

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA – BEJAIA



Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Polycopié de cours

Matière : Production industrielle de médicament de forme sèche

Niveau : Master I génie pharmaceutique

Présenté par : Dr FATMI SOFIANE

-2022/ 2023-

Sommaire

Préambule	1
CHAPITRE I : Art des formes sèches	
Introduction.....	2
I.1 Les comprimés.....	2
I.1.2 Les avantages et les inconvénients.....	2
I. 1.3 Les types de comprimés	2
I. 1.3.1 Les comprimés nus (non enrobés).....	3
I. 1.3.2 Les comprimés enrobés.....	3
I. 1.3.3 Les comprimés spéciaux.....	3
I.1.4 Fabrication des comprimés.....	4
I.1.4.1 La compression directe.....	6
I.1.4.2 La granulation.....	6
I.1.4.3 La compression	7
I.1.4.4 Enrobage des comprimés.....	10
I.2 Les gélules	10
I.2.1 Fabrication des gélules.....	11
I.2.2 Taille des gélules	11
I.2.3 Composition des enveloppes.....	12
I.2.4 Conservation et contrôles des enveloppes.....	12
CHAPITRE II : Le broyage	
II.1. Introduction.....	13
II.2 Définition.....	13
II.3 Intérêts	13
II.4 Méthodes et matériels.....	13
II.5 Contrôle granulométrique des poudres.....	16

CHAPITRE III : Mélange des poudres pharmaceutiques.

III.1. Introduction.....	20
III.2 Définition.....	20
III.3 Les mécanismes de mélange.....	20
III.4 Facteurs intervenant dans un mélange de poudres.....	21
III.5 Les différents types de mélanges	22
III.6 Appareillages.....	23
III.6.1 Le matériel utilisé en officine.....	23
III.6.2 Le matériel utilisé en industrie.....	24
III.3.6. Contrôle de l'homogénéité.....	25

CHAPITRE IV: Les procédés de granulation, compression et enrobage.

IV.1 Introduction.....	27
IV.2 La granulation.....	27
IV.2.1 Définition.....	27
IV.2.2 Intérêt de la granulation.....	27
IV. 2.3 Procédés de granulation.....	28
IV.2.4 Granulation par voie humide	28
IV.2.4.1 Etape d'humidification ou mouillage	28
IV.2.4.2 Etape de granulation à proprement dit	30
IV.2.4.3 Etape de séchage.....	30

IV.2.4.4 Etape Broyage et tamisage.....	31
IV.2.4.5 Avantages et inconvénients de la granulation humide.....	32
IV.2.5 Granulation par voie sèche	33
IV.2.5.1. Procédé.....	33
IV.2.5.2 Avantages et inconvénients de la granulation humide.....	35
IV.2.6 Autres procédés de granulation : Cas de la granulation par extrusion-sphéronisation	35
IV.3. La compression.....	36
IV.3.1 Introduction	36
IV.3.2 Définition des comprimés.....	36
IV.3.3 Les différents types de comprimés.....	37
IV.3.4 Avantages et inconvénients de la forme comprimé.....	37
IV.3.5 Formulation et process de fabrication.....	38
IV.3.5.1 Les excipients utilisés pour la fabrication de comprimés.....	38
IV.3.5.2 Fabrication.....	40
IV.3.5.3 Contrôle qualité des comprimés.....	45
IV.4. L'enrobage des comprimés.....	49
IV.4.1 Définition des comprimés enrobés.....	49
IV.4.2 Intérêts de l'enrobage des comprimés	49
IV.4.3. Les excipients d'enrobage.....	50
IV.4.3.1 Polymères filmogènes.....	50
IV.4.3.2 Plastifiants.....	50
IV.4.3.3 Les lubrifiants	51
IV.4.3.4 Les colorants.....	51

IV.4.3.5 Les opacifiants.....	51
IV.4.3.6 Les tensioactifs.....	51
IV.4.4 Les méthodes d'enrobage	51
IV.4.4.1 Le pelliculage par film	52

Liste des figures

Figure I.1: Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés non enrobés.....	5
Figure I.2: Schéma récapitulatif des étapes de compression par machine alternative.....	8
Figure I.3: Schéma récapitulatif des étapes de compression par machine rotative.....	9
Figure III.1 : Schéma représentatif des différents mécanismes de mélange.....	21
Figure III.2: Différents types mélange de poudre : Ségrégation complète (A), le mélange parfait (B) et le mélange « randomisé » (C).....	22
Figure III.3: Schéma représentatif des étapes conduisant à un mélange ordonné.....	23
Figure III.4: Mélangeurs cubique et en V.....	25
Figure III.5: Mélangeur planétaire et mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale.....	25
Figure IV.1 : Etapes de la granulation humide.....	30
Figure IV.2 : Etuves à plateaux.....	31
Figure IV.3 : Schéma d'un lait d'air fluidisé.....	31
Figure IV.4 : Schéma d'une presse à cylindre.....	33
Figure IV.5 : Etapes de la granulation sèche.....	34
Figure IV.6 : Extrusion-sphéronisation.....	35
Figure IV.7 : Formation des minigranules par extrusion-sphéronisation.....	36
Figure IV.8 : Etapes de compression directe.....	41
Figure IV.9 : Schéma représentatif d'une machine à comprimer alternative et de son fonctionnement.....	43
Figure IV.10 : Machines à compression rotatives.....	44
Figure IV.11 : Carte de control (suivi de la masse de comprimés <i>in process</i>).....	45
Figure IV.12 : Schéma représentatif d'un friabilimètre.....	46
Figure IV.13 : Schéma représentatif d'un appareil de délitement.....	46

Figure IV.14 : Schéma représentatif d'une partie de dissolutest.....	48
Figure IV.15: Enrobage des comprimés par pulvérisation en air fluidisé en méthodes :Top spray (a), bottom spray (b) et tangential spray (c).....	53
Figure IV.16: Schéma d'un tambour de pelliculage et du jet de pulverisation.....	54

Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

On peut distinguer différents types de médicaments selon leur formes, utilisations, leurs composants, leurs mode d'enregistrement réglementaire. Selon la forme des médicaments on peut les classer en trois types : liquide, solide, et semi-solide.

La forme sèche étant la forme la plus fabriquée et la plus prescrite, c'est probablement du à son cout assez abordable, une technologie plus au moins facile et une utilisation aisée par les patients.

L'objet de ce cours est de retracer de la formulation à la commercialisation le parcours d'un médicament de forme sèche. L'étudiant assimilera les notions fondamentales de la formulation et production des formes pharmaceutiques solides. Ainsi, on abordera les différentes étapes industrielles qui conduisent à la fabrication des formes sèches des médicaments. L'étudiant devra être capable de comprendre les mécanismes intervenants dans la production et le contrôle des formes sèches et le fonctionnement des appareillages.

Introduction

La forme pharmaceutique solide est la forme la plus fabriquée et la plus administrée. Elle est souvent administrée par voie orale, mais aussi par voie cutanée, ou même injectable (poudre à dissoudre avant utilisation)...

I.1 Les comprimés

Les comprimés sont des préparations solides destinées à la voie orale, contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs (PA). Ils sont obtenus par compression d'un volume constant de particules. Les comprimés sont avalés ou croqués, dissous ou désagregés dans de l'eau, certains doivent rester dans la bouche pour y libérer la substance (comprimé à sucer, ou sublingual). Les comprimés sont constitués d'une ou plusieurs substances actives, en présence ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagregants, agents d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants, arôme... Les comprimés sont généralement de la forme d'un cylindre dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures (comprimés sécables), un sigle ou un autre signe.

I.1.2 Les avantages et les inconvénients

Les avantages

- Utilisation aisée,
- Dosage précis,
- Stabilité ou conservation importante, du à la non présence d'eau (milieu sec)
- Possibilité d'associer plusieurs PA compatible ou incompatibles.

Les inconvénients

- Sont parfois irritants pour la muqueuse gastro-intestinale;
- Technologie de fabrication compliquée pour les PA liquides (sauf à faible quantité);
- Cout de revient important surtout pour les comprimés ou granulés enrobés (LAF).

I. 1.3 Les types de comprimés

On distingue trois principaux types de comprimés: les comprimés non enrobés, les comprimés enrobés et les comprimés spéciaux.

I. 1.3.1 Les comprimés nus (non enrobés)

Forme galénique comprenant des comprimés à couche unique résultant d'une seule compression et des comprimés à couche multiple (comprimés multicouches) résultant de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules.

- ◆ Comprimé classique: Le comprimé est avalé, il se dissout et peut être absorbé dans tout le tractus gastro-intestinal.
- ◆ Comprimé à sucer: Il ne doit pas être avalé mais sucé, la substance active pouvant ainsi passer dans le sang via les muqueuses de la bouche.
- ◆ Comprimé sublingual: Il ne doit pas être avalé mais placé sous la langue où il va se dissoudre ou fondre. La substance active passe dans le sang par les muqueuses du dessous de la langue, riches en vascularisation.
- ◆ Comprimé dispersible: Il est préconisé de le dissoudre dans l'eau avant de le prendre.
- ◆ Comprimé orodispersible: Le comprimé se désagrège en quelques secondes dans la bouche.

I. 1.3.2 Les comprimés enrobés

Leurs surface est recouverte d'une ou de plusieurs couches de diverses substances pour obtenir ou éviter un effet particulier, ils sont constitués :

- D'un noyau qui est un comprimé nu ;
- D'une couverture (l'enrobage est en général un film polymère très fin).

