

République algérienne démocratique et populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
Université a. Mira de Bejaia



Faculté de Technologie  
Département de Génie des procédés

## Mémoire EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE Master

Domaine : Science et Technologie Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

Présenté par

M<sup>lle</sup>: Bensaada Doria

M<sup>r</sup>: Moulla Safy-Eddine

*Thème*

*Contribution à l'étude d'enrobage par dragéification des comprimés de MEBEVERINE-  
SAIDAL® 100mg*

Soutenue le 30/06/2022

Devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		
Hayet Belkacemi	Professeur	Université de Béjaïa	Président
Nadra Belhadj	MCB	Université de Béjaïa	Examineur
Kamel Belhamel	Professeur	Université de Béjaïa	Encadrant

Année Universitaire : 2021/2022

## **Remerciements**

*On souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.*

*Tout d'abord, on souhaiterait adresser toute notre reconnaissance à notre promoteur monsieur **Kamel Belhamel** qui nous a laissé une large part d'autonomie dans ce travail tout en nous aiguillant sur des pistes de réflexions riches et porteuses sans lui ce travail n'aurait pas vu le jour.*

*Nos vifs remerciements vont aussi à l'équipe de **Saidal Dar El-Beida** pour l'accueil qu'elle nous a réservé, le temps que chacun de ses membres nous a accordé, et plus précisément pour toutes les informations et références bibliographiques que chacun nous a apporté et qui ont nourri ce travail. On remercie également cette entreprise qui nous a donné l'opportunité et la confiance pour réaliser ce stage.*

*Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de **l'université Abderrahmane Mira Bejaïa**, tout particulièrement nos professeurs pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours de ces deux années de master.*

*Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres de jury qui nous ont fait honneur par leur présence et pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, On remercie nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.*

*À tous ces intervenants nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.*

# Dédicaces

À mes très chers parents **WARDA** et **HAMOU**.

Quoi que je fasse ou quoi que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, Votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Rien au monde ne vaut vos sacrifices et votre dévouement, recevez ici, mes plus sincères reconnaissances.

À mes frères et sœurs **BELAÏD**, **CHERIF**, **SIFA**, **HOÛR** et **Khadidja**.

Je vous dédie ce travail vous qui avez partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail. Vous m'avez chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

À ma très chère tante **KARIMA** et son mari **FOUAD**.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour à vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé. Vous avez été pour moi une source d'espoir et de motivation.

À Mes tantes et Oncles

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour à vous qui m'avez toujours soutenu.

À mes amis

**ASMA**, **SABINE**, **CHANEZ**, **LOUISA**, **KARIM**, **ANIS** , **NADJIB**. Pour votre aide et support dans les moments les plus difficiles. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect pour vous.

À tous ceux qui, par un mot, m'ont assisté, m'ont soulagé ou m'ont donné de la force de persévérer.

**DORIA**.

# Dédicace

*Je dédie ce travail à mes chers qui ont œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien ainsi que tous les sacrifices consentis à mon égard durant l'ensemble de ma vie. Qu'ils en soient remerciés par cette modeste dédicace.*

*À mon frère **Badri** et ma sœur **Ghozlan**.*

*À la mémoire de mon très cher oncle **Bizack** ainsi que de ma très chère grand-mère **Zohra**.*

*À mes grands-parents **Mourad** et **Kheira**.*

*À l'ensemble de ma famille : tantes, oncles, cousins et cousines.*

*À l'association universitaire **CCCCP**.*

*À tous mes amis les plus proches.*

*Merci à tous d'avoir été là pour moi dans les bons et mauvais moments et de m'avoir soutenu dans ma vie.*

*Je vous dédie ainsi à tous ce modeste travail.*

*Safy*

## Liste des abréviations :

**°C** : degré Celsius.

**CV** : Coefficient de variation.

**H** : heure.

**IR** : infrarouge.

**Min** : minute.

**Mt** : masse théorique.

**PA** : Principe actif.

**PM** : poids moyen.

**T** : température.

**UV** : Ultraviolet.

**$\sigma$**  : l'écart-type.

## Liste des figures :

Figure 1: formulation d'un médicament.....	2
Figure 2: Différentes formes de comprimés.....	5
Figure 3: Image représentatif d'un comprimé enrobé .....	7
Figure 4: Les étapes du pelliculage .....	7
Figure 5: Machine Colton .....	9
Figure 6 : Equipement d'enrobage à sec.....	10
Figure 7: Schéma représentatif d'un enrobage par compression .....	10
Figure 8: Turbine d'enrobage standard .....	11
Figure 9: turbine d'enrobage avec tube immergé .....	12
Figure 10: Turbine Glatt .....	12
Figure 11: Turbine de Pellegrini .....	13
Figure 12: Turbine perforée.....	14
Figure 13: Schéma représentant un tambour rotatif semi perforé.....	14
Figure 14: Tambour perforé .....	15
Figure 15: Schéma fonctionnement d'un lit fluidisé.....	16
Figure 16: Structure de la molécule de la mébévérine chlorhydrate .....	17
Figure 17: MEBEVERINE-SAIDAL® 100 mg .....	18
Figure 18: Structure chimique du saccharose .....	20
Figure 19: Structure moléculaire du talc.....	20
Figure 20: Structure moléculaire de la gélatine .....	21
Figure 21: Structure chimique de la gomme arabique.....	21
Figure 22: Structure chimique de la cire de carnauba.....	22
Figure 23: Turbine GLATT CM350 (© Bensaada et Moulla) .....	24
Figure 24: Tambour perforé .....	25
Figure 25: Chargement des comprimés dans le tambour .....	25
Figure 26: Bras à buses ((© Bensaada et Moulla) .....	26
Figure 27: Evacuateur d'air. ....	27
Figure 28: Ecran de contrôle (© Bensaada et Moulla).....	27
Figure 29: Cuiseurs (© Bensaada et Moulla).....	28
Figure 30:Pompe (© Bensaada et Moulla).....	28
Figure 31: Spectrophotomètre UV-Visible .....	32
Figure 32: Spectromètre infrarouge .....	33

<b>Figure 33: Appareil de désagrégation</b> .....	34
<b>Figure 34: Dissolutest</b> .....	35
<b>Figure 35: Duromètre</b> .....	37
<b>Figure 36: Pied à coulisse</b> .....	37
<b>Figure 37: Dessiccateur</b> .....	38
<b>Figure 38: Friabilimètre</b> .....	39
<b>Figure 39: Spectre infrarouge de la mébévérine chlorhydrate</b> .....	47
<b>Figure 40: Spectre IR de référence.</b> .....	47

## Liste des tableaux :

<b>Tableau I : Propriétés essentielles du Principe actif .....</b>	<b>3</b>
<b>Tableau II: Spécifications de la pharmacopée européenne.....</b>	<b>23</b>
<b>Tableau III : Critères d'acceptations élaborées par la pharmacopée européenne.[3] .....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau IV: Uniformité des masses du noyau .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau V: Test de friabilité du noyau .....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau VI: Dureté des comprimés nus .....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau VII: Epaisseur du noyau .....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau VIII: Taux d'humidité résiduelle.....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau IX: Test de désagrégation .....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau X: Evolution de la masse des comprimés pendant la dragéification .....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau XI: Uniformité des masses des comprimés enrobés .....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau XII: contrôles pharmaco-technique.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau XIII: Test de désagrégation des comprimés enrobés .....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau XIV: Les densités optiques du Témoin.....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau XV: Densités optiques des essais.....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau XVI: Titre des essais .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau XVII: Teneur en mébévérine chlorhydrate.....</b>	<b>46</b>



## Sommaire :

<b>Introduction générale</b> .....	1
------------------------------------	---

### Chapitre 1 : Etude bibliographique

I.1	Introduction.....	2
I.2	Définitions .....	2
I.2.1	Définition du comprimé pharmaceutique :.....	2
I.3	L'enrobage : .....	6
I.3.1	But de l'enrobage : .....	6
I.3.2	Procédés d'enrobage: .....	6
I.3.3	Enrobage à base de poudre : .....	8
I.3.4	Enrobage par gélatine : .....	9
I.3.5	Enrobage à sec : .....	9
I.3.6	Turbines d'enrobage :.....	10
I.4	Généralités sur la Mébévérine :.....	17
I.4.1	Définition :.....	17
I.4.2	Nom UICPA : .....	17
I.4.3	Caractéristiques:.....	17
I.4.4	Propriétés Physico-chimiques :.....	17
I.4.5	Identification :.....	18
I.4.6	Pertes au séchage :.....	18
I.4.7	Impuretés : .....	18
I.4.8	Conservation : .....	18

### Chapitre II: Matériel et méthodes expérimentales

II.	Première partie :.....	18
II.1	Présentation du produit : MEBEVERINE-SAIDAL® 100 mg .....	18
II.1.1	Classe pharmacothérapeutique du médicament: .....	18

II.1.2	Composition : [19] .....	19
II.1.3	Les excipients à effet notoire : .....	19
II.2	L'enrobage : .....	19
II.2.1	Présentation des excipients d'enrobage : .....	19
II.2.2	Matériels D'enrobage : .....	24
II.2.3	Conditions sur le comprimé: .....	29
II.2.4	Mode et paramètres opératoires : .....	29
II.3	Techniques physicochimiques de caractérisation : .....	30
II.3.1	Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible : .....	30
II.3.2	Spectroscopie infrarouge : .....	32
II.4	Tests biopharmaceutiques de contrôle de qualité : .....	33
II.4.1	Test de délitement ou désagrégation : .....	33
II.4.2	Test de dissolution : .....	34
II.5	Tests physiques de contrôle de qualité : .....	36
II.5.1	Uniformité des masses : .....	36
II.5.2	La résistance à la rupture ou dureté : .....	36
II.5.3	Epaisseur : .....	37
II.5.4	Taux d'humidité résiduelle : .....	38
II.5.5	Test de friabilité : .....	38

### **Chapitre III: Résultats et discussion**

III.	Contrôle du produit : .....	40
III.1	Contrôle du noyau : .....	40
III.1.1	Uniformité des masses : .....	40
III.1.2	Friabilité : .....	40
III.1.3	Dureté : .....	41
III.1.4	Epaisseur : .....	41
III.1.5	Taux d'humidité résiduelle : .....	42

III.1.6	Test de délitement : .....	42
III.2	Contrôle du produit pendant l'enrobage : .....	42
III.3	Contrôle sur le comprimé enrobé : .....	43
III.3.1	Uniformité des masses : .....	43
III.3.2	Contrôle Pharmaco-technique : .....	44
III.3.3	Désagrégation : .....	44
III.3.4	Dissolution : .....	45
III.3.5	Caractérisation par infrarouge : .....	47

## **Conclusion**

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

## Introduction générale

La voie d'administration prédominante des médicaments est la voie orale. La forme galénique la plus répandue pour cette voie est la forme comprimée pour plusieurs raisons ; d'abord cette dernière permet de préparer de grandes quantités en peu d'étapes et à des tarifs peu élevés ainsi que la possibilité de contrôler sa libération dans l'organisme ce qui constitue un avantage certain pour l'industrie et le consommateur, elle est également l'une des formes les plus simples d'administration malgré l'inconvénient de sa formulation du point de vue des interactions, de la vitesse d'action du principe actif, de sa sensibilité à la lumière et à l'humidité. Cette forme a connu une évolution au fil des années que ce soit par le procédé de fabrication, ou par le comprimé lui-même. Parmi ces évolutions on retrouve l'enrobage par dragéification des comprimés [1,2].

Le comprimé dragéifié appelé aussi dragée, remplit de multiples fonctions pour le patient, les industriels ou les médecins. Inspiré par la confiserie cette technologie a permis de diversifier le comprimé tel que les comprimés gastro-résistants, elle a permis aussi d'augmenter le nombre d'études de développement afin d'arriver à des formes plus efficaces et innovantes. En plus d'améliorer l'aspect et aider à l'identification du produit, la dragéification des comprimés remplit plusieurs fonctions, nous citons : protection du principe actif contre l'humidité, la lumière et d'autres conditions défavorables qui pourrait l'affecter. Lubrifier le comprimé pour faciliter l'ingestion. Masquage d'un goût ou d'une odeur désagréable [2].

Les comprimés sont enregistrés dans la pharmacopée européenne. Cette dernière décrit et normalise l'intégralité des tests à effectuer en cours de fabrication et pour le produit fini. Si le procédé de fabrication du comprimé obéit à une réglementation stricte, il en va de même pour le procédé de dragéification. Ce dernier nécessite une rigueur et une précision de formulation irrépréhensible. La dragéification impose l'analyse des différents éléments ayant une influence sur le produit fini [2].

Nous nous penchons dans ce travail sur l'enrobage par dragéification de la MEBEVERINE-SAIDAL produite dans l'unité de production SAIDAL Dar El Beida ainsi que son contrôle de qualité.

Le présent mémoire décrit les éléments essentiels à la fabrication d'un lot de comprimés dragéifiés, il comprend trois chapitres.

Le premier consiste en une recherche bibliographique sur les médicaments en générale ainsi il met en lumière les différentes technologies et méthodes employées pour l'enrobage des comprimés et les équipements utilisés en industrie.

Le second chapitre regroupe les différents matériels et méthodes utilisés lors de l'enrobage ainsi que les contrôles physico-chimiques sur le comprimé avant et après sa dragéification.

Le dernier chapitre traite les résultats expérimentaux obtenus lors de ces tests et leurs interprétations.

