

Confidential

Confidential

Confidential

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

*Université Abderrahmane Mira de Bejaia*

*Faculté de Technologie*

*Département Génie des Procédés*



جامعة بجاية  
Tasdawit n'Bgayet  
Université de Béjaïa



## **Mémoire de fin d'étude**

En vue de l'obtention du diplôme Master

Option : Science et Technologie du médicament

### **Thème**

**Contribution à la formulation d'un médicament  
cardiovasculaire à base de deux principes actifs**

#### **Présenté par :**

M<sup>elle</sup> Roza BOUCHAL.

M<sup>elle</sup> Lynda BEDREDDINE.

#### **Membres du jury :**

Président : M<sup>r</sup> F.REZGUI.

Promotrice : M<sup>me</sup> N.AYACHI.

Promoteur : M<sup>r</sup> K.BELHAMEL.

Examineur : M<sup>r</sup> K.DAOUUD.

Invité : M<sup>elle</sup> F.BOUCAL.

*Année universitaire : 2012/ 2013*



# Remerciements

*Nos remerciements et notre profonde gratitude s'adressent avant tout au bon dieu , pour le courage, la patience et la santé qui nous ont été utile tout le long de notre parcours.*

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à M<sup>r</sup> K. BELHAMEL pour nous avoir accordé l'honneur d'assurer la direction et le suivi scientifique de ce présent travail, qu'il n'a jamais cessée de nous prodiguer, pour son accompagnement, son aide et surtout pour ces encouragements.*

*Nous tenons à présenter nos remerciements les plus sincères et les plus profonds à notre promotrice M<sup>me</sup> N. AYACHI pour avoir accepté de nous encadrer, pour son aide, ses encouragements, et pour ces précieux conseils et sa disponibilité.*

*Nos remerciements s'adressent également à M<sup>r</sup> R. REZGUI d'avoir accepté de présider le juré de notre travail.*

*Nous sommes reconnaissantes à M<sup>r</sup> DAOUD d'avoir accepté d'être membre de jury.*

*Nous tenons à remercier également notre invitée Melle F. BOUCHAL.*

*Nos remerciements les plus sincères et les plus profonds vont également au groupe Sidal de nous avoir accueillis au sein de leur laboratoire.*

*Notre gratitude va à tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



# *Dédicace*



*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents qui m'ont soutenu et encouragé toute au long de  
ma vie*

*Mes grands parents maternels et paternels*

*Ma sœur Kahina*

*Mes frères Ghilas et Massi*

*Toutes mes tantes maternelles et paternelles*

*Tous mes oncles maternels et paternels*

*Mes cousines et cousins*

*A mes amies*

*A ma binôme Lynda et à toute sa famille*



*Rosa*

# *Dédicac*



*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents qui m'ont soutenu et encourager*

*toute au long de ma vie*

*Mes très chers sœurs Rima et Sabrina*

*Mon très cher frère Ghiless*

*Mes grands parents paternels et maternels*

*Toutes mes tantes maternelles et paternelles*

*Tous mes oncles maternels et paternels*

*Ma binôme Rosa et a toute sa famille*

*Et enfin je veux dire un grand merci a mon cher mari parce que son lui je  
n'aurai jamais arrivés jusque ici et a toute sa famille*



		Page
Figure I.1	Origine de la substance médicamenteuse	1
Figure III.1	Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés	15
Figure III.2	Principe de l'obtention d'un comprimé	18
Figure IV.2	Essai de désagrégation des comprimés appareil de la Pharmacopée	24
Figure V.1	Schéma récapitulatif des différentes étapes de granulation par voie sèche	38
Figure VI.1	Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange n°1	46
Figure VI.2	Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange N°2.	47
Figure VI.3	Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange N°3.	48
Figure VI.4	Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange N°4.	49
Figure VI.5	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°1 ( FC 15KN)	55
Figure VI.6	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°1 (FC 20KN)	56
Figure IV.7	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°1 (FC 25KN)	57
Figure VI.8	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°2 (FC 15KN)	58
Figure VI.9	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°2 (FC 20KN)	59
Figure VI.10	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°2 (FC 25KN)	60
Figure VI.11	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°3 (FC 25KN)	61
Figure VI.12	Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°4(FC 25KN)	62



	<i>Page</i>	
Tableau I.1	Avantages et inconvénients de l'administration par voie orale	4
Tableau I.2	Avantages et inconvénients de l'administration par voie parentérale	5
Tableau I.3	Catégories des médicaments des systèmes cardiovasculaires	7
Tableau III.1	Avantages et inconvénients des comprimés	12
Tableau V.1	Formule qualitative et quantitative du produit étudié	28
Tableau V.2	Résumé des caractéristiques du principe actif « C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> »	29
Tableau V.3	Résumé des caractéristiques du principe actif « C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> »	30
Tableau V.4	Résumé des caractéristiques de l'excipient « Cellulose microcristalline »	31
Tableau V.5	Caractéristiques des excipients Avicel® PH-102 et Avicel® PH-200	32
Tableau V.6	Caractéristiques de l'excipient « Stéarate de Magnésium »	32
Tableau V.7	Résumé des caractéristiques de l'excipient « Dioxyde de silicium colloïdal »	33
Tableau V.8	Propriétés physiques de l'excipient « Aérosil 200 »	33
Tableau V.9	Renseignements sur la spécialité de référence	35
Tableau V.10	Composition qualitative de la spécialité de référence	35
Tableau V.11	Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°1	39
Tableau V.12	Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°2	39
Tableau V.13	Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°3	39
Tableau V.14	Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°4	39
Tableau V.15	Consignes d'utilisation lors de l'opération du pelliculage des comprimés	41
Tableau VI.1	Caractérisation pharmaco technique du produit de référence M®	43
Tableau VI.2	Aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres	44
Tableau VI.3	Test de tassement des mélanges en poudre	44
Tableau VI.4	Taux d'humidité des mélanges de poudres	45
Tableau VI.5	Résultats du tamisage du mélange de poudre N°1	46
Tableau VI.6	Résultats du tamisage du mélange de poudre n°2	47
Tableau VI.7	Résultats du tamisage du mélange de poudre N°3	48
Tableau VI.8	Résultats du tamisage du mélange de poudre N°4	49
Tableau VI.9	Résultats des mesures de la granulométrie des mélanges de poudres	50
Tableau VI.10	Résultats des mesures de la granulométrie d'Avicel® (pH102 et pH 200)	50
Tableau VI.11	Uniformité de masse pour les comprimés issus du compactage	51
Tableau VI.12	Résistance à la rupture des comprimés issu du compactage	51
Tableau VI.13	Aptitude à l'écoulement des mélanges de grain	52
Tableau VI.14	Test de tassement des mélanges de grain	53
Tableau VI.15	Evaluation de l'aptitude à l'écoulement à partir des Indices d'Hausner et de comprimabilité	54
Tableau VI.16	Taux d'humidité des mélanges de poudres	54
Tableau VI.17	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai2)	55
Tableau VI.18	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai3)	56

Tableau VI.19	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai4)	57
Tableau VI.20	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai6)	58
Tableau VI.21	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai7)	59
Tableau VI.22	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai8)	60
Tableau VI.23	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai9)	61
Tableau VI.24	Résultats du tamisage du mélange de grains (essai10)	62
Tableau VI.25	Résultats des mesures de la granulométrie des mélanges de poudres	63
Tableau VI.26	Uniformité de masse des comprimés finis	64
Tableau VI.27	La dureté des comprimés finis	65
Tableau VI.28	Test de désagrégation des comprimés nus	65
Tableau VI.29	Test de friabilité des comprimés nus	66
Tableau VI.30	Contrôle pharmaco technique des comprimés pelliculés	66
Tableau VI.31	Résultats du test de dissolution	67

## Introduction générale

**Partie 1 : Partie théorique****Chapitre I : Généralités sur le médicament**

I.1.	Définition du médicament.....	01
I.2.	Origine des médicaments.....	01
I.3.	Composition d'un médicament.....	02
I.4.	Différentes catégories de médicaments.....	02
I.5.	Voies d'administration et formes pharmaceutiques.....	03
I.6.	Dénomination et classification des médicaments.....	05
I.7.	Médicaments des systèmes cardiovasculaires.....	06

**Chapitre II : Conception et développement d'un médicament générique**

II.1.	Introduction.....	08
II.2.	Historique.....	08
II.3.	Le médicament générique.....	08
II.4.	Intérêts du générique.....	09
II.5.	Développement d'un médicament générique à SAIDAL.....	09

**Chapitre III : Technologie des comprimés**

III.1	Introduction.....	12
III.2.	Définition et caractère d'un comprimé.....	12
III.3	Différentes catégories d'un comprimé.....	13
III.4	Fabrication des comprimés.....	14
III.4.1	Opérations préliminaires à la compression.....	14
III.4.2	Etapes de fabrication des comprimés.....	15
III.5	Procédé de pelliculage des comprimés .....	19
III.5.1	Généralités et définition du pelliculage.....	19
III.5.2	Intérêts du pelliculage.....	20
III.5.3	Paramètres opératoires du procédé de pelliculage.....	20

**Chapitre IV : Analyse et contrôle des comprimés**

IV.1	Généralités.....	22
IV.2	Contrôles des matières premières servant à la fabrication des comprimés..	22
IV.3.	Contrôles en cours de fabrication des comprimés.....	23
IV.4	Essais de contrôle des comprimés.....	24

## **Partie 2 : Partie expérimentale**

### **Chapitre V : Matériels et méthodes**

V.1 Introduction.....	26
V.2. Objectifs.....	26
V.3. Matières premières.....	26
V.4 Matériel.....	26
V.5 Etude de pré formulation.....	27
V.5.1 Les principes actifs.....	28
V.5.2 Les excipients.....	29
V. 6 Méthodes.....	34
V.6.1Caractérisation de la spécialité de référence.....	34
V.6.2 Procédé de fabrication des comprimés.....	35
V.6.2.1 Choix du procédé de fabrication.....	35
V.6.2.2 Etapes du procédé de fabrication.....	35
V.6.2.3 Réalisation des essais de formulation.....	37
V.6.2.4 Pelliculage des comprimés.....	39
V.6.3 Contrôle des comprimés.....	41
V.6.3.1 Contrôle in process.....	41
V.6.3.2 Contrôle des comprimés.....	41

### **Chapitre VI : Discussion des résultats**

VI.1. Caractérisation de la spécialité de référence .....	43
VI.2. Contrôle in process du produit semi fini .....	43
VI.2.1 Contrôle du mélange de poudres.....	43
VI.2.2 Contrôle des comprimés issus du compactage.....	51
VI.2.3 Contrôle des mélanges de grains obtenus par le broyage des comprimés.....	52
VI.3 Contrôles du produit fini.....	64
VI.3.1 Contrôles des comprimés nus.....	64
VI.3.2 Contrôle des comprimés après pelliculage.....	66

### **Conclusion générale**

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**

L'administration orale est la voie la plus prédominante dans les prescriptions de médicaments. Actuellement, les comprimés représentent environ 80% des formes d'administration [1]. La raison de cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades. La production des comprimés nécessite peu d'étapes de préparation et s'effectue à des cadences élevées d'où un prix de revient moindre. Si les avantages d'une telle forme sont multiples, sa mise au point est plus problématique et demande une connaissance approfondie des propriétés physiques et mécaniques des matières premières [2].

L'étude de la formulation galénique consistera donc à choisir les bons excipients aux bonnes concentrations et à utiliser les conditions opératoires de fabrication des comprimés garantissant des qualités optimales tant au point de vue technologique que du point de vue biopharmaceutique.

Du point de vue technologique, une matière à comprimer, que ce soit une poudre ou un granulé, doit posséder intrinsèquement au moins deux propriétés; une aptitude à former un compact cohérent sous l'effet d'une force de compression et un écoulement libre suffisant de la matière dans la trémie distributrice puis du sabot d'administration et enfin des matrices des presses rotatives. Cet écoulement doit être libre sous l'effet de la pesanteur et ne pas donner lieu à un dé-mélange dans la trémie conduisant à une séparation des constituants [3]. D'autre part, la phase de mise à disposition du principe actif dans l'organisme est fortement influencée par l'étape de compression [1].

L'objectif de notre travail est d'évaluer les paramètres de formulation d'un comprimé pelliculé à base de deux principes actifs cardiovasculaires appartenant à la famille des Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les Diurétiques thiazidiques. Le but de notre étude est d'améliorer les propriétés d'écoulement du grain et ce en utilisant le procédé de la granulation par voie sèche tout en étudiant l'effet de deux types d'excipients (Avicel® pH 102 et Avicel® pH 200) jouant le rôle de diluants, sur le procédé de formulation galénique du comprimé.

Notre approche s'inscrit dans le cadre du développement galénique d'un nouveau médicament générique (comprimé à 80mg/12,5mg), initié par le groupe Sidal au niveau de son Centre de Recherche et Développement, à partir d'un produit de référence. De ce fait, notre travail de recherche comprend principalement deux parties:

Une première partie consacrée à une synthèse bibliographique, répartie en quatre (04) chapitres:

- Le premier chapitre traite des généralités et des notions de base sur le médicament ;
- Le deuxième chapitre porte sur la conception et le développement d'un médicament générique au groupe Sidal;
- Le troisième chapitre synthétise les principaux éléments de la technologie des comprimés (différentes catégories d'un comprimé, procédé de fabrication et de pelliculage des comprimés,...etc.)
- Le quatrième chapitre regroupe les différents contrôles auxquels est soumis un comprimé, pour valider ou rejeter le lot dont il est issu.

Une deuxième partie constituée de deux chapitres expérimentaux :

- Matériels et Méthodes utilisés pour la formulation galénique et la caractérisation pharmaco-technique et biopharmaceutique des différents essais réalisés;
- Présentation et discussion des résultats obtenus.

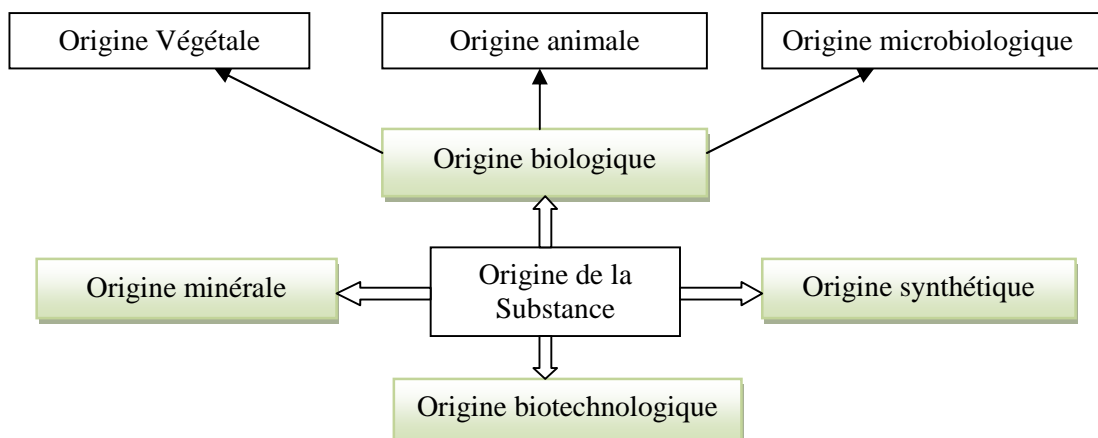
### I.1. Définition du médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions organiques. Sont notamment considérés comme des médicaments : les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (contenant des substances vénéneuses) et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve [4].

### I.2. Origine des médicaments

Les médicaments sont préparés à partir de matières premières d'origines diverses (**Fig. I.1**) [5-6]:

- **Origine biologique** : Ce sont des substances extraites des êtres vivants (animaux, végétaux, micro-organismes) ;
- **Origine minérale** : Les substances sont obtenues à partir des produits naturels (minéraux, produits fossilisés) ;
- **Origine synthétique** : Les substances sont artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises ;
- **Origine biotechnologique** : C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique. Le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique.



**Figure I.1:** Origine de la substance médicamenteuse

### I.3. Composition d'un médicament

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est constitué par un ou plusieurs principes actifs, des substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnement [7].

- **Principe actif :**

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues. Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances. La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles [8].

- **Excipient:**

L'excipient est constitué d'une matière ou d'un mélange de matières inactives sur la pathologie. Ils sont de provenance naturelle, semi-synthétique ou synthétique. La qualité primordiale d'un excipient est son inertie à l'égard des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme. La présence de l'excipient dans un médicament est indispensable pour améliorer l'efficacité du principe actif, assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisable par le malade et favoriser la réalisation et l'administration du médicament [7]. Les excipients peuvent être classés selon leur constitution chimique, leur forme physique (solide, liquide ou pâteuse) ou leur fonction (solubilisant, liant, diluant, conservateurs, colorant,...etc.). Les excipients les plus courants sont l'amidon, le sucre, la gélatine les graisses, les huiles, l'eau, l'alcool,...etc. [7].

- **Article de conditionnement**

L'article de conditionnement est tout élément (flacon, ampoule, tube aluminium...) utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament [9]. Les principaux rôles dans le conditionnement d'un médicament sont les suivants [7]:

- Rôle de protection: le conditionnement doit assurer la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation;
- Rôle fonctionnel: il doit être conçu pour faciliter l'emploi du médicament. Il peut intervenir aussi dans son efficacité et augmenter la sécurité de son utilisation.
- Rôle d'identification et d'information: il comporte pour cela, un étiquetage et des notices avec un mode d'emploi et les précautions à prendre.



#### I.4. Différentes catégories de médicaments

Les différentes catégories de médicaments sont comme suit [4-10]:

- Médicament magistral
- Médicament officinal
- Préparation hospitalière
- Spécialité pharmaceutique

- **Médicament magistral**

Il s'agit d'un médicament préparé extemporanément (pas de préparation à l'avance) par le pharmacien dans son officine, sur prescription médicale qui en précise la formule détaillée, et destinés à un malade particulier. Le médicament magistral ne peut être préparé que par un pharmacien ou par un préparateur en pharmacie sous le contrôle effectif d'un pharmacien. Ce type de médicament est en régression depuis l'apparition des spécialités pharmaceutiques préparées par l'industrie pharmaceutique [4].

- **Médicament officinal**

Tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie [4, 10].

- **Préparation hospitalière**

Tout médicament préparé sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Ce médicament est préparé dans une pharmacie d'un établissement de santé et est uniquement destiné à être délivrer dans cet établissement [4, 10].

- **Spécialité pharmaceutique**

Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale [4, 10].

#### I.5. Voies d'administration et formes pharmaceutiques

Le rôle d'un médicament est de soigner un organe, de réparer une fonction altérée. Mais il est souvent impossible de placer le remède directement en contact avec l'organe ou le tissu où se trouve la lésion. Ainsi, une plaie au niveau cutanée sera traitée par application d'une substance antiseptique. Par contre, une infection pulmonaire ne sera traitée que si l'on administre le médicament directement dans les poumons ou si l'on introduit le produit anti-infectieux de telle sorte qu'il puisse atteindre le tissu pulmonaire et agir à ce niveau précis.

En pratique, il existe plusieurs voies d'administration qui présentent toutes des avantages et des inconvénients. Les principales voies d'administration sont la voie orale, la voie parentérale, la voie cutanée et la voie transmuqueuse [5].

### ➤ Voie orale

La voie orale ou buccale, la plus couramment utilisée, consiste en l'administration du médicament par la bouche. Le médicament après son passage dans l'estomac, atteint l'intestin grêle où se situent les zones de résorption. Les avantages et les inconvénients de cette voie sont donnés par le tableau I.1 ci-dessous [4].

**Tableau I.1 :** Avantages et inconvénients de l'administration par voie orale

Avantages	Inconvénients
-Facile ; -Economique ; -Assez rapide, (mais insuffisamment en cas d'urgence) ; -Aisément répétable.	-Irritation possible du tube digestif ; -Risque d'altération des principes actifs par les sucs digestifs ; -Impossibilité d'utilisation en cas de vomissements ou de coma; -Goût par fois désagréable; -Interférences possibles avec l'alimentation ou les boissons.

Les formes galéniques administrées par cette voie sont [5, 11] :

- **Formes solides:** les poudres, les paquets, les sachets, les capsules et gélules, les pilules, les granules, les tablettes, les pâtes officinales, les pastilles et les comprimés ;
- **Formes liquides:** les solutions, les sirops, les tisanes, les potions, les suspensions, les émulsions.

### ➤ Voie parentérale

On utilise le terme parentéral pour désigner l'administration qui consiste à faire pénétrer le médicament, par effraction, à travers la peau. Pour réaliser une administration de ce type, il faut perforer la peau avec un instrument particulier, une aiguille à injection, et injecter le produit à l'intérieur du corps grâce à une seringue graduée, munie d'un piston [5]. Les avantages et les inconvénients de cette voie sont donnés par le tableau I.2 ci-dessous [4].

**Tableau I.2** : Avantages et inconvénients de l'administration par voie parentérale

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les principes actifs ne sont pas altérés par contact avec les liquides du tractus gastro-intestinal ;</li> <li>-Permet une activité thérapeutique rapide ou même instantanée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Douleur à l'endroit de l'injection, provoquée par le produit administré ou par l'aiguille ;</li> <li>-Difficulté de répéter les injections à certains endroits ;</li> <li>-le nombre de points d'injection étant limité.</li> </ul>

Les formes galéniques administrées par cette voie sont des préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (poudres pour injectables, les implants) [5, 11].

### ➤ Voie transmuqueuse

La voie transmuqueuse consiste en l'administration du médicament sur ou au travers d'une muqueuse. Elle permet donc soit une action locale, soit une action générale; s'il existe pénétration du principe actif au travers de la muqueuse et diffusion vers un autre tissu ou organe. En fonction de la muqueuse utilisée, on parle d'administration par voie rectale, vaginale, oculaire, pulmonaire, nasale, auriculaire,...etc. [4].

### ➤ Voie cutanée

La voie cutanée consiste en l'application des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par circulation sanguine [4]. Les formes galéniques utilisées par cette voie sont des préparations semi-solides pour application locale (pommades, crèmes, gels, pâtes), des mousses médicamenteuses, des préparations liquides (solutions, shampooings, lotions, et liniments), des cataplasmes, des sinapismes, des formes adhésives cutanées (emplâtres timbres et dispositifs transdermiques) [5, 11].

## I.6. Dénomination et classification des médicaments

On distingue plusieurs noms pour un médicament [4, 7] :

- Le nom chimique qui correspond à la formule chimique ;
- La Dénomination Commune Internationale : DCI ;
- Le nom commercial.

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme et classes thérapeutiques selon les pathologies traitées [8]. Parmi les différentes classes thérapeutiques contenues dans le Vidal [12] on peut citer la Cardiologie, la Cancérologie, la Dermatologie, la Gastro-entérologie-hépatologie, Gynécologie, l'Immunologie, l'Infectiologie, la Neurologie, la Pneumologie, la Rhumatologie, la Psychiatrie et l'Ophthalmologie. A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, on peut trouver plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les anti-parasitaires, les anti-fongiques, les anti-viraux et les antiseptiques.

### I.7. Médicaments des systèmes cardiovasculaires

La cardiologie concerne l'étude du fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire (cœur et vaisseaux) et des maladies qui l'affectent. Les maladies cardiovasculaires sont très nombreuses. Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut néanmoins citer les principales: **l'hypercholestérolémie, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, la péricardite, l'endocardite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme...**etc. Les personnes âgées, les fumeurs ou les personnes souffrant d'hypertension, d'hypercholestérolémie et de diabète sont plus susceptibles que les autres de souffrir de pathologies cardiaques [13].