Intérêts de l'enrobage :

- Masquer une saveur, odeur ou couleur désagréable d'un comprimé ;
- Protéger le PA contre les agressions extérieures (oxygène, lumière, humidité ... ou l'action des sucs digestifs) ;
- Protéger la muqueuse digestive contre l'action irritante de certains PA ;
- Prévenir certaines incompatibilités;
- Modifier la libération de certains PA.

I. 1.3.3 Les comprimés spéciaux

◆ **Comprimé gastro-résistant:** Des excipients, un pelliculage ou un enrobage particulier font que le médicament ne se dissout pas dans l'estomac, afin de protéger la substance active des sucs gastriques acides ou pour protéger l'estomac d'un effet néfaste de la substance active.

◆ **Comprimé à libération prolongée:** Des excipients, un pelliculage ou un enrobage particulier font que la substance active va se libérer lentement tout au long du transit intestinal. Cela permet de maintenir l'effet du médicament sur plusieurs heures et de réduire le nombre de prises par jour.

♦ **Comprimé à libération ciblée:** Des excipients, un pelliculage ou un enrobage particulier font que la substance active va se libérer à un moment particulier, en général sur une fenêtre d'absorption (la substance active n'est absorbée qu'à un endroit particulier de l'intestin.).

♦ **Comprimé à libération accélérée:** Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont PA se libère plus rapidement que dans la forme à libération conventionnelle

- **Les comprimés effervescents :** Ils sont 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. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. Ils ont une action thérapeutique rapide.
- **Les comprimés solubles :** Ils sont aussi destinés à être **dissous** dans l'eau avant administration. La solution peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.
- **Les comprimés dispersibles :** Ils sont destinés à être **dispersés** dans de l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène.
- **Les comprimés orodispersibles :** Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.
- **Les lyophilisats oraux :** Ces comprimés sont destinés à être placés dans la bouche, soit à être dispersés (ou dissous) dans de l'eau avant administration.

I.1.4 Fabrication des comprimés

Le procédé et le type d'équipement à utiliser dépend très fortement du type de comprimé à fabriquer, de la quantité et des matières premières à utiliser.

Généralement, la fabrication est composée de trois grandes étapes qui sont : le mélange des poudres de matières premières, la granulation et la compression qui peut être suivie ou non d'une étape d'enrobage.

a) Le mélange : il y a toujours une ou plusieurs opérations de mélange dans la fabrication d'un comprimé, ce qui induit au mélange du PA avec le ou les excipients.

b) Granulation : granulation sèche ou humide.

Le grain préalable sera concassé et la poudre obtenue passera dans une trémie d'une machine à comprimer.

C) Compression: les comprimés sont fabriqués par compression d'un volume constant de particules ou granulés.

d) Enrobage :

- Par une couche de sucre (Dragéification) : opération lente et délicate ;
- Par un film gastro soluble ou gastro résistant (Pelliculage): opération plus rapide et plus facile.

Pour pouvoir fabriquer un comprimé à partir d'une poudre, il faut que cette dernière ait quelques propriétés physique et mécanique : Un bon écoulement et une aptitude à l'agglomération sous pression. Les principes actifs possédants de façon spontanée ces deux propriétés peuvent donc être comprimés directement.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois l'addition d'excipients et un traitement spécial : la granulation, pour obtenir les deux qualités essentielles des comprimés qui sont: une cohésion suffisante entre les grains et un délitement rapide.

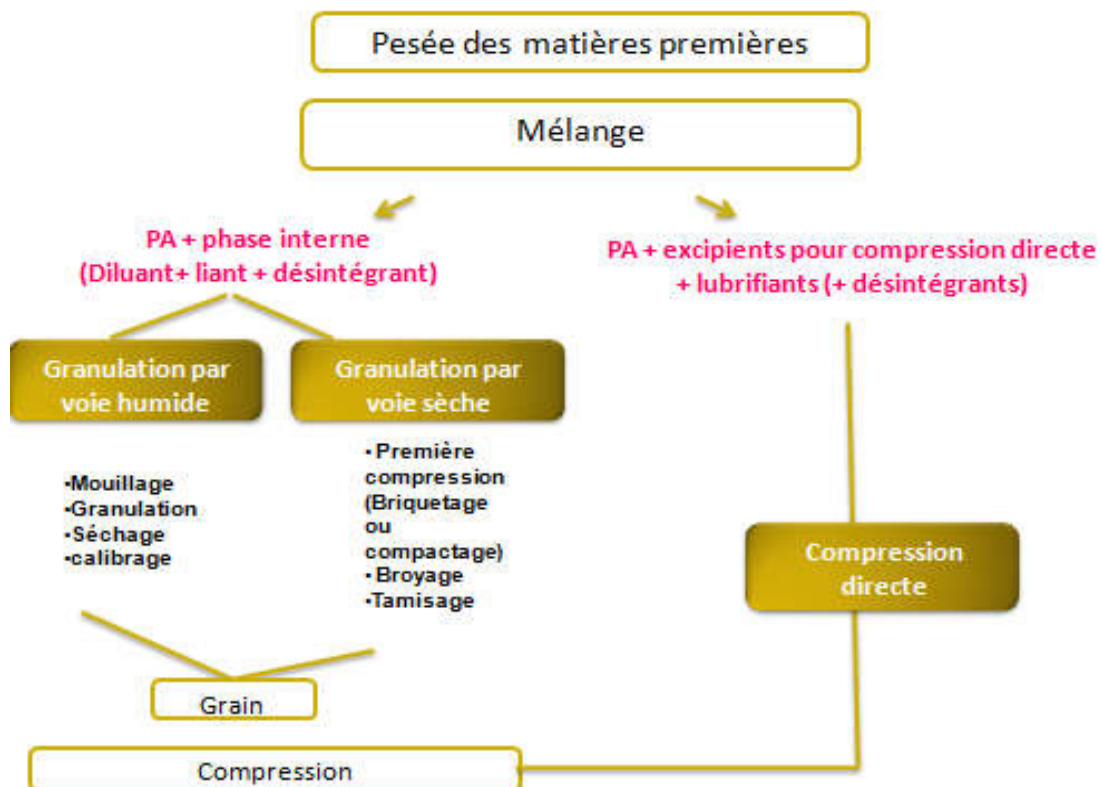


Figure I.1: Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés non enrobés.

I.1.4.1 La compression directe

La compression directe est le procédé par lequel les comprimés sont obtenus directement par compression du mélange de poudres : principe actif et excipients. Peu de principes actifs peuvent donner des comprimés par compression directe, leur nature et leur proportion constituent une limite à cette technique qui ne peut être appliquée que si le pourcentage du principe actif est inférieur à 25%. Les comprimés obtenus par compression directe sont essentiellement composés de diluants qui apportent au mélange à comprimer les propriétés physiques et mécaniques nécessaires à l'obtention de comprimés.

I.1.4.2 La granulation

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains, les particules sont liées entre elles par utilisation d'un liant.

- Modes de granulation :
 - Granulation par voie sèche ou compactage
 - Granulation par voie humide
 - Divers (frittage, extrusion-sphéronisation)
- **Granulation par voie humide**

a) Mouillage

Le mélange principe actif-excipients est additionné d'un liquide de mouillage dans le but d'obtenir une masse humide.

b) La granulation

La granulation est une opération qui consiste à faire passer la masse humide, grâce à une pression mécanique, à travers une surface perforée. Deux types de granulation :

Granulation rotatifs

La surface perforée constitue soit la paroi cylindrique, soit la partie plane de l'extrémité d'un cylindre.

Granulation oscillants

Des barres métalliques, parallèles et animées d'un mouvement de va et vient obligent le mélange humide à passer à travers une grille semi cylindrique, ce qui permet d'obtenir des granulés plus courts et plus poreux que ceux obtenus avec un granulation rotatif.

c) Séchage

Le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement le solvant, généralement l'eau, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle compris entre 1 et 3%

d) Calibrage

Le calibrage est une opération qui permet d'obtenir des grains de dimensions bien déterminées et de séparer les grains qui peuvent se coller entre eux au cours du séchage, le calibrage est réalisé à l'aide de tamis.

- **Granulation par voie sèche**

La granulation par voie sèche peut se faire par compression ou compactage. Dans ce cas, il sera nécessaire de passer par les étapes suivantes :

- Mélange
- Compactage ou briquetage
- Calibrage (granulés homogènes)
- Lubrification et compression

- **Granulation en lit d'air fluidisé**

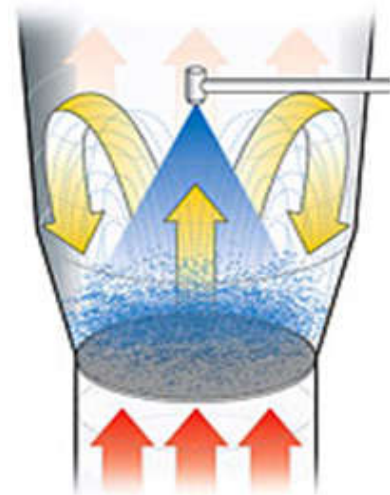
La granulation en lit d'air fluidisé permet à l'aide du même appareil de réaliser toutes les opérations de la granulation humide, à savoir:

- le mélange; le mouillage; la granulation et le séchage.

Dans un système clos, ce qui évite toute contamination du produit et de l'environnement.