# **CHAPITRE I**

## **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## CHAPITRE I

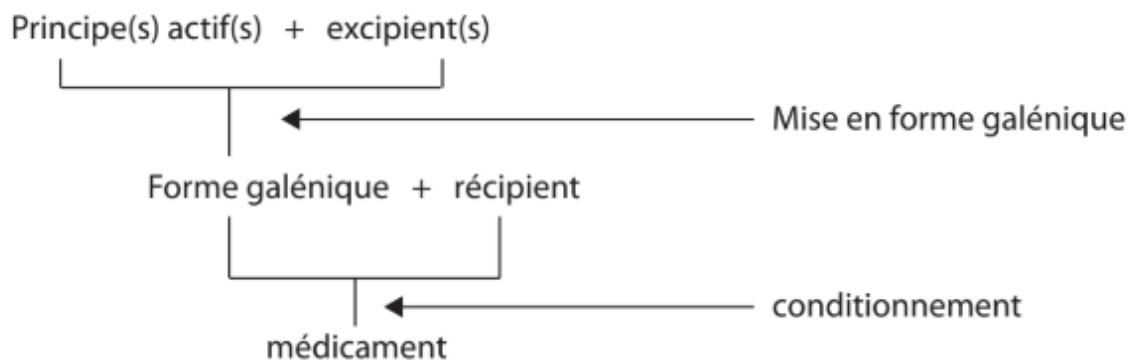
## Etude bibliographique

## I.1 Introduction

On appelle médicament toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et qui possède des pouvoirs curatives ou préventives envers les maladies humaines, afin d'établir une évaluation médicale ou de restaurer, rectifier ou modifier ses fonctions physiologiques initiant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [1]

Les médicaments englobent diverses formes pharmaceutiques qui doivent se libérer plus ou moins rapidement dans l'organisme selon la voie d'administration, la forme galénique et l'état physique, il existe des avantages et des inconvénients spécifiques à chaque forme, il est ici question du comprimé enrobé. [2]

La figure ci-dessous résume les étapes de formulation d'un médicament :



*Figure 1: formulation d'un médicament.*

## I.2 Définitions

## I.2.1 Définition du comprimé pharmaceutique :

Nus ou enrobés les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation unidose, le comprimé

assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants. [3]

#### a) Principe actif :

Le principe actif est une substance ayant une action thérapeutique. Il peut se trouver sous plusieurs figures cristallines ou sous forme dérivés tel que sels. Le choix de ce dernier se fait selon le mode d'administration en tenant compte ainsi de la stabilité, de la solubilité et de la biodisponibilité. [4,5]

Le tableau suivant exprime les propriétés essentielles d'un PA :

*Tableau I : Propriétés essentielles du Principe actif*

Propriétés physicochimiques	Devenir dans l'organisme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractères organoleptiques</li> <li>• Solubilité</li> <li>• Température de fusion, ébullition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilité</li> <li>• Répartition</li> <li>• Biotransformation</li> <li>• Elimination</li> </ul>
Stabilité	Activité thérapeutique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chaleur</li> <li>• Lumière</li> <li>• Oxygène</li> <li>• Humidité</li> <li>• etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lieu</li> <li>• Mécanisme</li> <li>• Effets secondaires</li> </ul>

#### b) Excipient :

Un excipient définit tout composant, autre que le principe actif entrant dans la formulation d'un médicament. C'est une substance ou un mélange de substances inertes elles ne doivent pas modifier l'activité pouvant entraîner une diminution de l'efficacité ou causer des phénomènes toxiques. Les excipients utilisés dans le domaine pharmaceutique sont nombreux, ce qui se justifie par d'une part, la pluralité des propriétés physiques et chimiques du principe actif, dont ils doivent être associés, et d'autre part la diversité des fonctions qu'ils ont à jouer. Ceux-ci sont de plusieurs sortes. [5]

- **Principaux rôles de l'excipient :**

- Faciliter l'administration du principe actif.

- Améliorer l'efficacité du principe actif.

- Assurer la stabilité physique, chimique et microbiologique et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.

c) **Les différents types de comprimés :**

On distingue :

- **Comprimés non enrobés : (Doliprane)**

Ce sont des comprimés à couche unique ou multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les excipients dans ce cas-là ne sont pas destinés à modifier la libération. [6]

- **Comprimés enrobés : (Mébévérine)**

Comprimés enveloppés d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses souvent 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 fin on le nomme comprimé pelliculé. [6]

- **Comprimés gastro-résistants : (Pantoprazole)**

Comprimés à libération modifiée attribués à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont obtenus en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant, ou à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant. [6]

- **Comprimés à libération modifiée : (Slentyto)**

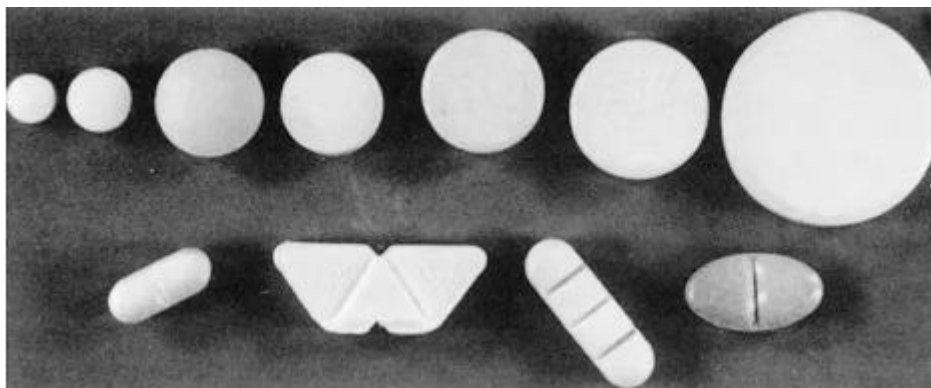
Comprimés enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spécifiques, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des principes actifs. Cette catégorie comprend les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle. [6]

- **Comprimés effervescents : (Potassium Hausmann)**

Comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en dégageant du CO<sub>2</sub>. Destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. [6]



- **Comprimés solubles : (Mucofluid)**  
Comprimés non enrobés pelliculés, destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés. [6]
- **Comprimés dispersibles : (Clamoxyl)**  
Comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène. [6]
- **Comprimés orodispersibles : (Séresta)**  
Comprimés non enrobés qui se dissolvent dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. [6]
- **Comprimés à croquer : (Carbophos)**  
Ils sont destinés à être croqués avant d'être avalés. Ils sont préparés de façon à pouvoir se broyer facilement sous la dent. [6]
- **Lyophilisats oraux : (Spasfon-Lyoc)**  
Ce sont des préparations unidose solides obtenues par lyophilisation d'une préparation liquide ou semi-solide. Ces préparations à libération rapide sont destinées à être placées dans la bouche, où leur contenu est libéré dans la salive et avalé. Il est également possible de les dissoudre ou de les disperser dans l'eau avant de les administrer par voie orale. [6]



*Figure 2: Différentes formes de comprimés.*

### **I.3 L'enrobage :**

Dans le domaine pharmaceutique, l'enrobage est opération appliquée par les industriels consistant à recouvrir un comprimé ou un granulé. Il peut aussi être appliqué à certaines formes galéniques susceptibles d'être enrobées. Nécessairement l'enrobage est destiné à modifier les caractères organoleptiques de la forme enrobée ou pour améliorer l'aspect du médicament s'est imposé aux premiers apothicaires. [7,8]

L'enrobage a commencé avec l'emploi de solvants organique, en voyant que ces derniers présentaient un risque pour la santé, ils ont été remplacés par l'eau. Le majeur inconvénient dans l'utilisation de l'eau comme solvant réside dans le séchage de la solution d'enrobage qui prend plus de temps et qui devient instable. [9]

#### **I.3.1 But de l'enrobage :**

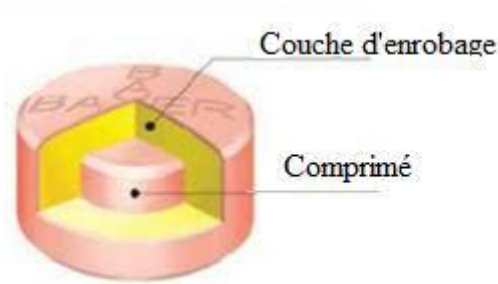
Les procédés d'enrobage font l'objet de recherche et développement depuis des années. Leur but principal se résume en le masquage de goût désagréable que peuvent présenter certains principes actifs. [10]

Il existe de nombreuses autres raisons pour l'application de l'enrobage. On cite :

- La sensibilité de certaines substances actives à la lumière.
- Le médicament (généralement le comprimé) n'a pas une bonne apparence.
- La modification et le contrôle du temps de libération du PA.
- Réduction de la friction entre le comprimé et l'emballage.
- La sensibilité de la SA à l'humidité.
- Faciliter l'identification du médicament par des gravures ou inscriptions spécifiques.
- Eviter l'interaction entre deux substances incompatibles.
- Améliorer la résistance des comprimés à l'abrasion et attrition.

#### **I.3.2 Procédés d'enrobage :**

Un comprimé enrobé se compose deux parties : Le noyau et l'enrobage appelé aussi couverture. Il existe donc plusieurs procédés d'enrobage, les plus connus sont la dragéification et le pelliculage. Les moins fréquents sont l'enrobage à la poudre, à la gélatine et à sec. Mais ces dernières sont peu utilisées en raison de leur complexité mécanique et leur coût suffisamment élevé. [11]

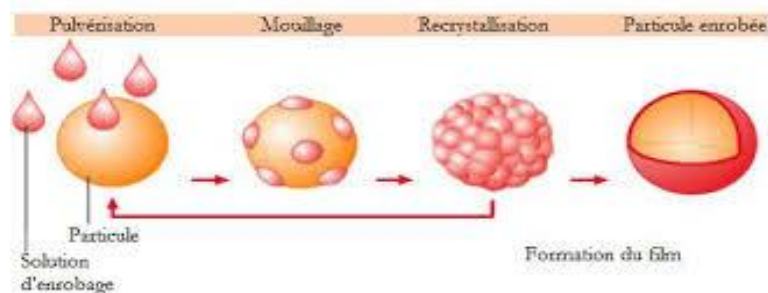


*Figure 3: Image représentatif d'un comprimé enrobé*

### I.3.2.1 Pelliculage :

Le recouvrement de comprimés par un film pelliculaire fut possible grâce au développement de produits filmogènes, les plus couramment utilisés sont les dérivés de cellulose, macrogols de haut poids moléculaire et des dérivés acryliques, méthacrylique ou vinyliques. L'association de polymères, adjuvants permet d'obtenir des films qui peuvent être selon le mode d'action désiré, insolubles ou solubles seulement à un pH déterminé. Comme pour les comprimés gastro-résistants. Le film obtenu est très fin et il est applicable sur toutes les formes de comprimés [5]

Le procédé de pelliculage passe essentiellement par cinq étapes : le mélange, la pulvérisation du vernis, le mouillage, le recouvrement de surface et pour finir le séchage. [11]



*Figure 4: Les étapes du pelliculage*

### I.3.2.2 Dragéification :

La dragéification est le procédé d'enrobage le plus classique et le plus ancien. Elle a d'abord été utilisée en confiserie, puis adoptée par l'industrie pharmaceutique depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Ce mode d'enrobage consiste à envelopper un noyau avec un sirop de sucre. Réalisé dans une turbine en acier inoxydable ou en cuivre. Le principe de ce mode d'enrobage consiste en la

répartition d'une solution de sucre sur les comprimés en mouvement dans la turbine puis procéder à une évaporation afin de cristalliser avant de recommencer. Cette opération doit être répétée un certain nombre de fois. Le principal inconvénient de la dragéification c'est que c'est une opération longue et fastidieuse. [11]

Le tableau suivant résume les principales étapes du procédé de dragéification :

**Tableau II : Etapes du procédé de dragéification**

Etapes	Objectifs	Exemples d'excipients
Vernissage	Isolement du noyau contre l'humidité des liquides de montage	-Résine (gomme de lacque). -polymères (acétate de polyvinyle, PEG 20 000,..)
Gommage	Assurer l'adhésion de l'enrobage	-Sirop de sucre officinal -Poudre à base de talc et gomme arabique
Montage ou grossissage	Addition successive de sucre de moins en moins cuit (concentré) avec séchage courant d'air chaud	-Sucre d'enrobage
Coloration Lissage	Colorer Donner un aspect lisse	-Sirop étendu
Lustrage / Polissage	Donner un aspect brillant	- Cires -Vernis

### I.3.3 Enrobage à base de poudre :

Le revêtement est le résultat de l'adhésion de la poudre au moyen d'une solution adhésive de talc, amidon, sucre-glace, gomme arabique ou de gélatine. Cette opération a été peu utilisée, sa mise en œuvre est complexe, très polluante et laisse beaucoup de poussières. On la réserve aux enrobages gastro-résistants. Elle est faite avec de la gomme laque, de la gélatine ou du gluten. Dans des turbines traditionnelles. [12]

### I.3.4 Enrobage par gélatine :

Utilisé aux Etats-Unis et inventé par le pharmacien Garrot en 1838, ce procédé consiste à plonger des pilules dans une solution gélatineuse chaude après les avoir piquées sur une épingle. Cette technique permettait d'obtenir des pilules sans saveur ni odeur tout en utilisant de la gélatine. [12]

Arthur Colton a confectionné un appareil automatique permettant d'enrober 80 000 pilules en 10 heures. « Les pilules sont rangées verticalement sur un plateau perforé ; celui-ci est placé dans un cadre sous vide qui maintient en place les pilules. Il est immergé dans un bain de gélatine et maintenu au bon niveau grâce à un poids, la moitié inférieure des pilules est enrobée. Les pilules sont ensuite séchées à l'air chaud. Le portoir est retourné et selon le même procédé la seconde partie de la pilule est enrobée ». [12]