Les médicaments cardiovasculaires sont développés, mis sur le marché et contrôlés au cours d'un processus long et utilisant des compétences multiples à travers le monde [14]. On distingue principalement cinq (05) catégories des médicaments cardiovasculaires (**Tableau I.3**):

- Inhibiteurs calciques ;
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Béta-bloquants ;
- Diurétiques ;
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Tableau I.3 : Catégories des médicaments des systèmes cardiovasculaires [15]

Catégories		Principales molécules	Indications thérapeutiques
<b>Inhibiteurs calciques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non bradycadisants: amlodipine (Amlor®), nicardipine (Loxen®), lercanidipine (Lercan®, Zanidip®);</li> <li>• Bradycadisants: vérapamil (Isoptine®), diltiazem (Tildiem®).</li> </ul>	Hypertension artérielle, syndrome coronaires, cardiopathies ischémiques, anti arythmiques.
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</b>		Ramipril (Triatec®), périndopril (Coversyl®), trandolapril (Odrick®), lisinopril (Zestril®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement de l'HTA ;</li> <li>• Traitement de l'insuffisance cardiaque ;</li> <li>• Traitement du post-infractus ;</li> <li>• Traitement de fond de la maladie coronaire ;</li> <li>• Traitement de la protéinurie chez le diabétique de type 1.</li> </ul>
<b>Bétabloquants</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non cardiosélectifs : (HTA, trouble rythmiques, coronaropathies, hors insuffisance cardiaque) : aténolol (Ténormine®), acebutolol (Sectral®)</li> <li>• Cardiosélectifs (utilisés dans l'insuffisance cardiaque) : Carvdilol (Kredex®), bisoprolol (Détensiel®, Cardensiel®)</li> <li>• Nouveaux bétabloquants avec effet libérateur de NO : nibivolol (Temerit®, Nebilox®).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension artérielle (en 1<sup>er</sup> intention) ;</li> <li>• syndrome coronaires aigus quels qu'ils soient (angor d'effort, infarctus ...) en baissant la fréquence cardiaque et en diminuant la consommation en oxygène du cœur ;</li> <li>• Insuffisance cardiaque chroniques : cardiosélectifs, (à faible doses), en diminuant la tachycardie et régulant le nombre de récepteurs béta adrénergiques sur les cellules cardiaques.</li> </ul>
<b>Diurétiques</b>	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide (Diamox®).	Traitement du glaucome aigu pour diminuer la pression intraoculaire.
	Diurétiques	Furosémide (Lasilix®), Bumétamide (Burinex®).	HTA, œdèmes d'origine cardiaque, rénale, insuffisance cardiaque aigue ou chronique.
	Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide (Esidrex®) et leurs dérivés (Indapamide : Fludex®).	Insuffisance cardiaque chronique modérée, HTA.
	Diurétiques hyperkaliémiants	Amiloride (Modamide®), spironolactone (Aldactone®), eplerénone (Inspra®).	HTA, insuffisance cardiaque (spironolactone, eplerénone) et hépatique.
<b>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</b>		Losartan ( Cozaar®), Candesartan (Kensen®, Atacand®), valsartan (Tareg®, Nisis®), olmesartan (Olmotec®, Alteis®), irbesartan (Aprovel®), telmisartan (Micardis®).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA ;</li> <li>• Insuffisance cardiaque et post infractus pour certains ;</li> <li>• Protéinurie chez le diabétique de type 2;</li> </ul>

## II.1. Introduction

L'industrie pharmaceutique est une industrie dont l'activité dépend étroitement de la recherche, à forte valeur ajoutée, employant une main d'œuvre qualifiée et dont la finalité est de promouvoir une meilleure qualité de vie des populations et d'en accroître l'espérance de vie. Les objectifs d'une bonne politique du médicament peuvent être résumés simplement:

« Assurer la disponibilité sur le marché de produits de qualité, veiller à leur accessibilité à l'ensemble de la population et s'assurer qu'il en soit fait un usage rationnel ». Dans cette politique du médicament, les génériques jouent un rôle fondamental: ils interviennent directement dans la disponibilité et l'accessibilité du Médicament, contribuent à la maîtrise des dépenses de santé, néanmoins ils font l'objet de méfiance de la part des professionnels de santé et du public. L'accroissement de la production des médicaments génériques présentent des retombées économiques, sociales et politiques intéressantes traduites par un impact direct sur le secteur de la santé: professionnels, organismes de couverture sociale, administration...etc. [16].

## II.2. Historique

Le générique est une "copie légale" d'un médicament princeps après expiration du brevet qui le protège. Son histoire débute en 1962 aux USA avec l'apparition de la notion de générique pour la première fois et l'adoption d'une procédure d'enregistrement allégée. En 1984 naît l'obligation de démontrer la bio-équivalence avec le médicament princeps. La France en 1987 apparaît la première notion du générique. L'ordonnance du 24 avril 1996 a défini la spécialité générique. Cette définition légèrement modifiée par la loi du 23 décembre 1998 du financement de la sécurité sociale pour 1999, a intégré la notion de spécialité de référence et prévoit que celle-ci constitue avec ses génériques, un groupe générique [16].

## II.3. Le médicament générique

Le médicament générique est un médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament de référence. Si nécessaire, une étude de bio équivalence sera élaborée pour s'assurer de l'équivalence thérapeutique du médicament [16]. Les autorités de santé internationales incitent les grandes firmes internationales à produire des médicaments génériques car ces derniers présentent plusieurs avantages :

- Les temps et coûts de la Recherche & Développement sont allégés.
- Les prix de vente est de 20 à 50 % moins cher que le médicament de référence.

#### II.4. Intérêts du générique

Le générique est intéressant à plus d'un titre et possède trois dimensions [17]. Une dimension juridique qui le définit et précise les conditions de son utilisation ;

- Une dimension thérapeutique à travers l'équivalence de qualité, d'efficacité et d'innocuité avec le princeps.
- Une dimension économique car il est moins cher.

##### 1. Sur le plan thérapeutique

Il contient le même principe actif, mais peut avoir des excipients différents, moins nocifs, ou plus intéressants. La cinétique peut être améliorée, permettant une adaptation de la posologie, La présentation peut être adaptée quantitativement dans le sens de l'amélioration (plus adaptée au traitement) et qualitativement (plus pratique, meilleure protection,...etc.).

##### 2. Sur le plan stratégique

Développer le générique, c'est gagner en indépendance et en marge de manœuvre en évitant les situations de monopole et les pressions qui peuvent en découler, c'est éviter ou réduire l'impact des ruptures de stock et garantir un approvisionnement normal en produits vitaux.

C'est développer la fabrication locale, donc encourager l'industrie et l'acquisition d'un savoir-faire dans un domaine stratégique.

##### 3. Sur le plan économique et social

Le principal atout du générique est son prix. N'ayant pas à supporter le coût de la recherche-développement il peut être proposé à un prix nettement inférieur à celui du princeps. La seule limite inférieure est le prix de revient industriel qui inclut les éléments de Bonnes Pratiques de Fabrication, donc une qualité irréprochable du produit. Le générique est un élément fondamental dans l'amélioration de l'accessibilité du plus grand nombre au médicament.

#### II.5. Développement d'un médicament générique à Sidal

Le développement galénique d'un médicament a pour but l'élaboration d'un médicament à partir de substances actives, avec les meilleures garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité. Il consiste à rechercher l'adéquation optimale entre les caractéristiques des substances actives et celles de la forme à élaborer, grâce à des substances auxiliaires sélectionnées pour satisfaire, du mieux possible, à des contraintes de tout ordre. Avant d'entreprendre la mise au point d'une formulation d'un médicament, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du développement et guident les choix ultérieurs: ce sont les études d'orientation et de pré-formulation [18].

L'expérience vécue ces dernières années par le groupe pharmaceutique Sidal a mis en évidence la nécessité d'établir une démarche uniforme au sein de ses structures pour répondre aux différentes exigences réglementaires établies, tant par les pouvoirs publics que par ceux d'autres pays avec lesquels Sidal peut établir des partenariats lorsqu'il s'agit d'enregistrer ses produits dans une perspective d'exportation. Pour chaque médicament générique, une étude de marché est réalisée par la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM) avant de procéder à son développement pharmaceutique. Les étapes du projet de développement d'un médicament générique au Centre de Recherche et de développement (CRD) du groupe pharmaceutique Sidal se résument comme suit :

**1<sup>ère</sup> étape :** « Planification de la conception »

- Sélection de la gamme des produits à développer ;
- Mise en place d'une équipe projet de développement d'un médicament générique.

**2<sup>ème</sup> étape :** « Conception »

C'est l'ensemble des opérations aboutissant à la définition d'une formule et de procédés des opérations. Cette étape est composée de :

- Etude de faisabilité: étude de projet sur le plan scientifique et technologique ;
- Pré-formulation ;
  - Réalisation d'une recherche bibliographique ;
  - Etablissement d'une fiche technique du produit ;
  - Caractérisation technique du produit de référence ;
  - Caractérisation technique des matières premières entrant dans la composition du produit à développer ;
- Formulation : en utilisant une planification expérimentale ;
  - Choix d'une formule (qualitative et quantitative) ;
  - Choix d'un procédé de fabrication.

Les travaux de formulation sont effectués au laboratoire de recherche et de développement galénique en étroite relation avec les laboratoires de contrôle. Le procédé de fabrication doit être choisi en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. Chaque option dans le procédé de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répressions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif [7].



**3<sup>ème</sup> étape : « Développement »**

C'est l'industrialisation du produit de conception. Cette étape est composée de deux (02) transpositions:

- Transposition d'échelle pilote
- Transposition d'échelle industrielle

La validation des résultats obtenus par le prototype élaboré à l'échelle laboratoire est réalisée sur trois (03) lots pilotes et trois (03) lots industriels.

**4<sup>ème</sup> étape : « Demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) »**

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une demande d'AMM. Cette dernière est délivrée par les autorités compétentes du domaine. Le fabricant dépose auprès de ces autorités un dossier complet regroupant tous les éléments collectés au cours des phases d'expérimentations et d'essais. Ce dossier sera évalué par des experts selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ce dossier comprend différents rapports de développement: galénique, analytique, pharmaco-toxicologique et microbiologique.

**5<sup>ème</sup> étape : « Production »**

C'est la production du médicament générique développé à l'unité de production d'une filiale Sidal (exemples: Pharmal, Biotic, Antibiotical). La production du médicament à grande échelle permettra de servir les prescriptions médicales

**6<sup>ème</sup> étape : « Marketing »**

C'est l'étape de promotion et d'informations médicales du produit développé et ce par la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM) du groupe Sidal.

**7<sup>ème</sup> étape : « Commercialisation »**

La dernière étape est celle de la commercialisation du produit développé par les unités de commercialisation du groupe Sidal. Cette étape s'accompagne d'une campagne publicitaire de lancement et d'une grande information auprès des médecins, pharmaciens et autres membres des professions de santé.

### III.1. Historique:

Les comprimés furent, pendant longtemps, une forme pharmaceutique méconnue; loin aujourd'hui de l'aspect artisanal de leurs débuts, ils connaissent une importance et une extension considérables. C'est à Brockedon, industriel anglais du XIX<sup>e</sup> siècle, qu'est due la première étude sérieuse sur les comprimés, puisque, en 1843, il demanda et obtint un brevet pour « la préparation des pilules, pastilles et mines de plomb par pression entre les poinçons ». Introduits dans la pharmacopée française depuis 1937, ils sont définis comme des « préparations de consistance solide, de formes variées, obtenus en agglomérant par compression des substances médicamenteuses sèches, avec ou sans adjuvant ». Ils représentent actuellement la forme la plus prescrite dans l'arsenal thérapeutique [19].

### III.2. Définition et caractères d'un comprimé

La pharmacopée européenne définit les comprimés comme des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules [20]. Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés. Ils offrent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effriter ni se briser [5]. Les principaux avantages et inconvénients des comprimés sont donnés dans le tableau III.1 ci-dessous [21]:

**Tableau III.1:** Avantages et inconvénients des comprimés

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler</li> <li>- Dosage précis</li> <li>- Forme sèche: bonne conservation</li> <li>- Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle</li> <li>- Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage</li> <li>- Possibilité de contrôler la libération du principe actif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive</li> <li>- La mise au point est délicate</li> <li>- Pas de principe actif liquide</li> <li>- Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.</li> </ul>

### III.3. Différentes catégories d'un comprimé

Du fait de leur composition, de leur mode de fabrication et de leur utilisation, les comprimés destinés à la voie orale offrent, en plus des caractères généraux énumérés ci-dessus, des propriétés particulières [5]. De ce point de vue, la pharmacopée Européenne distingue huit (08) catégories de comprimés destinés à la voie orale [20]: Comprimés non enrobés, Comprimés enrobés, Comprimés effervescents, Comprimés solubles, Comprimés dispersibles, Comprimés orodispersibles, Comprimés gastro-résistants et Comprimés à libération modifiée.

#### 1. Les comprimés non enrobés

« Comprimés à couche unique et comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives, exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs. »

#### 2. Les comprimés effervescents

« Comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. »

#### 3. Les comprimés solubles

« Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés, destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés. »

#### 4. Les comprimés dispersibles

« Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration en donnant une dispersion homogène. »

#### 5. Les comprimés enrobés

« Comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que: résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, matières colorantes, et, parfois aromatisants et principes actifs. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. »

#### **6. Les comprimés gastro-résistants**

« Comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. Ils sont obtenus soit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant soit en préparant les comprimés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant. »

#### **7. Les comprimés à libération modifiée**

« Comprimés enrobés ou non. Ils sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant, séparément ou conjointement à modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs. »

#### **8. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale**

« Comprimés le plus souvent, non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale du ou des principes actifs ou la libération et l'absorption du ou des principes actifs dans une partie définie de la cavité buccale. »

### **III.4. Fabrication des comprimés**

#### **III.4.1. Opérations préliminaires à la compression**

Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les uns aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois, cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif [7].

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont une cohésion entre les grains suffisante et un délitement facile [7].

III.4.2. Etapes de fabrication des comprimés

Les comprimés sont obtenus soit par [22] :

- compression directe;
- compression après granulation sèche;
- compression après granulation humide.

Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée des mêmes adjuvants de fabrication. La différence entre ces modes provient du moment d'introduction de ces adjuvants (figure III.1) [7, 22].

La formule générale d'un comprimé est la suivante:

Comprimé = principe(s) actif(s) + diluants + liants + délitants + lubrifiants

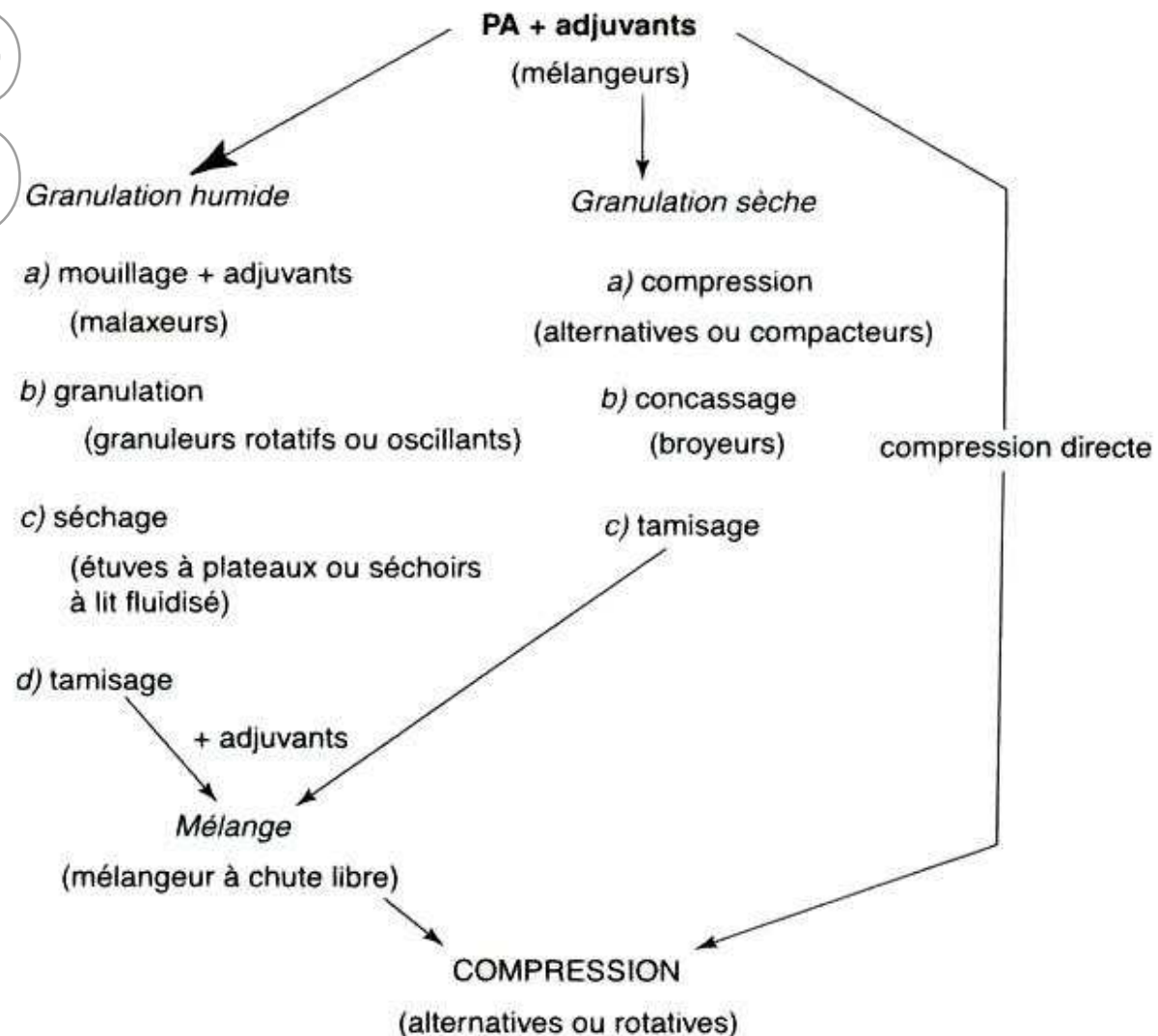


Figure III.1: Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés

La préparation des comprimés comprend trois (03) étapes:

### **Etape 1: Préparation de la poudre à comprimer**

La poudre à comprimer doit avoir des propriétés particulières: propriété d'écoulement et propriété d'agglutination [22]. A l'exception de quelques cas, la poudre soumise à la compression est une poudre composée comprenant le principe actif et les substances auxiliaires (ou substances adjuvantes) permettant cette compression [5]. Elles sont incorporés, soit à sec en poudre très fine pour que leur répartition soit parfaitement homogène, soit en solution (par la suite évaporée) pour assurer une meilleure répartition et donc une efficacité plus grande. Il existe une très grande variété de substances auxiliaires [5, 19]:

1. Les **diluants** sont utilisés pour diluer le principe actif si la dose unitaire est faible de façon à obtenir un comprimé de taille suffisante. Ils sont aussi employés pour leur rôle adsorbant de façon à soustraire partiellement le principe actif à l'humidité atmosphérique. Exemples: lactose, amidon, cellulose.

2. Les **liants** ou **agglutinants** ont le rôle de lier les particules qui ne peuvent l'être par la simple compression. Ils sont utilisés soit sous forme de poudre, soit en solution plus ou moins visqueuse qui est utilisée comme une colle. Exemples: empois d'amidon, dérivés de la cellulose, sirop de sucre.

3. Les **désintégrants** ou **délitants** sont destinés à faciliter la désagrégation du comprimé dans l'eau et la dissolution du principe actif. Exemples: amidon, cellulose ou mélanges effervescents.

4. Les **lubrifiants** ont le rôle d'améliorer la fluidité de la poudre à comprimer ainsi que le glissement des particules pour faciliter le remplissage de la chambre de compression (régulateur d'écoulement) ou de diminuer les phénomènes de collage entre la poudre et la machine à comprimer (anti-adhérent) et enfin, de faciliter la compression en réduisant les forces de friction inter-particulaires (antifricition). Exemples: talc, stéarate de magnésium.

Il est à noter que ces quatre types d'excipients sont indispensables pour la fabrication des comprimés [5].

### **Etape 2: Opération de granulation**

La granulation a pour but de transformer une poudre, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains, de taille variable selon leur utilisation ultérieure, la texture du mélange obtenu présente les caractères suivants :

- une densité plus élevée;
- un meilleur écoulement;
- une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution);
- une compression facile (obtention de comprimés de poids uniforme et de résistance mécanique correcte).

La granulation peut s'effectuer selon différents procédés [5]:

### 1. Granulation par voie sèche:

La granulation par voie sèche est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des principes actifs qui ne supportent ni la chaleur (thermolabiles) ni l'humidité (hydrolysables). Elle peut être obtenue par briquetage ou compaction: le mélange médicamenteux (principes actifs + excipients) est comprimé de façon à obtenir des gros comprimés grossiers, appelés briquettes (de 2 à 5 cm de diamètre) qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage.

### 2. Granulation par voie humide:

La granulation par voie humide est une opération longue mais très couramment utilisée. Elle comporte quatre phases successives:

- **Humidification** ou **mouillage**: le mélange médicamenteux est transformé en masse apte à la granulation par apport d'un liquide de mouillage (eau, alcool éthylique dilué) ou d'un liquide liant qui permet l'agglutination des particules entre elles (solution de gommes, de dérivés cellulosiques, de polyvinylpyrrolidone, etc.). Ce mouillage est réalisé dans un mélangeur type pétrin, planétaire, à bras ou à socs.
- **Granulation proprement dite**: la masse pâteuse homogène obtenue est introduite dans un granulateur qui exerce sur elle, une pression mécanique l'obligeant à passer à travers une surface perforée (granulateur rotatif) ou une grille calibrée (granulateur oscillant).
- **Séchage du granulé**: il est réalisé dans des étuves ou des séchoirs par fluidisation, à des températures variant généralement de 30 à 60°C.
- **Calibrage**: nécessaire pour obtenir un granulé de taille homogène, il est réalisé par tamisage (précédé d'un broyage si au cours du séchage à l'étuve en particulier, les grains sont trop agglomérés entre eux)

**Etape 3: Opération de compression**

La compression est une opération mécanique qui consiste à exercer, sur des substances sèches, une forte pression destinée à agglomérer ces substances avec disparition de l'état pulvérulent. Lorsqu'elle s'exerce sur une ou plusieurs drogues, elle a pour but de transformer la matière première médicamenteuse en une forme pharmaceutique particulière pourvue de multiples avantages: le comprimé [19]. Avant de réaliser cette opération, le grain ainsi obtenu est additionné de lubrifiants et de délitants. Puis, le mélange est introduit dans une machine à comprimer [5]. La compression est réalisée en quatre temps (Figure III.2) [5]:

- **1<sup>er</sup> temps** : remplissage de la chambre de compression par la poudre s'écoulant du sabot distributeur ;
- **2<sup>ème</sup> temps** : arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de poudre (mouvement avant/arrière ou de droite à gauche selon un axe horizontal) ;
- **3<sup>ème</sup> temps** : compression : le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de poudre ;
- **4<sup>ème</sup> temps** : éjection du comprimé formé (par remontée du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice).