Principe du fonctionnement d'un lit d'air fluidisé :

- Dans un premier temps, il y a passage de l'air, à travers un lit de poudres au repos sur un fond perforé.
- Sur la poudre en mouvement on pulvérise une solution liante, ce qui produit une agglomération des particules entre elles.
- Celles-ci sont ensuite séchées grâce au passage d'un courant d'air chaud.

**I.1.4.3 La compression**

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en comprimés.

Pour cela, deux types de machines sont disponibles : machines à comprimer alternatives et machines à comprimer rotatives

- **Machines à comprimer alternatives**

Elle est utilisée dans le stade du développement et également quand il s'agit de la fabrication d'un faible nombre de comprimés. Cette machine a plusieurs caractéristiques.

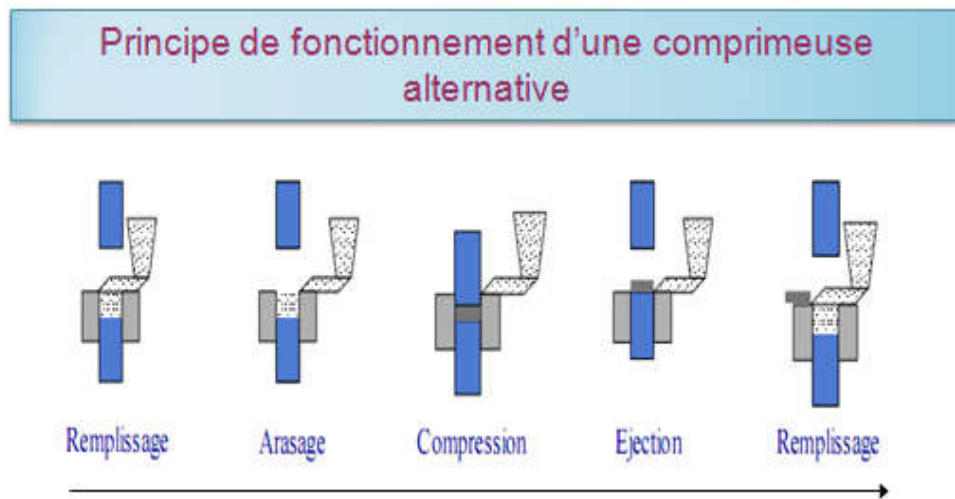


Figure I.2: Schéma récapitulatif des étapes de compression par machine alternative.

Elle est équipée d'un jeu de poinçons (supérieurs et inférieurs), d'une matrice (qui comporte les chambres de compression dont le nombre est limité généralement à trois sachant qu'on peut en avoir un ou deux). Cette matrice se présente sous une forme cylindrique à l'intérieur de laquelle on trouve les trous), d'un sabot distributeur (assure le remplissage des chambres de compression sachant qu'au niveau de cette machine la matrice est fixe et le sabot distributeur est mobile et assure des mouvements d'avancée et de recul).

Pour aboutir un comprimé, on a 4 étapes :

- Remplissage des chambres de compression, assuré par le sabot distributeur.
- Arasage (Le sabot distributeur avance et remplit la chambre de remplissage).
- Compression : On assure une pression sur le volume de poudre et ceci par le biais du poinçon supérieur. La valeur de la pression exercée dépend de la course réalisée par le poinçon supérieur. De cette force dépend la dureté du comprimé.

- Éjection du comprimé : Le poinçon inférieur remonte et met le comprimé à la surface de la matrice et le sabot distributeur avance pour éjecter le comprimé et assurer le remplissage pour le comprimé suivant.

- **Machines à comprimer rotative**

C'est la machine la plus utilisée à l'échelle industrielle. Cette machine comprend une matrice représentée par une roue ou plateau circulaire muni d'un mouvement de rotation autour de son axe. Cette roue comporte des chambres de compression. À chaque chambre de compression correspond un jeu de poinçons supérieurs et inférieurs. Les poinçons supérieurs et inférieurs sont portés par des disques situés respectivement en haut et en bas de la matrice. Les poinçons vont tourner au même temps que les chambres de compression.

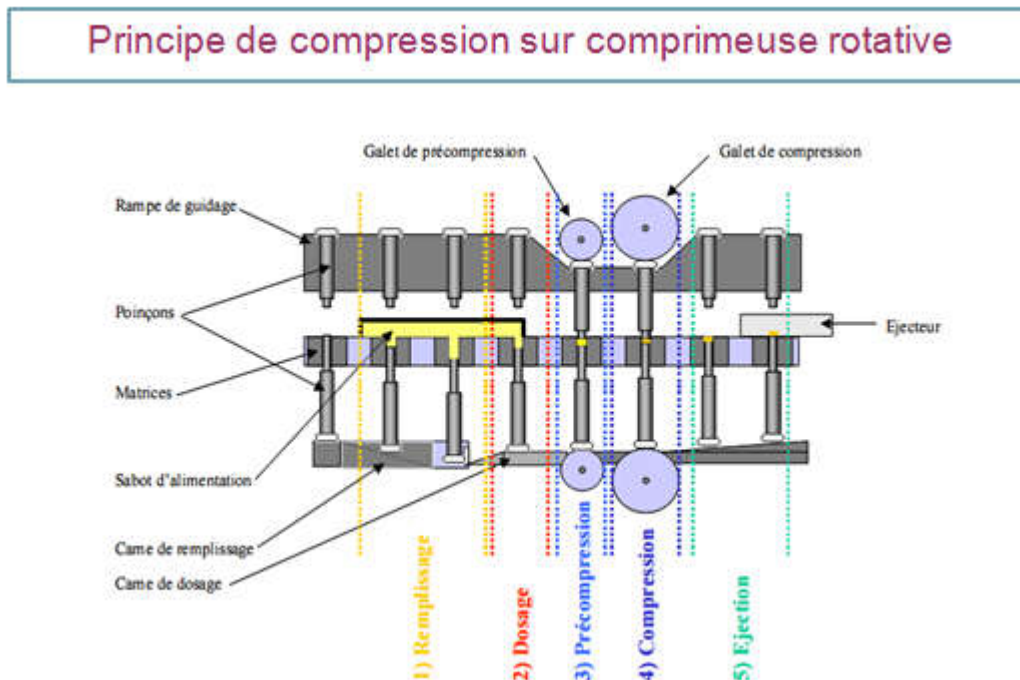


Figure I.3: Schéma récapitulatif des étapes de compression par machine rotative.

Cette machine a un rendement très important (plusieurs milliers de comprimés par heure) par rapport à l'alternative.

I.1.4.4 Enrobage des comprimés

Définition

L'enrobage est une opération pharmaceutique qui consiste à recouvrir totalement la forme pharmaceutique solide appropriée (comprimés, gélules, granulés), à l'aide d'une couche de produit plus ou moins épaisse et dépourvue d'activité pharmaceutique notable. On distingue deux types d'enrobage :

La dragéification ou l'enrobage au sucre. Le comprimé obtenu est dit dragéifié. Elle consiste à déposer plusieurs couches d'enrobages constitués principalement de sucres sur un comprimé nu qu'on appelle noyau. Ce noyau doit présenter une forme adaptée à cette opération c'est-à-dire avoir deux faces légèrement bombés (concaves) pour permettre à ces noyaux de tourner facilement au sein de la turbine à dragéifier. Cette opération est réalisée dans une turbine de dragéification. C'est un récipient sphérique en cuivre ou en acier inoxydable. Il est incliné par rapport à l'horizontale de l'angle de 45°. Cette turbine sera animée de mouvements de rotation autour de l'axe incliné. Elle est équipée d'un système d'insufflations d'air chaud et froid et d'un système de pulvérisation des liquides d'enrobage.

Le pelliculage ou l'enrobage par film à l'aide d'un agent filmogène. Le comprimé obtenu est dit pelliculé. Il consiste à déposer un film ou une pellicule mince autour des comprimés nus. Dans ce cas, les comprimés peuvent être plats ou bombés. L'objectif dans ce cas est de protéger la substance active principalement de l'oxydation. Ce pelliculage permet de masquer l'odeur ou le goût. Il permet surtout l'obtention des formes à libération prolongée et des formes gastro-résistantes. C'est en fonction de l'objectif souhaité qu'on choisit le polymère d'enrobage. Ils peuvent être de nature hydrosoluble (si on veut masquer un goût ou odeur ou si on veut protéger le principe actif contre l'oxygène de l'air : c'est le cas des dérivés cellulosiques comme la carboxy-cellulose, l'hydroxypropyl-cellulose, hydroxyméthyl-cellulose). On peut aussi utiliser des dérivés acryliques (Eudragit).

I.2 Les gélules

Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Le principe actif, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), est introduit dans l'une des deux parties, puis la seconde est emboîtée sur la première. Cette forme peut être à libération prolongée, gastro-résistante ou accélérée. Ceci, dépendra du contenu de la gélule et non de la gélule elle-même.

I.2.1 Fabrication des gélules

Les étapes intermédiaires de fabrication des gélules sont assez proches de celles de la fabrication des comprimés. Ainsi, afin d'éviter la répétition nous nous contenterons de discuter les étapes supplémentaires ou différentes de celles précédemment discutées.

La fabrication industrielle du corps (enveloppe) des gélules se fait en plongeant des formes métalliques cylindriques aux extrémités arrondies servant de moules dans un mélange à base de gélatine et de la glycérine. Les moules ressortent de la solution couverts d'un film de gélatine formant les corps et les coiffes des gélules qui sont ensuite séchées. Par suite, elles sont coupées et assemblées.