*Figure 5: Machine Colton*

### I.3.5 Enrobage à sec :

#### a) Enrobage à sec (dry coating) :

C'est un enrobage sans utilisation de solvant. Compatible avec les principes actifs sensibles à l'humidité telle que la pénicilline. Ce procédé d'enrobage est impérieux techniquement, il va se développer pour résoudre des contraintes d'incompatibilité entre deux substances actives et la production de formes à libération retardée. [13]

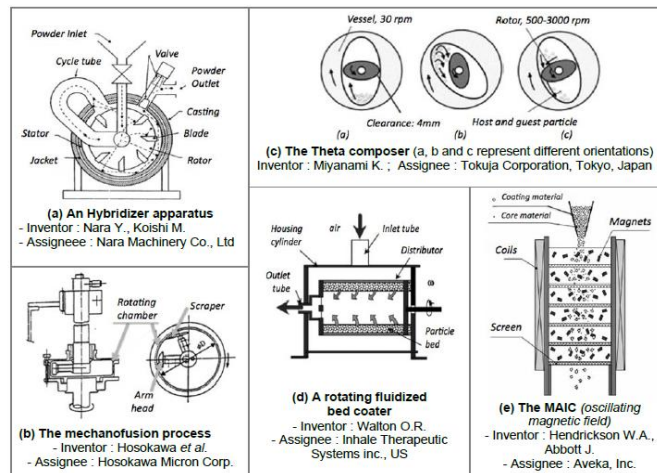


Figure 6 : Equipement d'enrobage à sec

**b) Enrobage par compression :**

Bien que cette méthode soit peu utilisée, il est également possible de procéder à un enrobage à sec par compression. Les comprimés issus de cette technique sont des comprimés dits « double noyau ». La technique de fabrication inclut au préalable la préparation des noyaux et exige des presses spécifiques pour la réalisation de l'enrobage. [14]

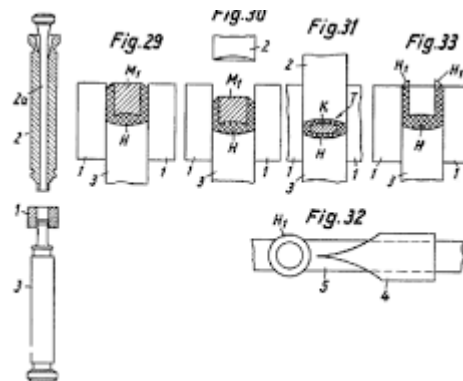


Figure 7: Schéma représentatif d'un enrobage par compression

**I.3.6 Turbines d'enrobage :**

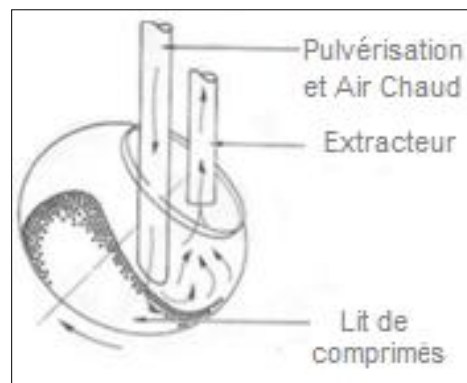
L'un des équipements les plus utilisés pour l'enrobage des comprimés sont les turbines d'enrobage, ces dernières sont largement répandues dans l'industrie pharmaceutique, mais aussi dans l'industrie alimentaire et l'industrie chimique. [12]

La turbine est choisie en fonction de ses performances et des propriétés de la matière à enrober, il existe plusieurs types de turbines mais les plus utilisées sont :

**a) Turbines Conventionnelles :**

Il s'agit du premier modèle utilisé de turbine, il consiste en une cuve et est conçu pour la dragéification. Plusieurs méthodes sont utilisées pour améliorer la qualité d'enrobage de ces turbines mais il est cependant de moins en moins utilisé avec l'avènement de nouvelles technologies plus performantes. [12]

Ce type de turbines ne permet pas l'utilisation de solvant aqueux pour le pelliculage. Ce genre de turbine est représenté sur la figure 8.

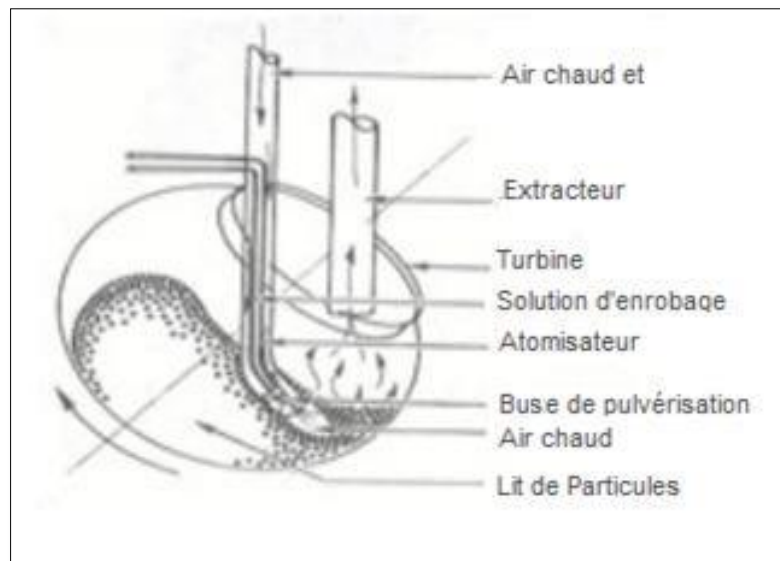


**Figure 8: Turbine d'enrobage standard**

Il existe dans cette catégorie de turbines plusieurs modèles :

- **Système à tube immergé :**

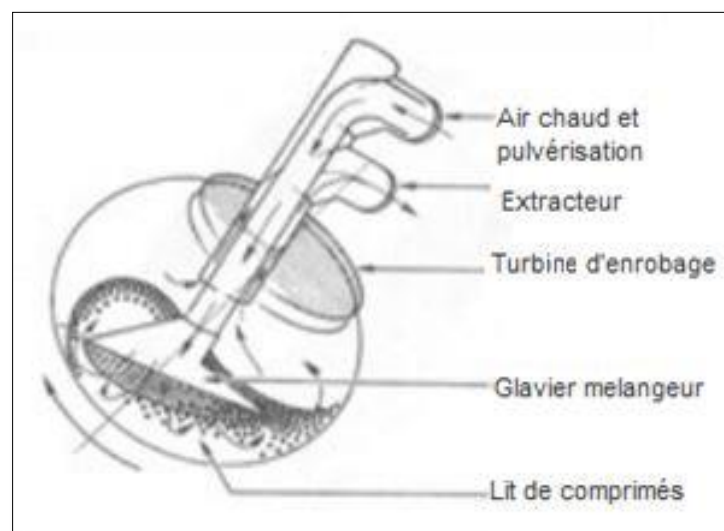
Cette turbine est constituée d'un tube qui envoie de l'air chaud vers l'intérieur de la turbine ainsi que d'un autre tube qui lui contient la solution d'enrobage comme représenté sur la figure 9. [12]



*Figure 9: turbine d'enrobage avec tube immergé*

- **Système Glatt immersion Glavier :**

Ce type de système a l'avantage de pouvoir introduire des granulés et des comprimés dans une machine à cuves perforés de tailles différentes, ce modèle de turbine est représenté dans la figure 10. [12]

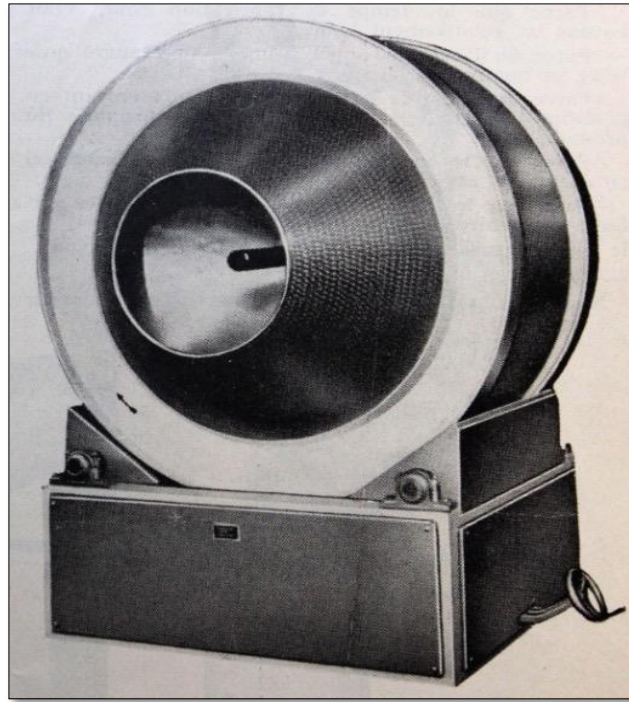


*Figure 10: Turbine Glatt*



- **Turbine de Pellegrini :**

Ce modèle est un type de turbines non-perforées ayant une capacité de 10 à 100 litres. Elle a d'abord été utilisée pour la dragéification. Elle permet de donner une distribution d'air de séchage très homogène dans le lit de comprimés grâce notamment à sa ses chicanes. Cela permet un large éventail d'utilisation allant des petites particules d'un millimètre à des comprimés de toutes formes et de tailles différentes. Ce modèle est représenté dans la figure 11. [11,12]



*Figure 11: Turbine de Pellegrini*

**b) Turbine perforée :**

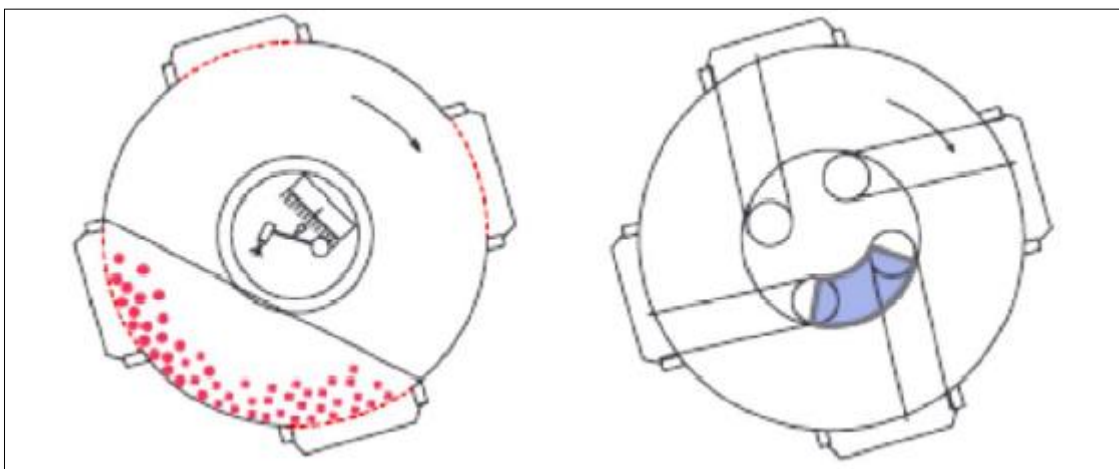
Ce type de turbines se caractérise par son tambour semi-perforé ou entièrement perforé, Ce modèle est représenté sur la figure 12. [11]



*Figure 12: Turbine perforée*

- **Tambour semi-perforé :**

C'est une combinaison entre une turbine conventionnelle et une turbine perforée qui est avantageuse, elle est constituée de quatre grilles internes partiellement perforées qui assurent un bon séchage du produit, les autres parois et surfaces quant à elles sont lisses. [11]



*Figure 13: Schéma représentant un tambour rotatif semi perforé*

- **Tambour entièrement perforé :**

Ce modèle de tambour a la particularité de posséder des surfaces internes entièrement perforées qui permettent d'introduire de l'air par un tube d'entrée puis de le purger à travers les perforations. [12]



*Figure 14: Tambour perforé*

**c) Lit d'air fluidisé :**

Le lit d'air fluidisé dispose d'un nombre de pulvérisateurs pneumatiques proportionnel à sa taille. Le volume au-dessus du lit est ajusté par rapport à la taille des particules et des agglomérats mais aussi à la vitesse de fluidisation.

Un débit constant de comprimés entre dans la colonne sur un tapis de bas en haut car la chambre augmente de diamètre vers la partie supérieure, La vitesse diminue ensuite pour laisser les comprimés descendre vers la base de la colonne. Un pistolet positionné sur la partie inférieure pulvérise la solution d'enrobage sur les particules ou les comprimés à enrober. Ce type de procédés permet l'enrobage de granulés de moins de 50mm de diamètre mais permet aussi l'enrobage des poudres pharmaceutiques. [12]

Un schéma explicatif du fonctionnement de cet appareil est représenté dans la figure 15.