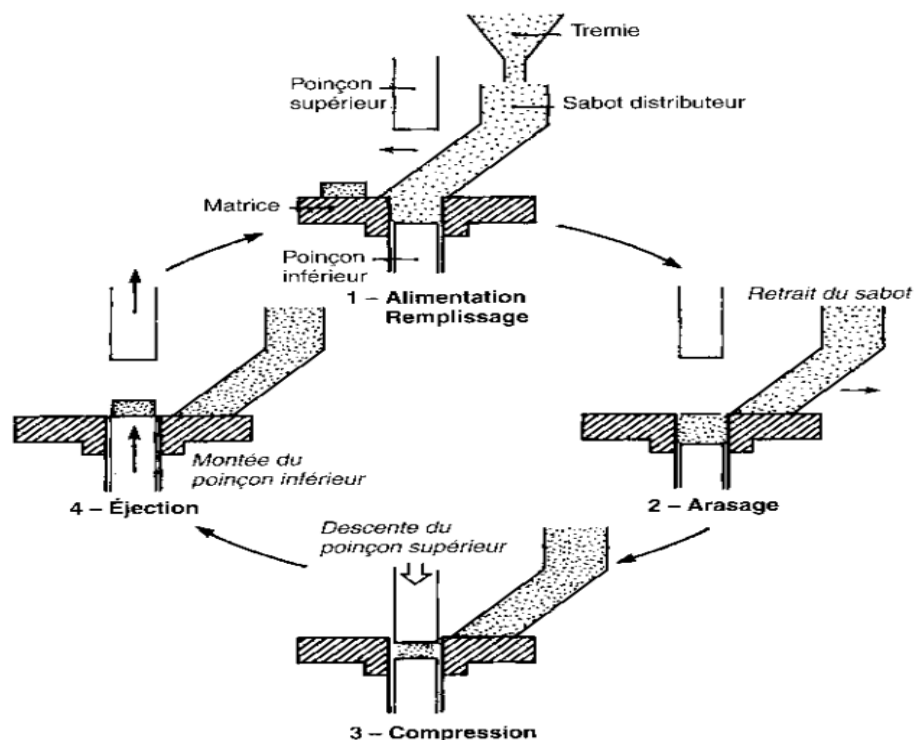


Figure III.2: Principe de l'obtention d'un comprimé



Le réglage de la masse et de la dureté des comprimés se fait de la façon suivante [7]:

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

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

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

### III.5. Procédé de pelliculage des comprimés

#### III.5.1. Généralités et définition du pelliculage

Le pelliculage ou l'enrobage par film est actuellement considéré comme la principale technique de macro-enrobage pratiquée dans l'industrie pharmaceutique. Il peut être défini comme un procédé permettant de déposer sur un support solide (cristaux, grains, minigranules, comprimés...) une mince pellicule de film à base de polymère. L'épaisseur de ce film est généralement comprise entre 20 et 100  $\mu\text{m}$ . Les principaux avantages du pelliculage par rapport à la dragéification sont d'une part la simplification du procédé qui s'effectue en une seule étape, d'autre part la multitude de fonctionnalités qu'offrent les films déposés sur les supports en termes de modification des profils de mise à disposition des substances actives. Le pelliculage s'effectuant généralement en une seule étape, la formule qualitative du liquide d'enrobage intègre d'emblée tous les ingrédients nécessaires à l'édification du film. En général, il s'agit des constituants suivants: polymère(s), plastifiant, substances de charges ou pigments et solvants [20].

### III.5.2. Intérêts du pelliculage

Les principaux intérêts du pelliculage sont les suivants [20]:

- Suppression des caractères organoleptiques désagréables : masquage de saveurs amères ou de mauvaises odeurs ;
- Amélioration de l'aspect esthétique de la forme pharmaceutique et possibilité de conserver des caractéristiques macroscopiques telles que les gravures et la barrettes de sécabilité ;
- Réduction de poussières de la forme pharmaceutique et protection contre les salissures qui pourraient provenir d'un principe actif coloré ;
- Protection des principes actifs fragiles vis-à-vis des conditions physico-chimiques extérieures défavorables (lumière, photolyse, oxygène, humidité) ;
- Résolution de problèmes d'incompatibilités entre principes actifs grâce à une séparation physique par un enrobage ;
- Amélioration des propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique afin de prévenir toute détérioration physique au cours du conditionnement et du transport ;
- Modification des profils de libération des principes actifs à partir de leurs supports (formes entériques ou gastro-résistantes à libération différé, formes à libération ralentie: répétée, prolongée et contrôlée).

### III.5.3. Paramètres opératoires du procédé de pelliculage

Les conditions opératoires de conduite de l'opération de pelliculage sont capitales car elles vont conditionner la faisabilité, les performances et la reproductibilité des enrobages. Les paramètres de mouvement, de pulvérisation et de séchage sont les plus pertinents à contrôler [20].

#### 1. Les paramètres de mouvement

Il s'agit de la vitesse de rotation pour les systèmes turbines et du niveau de sustentation dans les lits fluidisés. Ces paramètres doivent être ajustés, en fonction de la charge des appareils, pour imprimer au support un mouvement régulier et suffisant sans traumatisme. Le mouvement optimal doit en outre assurer le passage régulier de l'ensemble du support devant les buses de pulvérisation.

## 2. Les paramètres de pulvérisation

Ces paramètres cruciaux regroupent les points suivants:

- Débit de pulvérisation réglable par la vitesse de la pompe péristaltique qui alimente le pistolet ;
- Pression de pulvérisation réglable sur le manomètre placé entre la source d'air comprimé et le pistolet ;
- Réglage des buses de pulvérisation et de leur positionnement par rapport à la surface du support en mouvement. Ce positionnement est essentiel dans les systèmes turbines et dans les lits fluidisés utilisant le mode de pulvérisation par le haut. Il est recherché de manière à éviter l'arrivée sur le support d'un filet de liquide d'enrobage qui risquerait d'entraîner un surmouillage local. La distance optimale définie doit être conservée d'un lot de production à l'autre pour garantir la reproductibilité des enrobages.

## 3. Les paramètres de séchage

Le séchage est influencé par les caractéristiques de l'air admis sans la cuve matière :

Le débit d'air d'entrée, sa température, son hygrométrie. Ces trois facteurs une fois déterminés doivent être constamment surveillés pour permettre un séchage efficace du support à enrober. Il faut rappeler que la température de séchage du support est fixée à priori pour éliminer le solvant, mais elle peut être également reliée à la température de transition vitreuse du polymère pour sa « filmification ». Outre les caractéristiques physiques de l'air utilisé (température, hygrométrie, débit), il faut ajouter la propreté microbiologique de cet air qui entre en contact avec le produit. Ainsi, plusieurs niveaux de filtres sont mis en œuvre allant des filtres gravimétrique (rétention des particules  $> 1\mu\text{m}$ ) aux filtres opacimétriques (rétention des particules jusqu'à  $0,7\mu\text{m}$ ) et aux filtres absolus (rétention des particules jusqu'à  $0,3\mu\text{m}$ ).

### IV.1. Généralités

Le médicament est le type du produit auquel sont imposés des contrôles stricts. La fabrication industrielle met en œuvre des produits très divers, un personnel nombreux, des machines complexes, souvent associées dans des chaînes automatisées. Elle peut aussi comprendre un certain nombre de phases s'exécutant dans des ateliers différents [23]. L'activité du contrôle qualité permet de vérifier que les caractéristiques d'un médicament sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement du médicament. Pour toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer sur les matières premières et les articles de conditionnement, sur les phases intermédiaires en cours de fabrication (produit semi-fini) et sur les produits finis [7]. Ces contrôles sont obligatoires et doivent être effectués dans des laboratoires bien équipés et bien organisés, par un personnel qualifié, selon des méthodes validées enregistrées dans le dossier d'AMM [23].

L'ensemble des procédés galéniques qui conduisent à des formes solides doivent prendre en considération non seulement les caractéristiques chimiques mais également les propriétés de l'état particulaire en terme de taille, morphologie, texture des matières premières, qu'il s'agisse de principes actifs ou d'excipients, afin de garantir la reproductibilité des procédés de fabrication et des propriétés pharmaco-technique et biopharmaceutique du médicament. Tous ces éléments justifient la connaissance des matériaux à l'échelle moléculaire (physico-chimique) au niveau particulaire (textural) qui, ensemble créent la fonctionnalité des matériaux à l'échelle de la population des particules [20].

### IV.2. Contrôles des matières premières servant à la fabrication des comprimés

En plus du contrôle de *l'identité* et de *la pureté* des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la *forme cristalline* et la *granulométrie* des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré. Le principe de base de la technique du tamisage consiste à faire passer une masse connue d'un matériau pulvérulent à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction est ensuite pesée pour déterminer la distribution granulométrique. Des améliorations telles que le tamisage avec décolmatage par jet d'air ou en phase liquide permettent d'appliquer la méthode à des particules plus fines [7].

### IV.3. Contrôles en cours de fabrication des comprimés

Des contrôles sont effectués sur le mélange de poudres et sur le grain après granulation puis sur les comprimés au cours de la compression.

#### 1. Contrôles sur le mélange de poudres et sur le grain

La vérification de *l'homogénéité* du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai [7] est essentielle. L'une des caractéristiques nécessaires pour la maniabilité et pour garantir un remplissage régulier des gélules ou des matrices de compression, sans démixage ni ségrégation, est l'aptitude de la poudre à s'écouler de façon satisfaisante (*Aptitude à l'écoulement*). L'aptitude à l'écoulement d'une poudre peut être évaluée à travers différentes techniques [2, 20]:

- **Écoulement à travers un orifice**

Ce test correspond à une mesure d'écoulement gravitaire dont le protocole est décrit à la pharmacopée européenne. C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré, exprimé par le débit ( $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ ).

Un écoulement au travers d'un entonnoir normalisé en verre est considéré satisfaisant lorsque le temps est inférieur à 10 s pour 100 g de substance.

- **Evolution de la masse volumique apparente par tassement**

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faible contrainte de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. La mesure du volume en fonction du tassement est effectuée à l'aide d'un volumétre (éprouvette graduée subissant des vibrations d'amplitude standardisée).

#### 2. Contrôles sur les comprimés au cours de la compression :

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés. Sur les échantillons, on vérifie que ni la dureté ni la masse ne varient [7].

- Mesure de la *dureté* à l'aide d'un duromètre ;
- Mesure de la *masse* en déterminant le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés, dix par exemple. Cette masse doit rester entre des limites fixées au départ.

#### IV.4. Essais de contrôle des comprimés

Après la fabrication du comprimé, il est nécessaire de réaliser une série de tests au laboratoire de contrôle. Ceci est réalisé sur les échantillons prélevés au hasard, parmi le lot de comprimés terminés, en général, avant le conditionnement. Ces tests permettent de détecter les irrégularités des comprimés, et les défauts de fabrication, avant la phase de conditionnement [1, 7]. Le contrôle est de plusieurs natures : contrôle analytique qui vérifie la nature et le taux des éléments caractéristiques et des principes actifs, selon des techniques particulières; contrôle macroscopique, et contrôle physique (poids, dimensions, résistance, vitesse de désagrégation) [7]. Les principaux contrôles des comprimés sont énumérés et expliqués ci-dessus [1, 19]:

##### 1. Uniformité de teneur

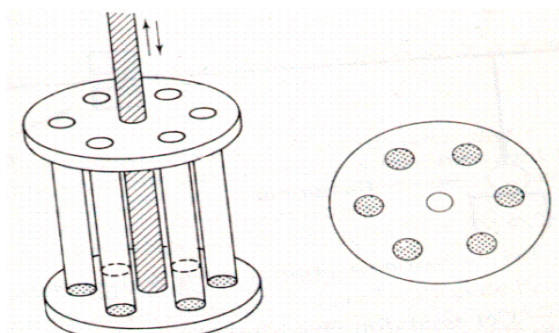
La teneur en principe actif contenue dans le comprimé est déterminée par dosage analytique.

##### 2. Uniformité de masse

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

##### 3. Temps de désagrégation ou de délitement

Selon la Pharmacopée Européenne, ce test se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Il est réalisé à l'aide de l'appareil représenté par la figure V.2 :



*Figure IV.2: Essai de désagrégation des comprimés: appareil de la Pharmacopée*

Pour cet essai, on place un comprimé puis un disque dans chaque tube. Le dispositif est immergé dans l'eau. On le déplace horizontalement et verticalement, pour simuler le mouvement de l'estomac. Au bout de 15 mn, il ne doit rester aucun résidu sur les grilles.

#### 4. Vitesse de dissolution

Pour cet essai, la pharmacopée propose quatre procédés (l'appareil à palette, l'appareil à panier, l'appareil à piston et la cellule à flux continu) pour vérifier la vitesse de dissolution du principe actif, car le test de désagrégation n'est pas suffisant. Pour cela, on met le comprimé dans un milieu de dissolution et on mesure au cours du temps la concentration en principe actif, jusqu'à ce qu'on atteigne la concentration maximale.

#### 5. L'examen macroscopique

L'examen macroscopique apprécie l'aspect général, la surface et les bords. Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage).

#### 6. Le contrôle des dimensions

Ce contrôle s'effectue à l'aide d'un pied à coulisse. Il consiste à déterminer le diamètre, l'épaisseur au centre et l'épaisseur sur les bords. Ce contrôle est important, car seule la constance des dimensions autorise un conditionnement automatique.

#### 7. Dureté ou résistance à la rupture

Des appareils spéciaux donnent la pression minimum nécessaire pour briser un comprimé. Le comprimé subit une pression croissante jusqu'à l'écrasement.

#### 8. Sécabilité

Ce test est réalisé sur les comprimés comportant un ou deux barres de cassure. Il faut vérifier sur un certain nombre de comprimés que les fractions sont des masses à peu près égales.

#### 9. 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 minimale 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.

### V.1. Introduction

Notre travail s'articule autour du développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs appartenant à la famille des cardiovasculaires, un produit qui s'inscrit dans le plan de développement 2013 du groupe Sidal dans le cadre de l'élargissement de la gamme des produits de la cardiologie.

### V.2. Objectif

L'objectif de notre expérimentation est d'évaluer les paramètres d'une formulation galénique sèche. Il s'agit d'un comprimé pelliculé à base de deux principes actifs cardiovasculaires appartenant à la famille des Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les Diurétiques thiazidiques moyennant le procédé de granulation par voie sèche suivi d'une opération de pelliculage afin de protéger les deux principes actifs qui sont sensibles à l'humidité. A cet effet nous avons étudié l'effet de deux types de diluant d'Avicel® (Avicel® pH 102, et Avicel® pH 200) afin d'améliorer les propriétés d'écoulement du grain obtenu.

### V.3. Matières premières

Les substances actives et les excipients entrant dans la formulation du produit étudié sont les suivantes :

- Principe actif (PA1) «  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  » ;
- Principe actif (PA2) «  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  » ;
- Cellulose microcristalline pH 102 (Avicel® pH 102) ;
- Cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200) ;
- Crospovidone
- Aerosil® 200
- Stéarate de magnésium.
- Composition du pelliculage.

### V.4. Matériel

Pour réaliser notre expérimentation, nous avons utilisé deux (02) types de matériel ; l'appareillage de laboratoire composé des équipements de formulation et de contrôle et le petit matériel relatif à la verrerie et l'outillage de laboratoire.



**V.4.1. Appareillage****V.4.1.1. Equipements de formulation**

- Balances (analytique et de précision) ;
- Etuve ;
- Mélangeur-Granulateur ;
- Granulateur-oscillateur ;
- Comprimeuse rotative ;
- Turbine d'enrobage et de pelliculage ;
- Agitateurs (à hélice et magnétique).

**V.4.1.2. Equipements de contrôle****➤ Equipement de contrôle pharmaco-technique**

- Entonnoirs normalisé pour test d'écoulement;
- Tamis superposé pour analyse granulométrique et ces accessoires (tamis de 90 à 1000  $\mu\text{m}$ , fond de tamis et couvercle) ;
- Friabilimètre
- Duromètre ;
- Appareil de désagrégation;

**➤ Equipement de contrôle biopharmaceutique**

- Dissolu test.

**➤ Equipement de contrôle analytique**

- Chromatographe en phase liquide (HPLC).

**V.4.2. Petit matériel de laboratoire**

- Bêchers de capacité de 500 ml;
- Eprouvettes de capacité 250 ml;
- Récipients en plastique;
- Fioles jaugées;
- Spatules, barreaux magnétiques, seringues, filtres seringues,...etc.

### V.5. Etude de préformulation

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

En se basant sur les caractéristiques du produit de référence ainsi que sur les résultats de la recherche bibliographique récoltés à partir de divers ouvrages référentiels (Vidal, Hand book of excipients, USP, Pharmacopée Européenne, etc.), nous procéderons à des informations une formule qualitative et quantitative du générique

Le tableau V.1 ci-dessous donne la formule qualitative, le dosage des principes actifs et les fourchettes de concentrations en excipient pour le produit à étudier.

**Tableau V.1:** Formule qualitative et quantitative du produit étudié [12, 24, 25].

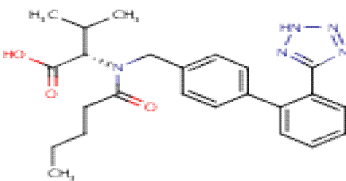
Constituants	Rôle	Quantité
PA1 « $C_{24}H_{29}N_5O_3$ »	Principe actif	80 mg
PA2 « $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ »	Principe actif	12,5 mg
Cellulose microcristalline	Diluant	[20 - 90] en %
Silice colloïdale anhydre	Agent anti-adhérent	[0,1 – 0,5] en %
Crospovidone	Désintégrant	[2 - 5] en %
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	[0,25 – 0,5] en %

## V.5.1. Les principes actifs

**Principe actif (PA1) :** «  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  »

Les principales caractéristiques du PA1 sont résumées dans le tableau V.2 [26, 27, 28].

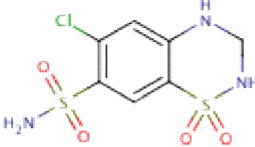
**Tableau V.2:** Résumé des caractéristiques du principe actif «  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  »

<b>Catégorie</b>	Petite molécule.
<b>Aspect</b>	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
<b>Description</b>	Le composé est un antagoniste récepteur de l'angiotensine.
<b>Structure chimique</b>	
<b>Catégories</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihypertenseurs</li> <li>• Angiotensine II antagonistes des récepteurs</li> </ul>
<b>Poids</b>	435,51
<b>Formule Chimique</b>	$C_{24}H_{29}N_5O_3$
<b>Nom (IUPAC)</b>	(2S)-3-méthyl-2-[N-({4 - [2 - (2H-1 ,2,3,4-tétrazol-5-yl) phényl] phényl} méthyl) pentanamido] butanoïque
<b>Classes</b>	Biphenyltetrazoles et Dérivés
<b>Propriétés</b>	
<b>Etat</b>	Solide
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans PEG 400, 600.
<b>Perte à la dessiccation</b>	-
<b>Point de fusion</b>	116 - 117 °C
<b>Solubilité dans l'eau</b>	2.34 E-02 g / l

**Principe actif (PA2) :** «  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  »

Les principales caractéristiques du PA2 sont résumées dans le tableau V.3 [27, 30].

**Tableau V.3:** Résumé des caractéristiques du principe actif «  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  »

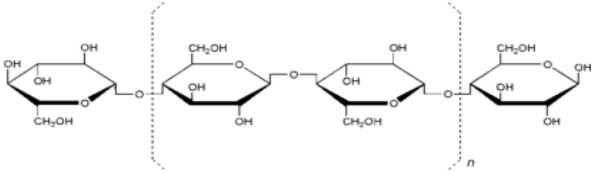
<b>Catégorie</b>	Petite molécule.
<b>Aspect</b>	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
<b>Teneur</b>	98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).
<b>Description</b>	Un diurétique thiazidique.
<b>Structure chimique</b>	
<b>Catégories</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihypertenseurs</li> <li>• Diurétiques</li> <li>• Chlorure de sodium inhibiteur de symporteur</li> </ul>
<b>Poids</b>	297,739
<b>Formule Chimique</b>	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
<b>Nom IUPAC</b>	6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1, 2 ,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.
<b>Propriétés</b>	
<b>Etat</b>	Solide
<b>Solubilité</b>	très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Il se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.
<b>Perte à la dessiccation</b>	Au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g du composé
<b>Point de fusion</b>	274 °C
<b>Solubilité dans l'eau</b>	722 mg / l (à 25 °C)

## V.5.2. Les excipients

**Excipient 1** : Cellulose microcristalline

Les principales caractéristiques de l'excipient « Cellulose microcristalline » sont résumées dans le tableau V.4 [24].

**Tableau V.4:** Résumé des caractéristiques de l'excipient « Cellulose microcristalline »

Dénominations communes	Cellulose microcristalline [29] Microcristallinum de cellulorum [30] Cellulose microcristalline [26]	
Synonymes	Avicel® PH; Celex; gel de cellulose; Celphere; KG CEOLUS; cellulose cristalline; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; tabulose; Vivapur.	
Description	La cellulose microcristalline est purifiée, partiellement dépolymérisée, c'est une poudre cristalline, couleur blanche, composée de particules poreuses. Elle est disponible dans le commerce sous différentes tailles et des grades ayant différentes propriétés et applications.	
Formule brute et le poids moléculaire	$(C_6H_{10}O_5)_n \approx 36000$ où $n \approx 220$ .	
Formule développée		
Catégorie fonctionnelle	Adsorbant; agent de suspension; diluant pour les comprimés et les capsules, désintégrant pour les comprimés	
Propriétés physiques	Point de fusion	260-2708 °C.
	La teneur en humidité	généralement moins de 5%. Cependant, les différents grades peuvent contenir des quantités d'eau variables. La cellulose microcristalline est hygroscopique.
	Solubilité	légèrement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium en poids / volume à 5%; pratiquement insoluble dans l'eau, les acides dilués, et la plupart des solvants organiques.
	Surface spécifique	1,06 1,12 m <sup>2</sup> / g pour Avicel® PH-101; 1,21-1,30 m <sup>2</sup> / g pour Avicel® PH-102; 0,78 1,18 m <sup>2</sup> / g pour Avicel® PH-200.

Lors de notre étude expérimentale, nous avons utilisé deux types de cellulose microcristalline: Avicel® PH-102 et Avicel® PH-200. Les caractéristiques de ces derniers sont résumées dans le tableau V.5 » [24].

**Tableau V.5:** Caractéristiques des excipients Avicel® PH-102 et Avicel® PH-200

Grade	Granulométrie moyenne nominale (µm)	Analyse Granulométrique		Taux d'humidité (%)
		Dimension des mailles	Quantité retenue (%)	
Avicel® PH-102	100	60	≤8,0	≤5,0
		200	≥45.0	
Avicel® PH-200	180	60	≥10,0	≤5,0
		100	≥50.0	

#### Excipient 2 : Stéarate de Magnésium

Les principales caractéristiques de l'excipient « Stéarate de Magnésium » sont résumées dans le tableau V.6 [24].

**Tableau V.6:** Caractéristiques de l'excipient « Stéarate de Magnésium »

<b>Dénominations communes</b>	Magnesium stearate [29] Magnesii stearas [30] Magnesium stearate [26]
<b>Synonymes</b>	Acide octadécanoïque, sel de magnésium, acide stéarique.
<b>Description</b>	Poudre très fine, blanche avec une odeur et saveur caractéristique
<b>Formule chimique</b>	$C_{36}H_{70}MgO_4$
<b>Poids moléculaire</b>	591,27g/mol
<b>Densité</b>	1,03 - 1,08 g/cm <sup>3</sup>
<b>Point de fusion</b>	88,5°C
<b>Surface spécifique</b>	2,45 - 16m <sup>2</sup> /g
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), dans l'eau, peu soluble dans le benzène chaud.

**Excipient 3** : Dioxyde de silicium colloïdal

Les principales caractéristiques de l'excipient « Dioxyde de silicium colloïdal » sont résumées dans le tableau V.7 [24]

**Tableau V.7** : Résumé des caractéristiques de l'excipient « Dioxyde de silicium colloïdal »

<b>Dénominations communes</b>	Silice colloïdale anhydre [29] Silice colloidalis anhydrica [30] Dioxyde de silicium colloïdal [26]	
<b>Synonymes</b>	Aerosil®; Cab-O-Sil; Cab-O-Sil M-5P; silice colloïdale	
<b>Description</b>	Le dioxyde de silicium colloïdal est une silice fumée microscopique avec une taille d'environ 15 nm de particules. Il est transparent, de couleur blanche bleuâtre, inodore, sans saveur, poudre amorphe.	
<b>Propriétés typiques</b>	L'acidité / basicité	pH = 3.5-4.4
	Densité (en vrac)	0.029-0.042g/cm <sup>3</sup>
	Fluidité	35,52%
	Indice de réfraction	1,46
	Solubilité	- Pratiquement insoluble dans les solvants organiques, l'eau, et les acides, sauf l'acide fluorhydrique, -- Soluble dans les solutions chaudes d'hydroxyde alcalin. - Forme une dispersion colloïdale avec l'eau.
	Densité	2.2
	Surface spécifique	200 - 400 m <sup>2</sup> /g, 50 - 380 m <sup>2</sup> /g (méthodes BET).