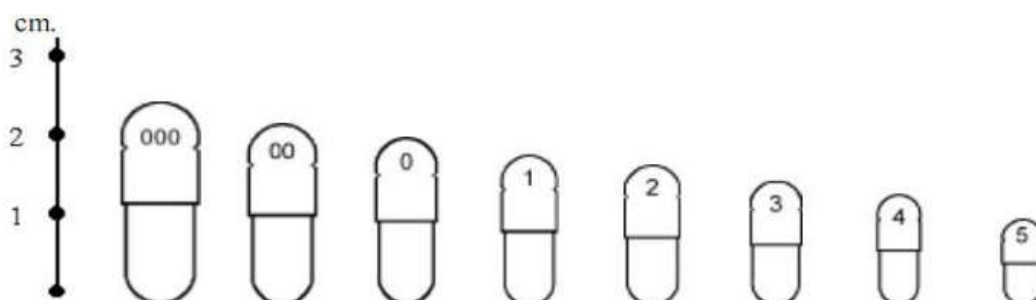
Une fois les gélules vides fabriquées, elles peuvent être remplies de divers principes actifs et excipients sous forme de poudre ou de granulés (voir la partie comprimés) par différentes méthodes : Technique de l'arasage, en utilisant une vis sans fin, par bourrage ou/et en utilisant un compresse-doseur.

Une gélule est composée de deux demi-capsules de gélatine (le corps et la coiffe) imbriquées l'une dans l'autre de façon absolument hermétique afin d'éviter toute perte de contenu et protéger celui-ci de toute influence extérieure.

I.2.2 Taille des gélules

Les gélules sont fabriquées en milieu industriel à grande échelle par des fabricants spécialisés sur des machines très perfectionnées. Il existe 08 numéros dont chacun correspond à une certaine capacité exprimée en (ml).

TAILLE (N°)	000	00	0	1	2	3	4	5
VOLUME (ml)	1,37	0,95	0,86	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13



I.2.3 Composition des enveloppes

- La gélatine: C'est le composant majoritaire et principal de l'enveloppe.
- Les colorants: Ils sont ajoutés pour des raisons esthétiques et faciliter l'identification.
- Les agents opacifiants: Permet de protéger le contenu de l'effet de la lumière, en rendant l'enveloppe opaque (augmentation de la stabilité des PAs photolabiles).
- Les conservateurs : permet d'éviter le développement de micro-organismes au sein des solutions de gélation.

I.2.4 Conservation et contrôles des enveloppes

- Les gélules doivent être conservées dans des contenants hermétiques à une humidité relative (HR) allant de 40% à 60 %.
- D'une manière générale, à la réception, il est nécessaire de réaliser les contrôles suivants: Dimension, volume, poids, identification de la gélatine, identification des colorants et des opacifiants, perte à la dessiccation (teneur en eau entre 13 et 16%), teneur en SO₂, Cendres sulfuriques, temps de désagrégation, analyses bactériologiques...

II.1. Introduction

Le broyage est une opération pharmaceutique qui consiste à réduire la taille des particules sous l'effet d'une force mécanique. La dite force doit permettre de dépasser le seuil de déformation plastique et atteindre la rupture du matériau pulvérifiant. Une déformation élastique est une déformation qui donne son état initial au matériau si la contrainte cesse. Au delà d'une certaine contrainte on aura une déformation irréversible et au delà on aura une rupture qui est notre objectif lors du broyage.

II.2 Définition

Les méthodes de pulvérisation ont pour but d'amener les substances médicamenteuses végétales ou animales ainsi que les substances chimiques à un degré de ténuité (finesse) suffisant pour assurer leur homogénéité et faciliter leur utilisation.

II.3 Intérêts

La pulvérisation permet :

- La préparation de nombreuses formes galéniques
- Une vitesse de dissolution ou d'extraction plus rapide car la surface de contact est augmentée.
- Une amélioration de la stabilité des suspensions.
- Aider à assurer l'homogénéité des mélanges.
- Améliorer les propriétés d'écoulement.
- Améliorer la comprimabilité.
- Améliorer la désagrégation.
- Assurer la reproductibilité des préparations.
- Améliorer la biodisponibilité.

II.4 Méthodes et matériels

a) Mécanisme de la pulvérisation

La division mécanique peut se faire par compression, percussion, abrasion, cisaillement ou arrachement.

D'une manière générale, lors du broyage des substances très dures il est préférable de recourir à la compression et à la percussion. Par contre, pour les substances assez friables il est plutôt indiqué d'utiliser l'abrasion. Enfin, le cisaillement et/ou l'arrachement est plutôt utilisé pour la pulvérisation des substances molles (pâteuses, humides...).

L'énergie dépensée pour broyer les particules suit la loi de Kick :

$$E = K * \log \left(\frac{D_0}{D_n} \right)$$

Avec :

E = Energie dépensée, K = constante (appareil et produit), D_0 = diamètre initial des particules
 D_n = diamètre après traitement et D_0/D_n = rapport de réduction.

NB: Plus le rapport de réduction est important, plus l'énergie dépensée sera grande.

b) Facteurs intervenants dans le choix d'un appareil de pulvérisation

Lors de l'opération de broyage, il est nécessaire de tenir compte des propriétés de la substance à pulvériser, à savoir : la dureté ou friabilité, la taille des particules, la forme des particules à obtenir et/ou la quantité à traiter.

c) Les appareils de pulvérisation

*** Le matériel utilisé en officine ou à l'échelle laboratoire**

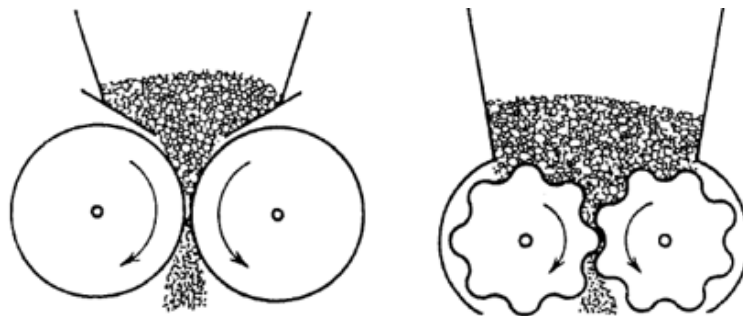
- Mortier et pilon : Le plus souvent en porcelaine ou en verre, ce sont les plus utilisés pour les petites quantités.
- Le porphyre : Plaque en verre dépolie, en marbre, ou en porphyre sur laquelle on frotte une sorte de pilon avec une surface intérieure plane en verre, marbre ou porphyre permettant d'obtenir des poudres très fines
- Le broyeur à hélices ou à couteaux : L'exemple type est le mixer, le broyage est effectué par percussion et cisaillement.
- Les tamis : Utilisés pour des substances très friables que l'on frotte dessus.

*** Matériel utilisé en industrie**

- Les broyeurs à écrasement

Les broyeurs à meule : C'est le principe des moulins à blé ou une roue en pierre écrase la substance en tournant sur un support également en pierre.

Les broyeurs à cylindres : La substance est écrasée entre deux cylindres qui tournent en sens inverse.

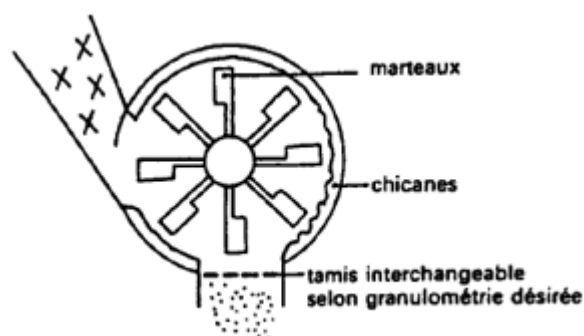
**Broyeurs à cylindres**

- Les broyeurs à cisaillement

Les broyeurs à couteaux : On observe une partie mobile (rotor) qui est sous la forme de couteaux et une partie fixe dentelée (stator).

- Les broyeurs à percussion

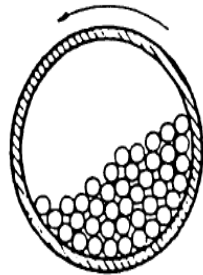
Les broyeurs à marteaux : Les substances sont pulvérisées grâce à la percussion violente des marteaux qui tournent à grande vitesse.

**Broyeur à marteaux**

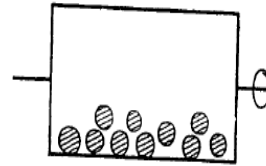
- Les broyeurs à boulet

La substance subie des chocs par percussion au contact de boulets en acier inox ou en porcelaine qui tournent dans des cylindres. Il existe une variante qui est le broyeur vibrant où la vibration permet d'améliorer l'efficacité.

Les broyeurs à boulets



- Schéma d'un broyeur à boulets



- Broyeur à boulets.