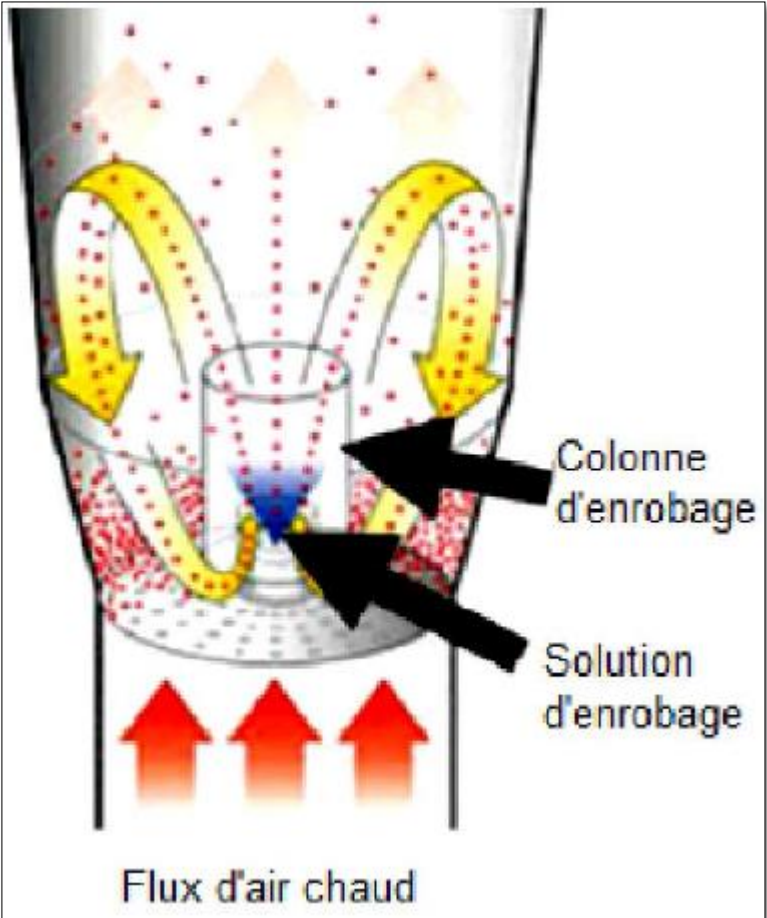


Figure 15: Schéma fonctionnement d'un lit fluidisé

## I.4 Généralités sur la Mébévérine :

### I.4.1 Définition :

La mébévérine chlorhydrate est une molécule ayant des facultés antimuscarinique<sup>1</sup>. Utilisée chez l'homme, comme médicament sous forme de chlorhydrate, pour apaiser les crampes digestives. Elle agit comme antispasmodique musculotrope conduisant à une détente des muscles des intestins. [15]

## Mebeverini hydrochloridum

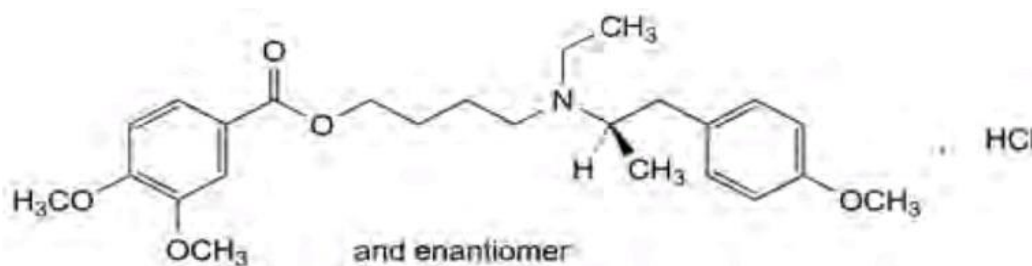


Figure 16: Structure de la molécule de la mébévérine chlorhydrate

### I.4.2 Nom UICPA :

(*RS*)-4-[ethyl (4-methoxy- $\square$ -methylphenethyl) amino] butyl veratrate hydrochloride. [16]

### I.4.3 Caractéristiques:

C'est une poudre cristalline blanche ou plus ou moins blanche, très soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol (96%) et pratiquement insoluble dans l'éther. [16]

### I.4.4 Propriétés Physico-chimiques :

#### I.4.4.1 Propriétés chimiques :

- Formule brute :  $C_{25}H_{35}NO_5, HCl$ . (Contient au moins 99,0 % et au plus 101,0 % de,  $C_{25}H_{35}NO_5, HCl$ . Calculé par rapport à la substance séchée.
- Masse molaire : 466 g /mol.

#### I.4.4.2 Propriétés physiques : [17]

- Point de fusion : 85 °C
- Point d'ébullition : 428.15°C
- Point éclair : 212.74°C

<sup>1</sup> Un agent antimuscarinique est un agent anticholinergique qui bloque l'activité du récepteur muscarinique de l'acétylcholine.

**I.4.5 Identification :**

L'identification se fait par deux méthodes :

- Par spectrophotométrie d'absorption infrarouge.
- Par dissolution de 25 mg dans 2 ml d'eau, acidifier avec de l'acide nitrique dilué et centrifuger. Le surnageant donne la réaction des chlorures à partir en ajoutant 0,4 ml de solution de nitrate d'argent.

**I.4.6 Pertes au séchage :**

Perd au maximum 0,5 % de son poids déterminé sur 1g en séchant au four à 105 °C pendant 1h. [18]

**I.4.7 Impuretés :**

Les impuretés non spécifiées par la monographie générale « substances à usage pharmaceutique (2034) ». Il n'est pas nécessaire de les identifier pour la démonstration de la conformité. [18]

**I.4.8 Conservation :**

Cette molécule doit être conservée dans un endroit hermétique à l'abri de la lumière et entreposée à une température qui ne dépasse pas 30°C. [18]

## **CHAPITRE II**

### **MATERIEL ET METHODES**

### **EXPERIMENTALES**

## CHAPITRE 2 :

## Matériel et méthodes expérimentales

*II. Première partie :***II.1 Présentation du produit : MEBEVERINE-SAIDAL® 100 mg**

MEBEVERINE-SAIDAL est le générique du médicament<sup>2</sup> DUSPATALAIN® sous forme de comprimés enrobés.

- **DCI** : Mébévérine Chlorhydrate
- **Dosage** : 100 mg
- **Forme et présentation** : Comprimés enrobés, Boite de 30.
- **Vois d'administration** : Voie Orale



*Figure 17: MEBEVERINE-SAIDAL® 100 mg*

**II.1.1 Classe pharmacothérapeutique du médicament:**

Ce médicament est classé comme un antispasmodique musculotrope. Il a pour fonction d'apaiser les douleurs spasmodiques et l'inconfort intestinal liés au dysfonctionnement du tube digestif et des voies biliaires. [19]

---

<sup>2</sup> Un médicament générique est une copie du médicament original qu'on appelle princeps. Ils ont la même composition quantitative et qualitative en principe actif leur bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée une étude de biodisponibilité appropriée



**II.1.2 Composition :** [19]

- Principe actif : Mébévérine chlorhydrate (100mg).
- Excipients :
  - Noyau : Lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, polyvidone, talc, stéarate de magnésium.
  - Enrobage : Saccharose, gomme arabique, gélatine, talc, cire de carnauba.

**II.1.3 Les excipients à effet notoire :**

Dans le cas du médicament MEBEVERINE-SAIDAL<sup>®</sup> on distingue deux excipients à effet notoire.

- Lactose monohydraté : Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou du syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase. [20]
- Source de glucose et de fructose. Le saccharose est déconseillé pour les personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. [20]

**II.2 L'enrobage :**

Dans le cas des comprimés MEBEVERINE-SAIDAL on a choisi de procéder à une dragéification afin de retarder plus ou moins sa libération étant donné que ce médicament est un antispasmodique qui doit se libérer dans l'intestin. Une autre raison qui peut justifier ce choix est que le noyau possède un goût amer désagréable qui doit être masqué. Pour cela on a choisi plusieurs excipients dont chacun à un rôle bien défini.

**II.2.1 Présentation des excipients d'enrobage :**

- **L'eau :**

L'eau est l'excipient le plus utilisé en industrie pharmaceutique, l'eau purifiée sert de véhicule et solvant pour la fabrication et la préparation de produits pharmaceutiques n'est pas recommandée dans la fabrication de produits parentéraux. [21]

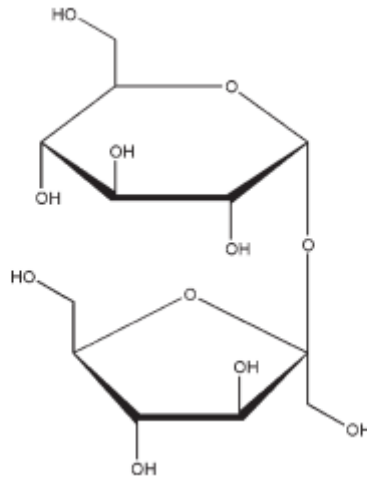
- **Saccharose :**

Appelé aussi sucre blanc, sucre raffiné ou sucre de canne. Il ne contient aucune substance ajoutée. Il se produit sous forme de cristaux incolores, en masses ou blocs, ou comme une poudre cristalline blanche.

Le saccharose est largement utilisé dans les préparations pharmaceutiques orales.

Sirop de saccharose, contenant 50 à 67 % de saccharose, utilisé dans comme agent liant pour la granulation humide. Dans pour les formes sèches, le saccharose sert de liant sec

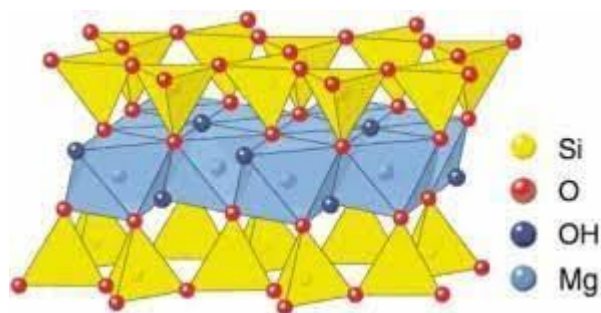
(2 à 20 %) ou d'édulcorant en comprimés et pastilles à croquer. Les sirops de saccharose sont utilisés comme agents d'enrobage de comprimés à des concentrations comprises entre 50 % et 67 %. Une inversion partielle du saccharose peut se produire pour des concentrations élevées de ce dernier, qui rend l'enrobage au sucre difficile. [21]



*Figure 18: Structure chimique du saccharose*

- **Talc :**

On peut le retrouver aussi sous le nom de silicate de calcium de magnésium hydraulique. Le talc est une poudre cristalline très fine, il est blanc à blanc grisâtre, inodore, impalpable. Il adhère facilement à la peau, doux au toucher et exempt de saleté. Souvent utilisé comme lubrifiant dans la préparation de comprimés pharmaceutiques. Et dans l'enrobage comme adsorbant. [22]

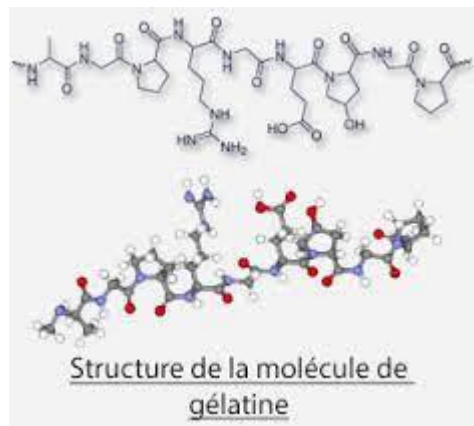


*Figure 19: Structure moléculaire du talc*

- **Gélatine :**

Ses autres synonymes sont : byco, cryogel, kolatine. La gélatine se présente sous forme de film pâle légèrement jaune et vitreux, solide fragile. Elle est pratiquement inodore et insipide et est disponible sous forme de feuilles, de flocons et de granulés translucides ou sous forme de poudre grossière. [21]

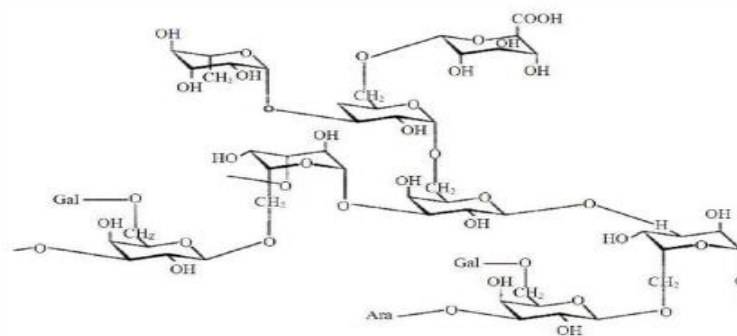
La gélatine de faible poids moléculaire a été étudiée pour sa capacité d'améliorer la dissolution des médicaments administrés par voie orale. Des micropellets d'ibuprofène et de gélatine ont été préparés pour contrôler la libération du médicament. Egalement utilisée dans pour la préparation de pâtes, pastilles et suppositoires. Dans le cas d'enrobage la gélatine est considérée comme un liant et un augmentant de viscosité. [23]



*Figure 20: Structure moléculaire de la gélatine*

- **Gomme arabique :**

La gomme arabique appelée aussi gomme d'acacia. Elle est disponible sous forme de flocons fins blancs ou blanc jaunâtre, éclats sphéroïdaux, granules, poudre ou poudre séchée par pulvérisation. Est inodore et a un goût fade. Cette dernière est principalement utilisée dans les préparations pharmaceutiques administrées par voie orales comme agent de suspension et émulsifiant, souvent en combinaison. Elle est également utilisée dans la préparation de pastilles et comme un liant dans le cas de comprimés. De plus la gomme d'acacia est souvent employée dans la préparation de comprimés avec un temps de désintégration prolongée. Elle a également été évaluée comme bioadhésif. [24,25]

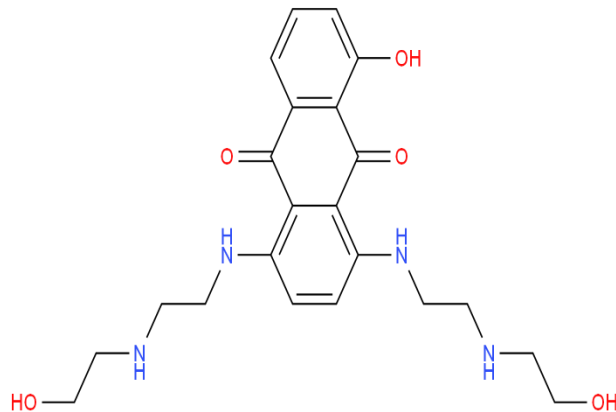


*Figure 21: Structure chimique de la gomme arabique*

- **Cire de carnauba :**

Nommée aussi cire de caranda ou cire de brésil.