Les valeurs de la surface spécifique et de la masse volumique de l'excipient « Aérosil 200 » sont données au tableau V.8 [24].

**Tableau V.8**: Propriétés physiques de l'excipient « Aérosil 200 »

Grade	Surface spécifique (m <sup>2</sup> /g)	Masse volumique (g/cm <sup>3</sup> )
200	200 ± 25	0,05

**Excipient 4 : « Crospovidone »**

La crospovidone est un polymère synthétique de N-vinyl-2-pyrrolidone. Il est utilisé comme désintégrant à une concentration de 2 à 5% dans la formulation des comprimés par granulation humide ou sèche et par compression directe. Il existe quatre catégories chimiques identiques de crospovidone, différenciées par leur dimension particulière [24].

- **Crospovidone Type CL** : 50% supérieur à 50 $\mu$ m et maximum de 1% supérieur à 250 $\mu$ m.
- **Crospovidone Type XL** : la dimension particulaire moyenne est inférieure à 400 $\mu$ m.
- **Crospovidone Type XL-10** : 75 $\mu$ m, la dimension particulaire moyenne la plus fine.

Pour notre produit d'étude, nous avons utilisé le type XL-10.



## V.6. Méthodes

La formulation du comprimé à base des deux principes actifs cités ci-dessus (PA1, PA2) se fait selon un procédé de fabrication des formes pharmaceutiques sèches type comprimé choisi selon les propriétés physicochimiques des deux principes actifs de façon à garantir les qualités pharmaco-technique et biopharmaceutique du produit fini.

### V.6.1. Caractérisation de la spécialité de référence

Le tableau V.9 donne des renseignements sur la spécialité de référence, obtenues à partir du Vidal 2013 [23].

**Tableau V.9** : Renseignements sur la spécialité de référence

Nom commercial	M ®
D.C.I	PA1, PA2
Dose unitaire	80 mg / 12,5mg
Forme	Comprimé pelliculé oblongue
couleur	Rose
Présentation	Etui de 14 comprimés
N° de lot	159006
Date de péremption	Septembre 2014
Fabricant	NOVARTIS
Conditionnement	Plaquette en aluminium et PVC de 14 comprimé

Le produit de référence étudié est composé de deux principes actifs dosés respectivement de 80 mg et 12,5 mg et de quatre (04) excipients (cf. tableau V.10).

**Tableau V.10** : Composition qualitative de la spécialité de référence

Constituants	Rôle
PA1 « C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> »	Principe actif
PA2 « C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> »	Principe actif
Cellulose microcristalline	Diluant
Silice colloïdale anhydre	Agent anti-adhérent
Crospovidone	Désintégrant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

## V.6.2. Procédé de fabrication des comprimés

### V.6.2.1. Choix du procédé de fabrication

Le procédé de fabrication retenu repose sur un procédé de granulation par voie sèche, recommandé pour les principes actifs hygroscopiques et aussi à tendance polymorphique.

En effet les deux principes actifs (PA1) et (PA2) sont très sensibles à l'action de l'humidité qui peut engendrer des transformations polymorphiques à l'origine des changements des propriétés de dissolution des actifs et donc sur l'efficacité pharmacologique (un principe actif insoluble ne franchira pas ou peu les membranes biologiques pour atteindre le site d'action).

En conséquence nous avons orienté notre choix de procédé vers la granulation par voie sèche qui n'utilise pas d'eau mais qui peut présenter des difficultés par rapport aux propriétés d'écoulement du grain après son obtention. Pour cela nous avons étudié deux types de diluants (Avicel® de grade pH 102 et pH 200) afin de voir l'impact sur l'amélioration d'écoulement et donc l'aptitude à la compression.

En effet la différence entre Avicel® pH 102 et Avicel® pH 200 réside dans la répartition granulométrique (égale à 100  $\mu\text{m}$  pour Avicel® pH 102 et à 180  $\mu\text{m}$  pour Avicel® pH 200) et dans la masse volumique (égale 0,30  $\text{g.cm}^{-3}$  pour Avicel® pH 102 et à 0,32  $\text{g.cm}^{-3}$  pour Avicel® pH 200). Cette différence peut avoir une incidence sur la qualité du grain formé après compactage et broyage et donc par voie de conséquence sur le mélange du grain pour la compression.

### V.6.2.2. Etapes du procédé de fabrication

Les essais de formulation des comprimés ont été réalisés selon les étapes suivantes en utilisant le procédé de granulation par voie sèche:

**Etape1** : Mélange des poudres

- ✦ Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- ✦ Verser selon l'ordre choisi les différents constituants ;
- ✦ Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5);
- ✦ Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2** : Granulation par voie sèche**Le Compactage**

- ✦ Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une compresseuse rotative;
- ✦ Mesurer le poids et la résistance à la rupture de chaque échantillon de comprimés ;

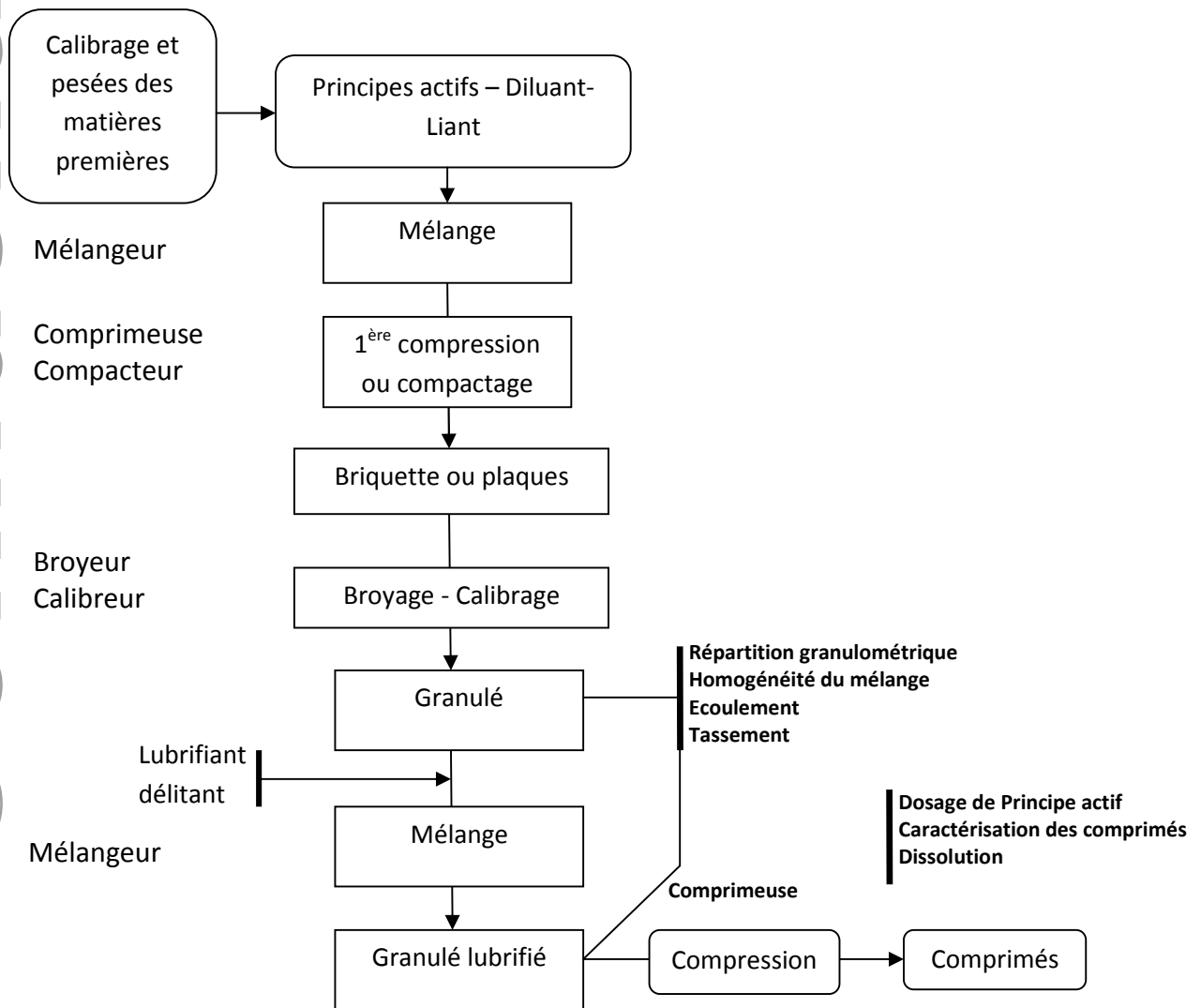
**Le Broyage et calibrage**

- ✦ Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains au diamètre de maille désiré ;
- ✦ Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- ✦ Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5);
- ✦ Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3** : Compression

- ✦ Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une compresseuse rotative;
- ✦ Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytiques et biopharmaceutiques.

La figure V.1 donne un schéma récapitulatif pour les différentes étapes de granulation par voie sèche



**Figure V.1** : Schéma récapitulatif des différentes étapes de granulation par voie sèche

### V.6.2.3. Réalisation des essais de formulation

Les essais de formulation ont été réalisés en modifiant trois facteurs :

- Un facteur de formulation : le type du diluant (Avicel®pH 102 et Avicel®pH 200) ;
- Deux facteurs de procédé :
  - La force de compression lors du compactage en utilisant quatre (04) valeurs de force de compression : 10, 15, 20 et 25 KN ;
  - L'ordre d'addition des excipients.

L'ensemble des protocoles opératoires des essais de formulation réalisés sont récapitulés dans les tableaux (V.11 - V.14) ci-dessus:

**Tableau V.11:** Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°1

N° Protocole	Facteur de formulation	Facteur d'ordre d'addition	Facteur de compression	
			N° Essai	Force
Protocole n°1	Le diluant est Avicel® pH 102	1. Avicel® pH 102 2. PA2 3. Crospovidone 4. PA1 5. Aérosil® 200	1	10 KN
			2	15 KN
			3	20 KN
			4	25 KN

**Tableau V.12:** Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°2

N°Protocole	Facteur de formulation	Facteur d'ordre d'addition	Facteur de compression	
			N° Essai	Force
Protocole n°2	Le diluant est Avicel® pH 200	1. Avicel® pH 200 2. PA2 3. Crospovidone 4. PA1 5. Aérosil® 200	5	10 KN
			6	15 KN
			7	20 KN
			8	25 KN

**Tableau V.13:** Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°3

N°Protocole	Facteur de formulation	Facteur d'ordre d'addition	Facteur de compression
Protocole n°3	Le diluant est Avicel® pH 200	1. PA1 2. Avicel® pH 200 3. Stéarate de magnésium (46 %) 4. PA2 5. Crospovidone 6. Aérosil® 200	Essai 9: 25 KN

**Tableau V.14:** Réalisation des essais de formulation selon le protocole n°4

N°Protocole	Facteur de formulation	Facteur d'ordre d'addition	Facteur de compression
Protocole n°4	Le diluant est Avicel pH 200	1.PA1 2.Avicel® pH 200 3.PA2 4.Crospovidone 5.Aérosil® 200	Essai 10: 25 KN

**NB :** le lubrifiant « stéarate de magnésium » est ajouté au mélange après granulation pour l'ensemble des essais de formulation à l'exception de l'essai n°9.

#### V.6.2.4. Pelliculage des comprimés:

Le pelliculage a été réalisé avec la solution de pelliculage SEPIFILM™ LP fournie par l'entreprise SEPPIC. La nature du pelliculage a été orientée vers un pelliculage hydrophobe afin de rendre imperméable la couche de pelliculage envers l'humidité et ce pour garantir une protection optimale des deux principes actifs de l'humidité atmosphérique.

#### Composition du pelliculage :

Le pelliculage utilisé pour notre formulation est composée des constituants suivants :

- Polymère filmogène : (HPMC)
- Plastifiant : Acide stéarique
- Opacifiant : Oxyde de titane
- Agent de charge : Cellulose microcristalline

#### Préparation de la solution de pelliculage :

Disperser une quantité de 200 g de poudre pelliculage SEPIFILM™ LP dans 800 g d'eau déminéralisée sous agitation mécanique à l'aide d'un agitateur à hélice jusqu'à parfaite dispersion pendant 45 min;

#### Étapes de pelliculage :

Le pelliculage a été réalisé selon les étapes suivantes :

##### 1. Dépoussiérage :

Nous avons utilisé un tamis d'ouverture de maille très grande de taille de 3 mm pour enlever toute la poussière présente sur les comprimés ;

##### 2. Mise en température des comprimés :

Après introduction d'une quantité de 2,5 Kg de comprimés nus dans la turbine d'enrobage. Ces derniers sont maintenus sous agitation à l'aide de la rotation de la turbine d'enrobage qui tourne à une vitesse constante. Il s'agit de la phase 1 relatif au préchauffage comprenant un seul cycle de 15 minutes.

##### 3. Pulvérisation :

Les comprimés sont pulvérisés à l'aide d'un pulvérisateur par la solution préparée qui est sous agitation durant tout le procédé. Cette étape comprend 4 phases :

- Phase 1 : 01 cycle de 15minutes ;
  - Phase 2 : 01cycle de 15minutes ;
  - Phase 3 : 02 cycles de 30minutes chacun ;
  - Phase 4 : 02 cycles de 30minutes chacun.
4. **Arrêt de la pulvérisation** quand le gain massique est atteint ;
  5. **Refroidissement** sous rotation lente du tambour : descente en température des comprimés jusqu'à environ 30°C.

### Paramètres et conditions opératoires

Les conditions opératoires de la réalisation du pelliculage des comprimés sont regroupées dans le tableau **V.15** suivant :

**Tableau V.15** : Consignes d'utilisation lors de l'opération du pelliculage des comprimés

Paramètres opératoires	Valeurs des paramètres opératoires
Dépression turbine	-2 mmH <sub>2</sub> O
Vitesse turbine	14 rpm
Pression atomisation	1,2 Bar
Température du noyau	33 °C (Minimum)
Débit pompe	8 ml/min
Température du noyau	45 °C (Maximum)
Débit pompe	10 ml/min (Maximum)
Température d'entrée d'air	55 °C

A noter qu'après l'opération de pelliculage, le gain massique est contrôlé à 5%.

### V.6.3. Contrôle des comprimés:

Deux types de contrôles ont été réalisés pour les essais de formulation des comprimés du produit générique de notre étude :

- Contrôles in-process (produit semi-fini) ;
- Contrôles sur les comprimés (produit fini).

Le principe, l'appareillage ainsi que l'expression des résultats des différents contrôles réalisés sur les essais de formulation sont donnés dans l'annexe (cf. annexes 2).

#### V.6.3.1. Contrôle in process

Les contrôles in process ont été réalisés sur l'ensemble des essais préparés. Il s'agit des contrôles pharmaco-techniques sur le grain et sur le comprimé en cours de compression. La liste des paramètres d'analyse mesurés est la suivante :

- **Sur le grain :**
  - Aptitude à l'écoulement
  - Test de tassement
  - Mesure du taux d'humidité
  - Analyse granulométrique par tamisage
- **Sur le comprimé en cours de compression :**
  - Résistance à la rupture des comprimés
  - Uniformité de masse

#### V.6.3.3. Contrôle des comprimés

A la fin de l'opération de compression, nous avons réalisé une série de tests au laboratoire de pharmacie galénique sur des échantillons de comprimés prélevés au hasard. Ces tests sont comme suit :

- Aspect ;
- Dimensions ;
- Poids ;
- Test de dureté ;
- Test de désagrégation ;
- Test de friabilité ;
- Test de dissolution ;



### VI.1. Caractérisation de la spécialité de référence

Le tableau ci-après montre les résultats de la caractérisation pharmaco technique du produit de référence M® du laboratoire Novartis.

**Tableau VI.1** : Caractérisation pharmaco technique du produit de référence M®

Test	Moyenne	CV	$\sigma$	Nombre comprimés	Norme	Référence
Poids (mg)	160,21	3,31	1,82	20	Ecart limite en % masse moy.= $\pm 7,5\%$	Pharmacopée Européenne 2008
Dureté (kp)	8,33	0,14	0,38	10	-	
Diamètre (mm)	10,17	0,01	0,11	10	-	
Diamètre (mm)	5,36	0,01	0,08	10	-	
Epaisseur (mm)	3,74	0,00	0,01	10	-	
Test de délitement	Temps de désagrégation en seconde			06	$\leq 30\text{min}$	
	55					

### VI.2. Contrôle du produit semi-fini

Le contrôle du produit semi-fini (contrôle in process) a été réalisé pour l'ensemble des essais de formulation sur le mélange de poudres, sur les comprimés issus du compactage et sur les mélanges de grains obtenus après broyage des comprimés.

#### VI.2.1. Contrôle du mélange de poudres

Les tests in process réalisés sur le mélange de poudres sont l'aptitude à l'écoulement et le test de tassement.

##### 1. Aptitude à l'écoulement

Les résultats obtenus pour le test de l'aptitude à l'écoulement sont donnés par le tableau **VI.2**.

**Tableau VI.2** : Aptitude à l'écoulement des mélanges de poudres

Test	Mélange N°1	Mélange N°2	Mélange N°3	Mélange N°4
Aptitude à l'écoulement	Pour tous ces mélanges l'écoulement est à l'infini			

A l'issue de ce tableau, on remarque que le mélange de poudre présente un très mauvais écoulement ce qui justifie la nécessité d'un procédé de granulation.

2. Test de tassement

Les résultats obtenus pour le test de tassement sont donnés par le tableau VI.3.

**Tableau VI.3** : Test de tassement des mélanges en poudre

N° Essai	Mélange N°1 PH 102	Mélange N°2 PH 200	Mélange N°3 PH 200	Mélange N°4 PH 200
<b>V<sub>0</sub> (ml)</b>	237	228	245	237,7
<b>V<sub>10</sub> (ml)</b>	228	220	235	244
<b>V<sub>500</sub> (ml)</b>	183	187	188	184
<b>V<sub>1250</sub> (ml)</b>	183	187	186	183
<b>ΔV</b>	45	33	47	60
<b>D<sub>NT</sub></b>	0,42	0,44	0,41	0,42
<b>D<sub>T</sub></b>	0,55	0,53	0,54	0,55
<b>I<sub>h</sub></b>	1,29	1,22	1,32	1,30
<b>I<sub>c</sub></b>	22,78	17,98	24,08	23,01
<b>I<sub>carr</sub></b>	22,78	17,98	24,08	23,01

Avec :

V<sub>0</sub> : Volume vrac avant tassement (ml) ;

V<sub>10</sub> : Volume apparent après 10 tassements (ml) ;

V<sub>500</sub> : Volume apparent après 500 tassements (ml) ;

V<sub>1250</sub> : Volume apparent après 1250 tassements (ml) ;

D<sub>NT</sub> : Masse volumique apparente (g.cm<sup>-3</sup>) ;

D<sub>T</sub> : Masse volumique tassée de la poudre (g.cm<sup>-3</sup>) ;

I<sub>h</sub> : Indice de Hausner ;

I<sub>c</sub> : Indice de comprimabilité ;

I<sub>carr</sub> : Indice de Carr ou pourcentage de compressibilité.

Au regard de ces résultats l'ensemble des mélanges présentent des propriétés de tassement similaires puisqu'il s'agit pratiquement de la même composition qualitative, constituée majoritairement de principes actifs (sommés des deux % PA) qui présentent un pourcentage de (61,67%) et de mauvaises propriétés de compressibilité. Ceci justifie d'avantage le passage à la granulation.

### 3. Mesure du taux d'humidité

Les résultats obtenus pour le taux d'humidité sont regroupés dans le tableau **VI.4**.

**Tableau VI.4** : Taux d'humidité des mélanges de poudres

N° Mélange de poudres	N°1 pH102	N°2 pH200	N°3 pH200	N°4 pH200
Taux d'humidité (%)	2,96	2,32	2,84	2,65

Le pourcentage d'humidité résiduelle observé pour l'ensemble des mélanges de poudre quel que soit le grade de l'excipient Avicel® est compris entre 2,5% et 3%. Ces mélanges présentent donc un caractère hygroscopique. Ce qui rend mauvais, l'écoulement de la poudre.

### 4. Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique a été réalisée à l'aide d'un tamiseur avec une ouverture de maille allant de 90 µm à 1000 µm pendant une durée de 15 minutes. Les paramètres utilisés pour l'exploitation des résultats sont les suivants :

- Diamètre moyen en volume ( $D_v$ ) =  $\sum (X_i * m_i) / \sum m_i$  ;
- Diamètre moyen en surface par le volume ( $D_{sv}$ ) =  $\sum m_i / \sum (m_i / X_i)$ .

avec :

$m_i$  : masse du refus en gramme

$X_i = (d_{\min} + d_{\max}) / 2$

$d$  : ouverture des tamis en µm

- $d_{10}$ ,  $d_{50}$  (médiane),  $d_{90}$  sont les diamètres des particules pour lesquels le pourcentage cumulé en masse des populations granulométriques est égal à 10%, 50% et 90 % ;
- Indice de dispersion exprimant la dispersion granulométrique autour de la valeur moyenne. Le calcul s'effectue selon l'équation suivante :

$$\text{Indice de dispersion} = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$$

Les résultats de contrôle in process obtenus par l'analyse granulométrique des différents mélanges de poudres sont donnés par les tableaux **VI.5** à **VI.8**.

Tableau VI.5 : Résultats du tamisage du mélange de poudre N°1

Mélange N°1 avec Avicel® PH102								
Taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	Poids du tamis à T= 15min	Refus (g)	Refus( %)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,8	464,1	33,3	33,50	33,50	45	1498,5	0,74
90	448,9	466,4	17,5	17,61	51,11	107,5	1881,25	0,16
125	428,2	441,1	12,9	12,98	64,08	152,5	1967,25	0,08
180	453,9	462,4	8,5	8,55	72,64	215	1827,5	0,04
250	464,1	474,2	10,1	10,16	82,80	302,5	3055,25	0,03
355	482,2	489,7	7,5	7,55	90,34	427,5	3206,25	0,02
500	467	472,4	5,4	5,43	95,77	605	3267	0,01
710	506,2	509,9	3,7	3,72	99,50	855	3163,5	0,00
1000	522,6	523,1	0,5	0,50	100	1125	562,5	0,00
		Somme	99,4				20429	1,09

Dv = 205,52 µm, Dsv = 91,06 µm.