II.5 Contrôle granulométrique des poudres

Les tests les plus fréquemment utilisés sont : Le tamisage et le comptage (Au microscope, compteur de particules...).

a) Taille des particules et distribution granulométrique

La taille des particules est le facteur essentiel d'un solide. Il définit ses autres propriétés comme les propriétés de la population de particules et les forces d'interaction. En diminuant la taille, les forces d'interaction inter-particulaires augmentent et dépassent les forces de gravité. L'expression de taille des particules par un paramètre n'est pas facile car les particules solides sont rarement sphériques. Pour faciliter l'expression de taille, le diamètre équivalent est souvent utilisé. Bien entendu, la dénomination du diamètre dépend de l'équivalence physique observée. Les significations physiques des diamètres équivalents souvent utilisés dans le domaine pharmaceutique sont présentées ci-dessous :

Diamètre de Martin (d_{Martin}) : Longueur moyenne de la sécante qui partage l'aire de surface analysée par microscopie optique.

Diamètre de Feret (d_{Feret}) : Longueur moyenne de la distance entre deux droites parallèles tangentes aux extrémités de la particule obtenue par microscopie optique.

Diamètre équivalent de surface spécifique : Diamètre de la sphère ayant le même aire de surface que la particule obtenu par mesure de surface selon B.E.T.

Diamètre équivalent de diffraction de lumière : Diamètre de la sphère ayant une même image de diffraction que la particule, obtenue par la diffraction de lumière (Méthode de diffraction LASER, de lumière...).

La poudre est constituée par une population de particules de tailles variables. Le mode de représentation le plus classique et le plus fréquent des distributions granulométriques est le diagramme semi-log.

Dans le cas des médicaments à cible pulmonaire, la taille des particules est un facteur de grande importance qui détermine le niveau de dépôt pulmonaire et ultérieurement l'effet thérapeutique du médicament. En étudiant par exemple, l'efficacité thérapeutique de différentes tailles de sulfate de terbutaline micronisé (un bronchodilatateur), à savoir inférieure à 5 μm , de 5 à 10 μm et de 10 à 15 μm , un effet bronchodilatateur supérieur a été observé par inhalation de particules inférieures à 5 μm .

b) Contrôle granulométrique des poudres

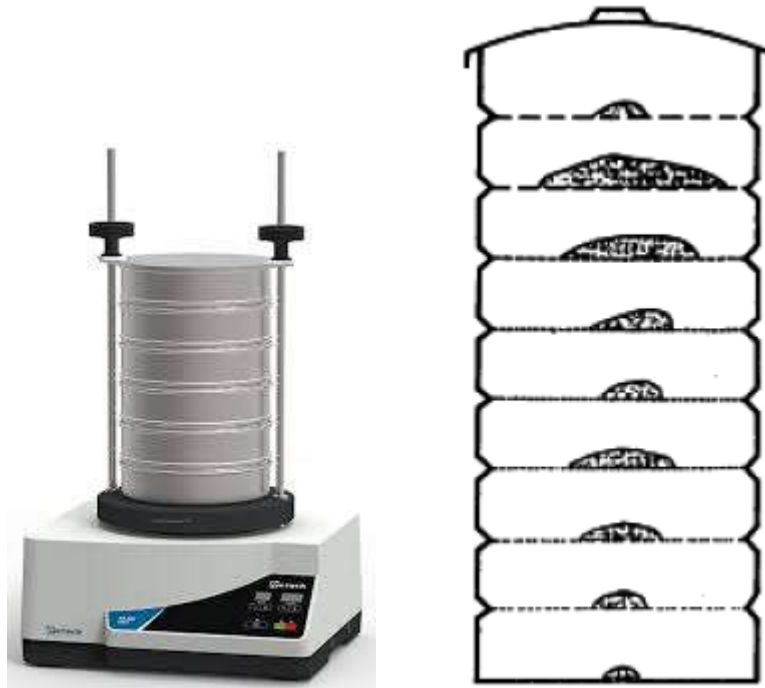
Une poudre est essentiellement caractérisée par les dimensions de ses particules qui peuvent être contrôlées par différents procédés, les plus connus étant :

Les tamis

Un tamis est formé par un tissage de mailles qui laissent libres entre eux des intervalles carrés appelés ouverture. Pour un contrôle granulométrique, la maille doit être très régulière et aussi peu déformable que possible. Les tamis de contrôle sont en fils de métal fixés à un bord rigide cylindrique.

Chaque tamis est actuellement désigné par un numéro qui correspond au côté, exprimé en micromètres (μm), du carré formé par le vide intérieur de chaque maille. La pharmacopée donne une liste de tamis de contrôle avec les limites tolérées pour les ouvertures et pour le diamètre des fils pour chacun d'eux.

Pour une analyse granulométrique, on superpose un certain nombre de tamis de contrôle dont les dimensions des mailles vont en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur. On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier.



Analyse granulométrique par tamisage

L'ensemble est agité pendant un certain temps au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur granulométrie, les plus grosses restant sur le tamis supérieur, les autres traversant d'autant plus de tamis qu'elles sont plus fines.

À la fin de l'opération, la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée.

La courbe du poids de poudre en fonction de l'ouverture des mailles donne un renseignement précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur. Pour une poudre homogène, la courbe aura une forme de cloche très étroite.

La méthode d'analyse granulométrique par tamisage est la méthode la moins contraignante, la plus commode et la plus couramment employée pour les poudres qui ne sont pas trop fines.

Le degré de division d'une poudre est désigné par le numéro de tamis qui indique la largeur des mailles en micromètres et figure entre parenthèses à la suite du nom de la substance.

Le Microscope

L'examen au microscope permet de mesurer soit le diamètre des particules à l'aide de micromètres oculaires, soit leur surface grâce à une lame porte-objets contenant des cercles de diamètre croissant. On vérifie, dans ce dernier cas, dans quel cercle la particule s'inscrit.

Il permet aussi de compter les particules par unité de poids ou de volume dans le cas d'une poudre mise en suspension.

Pour faciliter la lecture, l'image peut être projetée sur un écran. Ce comptage peut être automatisé.

Analyse granulométrique en utilisant un granulomètre laser

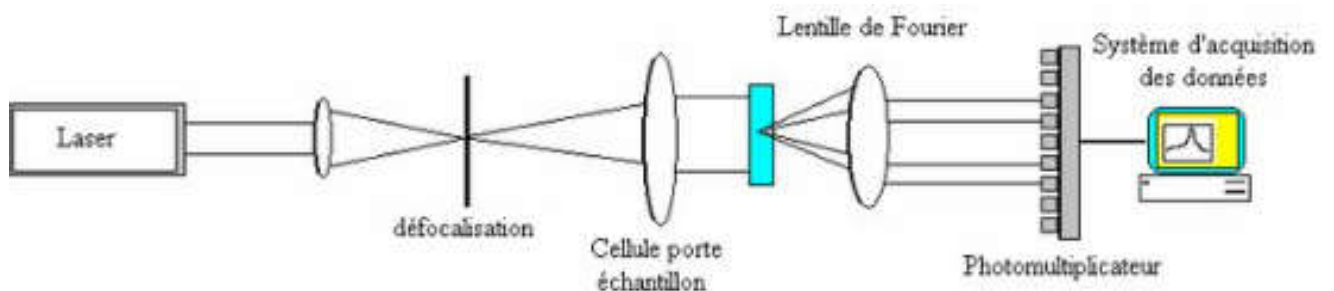
Basée sur le principe de la diffraction laser en mesurant la variation angulaire de l'intensité de lumière diffusée lorsqu'un faisceau laser traverse un échantillon de particules dispersées.

La granulométrie laser est une technique créée dans les années 1970. C'est une technique de choix pour mesurer des particules dont la taille est comprise approximativement entre 100 nm et 1000 μm . Ces particules sont analysés directement ou bien analysés sous forme dispersés (en suspension). En pratique elle permet de mesurer le diamètre en volume (D_v) de particules solides.

La mesure de si petites particules est rendue possible par leur propriété particulière à dévier un faisceau lumineux de type laser (phénomènes de diffraction, diffusion et réflexion).

Ainsi l'angle de diffraction est inversement proportionnel à la taille des particules et la quantité de lumière déviée est proportionnelle à la taille.

- Les grosses particules diffractent de fortes quantités de lumière sur des petits angles. Alors que, les petites particules diffractent de très faibles quantités de lumière qui s'étalent de façon décroissante de 0° à des angles plus larges. De cette analyse ressort la distribution granulométrique en volume de l'échantillon (particules).



Principe de fonctionnement d'un granulomètre laser.

III.1. Introduction

Le Mélange des poudres pharmaceutiques est une étape inévitable dans l'industrie pharmaceutique. Le choix de l'équipement à utiliser est subordonné au type d'excipients et de principes actifs à mélanger. Le mélange est un procédé qui peut conduire directement à une forme pharmaceutique prête à l'emploi ; c'est le cas des sachets ou mélange à incorporer dans des gélules. Cela dit, cette opération est souvent une étape intermédiaire qui s'effectuera en amont et en aval lors de la fabrication de granulés ou comprimés.

III.2 Définition

Le mélange des poudres et/ou granulés est une opération pharmaceutique très importante, car c'est une étape qui intervient dans la majorité des process de fabrication des formes pharmaceutiques. Cette opération a pour objectif de rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits qui peuvent être solides, pâteux, liquides ou gazeux. Le résultat d'un mélange est une préparation qui porte aussi le nom de mélange ; celui-ci doit être homogène, c'est-à-dire que chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

III.3 Les mécanismes de mélange

Selon le type de poudres à mélanger, les mécanismes les plus cités dans la littérature sont:

- **Le mélange par diffusion** : Dans ce cas, les particules se déplacent individuellement dans des directions aléatoires. Ce mécanisme est d'une manière générale assez lent et aboutit à une redistribution individuelle aléatoire des particules.
- **Le mélange par convection** : Ce mécanisme explique le déplacement des particules par blocs. Ceci nécessite le plus souvent l'intervention d'une force extérieure pour amener une énergie suffisante au système.
- **Le mélange par cisaillement** : Il s'agit d'un déplacement des particules en couches. Il apparaît des plans de déplacement de particules au sein du mélange. Ce mécanisme nécessite une énergie intermédiaire par rapport aux deux autres.