La cire de carnauba est de couleur brune pâle ou jaune pâle, se trouve sous forme de poudre, flocons ou de morceaux de forme et de taille irrégulière, elle n'a pratiquement aucun goût et est exempte de rancidité. La cire de carnauba est la cire la plus dure, elle ne fond pas rapidement. Elle est souvent utilisée en industrie pharmaceutique pour polir les enrobages au sucre. Cette cire a été expérimentalement étudiée pour la production de microparticule en utilisant un nouveau procédé d'enrobage à air chaud (HAC) mis au point comme une solution alternative au procédé conventionnel de vaporisation-congélation. [22, 26]



*Figure 22: Structure chimique de la cire de carnauba*

Tableau II: Spécifications de la pharmacopée européenne.

Tests/excipients	Eau	Saccharose	Talc	Gélatine	Gomme arabique	Cire de carnauba
Contamination Bactérienne	10 <sup>2</sup> CFU/g	-	10 <sup>2</sup> CFU/g	10 <sup>3</sup> CFU/g	10 <sup>4</sup> CFU/g	-
Aluminium	≤10ppm	-	-	-	-	-
Nitrate	≤0.2ppm	-	-	-	-	-
Métaux lourds	≤0.1ppm	-	-	-	-	-
Résidus	≤0.001%	-	-	-	≤4%	≤0.25%
Conductivité	≤5.1μs/cm	≤35μs/cm	-	≤1 ms/cm	-	-
Endotoxines	≤0.25IU/ml	≤0.25IU/mg	-	-	-	-
Plomb	-	≤0.5ppm	-	-	-	-
Point de fusion	-	-	-	-	-	80-88°C
Acidité	-	-	-	-	-	2-7
Saponification	-	-	-	-	-	78-95
Fer	-	-	≤0.25%	≤30ppm	-	-
Magnésium	-	-	≤7%	-	-	-
Calcium	-	-	≤0.9%	-	-	-
pH	-	-	-	3.8-7.5	-	-
Substances Solubles dans l'eau	-	-	≤0.2%	-	-	-
Résidus Insolubles dans l'eau	-	-	-	-	≤0.5%	-
Peroxydes	-	-	-	-	-	-
Point isoélectrique Type A	-	-	-	6-9.5	-	-
Type B	-	-	-	4.7-5.6	-	-

**II.2.2 Matériels D'enrobage :**

L'installation peut changer d'une industrie à une autre, dans ce travail on parlera de :

**II.2.2.1 Turbine d'enrobage :**

*Figure 23: Turbine GLATT CM350 (© Bensaada et Moulla)*

Cette turbine contient :

- Un tambour rotatif perforé pouvant être rempli de 10% à 100%. [27]



*Figure 24: Tambour perforé*

- Un système de chargement permet de guider les comprimés doucement à l'intérieur du tambour rotatif afin d'éviter tout dommage potentiel à l'égard des comprimés [27].



*Figure 25: Chargement des comprimés dans le tambour*



- Un système de pulvérisation constitué d'un bras à buses assurant un enrobage homogène de tous les comprimés l'angle de pulvérisation peut être ajusté manuellement ou automatique à partir du système de contrôle. [27]



*Figure 26: Bras à buses ((© Bensaada et Moulla)*



- Un système d'alimentation d'évacuation d'air entièrement intégré à l'intérieur de la turbine ce dernier minimise les turbulences autour des buses. [27]

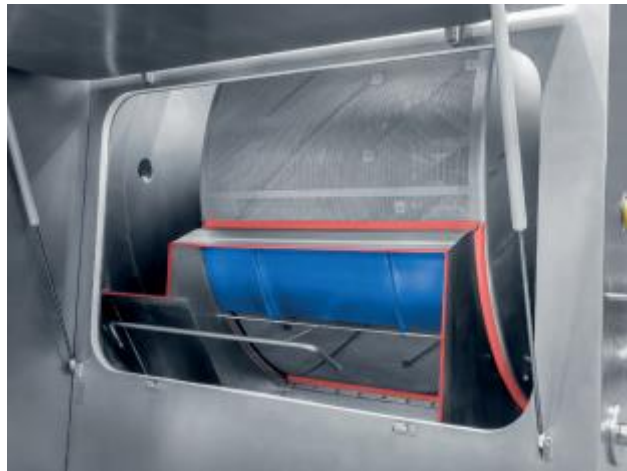


Figure 27: Evacuateur d'air.

- Munis d'un écran tactile le système de contrôle permet de surveiller tout le procédé d'enrobage du début jusqu'à la fin ce dernier et faciliter sa manipulation. [27]



Figure 28: Ecran de contrôle (© Bensaada et Moulla)

**II.2.2.2 Cuiseurs :**

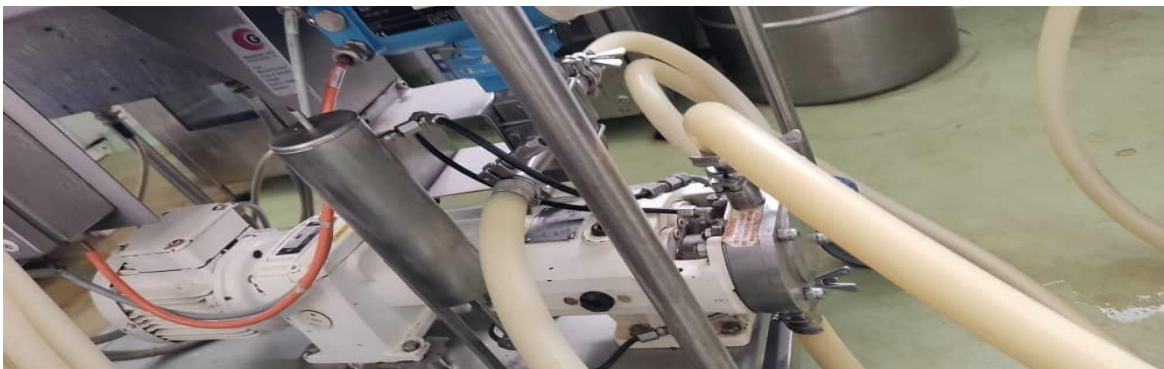
Deux cuiseurs type HELLMICH de capacité de 205 litres sont mis en place pour la dragéification l'un contient la solution de montage et l'autre le sirop de lissage. Ces derniers sont en acier inoxydable munis d'un agitateur et homogénéisateur. Le premier est chauffé à l'aide de la vapeur et le deuxième par une résistance. [28]



*Figure 29: Cuiseurs (© Bensaada et Moulla)*

**II.2.2.3 Pompe :**

Pompe GLATT pour assurer une bonne circulation de la solution et un bon débit de pulvérisation. [27]



*Figure 30: Pompe (© Bensaada et Moulla)*

### II.2.3 Conditions sur le comprimé :

Pour un avoir une dragéification optimale le noyau doit obéir aux conditions suivantes :

- Vérifier l'aspect du noyau s'il est lisse et exempt de décalottage<sup>3</sup>.
- Le noyau doit être bombé ou légèrement bombé pour favoriser le mouillage c'est-à-dire pour que la solution s'étale et adhère correctement à la surface du comprimé.
- Le noyau ne doit pas être friable pour minimiser les pertes.
- Le noyau doit présenter un faible taux d'humidité.

### II.2.4 Mode et paramètres opératoires :

La dragéification est un long procédé constitué de deux grandes étapes : Le montage et le Lissage. Avant de commencer on doit d'abord s'assurer du bon fonctionnement du matériel et si ce dernier est propre et stérile.

#### II.2.4.1 Montage :

Dans cette opération passe par trois étapes :

- La préparation du sirop de montage se fait dans une cuve en acier inoxydable qui contient de l'eau purifiée préalablement chauffée à 35°C, on y ajoute la gomme arabique, la gélatine en poudre et le saccharose par petites quantités puis on agite à une fréquence de 50HZ jusqu'à dissolution complète de tous les constituants. Par la suite on rajoute le talc à cette solution. Maintenir l'agitation à une vitesse de 100tr/min pendant 2H à une température de 60°C jusqu'à mise en suspension. A la fin de cette opération on transfère la solution vers la cuve de stockage.
- Introduire les comprimés nus dans la turbine d'enrobage. Les préchauffer sous rotation et agitation à la vitesse la plus faible possible pendant 15 min à une température 60°C. Le débit d'air est réglé à 3500m<sup>3</sup>/h.
- Une fois que le noyau et la solution de montage on commence la pulvérisation. On commence par pulvériser 1 litre de solution puis 2 litres et enfin 3 litres on répète l'opération jusqu'à l'obtention d'un **PM=330mg±5**. Cette opération doit obéir aux paramètres suivants :
  - Débit d'air : 3500 m<sup>3</sup>/h
  - Température d'entrée d'air : 60°C
  - Dépression du Tambour : -150 Pa

---

<sup>3</sup> **Décalottage** : c'est détachement d'un fragment transversal de la surface du comprimé

- Vitesse du tambour : 06 tr/min
- Débit de dragéification : 400 à 550 ml/mn
- Durée de mélange : 60 secondes
- Durée de séchage : 2 minutes.

#### **II.2.4.2 Lissage :**

Comporte quatre étapes majeures :

- La préparation de la solution de lissage se fait en mélangeant de l'eau purifiée préalablement chauffée à 50°C et du saccharose sous agitation à une fréquence allant de 40 à 50 HZ et une vitesse de 10tr/min pendant 45 mn. Après dissolution cette dernière est transférée vers la cuve de stockage.
- On pulvérise le sirop de lissage déjà préparé et stocker graduellement et on sèche à l'air chaud à une température comprise entre 60°C et 65°C. le poids moyen obtenu =350mg.
- On pulvérise une deuxième fois la solution de lissage sur les comprimés mais en séchant à l'air froid à **T=25°C**. Répéter l'opération jusqu'à la l'obtention d'un **PM=355mg**
- Après avoir finalisé la pulvérisation de la solution de lissage on procède au refroidissement et polissage des dragées. Dans la turbine on laisse tourner les comprimés pendant une heure à **T=20°C**. introduire ensuite manuellement la cire de carnauba sur les comprimés dragéifiés et on laisse tourner encore pendant 2 heures à une vitesse de 15tr/min. A la fin de cette opération on contrôle l'aspect des dragées et on mesure le poids moyen qui doit être égale à 355±5%.

### **II.3 Techniques physicochimiques de caractérisation :**

#### **II.3.1 Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible :**

Les mesures d'absorption du rayonnement ultraviolet et visible sont fréquemment utilisées dans l'analyse quantitative et qualitative d'une large gamme d'espèces chimiques organiques et inorganiques. C'est la technique la plus exploitée par les laboratoires chimiques du monde entier. [29]

L'UV-Visible est basée sur l'absorption du faisceau lumineux par la matière dans le domaine qui s'étend du proche ultraviolet au proche infrarouge. De manière générale, elle fait usuellement appel à des longueurs d'ondes variant entre 200 et 800 nm. Cette méthode d'analyse apporte peu d'informations structurales, mais en revanche, elle a de nombreuses applications en analyse quantitative en utilisant la loi de Beer-Lambert pour le calcul des concentrations. [30]

- **Principe :**

Le domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées

-UV moyen et proche (190-400nm).

-UV-Visible (400-800nm).

-UV très proche infrarouge (800-1400nm).

L'origine de l'absorption lumineuse est due à l'interaction de photons incidents avec les substances d'un échantillon. Ainsi, lorsqu'une molécule absorbe une radiation elle atténue sélectivement l'intensité du rayonnement électromagnétique, le spectre d'absorption reproduit cette atténuation du faisceau en fonction de la longueur d'onde. Cette dernière peut être évaluée à partir de la transmittance ou de l'absorbance (l'absorbance peut être appelée aussi densité optique). [30]

- **Application de la spectroscopie UV-Visible :**

- **Analyse quantitative :**

L'analyse quantitative repose sur l'exploitation de la loi de Bee et Lambert. Etablie en 1932 elle relie absorbance et concentration. Cette loi est additive et s'applique aux mélanges à conditions qu'il n'y ait aucune interaction entre les différentes substances. [31]

La loi de Bee-Lambert est présentée ci-dessous :

$$A = \epsilon_{\lambda} I C$$

Avec :

**A** : Absorbance.

**$\epsilon_{\lambda}$**  : Coefficient d'absorption molaire est fonction de la nature soluté et de la longueur d'onde.

**I** : la longueur de substance traversée.

**C** : la concentration molaire.

- **Analyse qualitative :**

Les applications de la spectrophotométrie UV-Visible sont quelques peu limitées en analyse qualitative, car la résolution des bandes d'absorption des substances chimiques en solution est relativement faible. L'identification indiscutable d'un composé est donc peu précise. [32]

- **Appareillage :**

Le mode utilisé est un Lambda 25 PERKIN-ELMER couplé d'un logiciel d'acquisition UVWinLab.



*Figure 31: Spectrophotomètre UV-Visible*

### **II.3.2 Spectroscopie infrarouge :**

La spectroscopie infrarouge est une méthode physique d'analyse à la fois qualitative et quantitative. Le principe de cette méthode est fondé sur l'absorption des photons émis par une radiation très peu énergétique permettant de modifier l'énergie de vibration des molécules. [31]

Les spectres d'absorption IR fournissent l'empreinte d'une molécule comportant des liaisons covalentes ce qui permet l'identification de celle-ci. Le spectre obtenu permet aussi de définir l'existence d'un groupe fonctionnel. [33]

Les bandes les plus caractéristiques se divisent en trois régions :

- L'infrarouge proche ( $4000$  à  $12800\text{ cm}^{-1}$ ) : employé pour l'étude de molécules simples telles que l'eau, le dioxyde de carbone, le soufre.
- L'infrarouge moyen ( $200$  à  $4000\text{ cm}^{-1}$ ) : c'est le domaine le plus étudié, les spectres d'absorption permettent l'étude de la structure des molécules à intérêt biochimique.
- L'infrarouge lointain ( $10$  à  $200\text{ cm}^{-1}$ ) : largement exploité pour l'étude de molécules inorganiques et organométalliques.