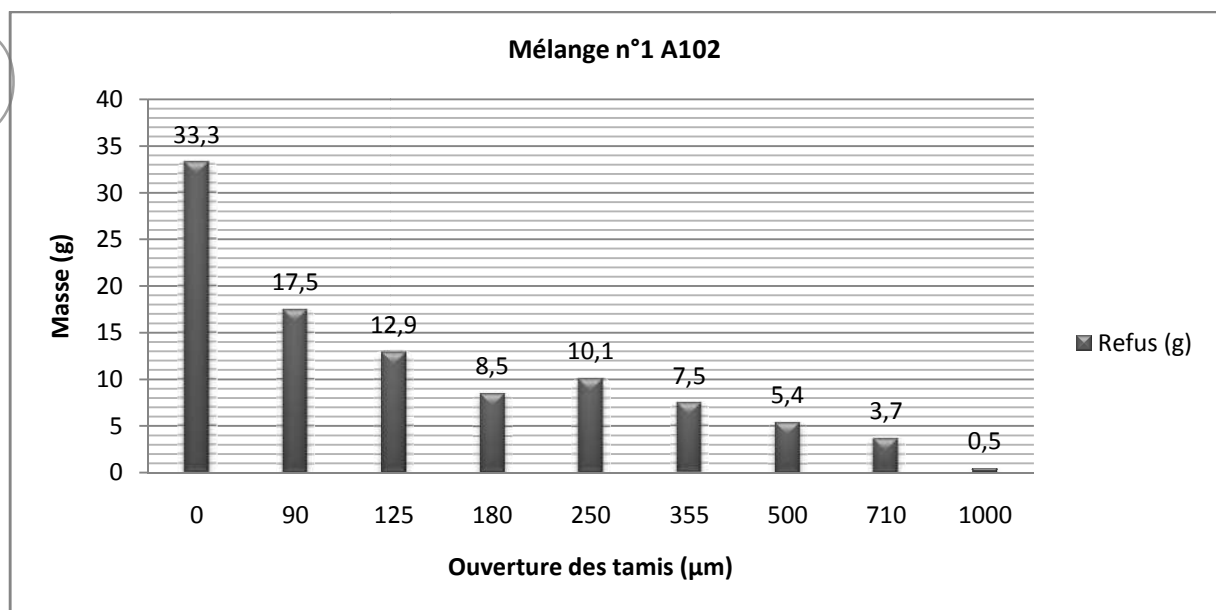


Figure VI 1 : Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange n°1.

La distribution granulométrique en masse de refus ou en cumulé montre que 46,89% des particules ont un diamètre inférieur à 90µm donc nous avons une poudre qui est très fine, qui nécessite une agglomération ou densification par granulation pour améliorer son écoulement et donc sa comprimabilité.

Tableau VI.6 : Résultats du tamisage du mélange de poudre n°2

Mélange N°2 avec avicel PH200								
Taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	Poids du tamis à T= 15min	Refus (g)	Refus(%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,7	466	35,3	35,37	35,37	45	1588,5	0,78
90	448,9	460,4	11,5	11,52	46,89	107,5	1236,25	0,11
125	428,1	442,5	14,4	14,43	61,32	152,5	2196	0,09
180	453,8	463,7	9,9	9,92	71,24	215	2128,5	0,05
250	464,1	472,4	8,3	8,32	79,56	302,5	2510,75	0,03
355	482,2	488,9	6,7	6,71	86,27	427,5	2864,25	0,02
500	467	476,6	9,6	9,62	95,89	605	5808	0,02
710	506,2	509,9	3,7	3,71	99,60	855	3163,5	0,00
1000	522,6	523	0,4	0,40	100	1125	450	0,00
		Somme	99,8				21945,75	1,10

Dv = 219,90 µm, Dsv = 91,10 µm.

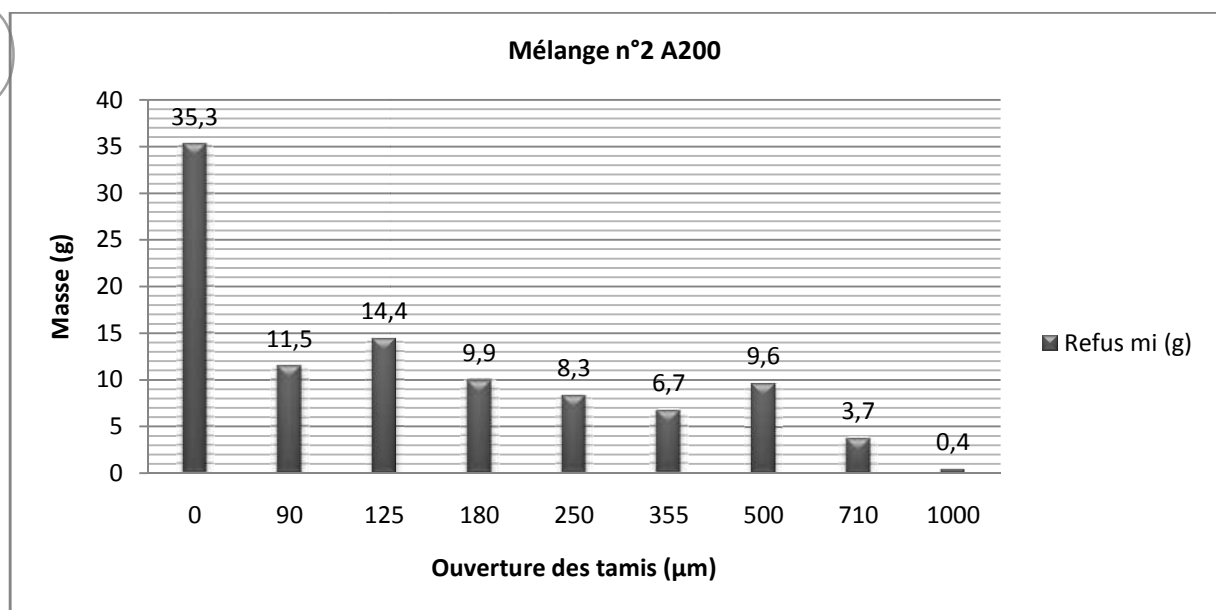


Figure VI.2 : Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange N°2.

La distribution granulométrique en % de refus ou en cumulé montre que 51,11% des particules ont un diamètre inférieur à 90µm donc c'est aussi une poudre qui est très fine qui nécessite aussi une agglomération ou densification par granulation pour améliorer son écoulement et donc sa comprimabilité.

Tableau VI.7 : Résultats du tamisage du mélange de poudre N°3

Mélange N°3 avec Avicel pH 200								
Taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	Poids du tamis à T=15min	Refus (g)	Refus(%)	Refus cumulé (%)	X <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> *m <sub>i</sub>	m <sub>i</sub> /X <sub>i</sub>
0	430,6	465,7	35,1	34,48	34,48	45	1579,5	0,78
90	448,2	459,6	11,4	11,20	45,68	107,5	1225,5	0,11
125	427,9	443,8	15,9	15,62	61,30	152,5	2424,75	0,10
180	453,5	464,1	10,6	10,41	71,71	215	2279	0,05
250	464	473	9	8,84	80,55	302,5	2722,5	0,03
355	482	488,3	6,3	6,19	86,74	427,5	2693,25	0,01
500	466,4	475,5	9,1	8,94	95,68	605	5505,5	0,02
710	505,8	509,5	3,7	3,63	99,31	855	3163,5	0,00
1000	522,6	523,3	0,7	0,69	100	1125	787,5	0,00
		Somme	101,8				22381	1,10

D<sub>v</sub> = 219,85 µm, D<sub>sv</sub> = 92,20 µm.

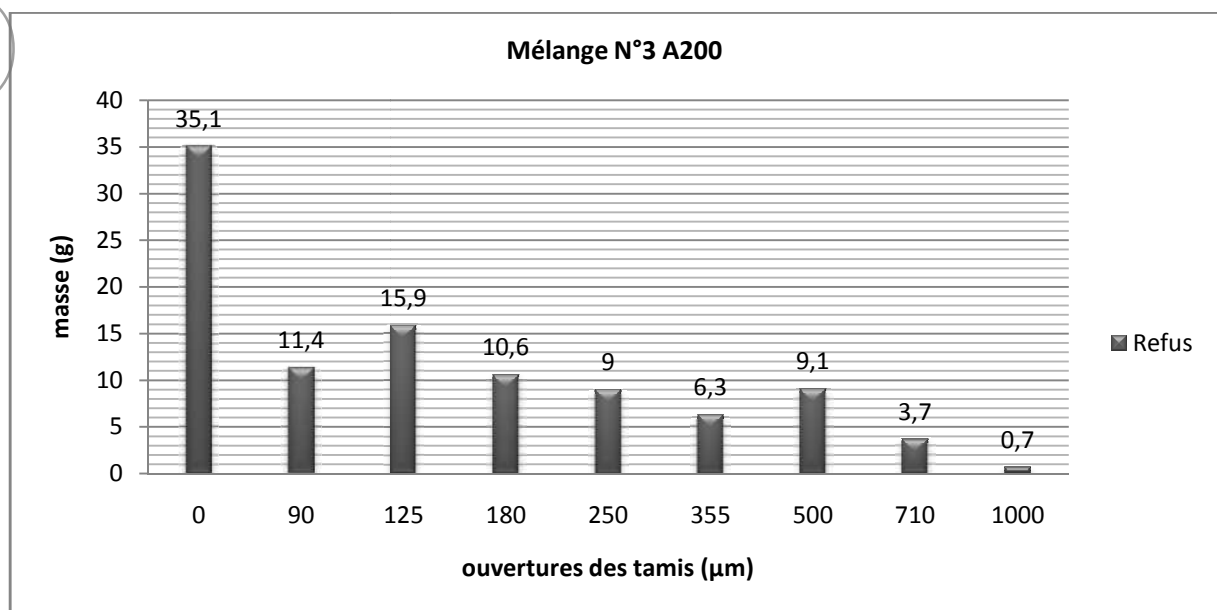


Figure VI 3 : Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange N°3.

La distribution granulométrique en % de refus ou en cumulé montre que 45,68% des particules ont un diamètre inférieur à 90µm donc c'est aussi une poudre qui est très fine qui nécessite elle aussi une agglomération ou densification par granulation pour améliorer son écoulement et donc sa comprimabilité.

Tableau VI.8 : Résultats du tamisage du mélange de poudre N°4

Mélange N°4 avec Avicel® pH 200								
Taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	Poids du tamis à T=15min	Refus (g)	Refus(%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,7	459,6	28,9	28,99	28,99	45	1300,5	0,64
90	448,5	467,2	18,7	18,76	47,74	107,5	2010,25	0,17
125	428	438,9	10,9	10,93	58,68	152,5	1662,25	0,07
180	453,7	464,4	10,7	10,73	69,41	215	2300,5	0,05
250	464,1	471,4	7,3	7,32	76,73	302,5	2208,25	0,02
355	482,1	492,8	10,7	10,73	87,46	427,5	4574,25	0,03
500	466,6	475,3	8,7	8,73	96,19	605	5263,5	0,01
710	505,8	509,3	3,5	3,51	99,70	855	2992,5	0,00
1000	522,7	523	0,3	0,30	100	1125	337,5	0,00
		Somme	99,7				22649,5	1,01

Dv = 227,18 µm, Dsv = 99,17 µm.

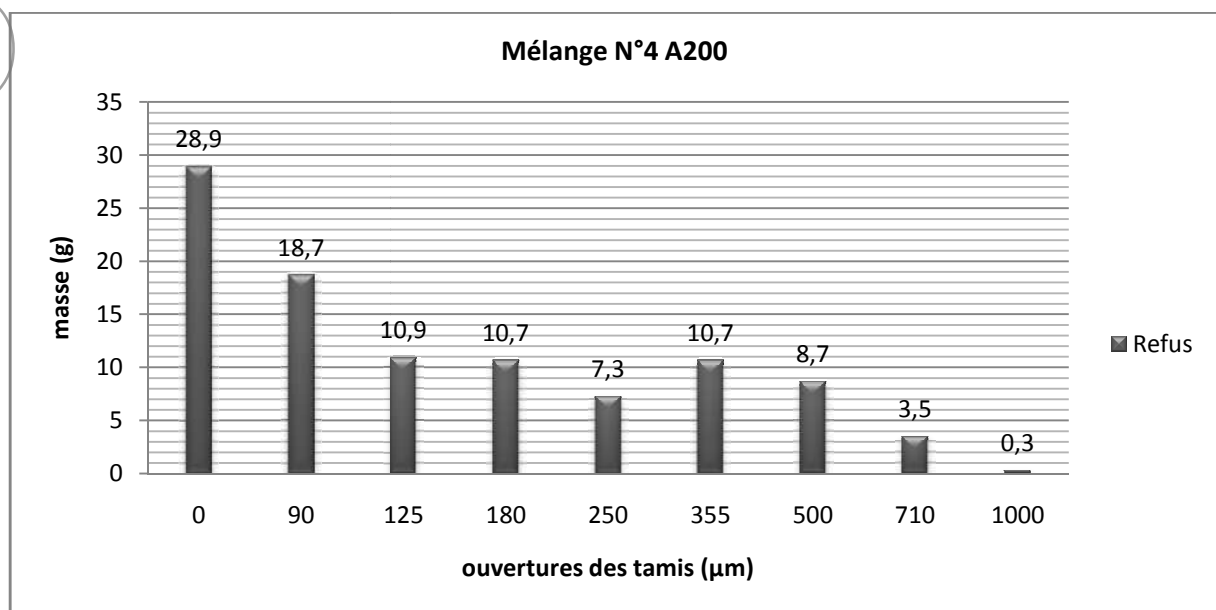


Figure VI 4 : Histogramme du refus (g) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange N°4.

La distribution granulométrique en % de refus ou en cumulé montre que 47,74% des particules ont un diamètre inférieur à 90µm donc c'est aussi une poudre qui est très fine qui nécessite elle aussi une agglomération ou densification par granulation pour améliorer son écoulement et donc sa comprimabilité.

Les données de l'analyse granulométrique nous ont aussi permis de représenter graphiquement le refus cumulé (%) en fonction de  $X_i$  (diamètre moyen des ouvertures de tamis). Les courbes correspondantes sont présentées en annexe 2. Les tableaux **VI.9** et **VI.10** regroupent les valeurs du diamètre des particules  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  et  $d_{90}$  pour lesquels le pourcentage cumulé en masse des populations granulométriques est égal à 10%, 50% et 90 %.

**Tableau VI.9** : Résultats des mesures de la granulométrie des mélanges de poudre

Mélange	Avicel®	$d_{10}$ (µm)	$d_{50}$ (µm)	$d_{90}$ (µm)	$D_V$ (µm)	$D_{SV}$ (µm)	Indice de dispersion
N°1	pH 102	10	105	410	205,52	91,06	3,98
N°2	pH 200	10	118	480	219,90	91,1	3,81
N°3	pH 200	10	120	475	219,85	92,2	3,88
N°4	pH 200	10	118	460	227,18	99,17	3,81

Le diamètre médian pour tous les mélanges est inférieur à 170 µm ce qui confère à la poudre un aspect très fin.

**Tableau VI.10** : Résultats des mesures de la granulométrie d'Avicel® (pH 102 et pH 200) [2]

Grade	$d_{10}$ (µm)	$d_{50}$ (µm)	$d_{90}$ (µm)	$D_V$ (µm)	Indice de dispersion
A102	32,65	114,4	214	119,9	1,58
A200	44,65	175,5	302,93	177,16	1,47

En analysant les résultats obtenus (tableaux **VI.9**), nous constatons que les valeurs du diamètre médian ( $d_{50}$ ) et du diamètre moyen ( $D_V$ ) pour le mélange 1 sont inférieures à celles du mélange 2.

D'après le tableau (**VI.10**) on déduit que la taille des particules des deux grades d'Avicel® influence sur la granulométrie du mélange de poudre.

Patel [31] a réalisé une recherche sur le comportement d'Avicel® pH 102 quand il est soumis à la compression directe, une force de compression de 6 KN a provoqué une propagation de fissure sur les comprimés testés.

D'après ces résultats nous avons orienté notre choix de diluant pour les protocoles 3 et 4 vers l'Avicel® pH 200.



### VI.2.2. Contrôle des comprimés issus du compactage

Les tests in process réalisés sur les comprimés issus du compactage sont le poids moyen, la et résistance à la rupture.

#### 1. Poids moyen

Les résultats du poids moyen des comprimés issus du compactage des différents mélanges de poudres sont donnés par le tableau **VI.11**.

**Tableau VI.11** : Uniformité de masse pour les comprimés issu du compactage

N°Essai	Essai 2	Essai 3	Essai4	Essai 6	Essai 7	Essai 8	Essai 9	Essai 10
<b>Moyenne</b>	146,7	148,4	145,7	166,45	167,5	162,15	151,9	152,8
<b>CV</b>	50,21	17,04	17,01	21,54	35,15	44,52	3,89	7,96
<b>Σ</b>	7,08	4,13	4,12	4,64	5,93	6,67	1,97	2,82
<b>Nombre de comprimés</b>	20							
<b>Norme</b>	150±7,5% => [138,75 - 161,25]							
<b>Référence</b>	Pharmacopée Européenne 2008							

#### 2. Résistance à la rupture

Les résultats de la résistance à la rupture des comprimés issus du compactage des différents mélanges de poudres sont donnés par le tableau **VI.12**.

**Tableau VI.12** : Résistance à la rupture des comprimés issu du compactage

N° Essai	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 6	Essai 7	Essai 8	Essai 9	Essai 10
<b>Moyenne</b>	3,77	3,73	3,55	4,94	3,93	3,56	5,63	4,79
<b>CV</b>	0,1381	0,1041	0,1805	1,0184	0,3081	0,6204	0,11	0,11
<b>σ</b>	0,37	0,32	0,42	1,01	0,55	0,79	0,34	0,33
<b>Nombre de comprimés</b>	10							
<b>Norme</b>	3-7							
<b>Référence</b>	Méthode interne au CRD/Saidal							

A l'issue de la caractérisation des comprimés issus du compactage nous constatons que le poids moyen est compris entre 130 à 170 mg avec une dureté moyenne comprise entre 3,5 à 4,9 kp. Cette dureté n'est pas suffisante quelle que soit la force de compression utilisée pour le compactage. Nous devons avoir normalement des comprimés très durs sachant qu'ils vont subir un broyage. Cette dureté insuffisante est expliquée par le fait que nous avons utilisé par défaut une comprimeuse rotative au lieu d'un compacteur indisponible à l'échelle laboratoire au niveau du CRD Saidal. Aussi, nous avons constaté que la dureté varie entre les comprimés issu de la même force de compression, ceci est due probablement à l'irrégularité du poids des comprimés.

### V.2.3. Contrôle des mélanges de grains obtenus par le broyage des comprimés

Les tests in process réalisés sur des mélanges de grains obtenus par le broyage des comprimés sont l'aptitude à l'écoulement, le test de tassement, le taux d'humidité et l'analyse granulométrique.

#### 1. Aptitude à l'écoulement

Les résultats obtenus pour le test d'écoulement des mélanges de grain sont donnés par le tableau VI.13.

**Tableau VI.13** : Aptitude à l'écoulement des mélanges de grain.

N° Essai	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 6	Essai 7	Essai 8	Essai 9	Essai 10
<b>Moyenne</b>	5,05	4,6	4,67	5,03	4,6	4,57	5,43	5,67
<b>CV</b>	0,005	0	0,002	0,002	0	0,002	0,002	0,009
<b><math>\sigma</math></b>	0,071	0	0,047	0,047	0	0,047	0,047	0,094
<b>Norme</b>	$\leq 10$ secondes							
<b>Référence</b>	Pharmacopée Européenne 2008							

Les résultats exprimés dans le tableau ci-dessus montre une nette amélioration du temps d'écoulement des grains comparé au mélange de poudre avant compactage ce qui explique l'intérêt de la granulation par voie sèche.

Pour les mélanges 3 et 4 nous avons opté pour une force de compression maximale qui est de 25KN à fin d'augmenter la cohésion des particules entre elles.

## 2. Test de tassement

Les résultats obtenus pour le test de tassement des mélanges de grain sont donnés par le tableau **VI.14**.

**Tableau VI.14** : Test de tassement des mélanges de grain.

N° Essai	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 6	Essai 7	Essai 8	Essai 9	Essai 10
<b>V<sub>0</sub> (ml)</b>	174	163	165	167	159	159	180,5	190
<b>V<sub>10</sub> (ml)</b>	158	151	150	153	146	147	169	178
<b>V<sub>500</sub> (ml)</b>	150	141	142	144	138	139	155	162
<b>V<sub>1250</sub> (ml)</b>	149	140	140	142	137	138	153	160
<b>V<sub>0</sub> (ml)</b>	8	10	8	9	8	8	14	16
<b>ΔV</b>	8	10	8	9	8	8	14	16
<b>Norme</b>	$\Delta V \leq 20 \text{ ml}$							
<b>Référence</b>	Pharmacopée Européenne 2008							

Avec :

V<sub>0</sub> : volume vrac avant tassement (ml)

V<sub>10</sub> : volume apparent après 10 tassements (ml)

V<sub>500</sub> : volume apparent après 500 tassements (ml)

V<sub>1250</sub> : volume apparent après 1250 tassements (ml)

I<sub>h</sub> : Indice de Hausner

I<sub>c</sub> : Indice de comprimabilité

Au vue de ces résultats obtenus nous constatons que le volume après tassement est inférieur 20 ml (V<sub>10</sub> – V<sub>500</sub>).Ce qui prédit une amélioration de la comprimabilité du mélange de grain. De même, les indices de hausner, de comprimabilité et de carr (tableau **VI.15**) sont dans les normes souhaitées pour un bon écoulement et donc une bonne aptitude à la compression.

**Tableau VI.15** : Evaluation de l'aptitude à l'écoulement à partir des Indices d'Hausner, de comprimabilité et de Carr.

Numéro d'essai	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 6	Essai 7	Essai 8	Essai 9	Essai 10
<b>I<sub>h</sub></b>	1,17	1,16	1,18	1,18	1,16	1,15	1,18	1,19
<b>I<sub>c</sub></b>	14,37	14,11	15,15	14,97	13,84	13,21	15,24	15,79
<b>D<sub>NT</sub></b>	0,57	0,61	0,61	0,60	0,63	0,63	0,55	0,53
<b>D<sub>T</sub></b>	0,67	0,71	0,71	0,70	0,73	0,72	0,65	0,63
<b>I carr</b>	14,37	14,11	15,15	14,97	13,84	13,21	15,24	15,79
L'aptitude à l'écoulement	Le grain obtenu par tous les différents protocoles ont une bonne aptitude à l'écoulement selon les tableaux 1 et 2 de l'annexe 3							
Référence	Pharmacopée Européenne 2008							

### 3. Mesure du taux d'humidité

Les résultats obtenus pour taux d'humidité sont donnés par le tableau **VI.16**.

**Tableau VI.16** : Taux d'humidité des mélanges de poudres.

Numéro d'essai	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 6	Essai 7	Essai 8	Essai 9	Essai 10
<b>Taux d'humidité (%)</b>	2,29	2,28	2,42	2,37	2,25	2,25	3,52	2,9

Le taux d'humidité reste le même que celui avant compactage car aucun liquide de mouillage n'a été introduit puisqu'il s'agit d'une granulation par voie sèche.

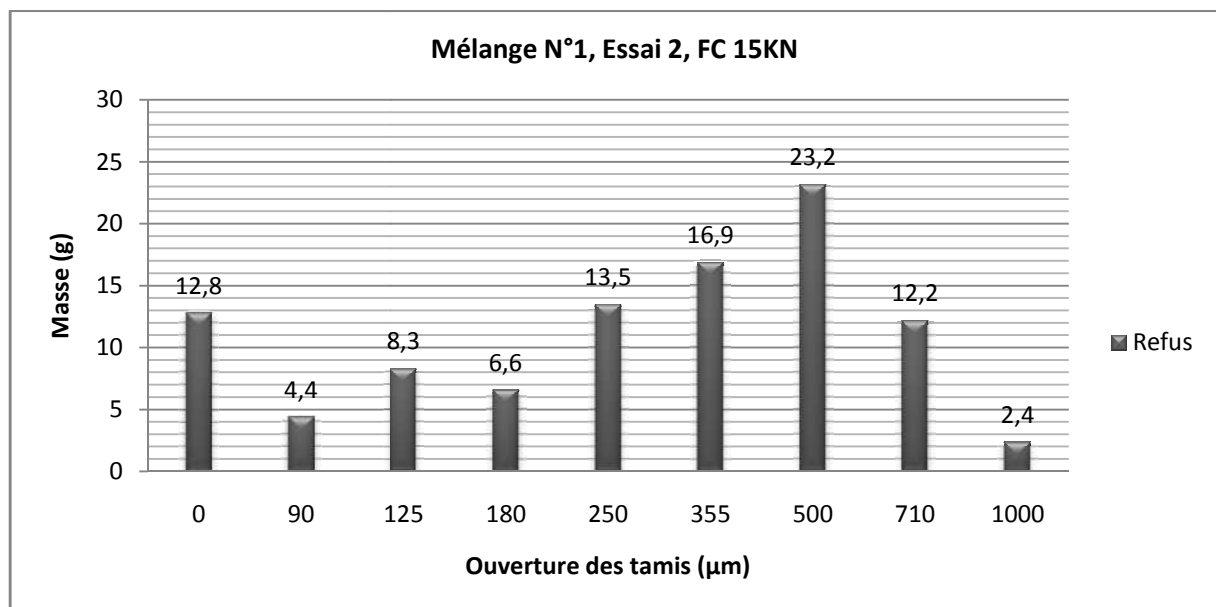
4. Analyse granulométrique

Les résultats de l'analyse granulométrique des mélanges de grains obtenus par le broyage des comprimés sont donnés par les tableaux (VI.17 à VI.24).