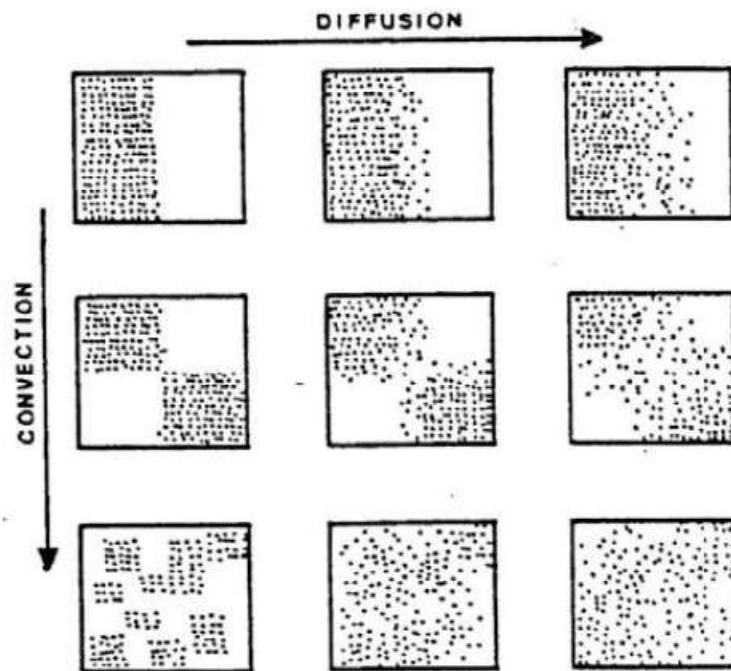


Figure III.1 : Schéma représentatif des différents mécanismes de mélange

En pratique, la prépondérance de l'un ou l'autre de ces phénomènes est régit par la nature des poudres à mélanger, leurs quantités et le type de mélangeur utilisé. Ainsi, dans le cas d'une poudre à distribution granulométrique large, les particules les plus fines ont tendance à se déplacer individuellement selon un mécanisme de diffusion. Les poudres cohésives, au sein desquels les forces d'interaction particulières sont élevées, ont plutôt tendance à se déplacer suivant un mécanisme de cisaillement. Il faut également préciser que pour pouvoir réaliser le mélange, deux conditions préliminaires sont nécessaires : d'une part, une expansion préalable du lit de poudre et d'autre part, un cisaillement du lit de poudre. Pour permettre l'expansion du lit de poudre, il faut ménager un volume suffisant à l'intérieur de la cuve du mélangeur. En pratique, on ne remplit jamais un mélangeur à plus des deux tiers de sa capacité (au maximum $2/3$ du volume du contenant).

III.4 Facteurs intervenant dans un mélange de poudres

- **La ténuité des composants** : Des particules de même dimension se mélange mieux que des particules de taille différente. Il faudra donc effectuer une pulvérisation puis un tamisage.
- **La densité des constituants du mélange**: Les particules les plus lourdes auront tendance à glisser au fond du récipient.

- **La proportion des composants** : Les différents composants doivent être mélangés à partie égale et il faut procéder par étape en ajoutant une quantité égale à la précédente.

- **La forme des particules à mélanger**: La forme des particules influence les surfaces de contact entre les particules, plus les particules ont la même forme, plus facile sera l'opération de mélange. Aussi, les particules sphériques et régulières sont connues pour leur capacité à générer un bon écoulement de la poudre et par conséquent faciliter le mélange.

III.5 Les différents types de mélanges

On distingue en théorie trois grands types de mélanges, à savoir : Le mélange parfait, le mélange ordonné et le mélange « randomisé »

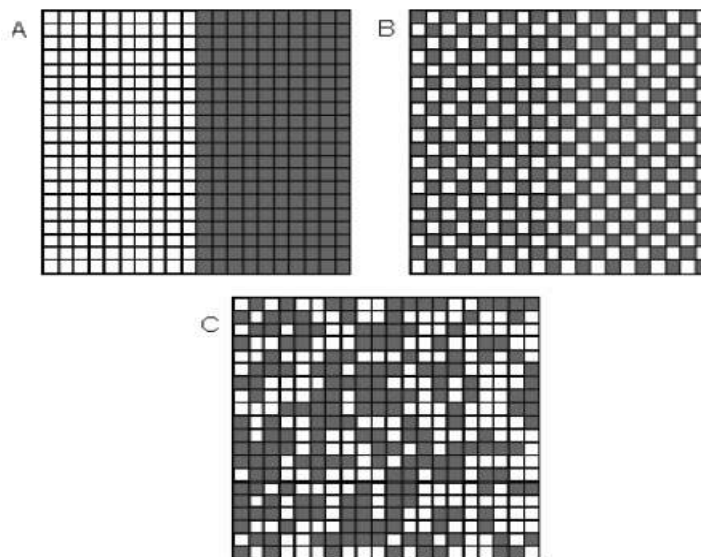


Figure III.2: Différents types mélange de poudre : Ségrégation complète (A), le mélange parfait (B) et le mélange « randomisé » (C).

a) Le mélange parfait

Il s'agit d'un mélange pour lequel la répartition des particules est identique en tout point du mélange. L'obtention d'un tel mélange en pratique est impossible. L'équation de la cinétique d'un mélange de solides divisés dans ce cas est la suivante :

$$M = A(1 - e^{-kt})$$

Avec : M est l'indice de mélange, il est égal à 10 lors d'un mélange parfait. A est égal à 10.

K est égal à 0,1 et t est le temps de mélange.

b) Le mélange ordonné

Il s'agirait d'un mélange dans lequel il existe des interactions entre les différents constituants, c'est l'exemple du principe actif de taille particulière assez petit mélangé à un excipient de taille plus grande. Etant donné les différences de propriétés (densité, taille,...) entre les deux constituants à mélanger, le mélange ne serait pas possible sans l'existence d'interaction entre les petites et les grosses particules (Adhésion des particules fines sur les plus grandes formant ainsi un certain ordre).

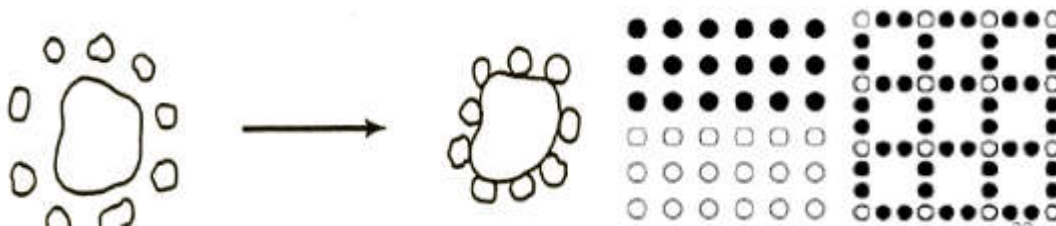


Figure III.3: Schéma représentatif des étapes conduisant à un mélange ordonné.

c) Le mélange randomisé

Le mélange randomisé se traduit par une distribution aléatoire des particules au sein du mélange. Cela signifie que la probabilité de trouver une particule de l'un des constituants est la même en tout point du mélange. En pratique, les mélanges obtenus résultent des deux types de mélange à savoir l'ordonné et le randomisé.

III.6 Appareillages

III.6.1 Le matériel utilisé en officine

En officine ou au laboratoire le mélangeur le plus utilisé est le mortier classique ou de forme haute conique.

III.6.2 Le matériel utilisé en industrie

a) Les mélangeurs à cuves mobiles

Ce sont des tambours mélangeurs de forme conique, cubique ou en V tournant autour d'un axe horizontal. La cuve en tournant sur elle-même va mélanger les différentes substances. Il est impératif de ne pas dépasser en remplissage les $2/3$ du volume total de l'appareil.

Les tambours mélangeurs ont l'avantage d'être hermétiquement clos. Il n'y a aucune dissémination de poudre dans l'atmosphère pendant l'opération. Il est aussi usuel de trouver ces cuves dotées de système de création de vide. Ce dernier étant très intéressant pour les poudres sensibles à l'action de l'oxygène.

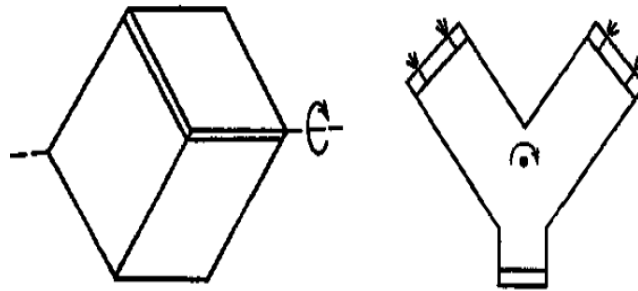


Figure III.4: Mélangers cubique et en V.

b) Les mélangeurs à cuves fixes

Le contenant est fixe, les composants sont mélangés à l'aide de bras, d'hélices ou de raclettes de formes diverses.