➤ **Analyse qualitative :**

L'identification des molécules organique par spectrométrie infrarouge a connu ses débuts dans les années 1950 avec l'apparition des spectrophotomètres à doubles faisceau. L'identification se compose de deux étapes : « détermination de la nature des

groupements fonctionnels d'après l'examen du domaine de fréquences des groupements fonctionnels (3600-1200  $\text{cm}^{-1}$ ). Puis, examen du domaine de l'empreinte digitale (1200-600  $\text{cm}^{-1}$ ) par comparaison avec le spectre de composés purs qui contiennent des groupements fonctionnels identifiés dans la première étape ». [33]

➤ **Analyse quantitative :**

En analyse quantitative la spectroscopie IR est limitée, à cause des écarts de la loi de Bee-Lambert, la complexité des spectres de l'infrarouge et la difficulté d'interprétation et de repérage des pics d'absorption. Il en résulte que l'analyse quantitative de l'IR est moins efficace que celle de l'UV-Visible. [33]

• **Appareillage :**

L'appareil utilisé est un spectromètre PERKIN ELMER ATR Spectrum two



*Figure 32: Spectromètre infrarouge*

## II.4 Tests biopharmaceutiques de contrôle de qualité :

### II.4.1 Test de délitement ou désagrégation :

Ce test est destiné à définir la capacité des comprimés à se désagréger dans un temps fixé, en milieu liquide et dans des conditions obéissantes aux normes de la pharmacopée. Le temps de désagrégation pour un comprimé enrobé doit être  $\leq 60$ mn.

• **Appareillage :**

Ce contrôle s'effectue grâce à un appareil de type ERWEKA ZT31 pour la détermination du temps de délitement. Ce dernier est composé d'un cylindre muni de six postes subissant un mouvement alternatif vertical, l'ensemble est plongé dans un vase contenant le liquide d'immersion (généralement de l'eau purifiée). Cet appareil comporte un système thermostatique permettant de maintenir une température comprise entre 35°C et 39°C.





*Figure 33: Appareil de désagrégation*

- **Critère d'acceptation :**

La désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception des débris insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant demeurer sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable.

#### **II.4.2 Test de dissolution :**

L'essai de dissolution trouve son intérêt dans le contrôle d'une composition mais aussi pour expliquer son agissement. Il est destiné à déterminer plus ou moins la grande aptitude d'une forme pharmaceutique à libérer dans un milieu physiologique déterminé, le ou les principes actifs qu'elle contient.



- **Appareillage :**

Le dissolutest est composé d'un récipient cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1 litre, qui peut être couvert, en matériau inerte et partiellement immergé dans un bain d'eau de volume de 5 litres, thermostaté il permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  pendant l'essai et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution; un moteur et un agitateur constitué d'une pale et d'une tige sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale et la tige sont en matériau rigide et inerte. Le dosage du principe actif est suivi par spectrométrie UV-Visible.



*Figure 34: Dissolutest*

- **Critères d'acceptation :**

Pour les formes à libération conventionnelle, sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation, résumés dans le tableau ci-dessous :

Poursuivre l'essai jusqu'au niveau 3 sauf si des résultats conformes sont obtenus au niveau 1 et 2.

Le tableau III résume les critères d'acceptation de la pharmacopée européenne.

tableau III : Critères d'acceptations élaborées par la pharmacopée européenne.[3]

Niveau	Nombre d'unités à examiner	Critères d'acceptation
S <sub>1</sub>	6	Aucune unité n'est inférieure à ${}^4Q + 5\%$
S <sub>2</sub>	6	La moyenne des 12 unités (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> ) est égale ou supérieure à $Q$ et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15\%$ .
S <sub>3</sub>	12	La moyenne des 24 unités (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> + S <sub>3</sub> ) est égale ou supérieure à $Q$ , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15\%$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25\%$ .

## II.5 Tests physiques de contrôle de qualité :

### II.5.1 Uniformité des masses :

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de masse de 20 comprimés, du poids maximum et minimum par rapport à la masse théorique du comprimé. Selon la monographie interne de la société la masse moyenne doit se trouver dans les limites de la masse théorique.  $\{MT \pm 5\%$  }

### II.5.2 La résistance à la rupture ou dureté :

Il s'agit d'un test de compression pour évaluer la dureté d'un comprimé. Conformément à la Pharmacopée Européenne, il est effectué au moment de la fabrication afin de contrôler si la dureté des comprimés est bien comprise dans les spécifications définies. L'objectif du test est de mesurer la force nécessaire pour provoquer la rupture et l'écrasement du comprimé. Pour réaliser ce test, on utilise un duromètre. Le comprimé est placé dans l'emplacement prévu à cet effet, une mâchoire mobile va alors exercer une force croissante sur le comprimé jusqu'à rupture de celui-ci.

<sup>4</sup>  $Q$  : cette grandeur correspond à la quantité dissoute de principe actif, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette. La valeur de  $Q$  est spécifiée dans la monographie de chaque substance active.

**Appareillage :**

L'appareil est commandé par un clavier à symboles qui permet de saisir le nombre d'échantillons requis pour le test. Muni d'une mâchoire mobile qui exerce une pression sur le comprimé, le menu permet précisément le mode de mesure, notamment la vitesse de rupture/le taux d'augmentation de la force, l'heure/la date, la sensibilité de la mesure de dureté et les pauses entre les essais pour éliminer la poussière et les débris.



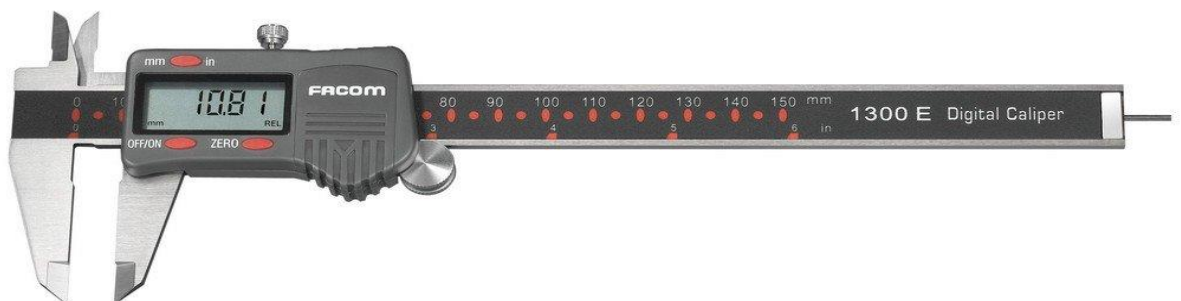
*Figure 35: Duromètre*

**II.5.3 Epaisseur :**

En cours de production, il faut également contrôler les dimensions et l'aspect des comprimés afin de savoir si la compression se fait dans les bonnes conditions.

- **Appareillage :**

A l'aide d'un pied à coulisse. L'épaisseur est définie par la taille de chambre de compression, c'est-à-dire l'espacement entre le poinçon inférieur et le poinçon supérieur.



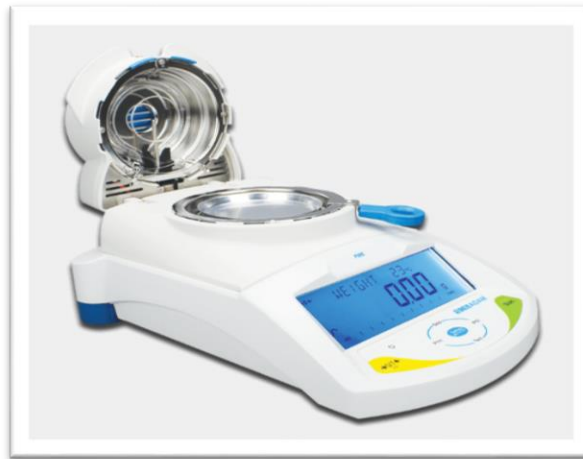
*Figure 36: Pied à coulisse*

**II.5.4 Taux d'humidité résiduelle :**

La mesure de la teneur en humidité appelée également teneur en eau d'une substance est d'une importance capitale, elle a des conséquences sur l'aptitude au traitement, la durée de conservation, la fonctionnalité et la qualité d'un produit. La méthode la plus utilisée pour le calcul de ce paramètre est la méthode thermogravimétrique.

- **Appareillage :**

A l'aide d'un dessiccateur on fait chauffer la poudre à 100°C (105°C pour les poudres colorées) pour une durée de 4 minutes (d'après la monographie interne de la société). Les échantillons sont pesés avant et après séchage, la perte de masse permet de calculer l'humidité de l'échantillon.



*Figure 37: Dessiccateur*

**II.5.5 Test de friabilité :**

Appliqué sur le noyau avant enrobage, La friabilité correspond au phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée, à la prise des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'action de chocs mécaniques ou d'une attrition. La détermination de la friabilité consiste à évaluer la perte de masse enregistrée par un échantillon de comprimés soumis à des rotations pendant un temps déterminé friabilimètre.

- **Appareillage :**

Ce test s'effectue dans un friabilimètre, composé d'un tambour en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies, et produisant le mois d'électricité statique. A chaque rotation les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure. La vitesse de rotation est de  $25 \pm 1$  tr/min, pour 100 tours correspondant à une durée de 4 minutes par essai.



*Figure 38: Friabilimètre*



## **CHAPITRE III**

### **RESULTATS ET DISCUSSION**

## Chapitre III : Résultats et discussion

### *III. Contrôle du produit :*

#### **III.1 Contrôle du noyau :**

Avant de procéder à la dragéification, le comprimé nu doit obéir à certaines normes afin d'obtenir un enrobage homogène. Plusieurs tests sont réalisés sur le noyau, On cite : L'uniformité des masses, la friabilité, la dureté, l'épaisseur, taux d'humidité résiduelle et la désagrégation.

##### **III.1.1 Uniformité des masses :**

Les résultats obtenus pour l'uniformité des masses du noyau sont présentés dans le tableau suivant

*Tableau IV: Uniformité des masses du noyau*

Numéro d'échantillon	Echantillon N°1 (20 comprimés)	Echantillon N°2 (20 comprimés)
Moyenne (mg)	224.1	218.8
CV <sup>5</sup>	1.5451	1.7499
σ	3.4626	3.8288
Norme (document interne SAIDAL)	225±7.5% [208.125-241.875]	

##### **III.1.2 Friabilité :**

La friabilité est calculée par la formule :

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

Avec :

f= Friabilité en %

P<sub>i</sub>= Poids initial des 10 comprimés avant le test.

P<sub>f</sub>= Poids final des 10 comprimés après le test.

---

<sup>5</sup> CV : Coefficient de variation



Les résultats obtenus du test de friabilité des comprimés nus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau V: Test de friabilité du noyau**

Numéro d'Echantillon	Echantillon N°1 (10 comprimés)	Echantillon N°2 (10 comprimés)
La friabilité en (%)	0.13	0.19
Norme (Pharmacopée européenne 6 <sup>ème</sup> édition)	La perte de masse $\leq$ 1%	

### III.1.3 Dureté :

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau VI: Dureté des comprimés nus**

Numéro d'Echantillon	Echantillon N°1 (10 comprimés)	Echantillon N°2 (10 comprimés)
Moyenne (kp)	6.60	6.63
Norme (Pharmacopée européenne 6 <sup>ème</sup> édition)	3-7	

### III.1.4 Epaisseur :

Les résultats obtenus pour la mesure de l'épaisseur du comprimé nu se trouve dans le tableau ci-dessous :

**Tableau VII: Epaisseur du noyau**

Numéro d'Echantillon	Echantillon N°1 (10 comprimés)	Echantillon N°2 (10 comprimés)
Moyenne (mm)	3.66	3.61
Norme (Pharmacopée européenne 6 <sup>ème</sup> édition)	3-4	

**III.1.5 Taux d'humidité résiduelle :**

Les résultats obtenus suite à la mesure du taux d'humidité résiduelle sont résumés dans le tableau suivant.

*Tableau VIII: Taux d'humidité résiduelle*

Numéro d'Echantillon	Echantillon N°1	Essai N°2
Taux d'humidité (%)	2.51	1.91
Norme (document interne SAIDAL)	1.5 - 2.5	

**III.1.6 Test de délitement :**

Le tableau ci-dessous montre les résultats du test du délitement des comprimés nus.

*Tableau IX: Test de désagrégation*

Temps de délitement	Température	Nombre de comprimés	Norme	Référence
10 min	36.8°C	6	≤15 min	Monographie de SAIDAL

- **Discussion des résultats :**

En vue des résultats obtenus, les comprimés obéissent à toutes les normes établis par la pharmacopée et la société donc ces derniers sont prêts à être enrobés. Cependant, on remarque un léger décalage de 0.01% dans le taux d'humidité du premier essai.

**III.2 Contrôle du produit pendant l'enrobage :**

Pendant cette opération suit l'évolution de la masse des comprimés pour chaque étape de l'enrobage. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

*Tableau X: Evolution de la masse des comprimés pendant la dragéification*

Etapes	Masse moyenne (mg)	Nombre de comprimés	Norme	Référence
Montage	328	10 Comprimés	330±5%	Monographie de SAIDAL
Lissage	352		355±5%	
Produit fini	357			

- **Discussion :**

Au vu de ces résultats, on conclut que la masse obtenue pour chaque étape de l'enrobage est conforme aux spécifications établies par la monographie interne de l'entreprise. Ce qui induit que les paramètres opératoires utilisés sont adéquats.