**Tableau VI.17** : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai2)

Mélange de grain N°1, Essai 2 avec FC 15KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus	Refus (%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,6	443,4	12,8	12,76	12,76	45	576	0,28
90	448,1	452,5	4,4	4,39	17,15	107,5	473	0,04
125	427,9	436,2	8,3	8,28	25,42	152,5	1265,75	0,05
180	453,7	460,3	6,6	6,58	32,00	215	1419	0,03
250	464,1	477,6	13,5	13,46	45,46	302,5	4083,75	0,04
355	481,8	498,7	16,9	16,85	62,31	427,5	7224,75	0,04
500	466,5	489,7	23,2	23,13	85,44	605	14036	0,04
710	505,8	518	12,2	12,16	97,61	855	10431	0,01
1000	522,5	524,9	2,4	2,39	100	1125	2700	0,00
		Somme	100,3				42209,25	0,55

D<sub>v</sub> = 420,83 µm, D<sub>sv</sub> = 182,56 µm.



**Figure VI.5** : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°1 (FC 15KN)

Tableau VI.18 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai3)

Mélange de grain N°1, Essai 3 avec FC 20KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus	Refus (%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,6	442,9	12,3	12,24	12,24	45	553,5	0,27
90	448,2	453,7	5,5	5,47	17,71	107,5	591,25	0,05
125	427,9	436,2	8,3	8,26	25,97	152,5	1265,75	0,05
180	453,5	460,7	7,2	7,16	33,13	215	1548	0,03
250	464	478,2	14,2	14,13	47,26	302,5	4295,5	0,05
355	482	500,5	18,5	18,41	65,67	427,5	7908,75	0,04
500	466,4	489,3	22,9	22,79	88,46	605	13854,5	0,04
710	505,8	516,3	10,5	10,45	98,91	855	8977,5	0,01
1000	522,6	523,7	1,1	1,09	100	1125	1237,5	0,00
		Somme	100,5				40232,25	0,55

D<sub>v</sub> = 400,32 µm, D<sub>s</sub>v = 181,49µm.

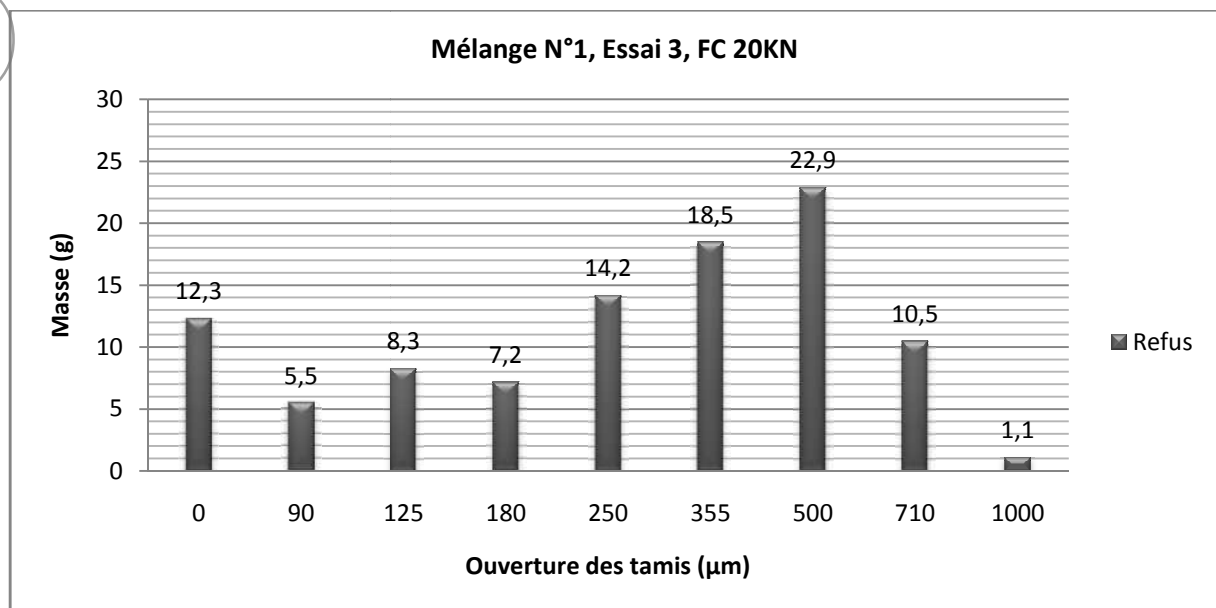


Figure VI.6 : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°1 (FC 20KN)

Tableau VI.19 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai4)

Mélange de grain N°1, Essai 4 avec FC 25KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus	Refus (%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,6	442,9	12,3	12,24	12,24	45	553,5	0,27
90	448,2	453,7	5,5	5,47	17,71	107,5	591,25	0,05
125	427,9	436,2	8,3	8,26	25,97	152,5	1265,75	0,05
180	453,5	460,7	7,2	7,16	33,13	215	1548	0,03
250	464	478,2	14,2	14,13	47,26	302,5	4295,5	0,05
355	482	500,5	18,5	18,41	65,67	427,5	7908,75	0,04
500	466,4	489,3	22,9	22,79	88,46	605	13854,5	0,04
710	505,8	516,3	10,5	10,45	98,91	855	8977,5	0,01
1000	522,6	523,7	1,1	1,09	100	1125	1237,5	0,00
		Somme	100,5				40232,25	0,55

D<sub>v</sub> = 400,32 µm, D<sub>s</sub>v = 181,49µm.

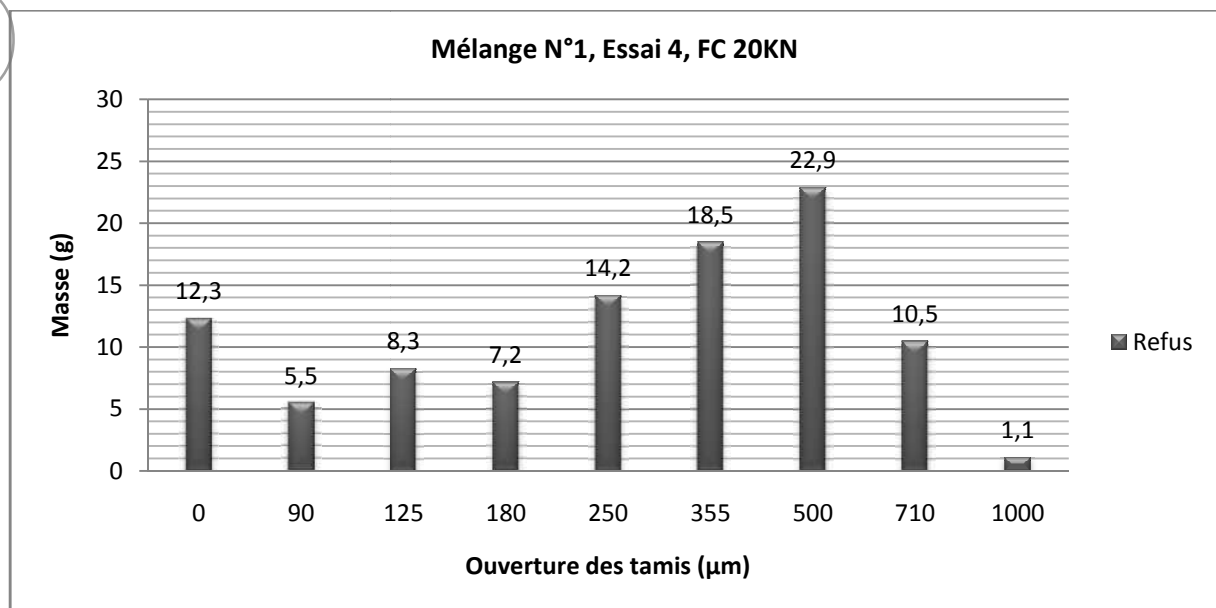


Figure IV.7: Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°1 (FC 25KN)

Tableau VI. 20 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai6)

Mélange de grain N°2, Essai 6 avec FC 15KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus (g)	Refus (%)	refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,5	441,1	10,6	10,62	10,62	45	477	0,24
90	448,4	452,7	4,3	4,31	14,93	107,5	462,25	0,04
125	427,9	436	8,1	8,12	23,05	152,5	1235,25	0,05
180	453,5	461,09	7,59	7,61	30,65	215	1631,85	0,04
250	463,8	475,7	11,9	11,93	42,58	302,5	3599,75	0,04
355	481,9	496,7	14,8	14,83	57,41	427,5	6327	0,03
500	466,5	492,9	26,4	26,46	83,87	605	15972	0,04
710	505,7	519,1	13,4	13,43	97,29	855	11457	0,02
1000	522,4	525,1	2,7	2,71	100	1125	3037,5	0,00
		Somme	99,79	100			44199,6	0,50

D<sub>v</sub> = 442,93 µm, D<sub>s</sub>v = 199,72 µm.

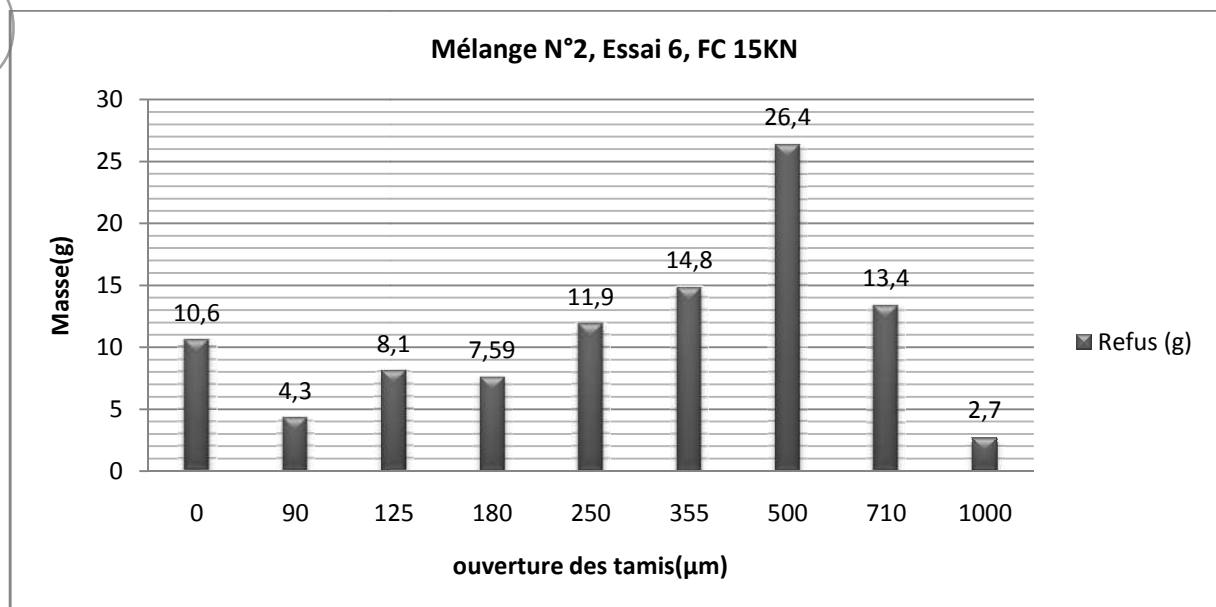


Figure VI.8 : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°2 (FC 15KN)



Tableau VI.21 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai7)

Mélange de grain N°2, Essai 7 avec FC 20KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus (g)	Refus (%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,5	442,2	11,7	11,75	11,75	45	526,5	0,26
90	448,1	453,2	5,1	5,12	16,87	107,5	548,25	0,05
125	427,8	436,8	9	9,04	25,90	152,5	1372,5	0,06
180	453,4	460,9	7,5	7,53	33,43	215	1612,5	0,03
250	463,9	475,6	11,7	11,75	45,18	302,5	3539,25	0,04
355	482	495,7	13,7	13,76	58,94	427,5	5856,75	0,03
500	466,6	490,2	23,6	23,69	82,63	605	14278	0,04
710	505,7	522	16,3	16,37	99,00	855	13936,5	0,02
1000	522,5	523,5	1	1,00	100	1125	1125	0,00
		Somme	99,6				42795,25	0,53

D<sub>v</sub> = 429,67 µm, D<sub>sv</sub> = 187,56µm.

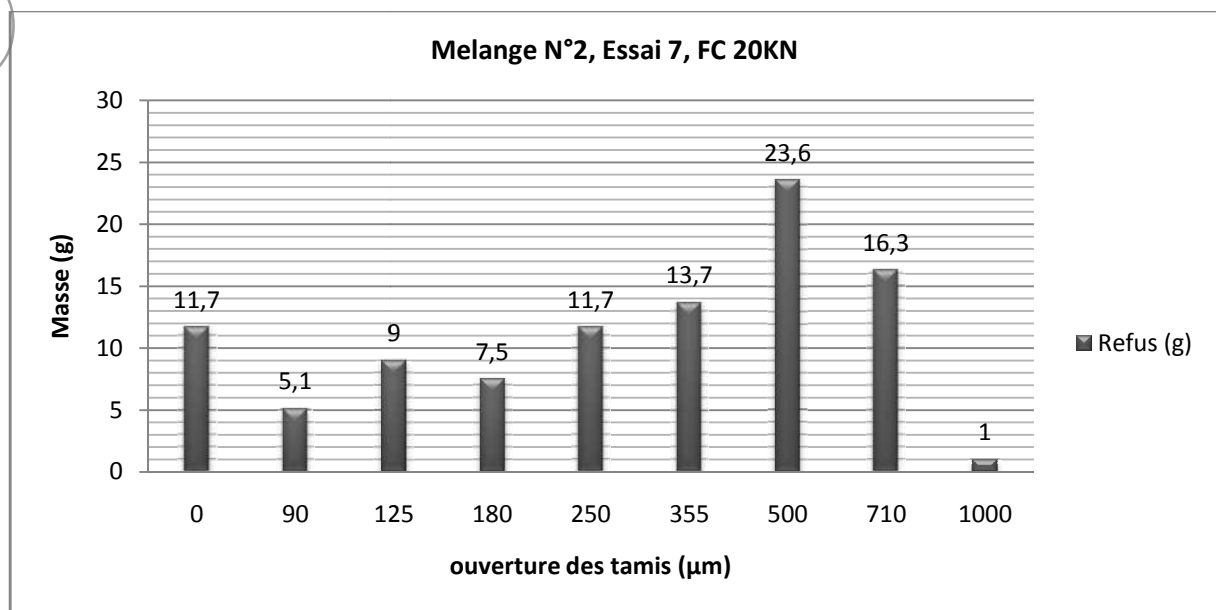


Figure VI.9 : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°2 (FC 20KN)

Tableau VI.22 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai8)

Mélange de grain N°2, Essai 8 avec FC 25KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus (g)	Refus (%)	Refus cumulé (%)	X <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> *m <sub>i</sub>	m <sub>i</sub> /X <sub>i</sub>
0	430,5	443,4	12,9	12,9	12,9	45	580,5	0,29
90	448,2	453	4,8	4,8	17,7	107,5	516	0,04
125	427,9	436,3	8,4	8,4	26,1	152,5	1281	0,06
180	453,6	461,6	8	8	34,1	215	1720	0,04
250	463,9	475,8	11,9	11,9	46	302,5	3599,75	0,04
355	481,8	495,3	13,5	13,5	59,5	427,5	5771,25	0,03
500	466,5	489,4	22,9	22,9	82,4	605	13854,5	0,04
710	505,7	521,3	15,6	15,6	98	855	13338	0,02
1000	522,3	524,3	2	2	100	1125	2250	0,00
		Somme	100				42911	0,55

D<sub>v</sub> = 429,11 µm, D<sub>sv</sub> = 181,03 µm.

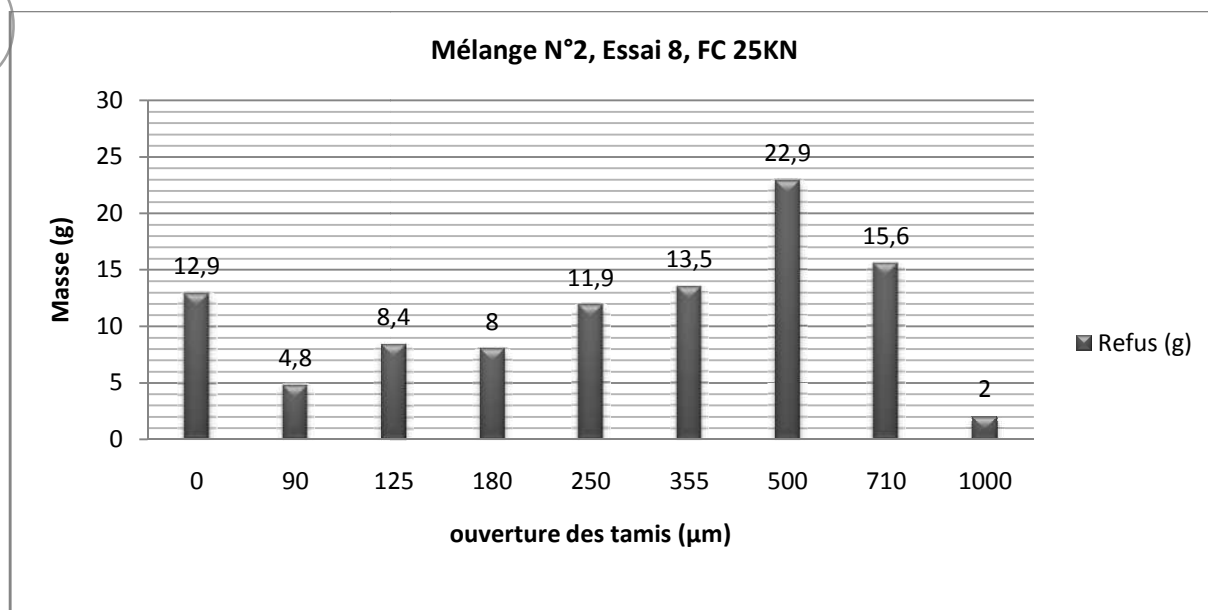


Figure VI.10 : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°2 (FC 25KN)

Tableau VI.23 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai9)

Mélange de grain N°3, Essai 9 avec FC 25KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T <sub>0</sub>	poids du tamis à T=15min	Refus	Refus (%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,7	444,8	14,1	14,00	14,00	45	634,5	0,31
90	448,4	453,2	4,8	4,77	18,77	107,5	516	0,04
125	428	437	9	8,94	27,71	152,5	1372,5	0,06
180	453,7	460,2	6,5	6,45	34,16	215	1397,5	0,03
250	464,1	472,8	8,7	8,64	42,80	302,5	2631,75	0,03
355	482,1	492,8	10,7	10,63	53,43	427,5	4574,25	0,03
500	466,7	488,6	21,9	21,75	75,17	605	13249,5	0,04
710	505,6	529,5	23,9	23,73	98,91	855	20434,5	0,03
1000	522,8	523,9	1,1	1,09	100	1125	1237,5	0,00
		Somme	100,7				46048	0,57

D<sub>v</sub> = 457,28 µm, D<sub>s</sub>v = 177,87 µm.

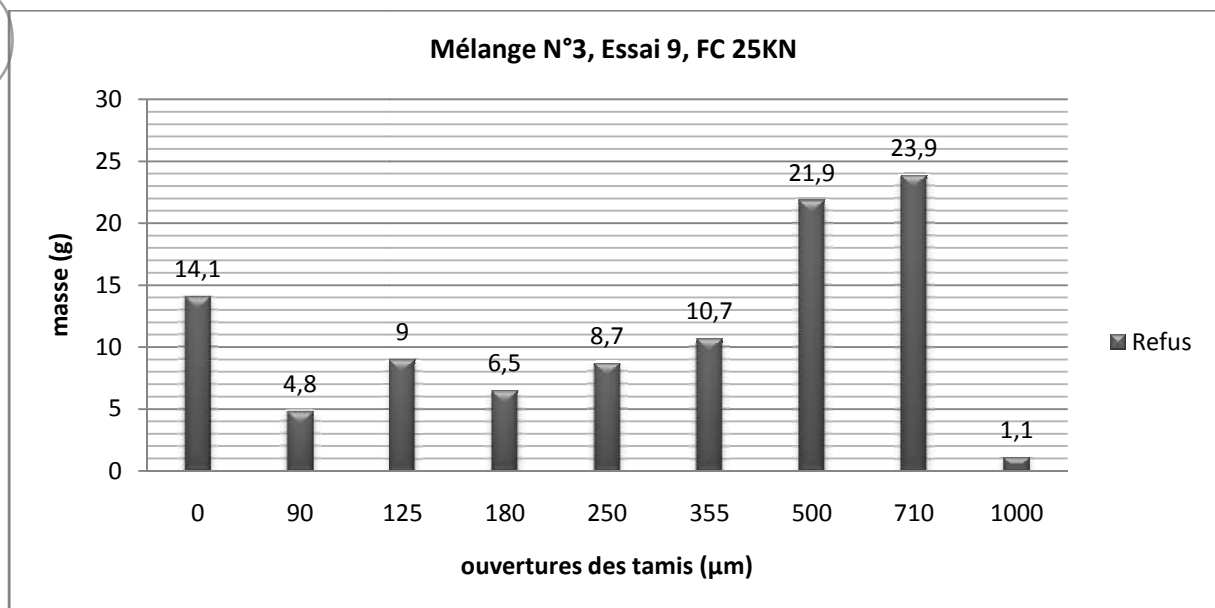


Figure VI.11 : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°3 (FC 25KN)

Tableau VI.24 : Résultats du tamisage du mélange de grains (essai10)

Mélange de grain N°4, Essai 10 avec FC 25KN								
taille (µm)	Poids du tamis à T0	poids du tamis à T=15min	Refus	Refus (%)	Refus cumulé (%)	Xi	Xi*mi	mi/Xi
0	430,8	443,8	13	13,05	13,05	45	585	0,29
90	448,9	453,6	4,7	4,72	17,77	107,5	505,25	0,04
125	428,1	437,5	9,4	9,44	27,21	152,5	1433,5	0,06
180	453,8	461,5	7,7	7,73	34,94	215	1655,5	0,04
250	464,2	479,3	15,1	15,16	50,10	302,5	4567,75	0,05
355	482,1	498,9	16,8	16,87	66,97	427,5	7182	0,04
500	466,7	488,5	21,8	21,89	88,86	605	13189	0,04
710	505,8	516,3	10,5	10,54	99,40	855	8977,5	0,01
1000	522,6	523,2	0,6	0,60	100	1125	675	0,00
		Somme	99,6				38770,5	0,57

Dv = 389,26 µm, Dsv = 175,31 µm.

