appropriées et adéquates pour ne pas entraver le cycle de production. Comme comprimé l'étude s'est intéressée à l'ibuprofène 400 mg. Les opérations de pesée, mélange, granulation humide se sont déroulées sans problèmes apparents, ce n'est qu'au cours de la compression que le problème du collage est survenu. Ce dernier était lié à la propriété intrinsèque de l'ibuprofène à savoir, son point de fusion relativement bas, est favorisé par l'échauffement de la presse à comprimer. Le traitement par ajout de lubrifiant a généré un autre problème, celui de la dureté. L'étude a contribué à la mise au point d'une formule optimale en actualisant la proportion de lubrifiant et de liant, palliant ainsi les problèmes du collage.

**Mot clé :** granulation humide, collage, compression, IBUPROFENE, stéarate de magnésium, povidone, dureté.

## Abstract

Industrial manufacture of tablets is simple in form but quite complex implementation. Excipients and active principles are mixed and then granulated (to improve the flow, the step of granulation is recommended for call cannot be directly compressed) to be treated by compression. During these operations several problems can occur, it is to provide real-time solutions appropriate and adequate to not hinder the production cycle. Compressed as the study has focused ibuprofen 400 mg. Operations weighed, mixing, wet granulation took place without apparent problems, it is only during the compression that the problems of bonding occurred. It was linked to the intrinsic property of ibuprofen namely; its melting point is relatively low heating of the tablet press. Treatment by adding lubricant generated another problem, that of hardness. Study has contributed to the development of an optimal formula by discounting the proportion of lubricant and binder, thus overcoming the problems of binding.

**Keyword:** wet granulation, gluing, compression, IBUPROFEN, magnesium stearate, povidone, hardness.