### III.3 Contrôle sur le comprimé enrobé :

On réalise sur le produit fini plusieurs tests de contrôle de qualité : test d'uniformité des masses, contrôle pharmaco-technique, test de désagrégation, test de dissolution, caractérisation par IR.

#### III.3.1 Uniformité des masses :

Les résultats obtenus suite au test d'uniformité des masses sont représentés sur le tableau XI.

*Tableau XI: Uniformité des masses des comprimés enrobés*

Numéro d'Echantillon	Echantillon N°1 (20 comprimés)	Echantillon N°2 (20 comprimés)
Moyenne (mg)	355.0	355.5
CV	1.1683	1.0525
$\sigma$	4.1473	3.7417
Norme (document interne SAIDAL)	355±5% [337.25 - 372.75] mg	

Le tableau XI démontre que les résultats obtenus sont conformes aux normes citées dans la monographie de référence, ainsi cela confirme la validité du procédé de dragéification vis-à-vis de la masse désirée.

**III.3.2 Contrôle Pharmaco-technique :**

Les résultats obtenus suite aux tests de contrôle pharmaco-technique sont représentés sur le tableau XII.

*Tableau XII: contrôles pharmaco-technique*

Test	Moyenne	CV	$\Sigma$
Dureté (kp) (10 comprimés)	6.77	11.4653	0.7762
Epaisseur (mm) (10 comprimés)	4.675	1.6663	0.0779

En comparant les résultats obtenus après enrobage avec ceux des comprimés nus on remarque qu'il n'y a pas de différence notable dans la dureté des comprimés contrairement à son épaisseur qui augmente de plus de 20% par rapport au comprimé nu.

**III.3.3 Désagrégation :**

Les résultats obtenus suite aux tests de désagrégation du comprimé enrobé sont représentés dans le tableau XIII.

*Tableau XIII: Test de désagrégation des comprimés enrobés*

Numéro d'échantillon	Echantillon N°1 (6 comprimés)	Echantillon N°2 (6 comprimés)
Temps	13min 40s	12min 48s
Température (°C)	39.2	36.2
Norme (document interne SAIDAL)	$\leq 20$ Min	

Les temps de désagrégation atteints sont conformes aux normes de la monographie en ce qui concerne la désagrégation du produit fini.

**III.3.4 Dissolution :**

Les résultats obtenus suite aux tests de dissolution sur 6 comprimés enrobés sont représentés dans les tableaux suivants :

**Tableau XIV: Les densités optiques du Témoin**

Longueur d'onde ( $\lambda$ )	Témoin	Densité Optique	Moyenne de DO
290 nm	Témoin N°1	0.2963	0.2970
	Témoin N°2	0.2967	
	Témoin N°3	0.298	

**Tableau XV: Densités optiques des essais**

Longueur d'onde ( $\lambda$ )	Essais	Masse Unitaire (mg)	Densité Optique
290 nm	N°1	357	0.2862
	N°2	358	0.2959
	N°3	363	0.3013
	N°4	364	0.2887
	N°5	358	0.2992
	N°6	345	0.2897

En employant l'équation suivante on obtient les résultats du tableau XVI.

$$Titre = \left[ \frac{DO_E}{DO_T} \times \frac{P_T/dilution}{P_E/dilution} \times Pureté \right] \times 6$$

Avec :

$DO_E$  : Densité optique de l'essai.

$DO_T$  : Densité optique du témoin.

$P_T$  : Prise du témoin.

$P_E$  : Prise de l'essai.

**Tableau XVI: Titre des essais**

Essais	Titre (%)	Moyenne (%)
N°1	97.25	99.6083
N°2	100.26	
N°3	100.69	
N°4	96.21	
N°5	101.38	
N°6	101.86	

Ces résultats obtenus par chromatographie UV nous permettent de calculer la teneur du principe actif libéré en 1h dans le tableau XVII.

**Tableau XVII: Teneur en mébévérine chlorhydrate**

	Essai	Norme	Référence
Teneur (%)	99.61	$Q \geq 80$	Monographie
Résidu (%)	0.30	$\leq 2$	SAIDAL

Les résultats obtenus suite au test de dissolution ont démontré qu'au bout d'1 heure, le principe actif des comprimés dissout a été libéré à 99.61%.

On conclut en se référant à la Pharmacopée Européenne 8ème édition que les échantillons de la Mébévérine-SAIDAL 100mg satisfont au test de dissolution et sont donc conforme.

III.3.5 Caractérisation par infrarouge :

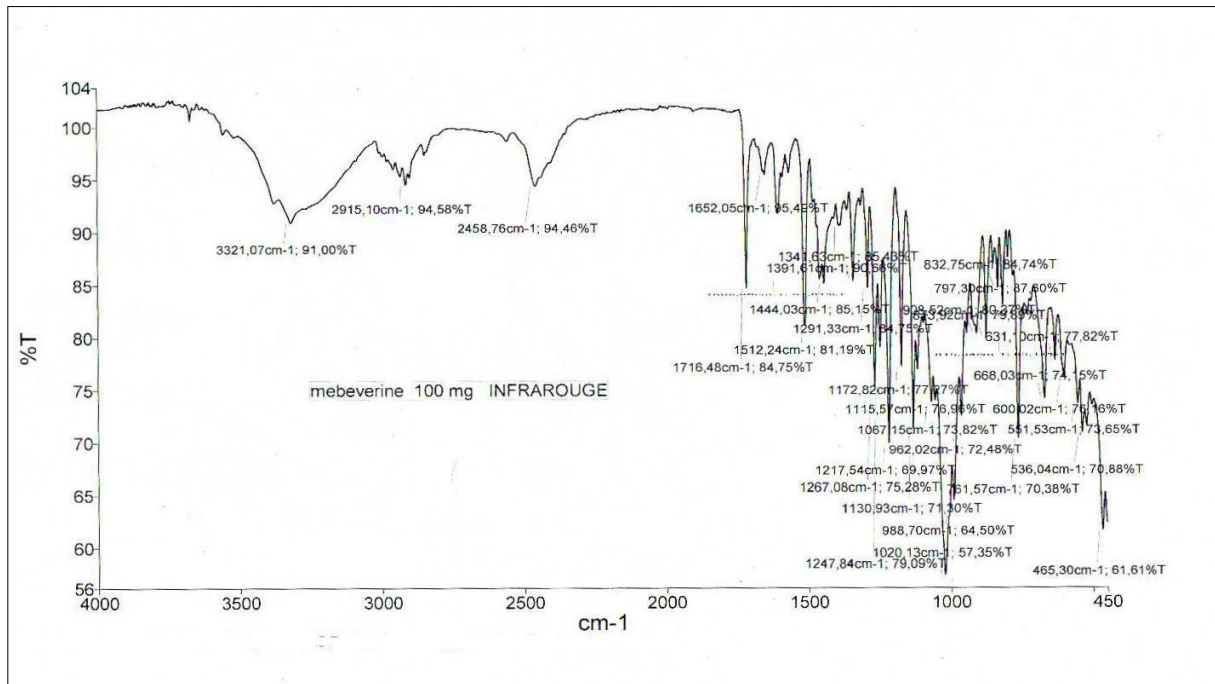


Figure 39: Spectre infrarouge de la mebèverine chlorhydrate

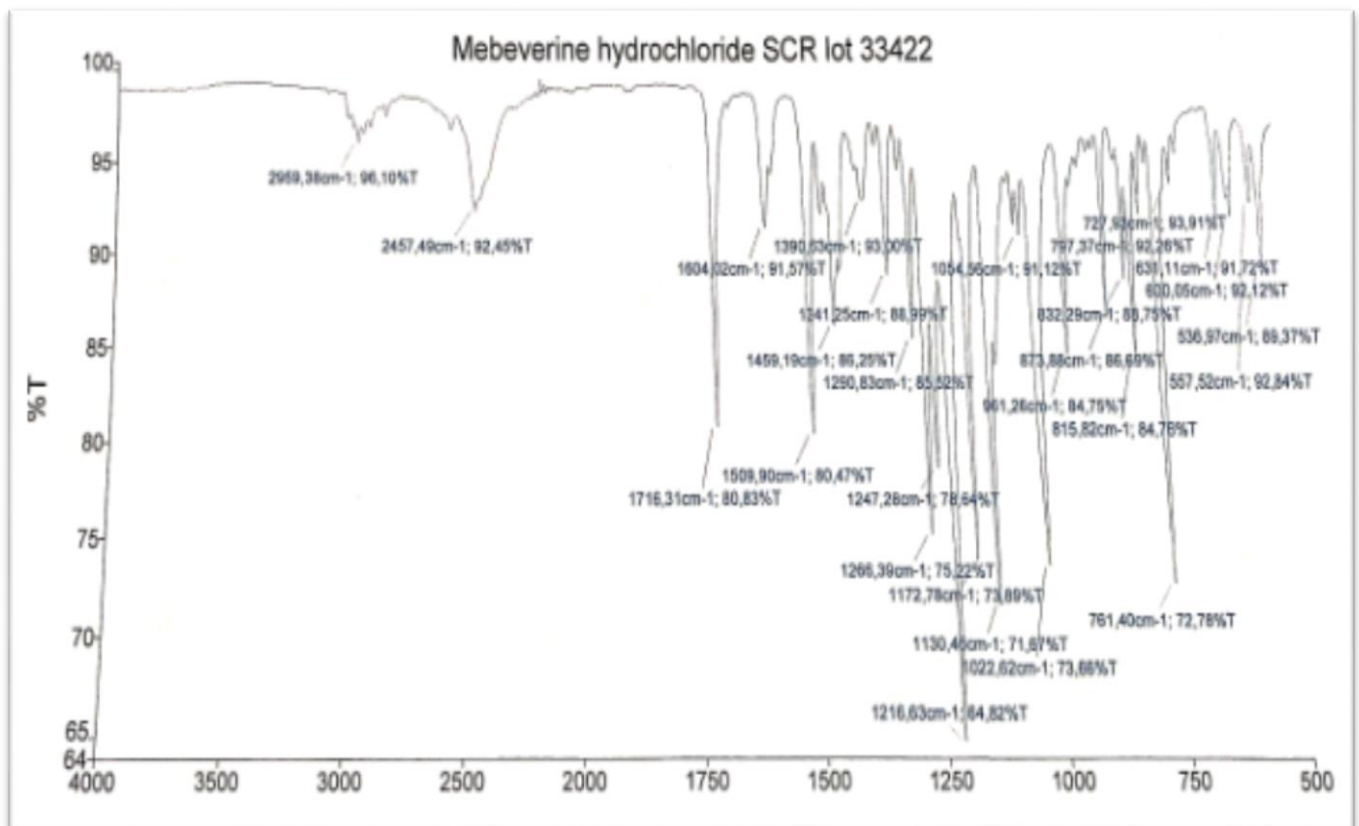


Figure 40: Spectre IR de référence.

En superposant le spectre obtenu avec le spectre de référence (annexe N°5), On remarque plusieurs similitudes au niveau des pics, ainsi nous pouvons en conclure que la molécule du principe actif Mébévérine Chlorhydrate est présente dans l'échantillon analysé.

Les pics caractéristiques obtenus peuvent être légèrement décalés par rapport au spectre de référence de la molécule « mébévérine chlorhydrate » dû au fait que l'échantillon analysé est un produit fini ce qui implique un mélange d'excipients qui modifient le spectre obtenu.

De cela on obtient les résultats suivants :

- Une bande d'absorption due au groupement alcool lié O-H se trouve entre 3200 et 3500  $\text{cm}^{-1}$ . Nous obtenons cette fonction aux environs de 3321.07  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre.
- Les bandes des liaisons C-H ont une absorption entre 2850 et 2970  $\text{cm}^{-1}$  nous les trouvons aux environs de 2915.10  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre.
- Une bande de liaison C=O (acide carboxylique) se trouve entre 1700 et 1725  $\text{cm}^{-1}$  est obtenue aux environs de 1716.48  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre.
- Une bande de liaison du groupement amine N-H se trouve entre 1560 et 1640  $\text{cm}^{-1}$  cette fonction est légèrement décalée dans le spectre on la trouve aux alentours de 1652.05  $\text{cm}^{-1}$
- Une bande de liaison C=C aromatique se trouve entre 1450 et 1600  $\text{cm}^{-1}$  nous retrouvons un pic correspondant à ces liaisons dans le spectre aux environs de 1444.03  $\text{cm}^{-1}$  légèrement décalée.
- Les bandes des liaisons à 1130.93  $\text{cm}^{-1}$ , 1267.08  $\text{cm}^{-1}$ , 1217.54  $\text{cm}^{-1}$  et 1247.84  $\text{cm}^{-1}$  correspondent à l'étirement des liaisons C-O-C qui se trouvent entre 1050 et 1300  $\text{cm}^{-1}$



### **CONCLUSION GENERALE :**

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude d'enrobage de comprimés pharmaceutiques par dragéification.

Après avoir effectué plusieurs analyses pharmaco-techniques et biopharmaceutiques sur la mébévérine-saidal 100 mg en cours de production « contrôle in Process », pendant l'enrobage et sur le produit fini en se référant sur la monographie interne de la société

Les résultats obtenus des différents tests montrent que le produit fini est de qualité satisfaisante et réponds aux caractéristiques décrites dans le dossier technique de l'entreprise mais également aux normes et exigences pharmaceutiques européennes.

Cependant, A cause de sa forte contenance en sucre, ce médicament reste déconseillé pour les diabétiques. Ce travail laisse porte ouverte à de nouvelles recherches pour substituer la méthode classique de l'enrobage de la Mébévérine Chlorhydrate, en remplaçant le saccharose par un sucre complet comme le sucre de noix de coco, ou par des édulcorants naturels ou artificiels, tel que le « Stevia » qui est un édulcorant naturel, ou par du : Sucralose, l'acésulfame de potassium qui sont des édulcorants artificiels.