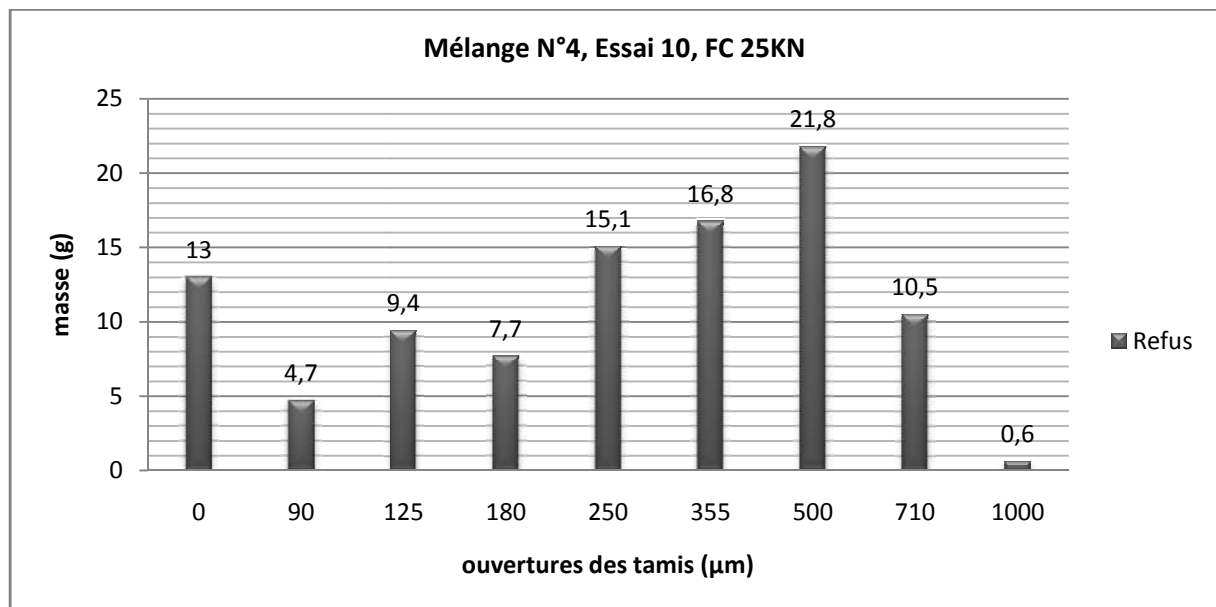


Figure VI.12 : Histogramme du refus (g) obtenu pour le mélange N°4(FC 25KN)

Au regard des analyse granulométrique sur tamis, nous constatons un déplacement vers la droite de la distribution granulométrique des mélanges de grains après granulation et ce pour l'ensemble des essais réalisés. Ce déplacement vers la droite s'explique par une croissance du grain après la granulation par voie sèche traduit par la création de liaison entre les particules du mélange après compactage et donc le diamètre moyen (le diamètre moyen en volume en  $\mu\text{m}$ ) est passé de :

<b>205,52</b>	—	à <b>420,83</b> pour le mélange 1 essai 2
		à <b>400,32</b> pour le mélange 1 essai 3
		à <b>421,34</b> pour le mélange 1 essai 4
<b>219,90</b>	—	à <b>442,93</b> pour le mélange 2 essai 6
		à <b>429,67</b> pour le mélange 2 essai 7
		à <b>429,67</b> pour le mélange 2 essai 8
<b>219,85</b>		à <b>457,28</b> pour le mélange 3 essai 9
<b>227,18</b>		à <b>389,26</b> pour le mélange 4 essai 10

**Tableau VI.25** : Résultats des mesures de la granulométrie des mélanges de poudre

N° Essai	$d_{10}$	$d_{50}$	$d_{90}$	$D_v$	Indice de dispersion
2	40	370	680	442,93	1,73
3	35	345	690	429,67	1,90
4	30	338	690	429,67	1,95
6	30	332	660	420,83	1,90
7	30	335	660	400,32	1,88
8	35	320	620	421,34	1,83
9	30	390	740	547,28	1,82
10	30	320	615	389,26	1,83

En exploitant les valeurs des diamètres médians et diamètres moyens des différents essais, on remarque que l'essai 9 présente des valeurs plus élevées que celles des autres essais, on en déduit que, le grain obtenu a une taille plus grande.

### VI.3. Contrôle du produit fini

Les tests réalisés sur le comprimé (produit fini) sont l'uniformité de masse, le test de dureté, le test de désagrégation et le test de friabilité, le test de dissolution et le test de goutte.

#### VI.3.1. Contrôles des comprimés nus

Les contrôles réalisés sur le comprimé nu sont l'uniformité de masse, le test de dureté, le test de désagrégation et le test de friabilité.

A noter que pour les comprimés obtenus à partir des mélanges 1 et 2 (correspondant aux essais n°2, n° 3, n°4, n°6, n°7 et n°8) en utilisant différentes forces de compression sont friables et leur dureté est inférieure à un. Par contre pour les derniers essais (n°9 et n°10), les résultats obtenus sont concluants d'où la réalisation des contrôles uniquement sur les essais (n°9 et n°10).

##### 1. Uniformité de masse

Les résultats obtenus pour l'uniformité de masse des comprimés nus sont présentés dans le tableau **VI.26**.

**Tableau VI.26** : Uniformité de masse des comprimés fini

Numéro d'essai	Essai 9	Essai 10
Moyenne	151,55	152,95
CV	13,0475	14,5475
$\sigma$	3,61213233	3,81411851
Nombre de comprimés	20	
Norme	150±7,5% =>[138,75 - 161,25]	
Référence	Pharmacopée Européenne 2008	

2. Test de dureté

Les résultats obtenus pour la dureté des comprimés nus sont présentés dans le tableau **VI.27**.

**Tableau VI.27** : La dureté des comprimés fini

Numéro d'essai	Essai 9	Essai 10
Moyenne	5,13	4,6
CV	0,10	0,1
$\sigma$	0,31	0,32
Nombre de comprimés	10	
Norme	3-7	
Référence	Pharmacopée Européenne 2008	

3. Test de désagrégation

Les résultats obtenus par le test de désagrégation des comprimés nus sont présentés dans le tableau **VI.28**.

**Tableau VI.28** : Test de désagrégation des comprimés nus

Numéro d'essai	Essai 9	Essai 10
Temps de désagrégation (seconde)	16	17
Nombre de comprimés	6	
Norme	$\leq 15$ min	
Référence	Pharmacopée Européenne 2008	

4. Test de friabilité

Les résultats obtenus pour le test de friabilité des comprimés nus sont présentés dans le tableau **VI.29**.

La friabilité est déterminée par la formule suivante :

$$f = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Avec :

$f$  : La friabilité en (%) ;

$P_i$  : poids des 10 comprimés avant le test (gr) ;

$P_f$  : poids des 10 comprimés après le test (gr).

**Tableau VI.29** : Test de friabilité des comprimés nus

Numéro d'essai	Essai 9	Essai 10
La friabilité en (%)	0,47	0,72
La masse des comprimés	6,5g	
Norme	La perte de masse $\leq 1\%$	
Référence	Pharmacopée Européenne 2008	

En exploitant les tableaux (VI.27, VI.28, VI.29), on remarque que la dureté d'essai 9 est supérieur à celle de l'essai 10, et que ce dernier présente une friabilité légèrement plus grande que l'essai 9. Ces observations nous ont conduit à choisir le protocole n°3 (essai 9) pour le pelliculage et le comparer avec le médicament de référence.

### V.3.2. Contrôle des comprimés après pelliculage

#### 1. Contrôle pharmaco-technique des comprimés pelliculés

La masse théorique du comprimé pelliculé est égale à la masse du comprimé nu additionnée du gain massique de 3%.

**Tableau VI.30** : Contrôle pharmaco-technique des comprimés pelliculés

Test	Moyenne	CV	$\sigma$	Nombre de comprimé	Norme	Référence
Poids (mg)	159,6	1,64	1,28	20	159,13±11,93	Pharmacopée Européenne 2008
Dureté (kp)	5,89	0,02	0,16	10	-	
Diamètre (mm)	8,14	0,00	0,05	10	-	
Epaisseur (mm)	3,85	0,00	0,02	10	-	
Test de délitement	Temps de désagrégation en seconde			6	$\leq 30\text{min}$	
	35					



Le Tableau VI.30 montre que le temps de désagrégation est inférieur à celui de référence.

## 2. Test de dissolution

Le phénomène de la dissolution est une caractéristique très importante dans les tests d'un comprimé. Les résultats obtenus pour le test de dissolution du comprimé pelliculé préparé sont représentés dans le tableau VI.30 ci-après.

**Tableau VI.31** : Résultats du test de dissolution du comprimé pelliculé.

	PA dissout (%)	Norme	Référence
Principe actif 1	97%	≥ 80% au bout de 30 min	Méthode interne
Principe actif 2	98,02%	≥80% au bout de 30 min	Méthode interne


Au vue de ces résultats on conclut que la vitesse de dissolution des deux principes actifs à partir des comprimés pelliculés est conforme aux spécifications arrêtées par la méthode interne de dosage du principe actif par HPLC [32]. Ce qui traduit une libération des principes actifs aux quantités nécessaires et au temps fixé.

## 3. Le test à la goutte

Le test de goutte [33] est un test qui permet de :

- Identifier les ingrédients hygroscopiques contenus dans le comprimé ;
- Mesurer la vitesse d'absorption de la goutte d'eau par le comprimé.

Interprétation


  
 0 s    Produit hygroscopique                      30 s    produit non hygroscopique                      1 min

(Gouttelettes absorbées instantanément)                      (Gouttelettes toujours présentes après 1 min)



0 Seconde



30 Secondes



01 minute

Le comprimé que nous avons pelliculé est un produit non hygroscopique

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, nous nous sommes intéressées à l'évaluation des paramètres de formulation d'un médicament générique à base de deux (02) principes actifs cardiovasculaires (comprimé pelliculé à 80mg/12,5mg).

Après avoir préparé une dizaine d'essai de formulation de comprimés à l'aide d'un procédé de granulation par voie sèche, nous avons procédé à une caractérisation pharmaco technique et biopharmaceutique du produit fini.

Les résultats obtenus par l'analyse granulométrique, le test d'écoulement et le test de tassement montrent que le diluant Avicel® pH200 présente une meilleure aptitude à l'écoulement que celle de l'Avicel® pH102.

Aussi, l'ordre d'addition des matières premières influe sur les propriétés mécaniques du produit formulé (semi-fini et fini). Ceci explique que l'introduction du lubrifiant dans la phase interne améliore nettement la qualité du produit :

- Obtention d'un mélange de grains de taille plus élevée ;
- Meilleures caractéristiques du comprimé (dureté, friabilité,..)

Enfin, le comprimé pelliculé présente un taux de dissolution conforme pour les deux principes actifs: 97% - 98 % de principe actif dissous est atteint après 30 minutes.

Enfin, des travaux de recherche complémentaire doivent d'être effectués afin de mieux évaluer les caractéristiques du produit formulé est ce par la réalisation d'autres tests de contrôles analytique et bio-pharmaceutique.

- [1] : Brahim BOUSSAOUD, « Diagnostic en génie pharmaceutique », Stage de fin d'études de DEA Automatique Industrielle, UCBL1, 2002-2003.
- [2] : Jérôme RIBET, fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses, thèse de doctorat, Université de Limoges, Juillet 2003.
- [3] Luc DELATTRE : Matériaux pulvérulents et granulaires utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, Bulletin de la société royale des sciences de Liège, volume 75, 5, 2003, pp 317-339.
- [4] : M. Talbert, G. Willoquet, R. Gervais, « Guide Pharmaco », 6<sup>ème</sup> édition, édition Lamarre, 2006.
- [5] : J.M. AIACHE, BEYSSAC E. et CARDOT J-M « Initiation à la connaissance du médicament », 5<sup>ème</sup> édition, édition Masson, Paris, 2008.
- [6] : ALLO Olivier, BLANC Pascale et DALMASSO Marie-Ange, « Pharmacie galénique BP », 2<sup>ème</sup> édition, Groupe liaisons, France.
- [7] : A. LeHir, « Pharmacie galénique », 9<sup>ème</sup> édition, édition Masson, Paris, 1992.
- [8] : J. Dangoumau, « Pharmacie générale », édition 2006, Bourdeaux.
- [9] : AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), « Bonnes pratiques de fabrication », Bulletin officiel N° 2009 (Ministère de la santé et des solidarités).
- [10] : G. Legran, J.-M Aiache, « Manuel du préparateur en pharmacie », 12<sup>ème</sup> édition, édition Masson, 1994.
- [11] : CHARPENTIER B et coll, « Guide du préparateur en pharmacie », 2<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, 2004.

[12] : Vidal, le dictionnaire, Paris, 2009.

[13] : Dictionnaire des médicaments « Doctissimo ».

[14] : Société Française de cardiologie, « cardiologie et maladies vasculaires », Masson, 2007.

[15]: Laurent Sabbah, « cardiologie », 2ème édition, Masson, 2010.

[16]: Revue Dawafriq, « Des pestataires et fournisseurs de l'officine », 2007.

[17] : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les médicaments génériques : des médicaments à part entière, rapport Décembre 2012

[18] : M. Seiller et M.C. Martini, « Formes pharmaceutiques pour application local », édition Technique et documentation, 1996.

[19] : C. GUICHARD, « Technologie pharmaceutique, Pharmacie galénique », édition Médicales Flammarion, Paris, 1967.

[20] : P.WEHELE,« Pharmacie galénique, Formulation et Technologie Pharmaceutique », édition MALOINE.

[21] : Denis WOUESSI DJEW, formes galéniques administrées par voies entérales, année universitaire 2010-2011, Université Joseph Fourier de Grenoble.

[22] : BOUDENDOUNA Abdelhakim, méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, thèse de doctorat, 2010, Université de Toulouse.

[23] : Moulay Saddik KADIRI, compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage, analyse expérimentale et modélisation, thèse de doctorat.

[24] : Hand book of Pharmaceutical Exipients, 5<sup>ème</sup> édition.

[25]: Handbook of Pharmaceutical Manufacturing formulations, Compressed Solid products, 2ème edition.

[26]: USP NF , « United States Pharmacopeia 32 National Formulary 27 ».

[27]: Banque de données des principes actifs (Drug Bank, open data drug & drug target database).

[28]: Amit R. Tapas<sup>1\*</sup>, Pravin S. Kawtikwar<sup>2</sup>, Dinesh M. Sakarkar<sup>1</sup>, « Spherically agglomerated solid dispersions of valsartan to improve solubility, dissolution rate and micromeritic properties ».

[29]: Pharmacopée Britannique, 5ème édition.

[30]: Pharmacopée Européene, 2008, édition 6.

[31]: C.I. Pate<sup>1</sup> ‘, J.N. Staniforth’ and M. Lindley \* Fatigue failure behaviour of direct compression excipients, 1986.

[32]: Méthode interne CRD Sidal.

[3 3]: Méthode interne SEPPIC.

## Appareillage

## 1. Equipements de formulation

Balance analytique : les pesées des matières premières ont été réalisées à l'aide d'une balance numérique de type SARTORIUS ayant une précision  $d= 0,1g$  et une capacité de [5-3640]g.



Dessiccateur infrarouge et balance de précision : Type PRECISA, de précision :  $10^{-3}g$  et de capacité maximal 420 g.



Mélangeur-granulateur planétaire de Type : PM LODIG à l'échelle laboratoire



Comprimeuse rotative de type KILIAN® avec un poinçon de 8 mm de diamètre



Turbine d'enrobage et de pelliculage de marque IMA avec un pilotage automatique



Agitateur de type IKA®



## 2. Equipements de contrôle

### 2.1 Equipement de contrôle pharmaco-technique

Un entonnoir normalisé selon la Pharmacopée Européenne 2008 a été utilisé pour le test d'écoulement.



Un appareil de tassement de Type ERWEKA pouvant provoquer  $250 \pm 15$  chutes par minute d'une hauteur de  $3 \pm 0,2$  mm a été utilisé. Le support de l'éprouvette avec son dispositif de fixation a une masse de  $450 \pm 5$  g et l'éprouvette de 250ml graduée tous les 2 ml a une masse de  $220 \pm 40$ g.



Tamis superposé pour analyse granulométrique et ces accessoires (tamis de 90 à 1000  $\mu$ m, fond de tamis et couvercle) ; Type : RETSCH ; amplitude : 100



Friabilimètre : L'appareil de friabilité de Type : ERWEKA est constitué d'un tambour rotatif transparent d'un diamètre intérieur d'environ 286 mm et d'une hauteur d'environ 39 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 tr/mn. Par conséquent, à chaque rotation les comprimés glissent et tombent et sont projetés du centre du tambour vers la paroi cylindrique selon une trajectoire curviligne



Duromètre de Type : PTB.311<sup>E</sup> PHARMA-TEST pour tester la dureté des comprimés.



Appareil de désagrégation; Type : ERWEKA



## 2.2 Equipement de contrôles biopharmaceutique

Dissolu test de type PHARMATEST<sup>®</sup>.  
 Agitateur à palette  
 Les paniers sont de capacité de 1000ml





**Protocole opératoire n°1 :****Etape 1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Verser la quantité de la cellulose microcristalline pH 102 (Avicel® pH 102) dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter le 2<sup>ème</sup> principe actif, la Crospovidone, le 1<sup>er</sup> principe actif et enfin l'Aérosil® 200 ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant cinq (05) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant quatre (04) forces de compression;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture de chaque échantillon de comprimés ;
- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2 mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et bio-pharmaceutique.

**Protocole opératoire n°2 :****Etape1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Verser la quantité de la cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200) dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter le 2<sup>ème</sup> principe actif, la Crospovidone, le 1<sup>er</sup> principe actif et enfin l'Aérosil® 200 ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant cinq (05) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant quatre (04) forces de compression (10000, 150000, 2000, 25000 N);
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture de chaque échantillon de comprimés ;
- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2 mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et bio-pharmaceutique.

**Protocole opératoire n°3 :****Etape1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Faire passer l'Aérosil® 200 et le stéarate de magnésium à travers un tamis de l'ouverture de maille 1mm ;
- Verser la quantité du 1<sup>er</sup> principe actif dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter la quantité de la cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200) ,2<sup>ème</sup> principe actif, et enfin la Crospovidone;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant huit (08) minutes;
- Ajouter au mélange obtenu l'Aérosil® 200, et 46% du stéarate de magnésium préparé ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant trois (03) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant une forces de compression de 25000N;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture des comprimés ;
- Faire passer les comprimés obtenu dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2,5 mm puis 1mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) restants aux grains;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant trois (03) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et bio-pharmaceutique.

**Protocole opératoire n°4 :****Etape1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Faire passer l'Aérosil® 200 et le stéarate de magnésium à travers un tamis de l'ouverture de maille 1mm ;
- Verser la quantité du 1<sup>er</sup> principe actif dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter la quantité de la cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200), 2<sup>ème</sup> principe actif, la Crospovidone et enfin l'Aérosil® 200 ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant cinq (08) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant une forces de compression de 25000N;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture des comprimés ;
- Faire passer les comprimés obtenu dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2,5 mm puis 1mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) tamisé aux grains;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant trois (03) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytiques et biopharmaceutiques.

**Protocole opératoire n°1 :****Etape 1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Verser la quantité de la cellulose microcristalline pH 102 (Avicel® pH 102) dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter le 2<sup>ème</sup> principe actif, la Crospovidone, le 1<sup>er</sup> principe actif et enfin l'Aérosil® 200 ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant cinq (05) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant quatre (04) forces de compression;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture de chaque échantillon de comprimés ;
- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2 mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et bio-pharmaceutique.

**Protocole opératoire n°2 :****Etape 1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Verser la quantité de la cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200) dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter le 2<sup>ème</sup> principe actif, la Crospovidone, le 1<sup>er</sup> principe actif et enfin l'Aérosil® 200 ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant cinq (05) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant quatre (04) forces de compression (10000, 150000, 2000, 25000 N);
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture de chaque échantillon de comprimés ;
- Faire passer chaque échantillon de comprimés dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2 mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) à chaque échantillon de grains préparé ;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et bio-pharmaceutique.

**Protocole opératoire n°3 :****Etape1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Faire passer l'Aérosil® 200 et le stéarate de magnésium à travers un tamis de l'ouverture de maille 1mm ;
- Verser la quantité du 1<sup>er</sup> principe actif dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter la quantité de la cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200) ,2<sup>ème</sup> principe actif, et enfin la Crospovidone;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant huit (08) minutes;
- Ajouter au mélange obtenu l'Aérosil® 200, et 46% du stéarate de magnésium préparé ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant trois (03) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant une forces de compression de 25000N;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture des comprimés ;
- Faire passer les comprimés obtenu dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2,5 mm puis 1mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) restants aux grains;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant trois (03) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytique et bio-pharmaceutique.

**Protocole opératoire n°4 :****Etape1 :** Mélange des poudres

- Peser les quantités relatives des deux principes actifs et des excipients;
- Faire passer l'Aérosil® 200 et le stéarate de magnésium à travers un tamis de l'ouverture de maille 1mm ;
- Verser la quantité du 1<sup>er</sup> principe actif dans une bassine bien sèche ;
- Ajouter la quantité de la cellulose microcristalline pH 200 (Avicel® pH 200), 2<sup>ème</sup> principe actif, la Crospovidone et enfin l'Aérosil® 200 ;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant cinq (08) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique ;

**Etape 2 :** Granulation par voie sèche

- Réaliser un compactage pour le mélange de poudre obtenu à l'aide d'une comprimeuse rotative en utilisant une forces de compression de 25000N;
- Mesurer le poids et la résistance à la rupture des comprimés ;
- Faire passer les comprimés obtenu dans un oscillateur-granulateur pour effectuer une calibration des grains à 2,5 mm puis 1mm de maille ;
- Ajouter le lubrifiant (stéarate de magnésium) tamisé aux grains;
- Transvaser le mélange dans un mélangeur-granulateur puis mélanger à une vitesse de 101,5 tours/min (graduation = 1,5) pendant trois (03) minutes;
- Réaliser des tests in process sur le produit semi-fini : test d'écoulement, test de tassement, taux d'humidité et analyse granulométrique;

**Etape 3 :** Compression

- Réaliser une 2<sup>ème</sup> compression sur les grains obtenus à l'aide d'une comprimeuse rotative;
- Soumettre les comprimés formulés à des contrôles pharmaco-techniques, analytiques et biopharmaceutiques.



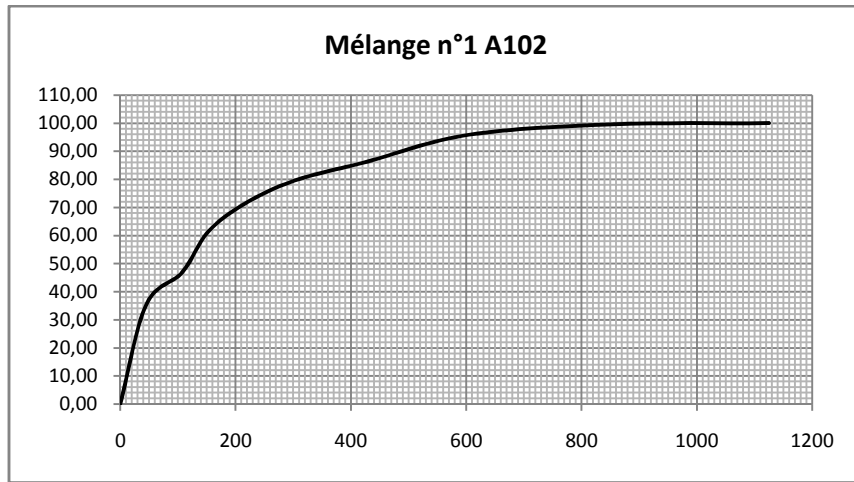


Figure 1 : Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange n°1.