Avec système d'agitation vertical

- Les mélangeurs planétaires à bras : le bras tourne à l'intérieur de la cuve et sur lui-même.
- Les mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale : constitués d'une cuve conique et d'une vis sans fin qui tourne le long de la paroi.

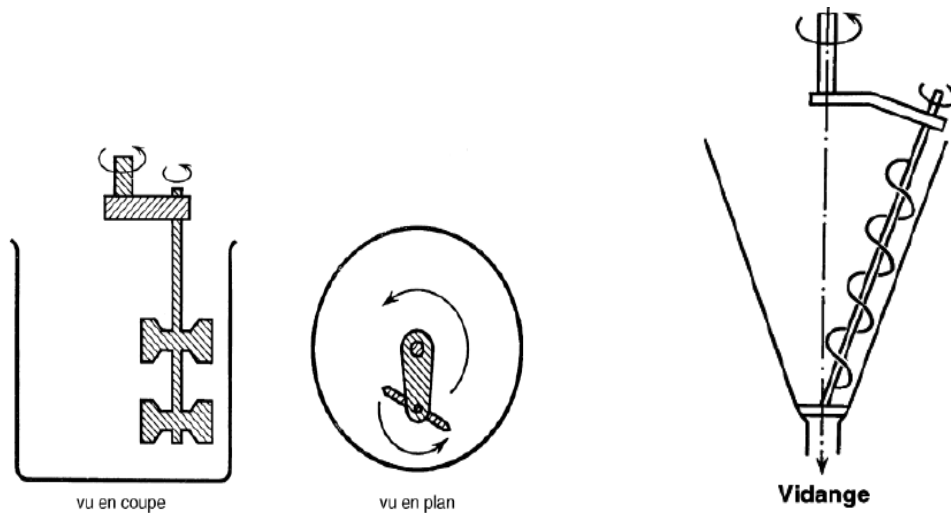
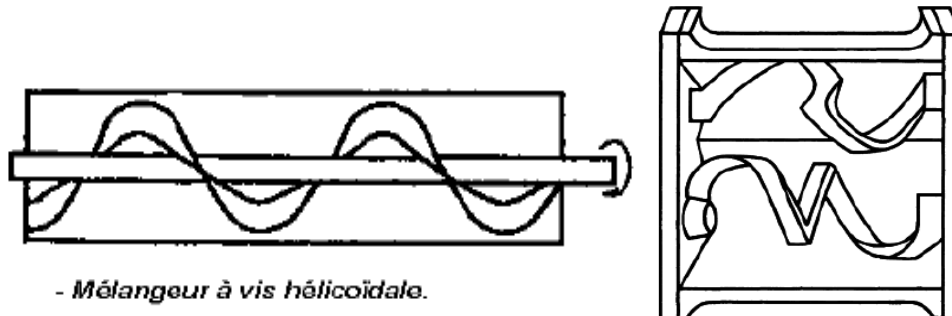


Figure III.5: Mélangeur planétaire

Mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale

Avec système d'agitation horizontal

- Les mélangeurs à ruban ou vis hélicoïdale : vis horizontale.
- Les mélangeurs à bras type pétrin : substances pâteuses.



Mélangeur type pétrin.

III.3.6. Contrôle de l'homogénéité

1) A l'officine

Dans le cas des mélanges de poudres de couleurs différentes, un simple examen visuel donne une idée du degré d'homogénéité. À l'officine, il est classique d'ajouter un colorant comme

témoin mais cette technique ne garantit que la bonne répartition du colorant et non pas celle des constituants du mélange.

2) Dans l'industrie

On va vérifier l'homogénéité du mélange en faisant 3 prélèvements d'échantillons à 3 niveaux de la poudre : en bas, en haut, à mi-hauteur. On va alors doser le principe actif dans chacun des 9 prélèvements. Pour obtenir la reproductibilité du procédé cette opération et les vérifications seront répétées au moins deux autres fois. On pourra également observer les autres caractéristiques du mélange à savoir : les caractères organoleptiques, la granulométrie et la densité. Le résultat sera considéré comme satisfaisant si les doses trouvés dans chaque échantillon se trouvent dans les limites préalablement établies.

IV.1 Introduction

La formulation de médicaments de forme sèche nécessite souvent le passage par des étapes de granulation, compression et/ou enrobage. Ces étapes se succèdent dans le temps. Cela dit, chaque étape permet d'obtenir des formes pharmaceutiques prêtes à l'emploi (granulés, comprimés nus et comprimés enrobés).

IV.2 La granulation

IV.2.1 Définition

La granulation est une opération ayant pour but de transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides de plus grande taille plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains ou pellets. Ces derniers peuvent être enrobés (par lit d'air fluidisé), ils constituent surtout un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais ils peuvent aussi être utilisés directement (gélules, sachets, etc...). Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes avec la formation de ponts liquides et solides.

IV.2.2 Intérêt de la granulation

- Augmentation de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges.
- Augmentation de la densité des mélanges.
- Amélioration de la fluidité et de l'écoulement des mélanges.
- Amélioration de l'aptitude à la compression.
- Diminution des particules fines dans l'atmosphère dans les ateliers de mélange et/ou de compression.
- Amélioration de la biodisponibilité, par l'amélioration de la porosité (en facilitant la dissolution).

- Augmentation des surfaces spécifiques (surfaces de contact) des particules, et par conséquent augmentation de la vitesse de dissolution. ²⁸

IV. 2.3 Procédés de granulation

Plusieurs procédés sont utilisés, les plus connus étant :

- La granulation humide.
- La granulation sèche.
- Autres techniques de granulation : extrusion-sphéronisation.

Parmi ces méthodes, la granulation sèche et la granulation humide sont les plus fréquemment utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

IV.2.4 Granulation par voie humide

La granulation par voie humide est le procédé le plus classique et le plus utilisé en industrie pharmaceutique. Cela dit, ce procédé contient plusieurs étapes ce qu'il le rend assez complexe, voir couteux.

Le schéma présenté dans la figure IV.1 résume d'une manière générale les étapes de granulation par voie humide.

IV.2.4.1 Etape d'humidification ou mouillage

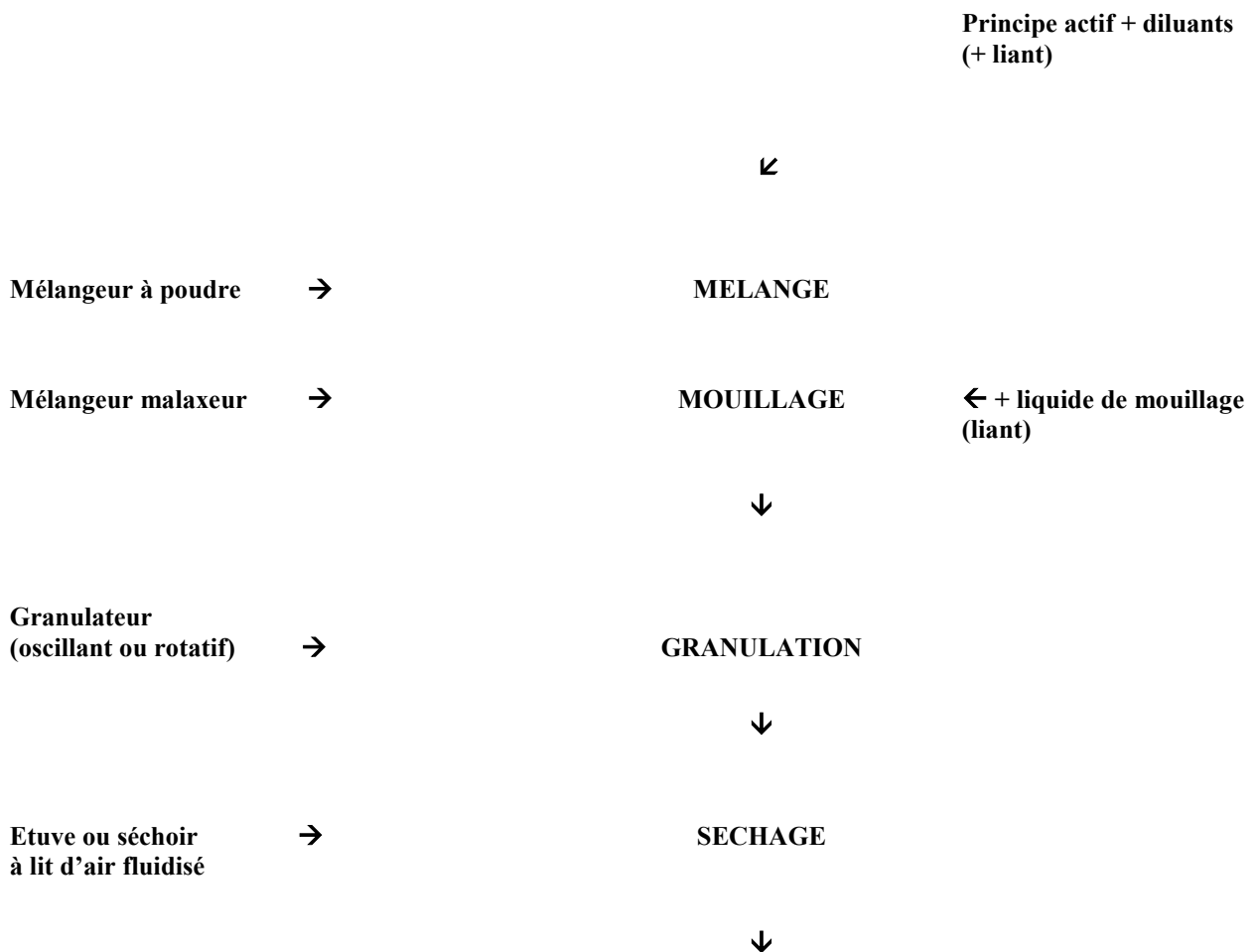
Dans cette étape, il s'agira d'ajouter à la poudre ou au mélange à granuler un liquide de mouillage. Cette opération est réalisée dans un mélangeur-malaxeur, à savoir: planétaires, type pétrin, à projection, à meules, etc. Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur ou bien avec un système de pulvérisation. Les liquides de mouillage sont généralement composés d'un solvant et d'une substance possédant des propriétés agglutinantes appelée liant. Ce liquide peut former une solution vraie ou une suspension.