Enfin la dragéification est une ancienne technique d'enrobage, qui est de plus en plus remplacée par le pelliculage. Le pelliculage permet de pallier aux inconvénients de la dragéification, car ce type d'enrobage est essentiellement constitué de polymères.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### Références bibliographiques :

- [1] Code de Santé Publique (CSP), L. 5111-1 Ordonnance n°2022-414 du 23 mars 2022 - art. 1.
- [2] Dominique Forget, « Médicaments à libération contrôlée : plus besoin d'enrobage », L'UQAM, département de chimie biochimie 2006.
- [3] Pharmacopée Européenne, 8<sup>ème</sup> édition, 2014, P.837
- [4] Rachid Denine, « Cours de pharmacie galénique », Office des publications universitaires, 2014, Algérie.
- [5] Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, Christine Charrueau, Sylvie Crauste-Manciet, Pharmacie galénique « Bonnes pratiques de fabrication d'un médicament », Elsevier, 2016, France.
- [6] Thierry Vandamme, Yveline Rival, Jean-Yves Pabst, Christine Heitz, « Initiation à la connaissance du médicament », Lavoisier, 2010, France.
- [7] Shinji Ohmori, Yasuo Ohno, Tadashi Makino, Toshio Kashihara, «Application of an electronic nose system for evaluation of unpleasant odor in coated tablets», European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, Elsevier, Vol.59, N°2, (2004), P 289-297.
- [8] Matteo Cerea, Weijia Zheng, Christopher Young, James W.McGinity, «A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets», International journal of pharmaceutics, Elsevier, Vol.279, N°1, (2004), P 127-139.
- [9] Karl Thoma, Karoline Bechtold, «Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets», European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, Elsevier, Vol.47, N°1, (1999), P39-50.
- [10] Shinji Ohmori, Yasuo Ohno, Tadashi Makino, Toshio Kashihara, «development and evaluation of the tablets coated with the novel formulation termed thin-layer sugarless coated tablets », International journal of pharmaceutics, Elsevier, Vol.278, N°2, (2004), P 459-469.
- [11] Scott P. Brady, Robert C. Doster, « Natural product coating for tablets», United states Patent and Trademark Office, 2008.
- [12] James Swarbrick, « Encyclopedia of pharmaceutical technology», PharmaceuTech, Vol.1, 1999, USA.
- [13] André Frogerais, « Les comprimés enrobé sec : double noyau/ dry coating », [en ligne], dernière mise à jour du site 9 avril 2018, disponible à l'adresse : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526234/>, consulté le 10 mai 2022.
- [14] Yuichi Ozeki, Yukinao Watanabe, Susumu Inoue, Kazumi Danjo, « Evaluation of the compression characteristics and physical properties of the newly invented one-step dry-coated tablets », International journal of pharmaceutics, Elsevier, Vol.267 N°1, (2003), P 69-78.

- [15] Thomas Kraemer, « The antispasmodic drug mebeverine leads to positive amphetamine results by fluorescence polarization immunoassay (FPIA) – Studies on the toxicological analysis of urine by FPIA and GC-MS », *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 25, 2001, P. 333-338.
- [16] Pharmacopée anglaise, 2019.
- [17] Fiche de données de sécurité, Conseil de l'Europe, Version N°1, EDQM, 2019.
- [18] Pharmacopée Européenne, 10<sup>ème</sup> édition, 2019, P.3181-3182.
- [19] Notice du médicament MEBEVERINE-SAIDAL®.
- [20] « Les excipients à effet notoire », [en ligne], dernière mise à jour du site le 20 mai 2022, disponible à l'adresse : <https://pharmacie.ma>, consulté le 20 mai 2022.
- [21] Raymond C.Rowe, Paul J.Sheskey, Marian E.Quinn, «Hand book of pharmaceutical excipients», American pharmacist association, 2009, USA.
- [22] Narasimhan Mani, « Microencapsulation of a hydrophilic drug into a hydrophobic matrix using a salting-out procedure: II. Effects of adsorbents on microsphere properties», *Drug development and industrial pharmacy*, Vol.30, N°1, 2004, P.83–93.
- [23] Kimura Jin, Imai Fukiko, Oda Keiyuki, «Evaluation of low-molecular gelatin as a pharmaceutical additive for rapidly absorbed oral dosage formulations», *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 39, N°5, 1991, P. 1328–1329.
- [24] Anthony Attama , Michael U.Adikwu, Ngozi D.Okoli, «Studies on Bioadhesive Granules I : Granules Formulated with Prosopis Africana (Prosopis) Gum», *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol.48, N°5, 2000, P.734-737.
- [25]Tilak R.Bhardwaj, Meenakshi Kanwar, Roshan Lal, Anubha Gupta, «Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers», *Drug development and industrial pharmacy*, Vol.26, N°10, P.1025-1038.
- [26] Prof. Lorenzo Rodriguez ,Beatrice Albertini ,Nadia Passerini ,Cristina Cavallari, Lorella Giovannelli, «Hot air coating technique as a novel method to produce microparticles». *Drug development and industrial Pharmacy*, Vol.30, N°9, 2004, P.913-923.
- [27] « Experience the new standard in tablet coating technology », [en ligne], dernière mise à jour du site le 22 mars 2022, disponible à l'adresse : <https://www.glatt.com>, consulté le 20 mai 2022
- [28] « Echangeurs thermiques », [ligne], dernière mise à jour du site le 01 mai 2022, disponible à l'adresse : <https://www.hellmich.com>, consulté le 20 mai 2022.
- [29] Suzanne Degallaix, Bernhard Ilchner, « Caractérisation expérimentale des matériaux : propriétés physiques, thermiques, mécaniques », Presses polytechniques et universitaires Romandes, 2007, suisse.
- [30] Timothy A.Nieman, James F.Holler, Douglas A.Skoog, «Principes d'analyses instrumentales», Boeck, 2003, Belgique.

## Références bibliographiques

---

[31] Jonathan Piard, « chimie générale et expérimentale : tout pour réussir les TP et concours », Boeck, 2018, Belgique.

[32] Donald L.wise, «Handbook of pharmaceutical controlled release technology», CRC press, 2004, USA.

[33] Emilie Biémont, « Spectroscopie moléculaire : structure moléculaire et analyse spectrale », Boeck, 2008, Belgique.

# **ANNEXES**

## Annexe N°1

Normes pharmaco-techniques MEBEVERINE-SAIDAL 100 mg (noyau)	
Aspect	Noyau rond biconvexe
Diamètre (mm)	9
Rayon de courbure (mm)	9.5
Epaisseur/longueur	3-4
Poids théorique (mg)	225
Tolérance	±7.5%
Dureté (kp)	3-7
Friabilité (%)	≤ 1
Temps de désagrégation (mn)	≤ 15
Humidité résiduelle (%)	1.5 – 2.5

## Annexe N°2

- **Produit fini :**

Référence bibliographique : Spécification Interne		
PARAMETRES	NORMES	RÉSULTAT
Caractères - Aspect	Comprimés entrobés de couleur blanche uniforme et sans marbrure, de forme régulière	Conforme
Essais		
- Poids moyen (mg)	337,25 à 372,75	356
- Temps de désagrégation (min)	≤ 20	13'40''



### Annexe N°3

Préparation du milieu dissoluté	
Volume (ml)	900
Milieu	HCl 0.1N
Préparation	84 ml (HCl (50%)) dans 5l d'eau
Vitesse d'agitation (rpm)	80
Temps (mn)	60
Longueur d'onde (nm)	290
Préparation du témoin	111.11 mg (mébévérine chlorhydrate) dans 1000 ml de solution
Dilution du témoin	5/25
Dilution de l'essai	5/25

- **Calcul de la concentration du témoin et de l'essai :**

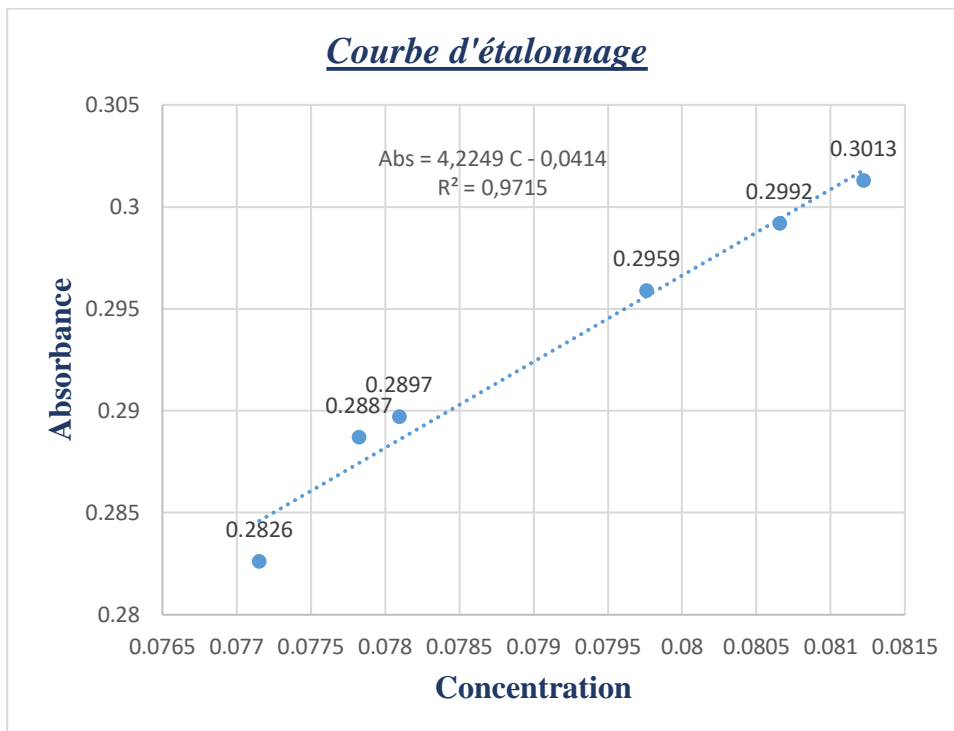
$$[\text{Témoin}] = \frac{111.11}{1000} \times \frac{5}{25} = 0.0222$$

$$[\text{Essai}] = \frac{100}{900} \times \frac{5}{25} = 0.0222$$

## Annexe N°4 :

- Analyse quantitative spectrométrie UV-visible :

Etalon	1	2	3	4	5	6
Absorbance	0.2826	0.2956	0.3013	0.2887	0.2992	0.2897



*Figure : courbe d'étalonnage*

## Annexe N°5 :

- **Statistiques :**

- **La moyenne :**

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y}{N}$$

- **L'écart-type :**

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (Y - \bar{Y})^2}$$

- **Coefficient de variation :**

$$CV(\%) = \frac{\sigma}{\bar{Y}} \cdot 100$$

**Annexe N°6 :**

- **Evolution de l'aspect des comprimés pendant la dragéification :**
  - **Après pulvérisation de la solution de montage :**



- **Après le lissage :**



➤ **Produit fini**



## Résumé :

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationales et internationales.

Le contenu de notre projet de fin d'étude, porte sur l'étude l'enrobage d'un médicament générique et l'évaluation de sa qualité.

Mébévérine-Saidal 100 mg est un comprimé dragéifié de couleur blanche, les résultats obtenus par le test de l'uniformité des masses, le test de désagrégation, la friabilité et la dureté montrent que le comprimé est conforme et obéit aux normes imposées par la pharmacopée et la monographie interne de la société.

Enfin le comprimé dragéifié présente un taux dissolution conforme principe actif mébévérine chlorhydrate : 99.61% du principe actif dissout est atteint après une heure

**Mots clés :** Enrobage, Dragéification, Mébévérine Chlorhydrate, Mébévérine-Saidal® 100mg.

---

---

## Abstract:

The pharmaceutical industry is a strategic economic sector that manages the development, production and marketing of well-monitored, well-controlled pharmaceutical products that comply with national and international standards.

The content of our dissertation is the study of the coating of a generic drug and the evaluation of its quality.

Mebeverine-Saidal 100 mg is a white sugar-coated tablet, the results obtained by the content uniformity test, the disintegration test, friability and the hardness show that the tablet complies with the standards imposed by the pharmacopoeia and the internal monograph of the company.

Finally, the coated tablet shows a dissolution rate in accordance with the active ingredient mebeverine hydrochloride: 99.61% of the dissolved active ingredient is reached after one hour.

**Key words:** Coating, Sugar coating, Mebeverine Hydrochloride, Mebeverine-Saidal® 100mg.

---

---

## ملخص

الصناعة الصيدلانية هي قطاع اقتصادي استراتيجي يتولى إدارة تطوير ونتاج وطرح المنتجات الصيدلانية التي تخضع لرقابة جيدة ومقبولة وفقا لمعايير وطنية وعالمية.

محتوى ذاكرتنا يركز على دراسة طلاء دواء وتقييم جودته. ميبيفيرين-صيدال 100مغ قرص ملبس بالسكر لونه ابيض. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها من خلال اختبار توحيد الكتل والتفكك والصلب ان القرص متوافق مع المعايير التي تفرضها الصيدلة والسيرة الذاتية الخاصة بالشركة. أخيرا القرص الملبس معتل انحلال للمادة النشطة ميبيفيرين كلور هيدرات يتوافق مع المعايير بحيث تم تسجيل 99.61 بالمئة من المادة النشطة المحررة بعد ساعة واحدة

**الكلمات الرئيسية:** طلاء تلبس، بالسكر، ميبيفيرين كلور هيدرات، ميبيفيرين-صيدال® 100مغ.