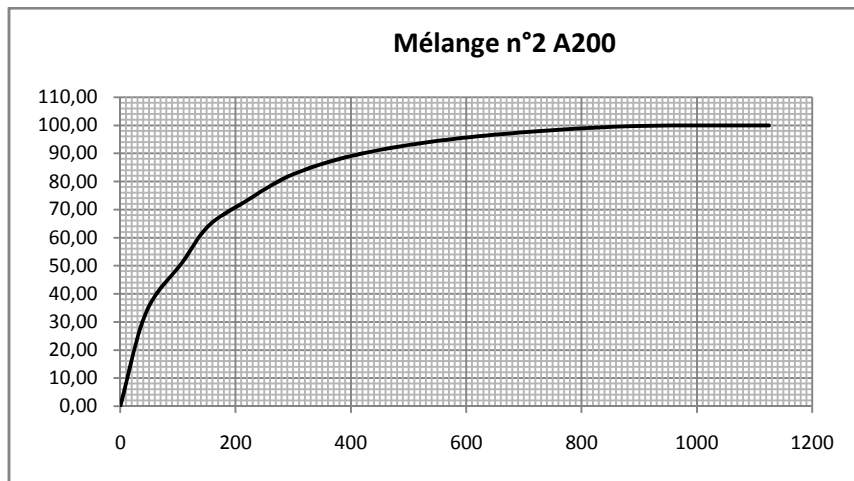


Figure 2 : Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange n°2.

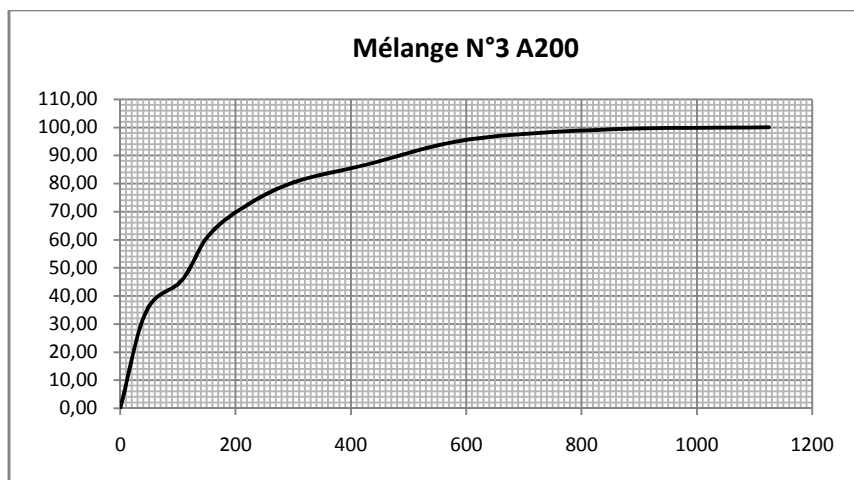
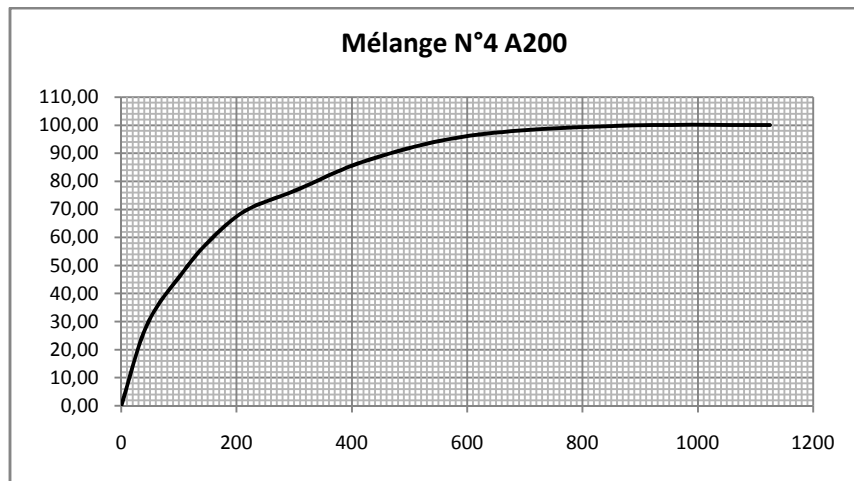
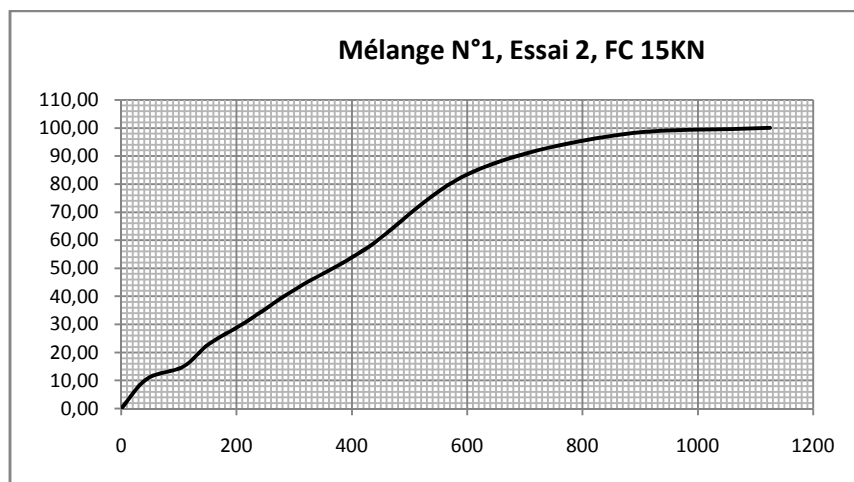


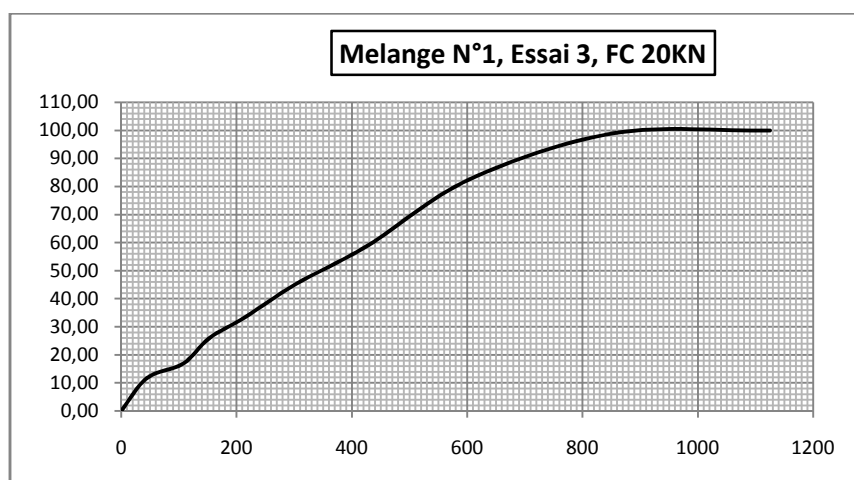
Figure 3 : Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange n°3.



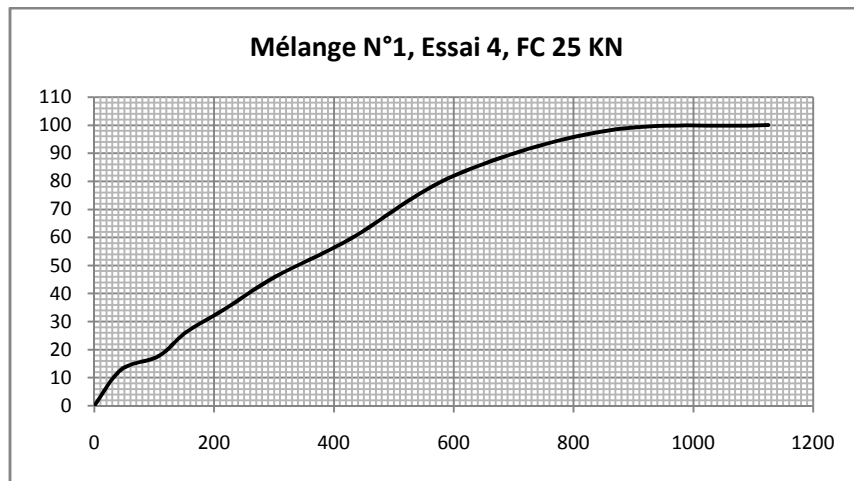
**Figure 4 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange n°4.



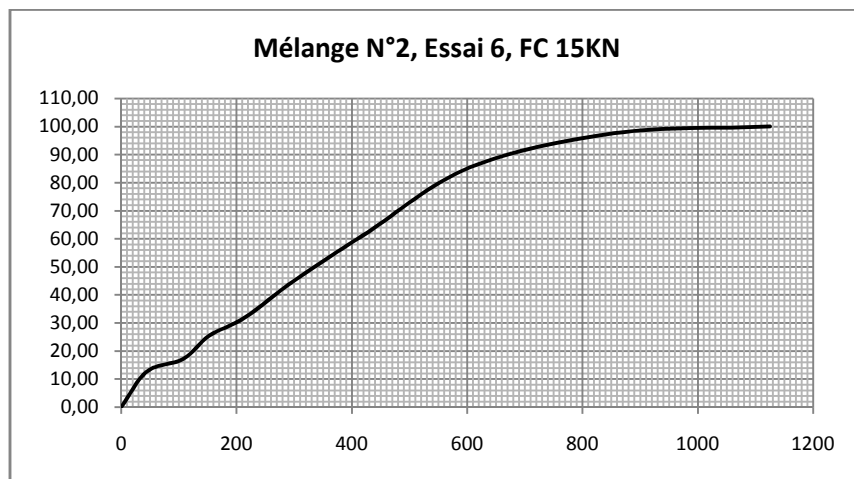
**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange N°1, Essai 2, FC15KN



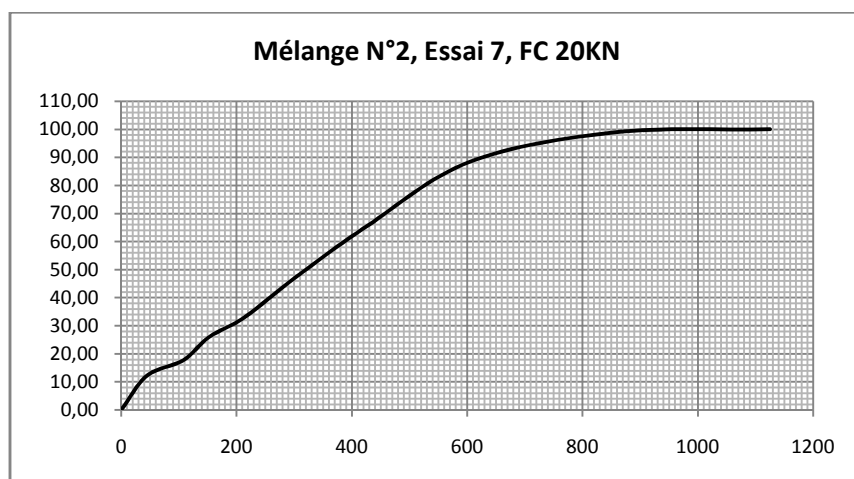
**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange N°1, Essai 3, FC20KN



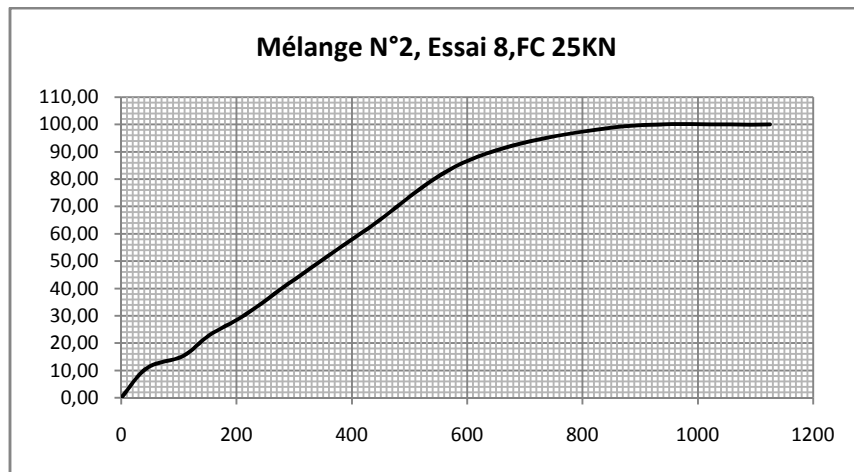
**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange N°1, essai 4, FC 25 KN



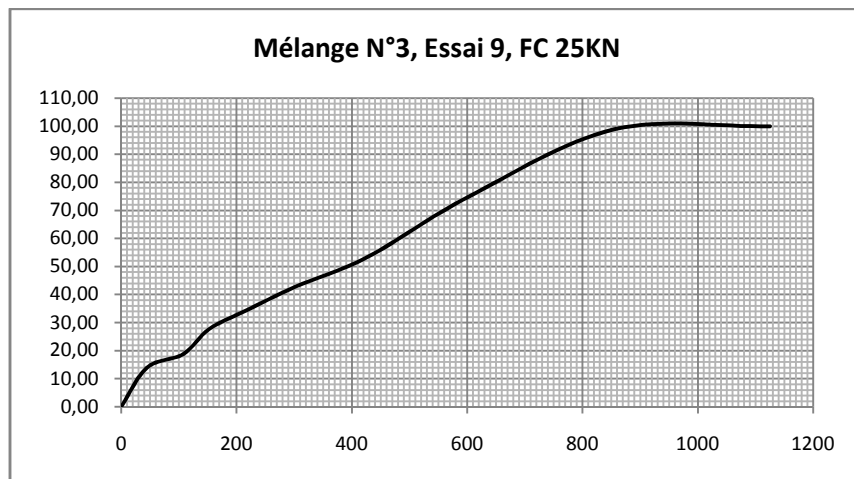
**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange N°1, essai 6, FC15 KN



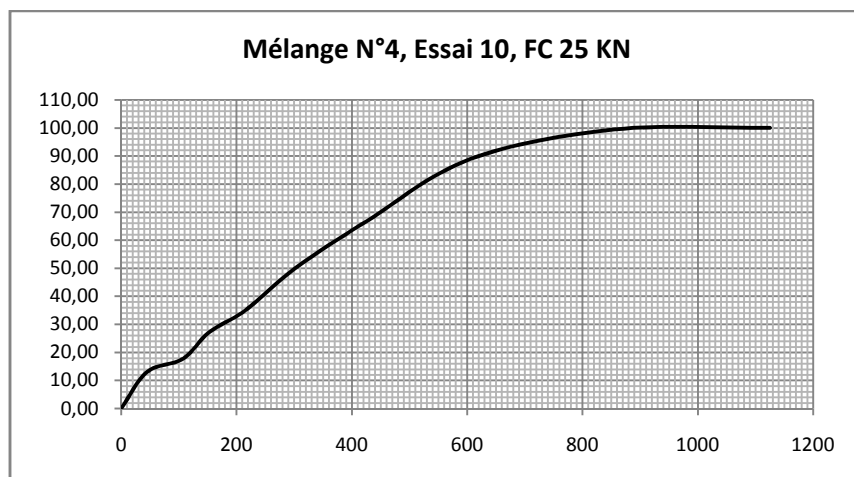
**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de  $X_i$  obtenu pour le mélange N°1, essai 7, FC 20 KN



**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de Xi obtenu pour le mélange N°1, essai 8, FC 25 KN



**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de Xi obtenu pour le mélange N°1, essai 9, FC 25 KN



**Figure 5 :** Courbe du refus cumulé en % en fonction de Xi obtenu pour le mélange N°1, essai 10, FC 25 KN

## Protocole opératoire du test de dissolution et HPLC

### 1. Appareillage utilisés

- Appareil de dissolution à palettes (Marque : Pharmatest)
- Chromatographe en phase liquide (HPLC system, Marque: Water)
- Balance analytique

### 2. Réactifs utilisés

- Acétonitrile pour HPLC;
- Acide acétique glacial pour HPLC;
- Phosphate tampon (pH 6,8): peser exactement environ 6,805g du phosphate potassium monobasique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) et 0,896 g d'hydroxyde de sodium puis faire dissoudre les quantités dans 1000 ml d'eau bi distillée. (Ajuster si nécessaire avec  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1N ou NaOH 1N à pH  $6,8 \pm 0,05$ )

### 3. Procédure de détermination du profil de dissolution

#### 3.1. Conditions opératoires du test de dissolution :

- Milieu: Solution Phosphate tampon à pH=6,8;
- Volume du milieu: 1000ml;
- Type d'appareil: II (Palettes);
- Vitesse d'agitation: 50 rpm.
- Durée de dissolution: 30 min
- Température:  $37.0 \pm 0,5$  °C.

#### 3.2. Conditions opératoires de l'analyse chromatographique:

- Phase mobile constituée de trois (03) réactifs (Eau, l'Acétonitrile et l'Acide acétique glacial) ayant les proportions respectives suivantes: Eau : Acétonitrile : Acid acétique glacial = (57,5 % : 42,5% : 5%)
- Colonne : Hypersil BDS  $\text{C}_{18}$  (150×4,6) mm, 5 $\mu\text{m}$ ;
- Débit de la phase mobile (Flow rate) : 1,0ml/min;
- Longueur d'onde: 265 nm;
- Volume d'injection: 20 $\mu\text{l}$ ;
- Temps de rétention : pour Valsartan: environ 8,0 minutes.  
: pour Hydrochlorothiazide: environ 2,1 minutes.

**3.3. Préparation de la solution étalon:**

3.3.1. Peser exactement 160mg de PA1 et 25mg De PA2. Faire dissoudre les quantités dans une fiole jaugée de capacité 200ml en utilisant le milieu de dissolution. Maintenir la solution sous ultrasons pendant 20 minutes.

3.3.2. Compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution.

3.3.3. Prélever 50 ml de la solution préparée en 3.3.1, les introduire dans une fiole jaugée de capacité 50 ml puis compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution.

3.3.4. Filtrer la solution à travers un filtre de 0,45  $\mu$ m (nylon filter)

**3.4. Préparation de l'échantillon à analyser :**

3.4.1. Introduire un comprimé dans chaque bac de dissolution contenant 1000 ml de phosphate tampon maintenu à 37°C et sous les conditions opératoires citées en 3.1.

3.4.2. Prélever 10 ml d'échantillon à différents intervalle de temps (05min)

3.5. Injecter séparément, des volumes égaux (20 $\mu$ l) de l'échantillon et de la solution étalon dans le chromatographe.

3.6. Déterminer le pourcentage dissous pour chaque principe actif (PA1 et PA2).

## Protocole opératoire du test de dissolution

### 1. Appareillage utilisés

- Appareil de dissolution à palettes (Marque : Pharmatest)
- Chromatographe en phase liquide (HPLC system, Marque: Water)
- Balance analytique

### 2. Réactifs utilisés

Phosphate potassium monobasique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) ;  
Hydroxyde de sodium.

### 3. Conditions opératoires du test de dissolution :

- Milieu: Solution Phosphate tampon à pH=6,8;
- Volume du milieu: 1000ml;
- Type d'appareil: II (Palettes);
- Vitesse d'agitation: 50 rpm;
- Durée de dissolution: 30 min ;
- Température:  $37.0 \pm 0,5$  °C.

### 4. Préparation du milieu de dissolution : Phosphate tampon à pH 6,8

Peser exactement environ 6,805g du phosphate potassium monobasique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) et 0,896 g d'hydroxyde de sodium puis faire dissoudre les quantités dans 1000 ml d'eau bi distillée. Ajuster si nécessaire avec  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1N ou NaOH 1N à pH  $6,8 \pm 0,05$ .

### 5. Préparation de la solution étalon:

- Peser exactement 160mg de PA1 et 25mg PA2. Faire dissoudre les quantités dans une fiole jaugée de capacité 200ml en utilisant le milieu de dissolution. Maintenir la solution sous ultrasons pendant 20 minutes.
- Compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution.
- Prélever 50 ml de la solution préparée, les introduire dans une fiole jaugée de capacité 50 ml puis compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution.
- Filtrer la solution à travers un filtre de  $0,45 \mu\text{m}$  (nylon filter).

### 6. Préparation et analyse de l'échantillon:

- Introduire un comprimé dans chaque bac de dissolution contenant 1000 ml de phosphate tampon maintenu à  $37^\circ\text{C}$  et sous les conditions opératoires citées ci-dessus.
- Prélever 10 ml d'échantillon à différents intervalle de temps (05min)
- Réaliser le dosage en principes actifs (PA1 et PA2) dans l'échantillon par HPLC .

**Référence bibliographique :** Méthode interne au CRD/Saidal (mise au point et validation).

## Protocole opératoire du test de l'HPLC

### 1. Appareillage utilisés

- Chromatographe en phase liquide (HPLC system, Marque: Water);
- Balance analytique.

### 2. Réactifs utilisés

- Acétonitrile pour HPLC;
- Acide acétique glacial pour HPLC;
- Phosphate tampon (pH 6,8).

### 3. Conditions opératoires de l'analyse chromatographique:

- Phase mobile constituée de trois (03) réactifs (Eau, l'Acétonitrile et l'Acide acétique glacial) ayant les proportions respectives suivantes: Eau : Acétonitrile : Acid acétique glacial = (57,5 % : 42,5% : 5%) ;
- Colonne : Hypersil BDS C<sub>18</sub> (150×4,6) mm, 5µm;
- Débit de la phase mobile (Flow rate) : 1,0ml/min;
- Longueur d'onde: 265 nm;
- Volume d'injection: 20µl;
- Temps de rétention : 8,0 min pour PA1 et 2,1 min pour PA2

### 4. Préparation de la solution étalon:

- Peser exactement 160mg de PA1 et 25mg de PA2. Faire dissoudre les quantités dans une fiole jaugée de capacité 200ml en utilisant le milieu de dissolution. Maintenir la solution sous ultrasons pendant 20 minutes.
- Compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution ;
- Prélever 50 ml de la solution préparée, les introduire dans une fiole jaugée de capacité 50 ml puis compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution ;
- Filtrer la solution à travers un filtre de 0,45 µm (nylon filter).

5. **Injecter** séparément, des volumes égaux (20µl) de l'échantillon et de la solution étalon dans le chromatographe.

6. Déterminer le **pourcentage dissous** pour chaque principe actif (PA1 et PA2).

**Référence bibliographique** : Méthode interne au CRD/Saidal (mise au point et validation).



Contenido

# Partie 2



Chapitre V

*Matériels et méthodes*

# Chapitre VI

## *Discussions des résultats*

Contenido

# Partie 1



# Chapitre I

## *Généralités sur le médicament*



# Chapitre II

*Conception et développement d'un  
médicament générique*

# Chapitre III

## *Technologie des comprimés*

# Chapitre IV

## *Analyse et contrôle des comprimés*



## **Résumé**

Le contenu de notre projet de fin d'étude, porte sur l'évaluation des paramètres de formulation d'un médicament générique à base de deux (02) principes actifs cardiovasculaires (comprimé pelliculé à 80mg/12,5mg).

Les résultats obtenus par l'analyse granulométrique, le test d'écoulement et le test de tassement montrent que le diluant Avicel® pH200 présente une meilleure aptitude à l'écoulement que celle de l'Avicel® pH102, et que l'introduction du lubrifiant dans la phase interne améliore nettement la qualité du produit (taille du grain, dureté, friabilité, désintégration).

Enfin, le comprimé pelliculé présente un taux de dissolution conforme pour les deux principes actifs: 97% - 98 % de principe actif dissous est atteint après 30 minutes.

**Mot clés :** Avicel®, Aerosil®, Stéarate de magnésium, granulation, propriété d'écoulement.