Les solvants de mouillage les plus utilisés sont : l'eau et l'alcool. Le liquide de mouillage choisit ne devra pas dissoudre totalement la poudre. En effet, s'il la dissout trop facilement, les granulés après passage dans le granulateur s'agglomèreront et donneront des masses

compactes collantes (pâtes). De même, si le solvant ne dissout pas (au moins partiellement) les composés de la poudre, il n'y aura pas cohésion suffisante du granulé qui retournera à l'état de poudre après séchage.

Les excipients les plus utilisés sont les macromolécules qui jouent le rôle de liant ou agglutinant après évaporation du solvant de mouillage. Les principaux étant : la croscopolvidone (liant de référence), les dérivés de cellulose : la méthylcellulose, les amidons, la gélatine, les gommes (arabique et adragante), les alginates...

La proportion de liant à ajouter est déterminée empiriquement, en réalisant des essais préliminaires. Effectivement, chaque préparation et chaque type de granulateur nécessitera l'utilisation d'un type et quantité de liant différente.



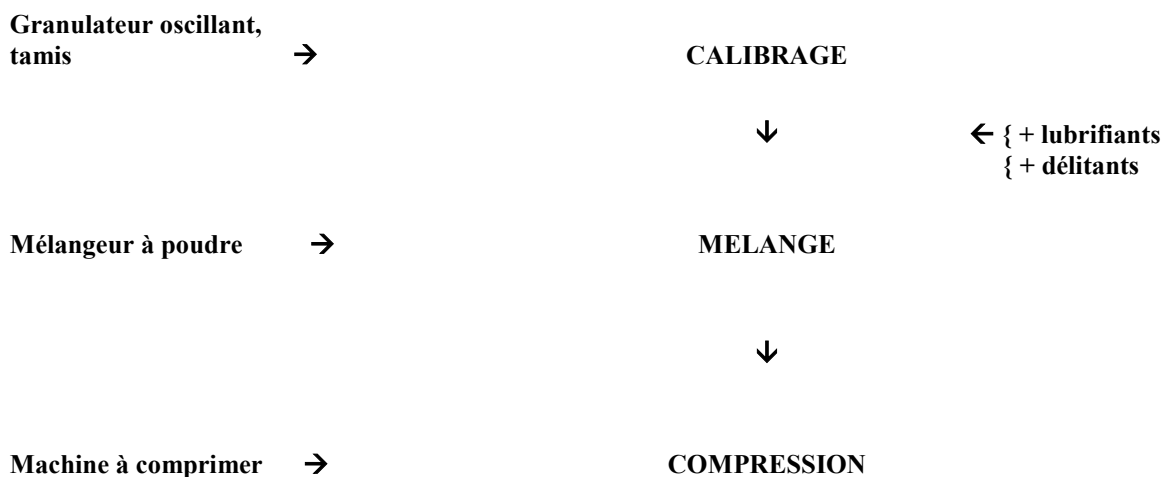


Figure IV.1 : Etapes de la granulation humide.

IV.2.4.2 Etape de granulation à proprement dit

D'une manière générale, la masse humidifiée est transférée dans un granulateur qui homogénéisera et exercera une pression mécanique sur le mélange pour qu'il passe à travers une grille perforée. Certains granulateurs sont capable de mélanger, cisailier et sécher, ce sont les plus réponsus en industrie.

a) Granulateurs rotatifs : La surface perforée constitue soit la paroi cylindrique, soit la partie plane de l'extrémité d'un cylindre à l'intérieur duquel la pression est exercée dans le premier cas par une vis sans fin et dans le second cas par un rotor à palettes.

b) Granulateurs oscillants : Des barres métalliques parallèles et animées d'un mouvement de va-et-vient obligent le mélange humide à passer à travers une grille semi-cylindrique dont l'axe est horizontal.

IV.2.4.3 Etape de séchage

Le granulé humide subit un séchage. Les appareils les plus utilisés sont les étuves à plateaux (figure IV.2) et les séchoirs à lits fluidisés (figure IV.3). Ces derniers assurent un séchage plus rapide mais risquent de trop pulvériser le grain si l'opération n'est pas bien réglée.

En industrie, le séchage doit conduire à des grains ayants un taux d'humidité adapté à l'usage prévu, de l'ordre de quelques pour cent (2 à 6% avec optimum à 4% pour compression).



Figure IV.2 : Etuves à plateaux.

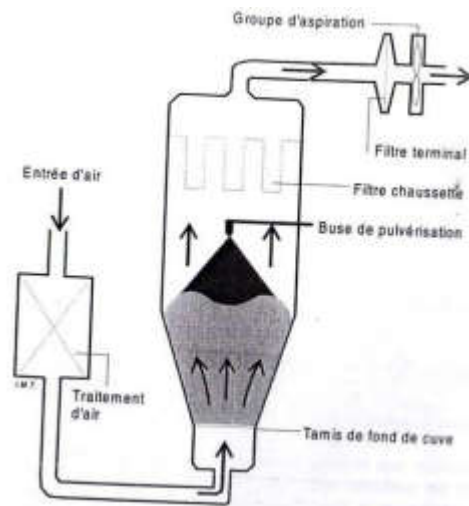


Figure IV.3 : Schéma d'un lait d'air fluidisé.

IV.2.4.4 Etape Broyage et tamisage

Pour avoir des grains de dimensions précise et homogène, il est nécessaire d'effectuer un tamisage afin de trier et de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux. Ce tamisage peut éventuellement être précédé d'un broyage pour réduire et homogénéiser la taille des grains. Différents types de broyeurs sont utilisables. Un granulateur oscillant peut souvent convenir pour réaliser simultanément le broyage et le tamisage.

c) Granulation en turbine ou mélangeur

Dans ce procédé, la poudre à granuler est placée soit dans une turbine d'enrobage. Le liquide de mouillage est ajouté dans des conditions bien déterminées, ce qui permet d'obtenir

directement, pour certains mélanges tout au moins, un granulé bien calibré qu'il suffit de sécher et de tamiser. ³²

Dans le cas de la turbine, le séchage peut être réalisé dans l'appareil lui-même avec un courant d'air chaud, ce qui réduit encore le nombre de manipulations.

d) Granulation par fluidisation

L'appareil utilisé est un séchoir à lit fluidisé. La poudre à granuler est placée dans le récipient à fond perforé à travers lequel passe un courant d'air qui la maintient sous agitation. Sur la poudre ainsi agitée, on pulvérise lentement un liquide de mouillage. Les particules s'agglomèrent ainsi en grains qui sont ensuite séchés par un courant d'air chaud.

L'opération est très rapide et permet d'avoir des grains bien calibrés à condition de régler avec précision les conditions opératoires : débit d'air et de liquide, température, etc. L'enceinte peut être conçue pour travailler en continu.

IV.2.4.5 Avantages et inconvénients de la granulation humide

Avantages

Bonne cohésion du grain après séchage,

Augmentation de la densité et amélioration de l'écoulement,

Amélioration de l'homogénéité,

Amélioration de la comprimabilité,

Réduction de la poussière dans l'environnement de travail,

Contrôle de la cinétique de dissolution.

Inconvénients

Mise au point complexe et délicate,

Multiplication des étapes opératoires,

Pas adaptée aux PA thermolabiles ou trop solubles dans les liquides de mouillage,

Prix de revient élevé (séchage en LAF).

IV.2.5 Granulation par voie sèche

La granulation par cette voie évite d'utiliser des solvants et de passer par le séchage (pas de risque de détérioration du PA et/ou des excipients). En effet, ce procédé est utile pour :

- ✓ Principe actif ne supporte pas l'humidité ou la chaleur (ou les deux à la fois)
- ✓ Principe actif trop soluble dans les liquides de mouillage utilisés.

IV.2.5.1. Procédé

Comme dans la granulation humide, pour assurer une cohésion convenable entre particules, il est généralement nécessaire d'ajouter à la poudre ou mélange à granuler des liants ou agglutinants (figure IV.4). Cela dit, dans ce procédé ils seront introduits sous forme sèche. Ce mode de granulation comporte deux phases :

a) Compression

Elle est réalisée à l'aide de presses :

- Presse à comprimer : ce sont des machines alternatives puissantes capable de faire de gros comprimés « briquettes ».
- Presse à cylindre (figure IV.4) : l'appareil utilisé comprend deux cylindres d'acier horizontaux parallèles équipés d'un moteur puissant et tournant en sens inverse ; la poudre passe entre les deux cylindres qui la transforment en « plaque » très dure.

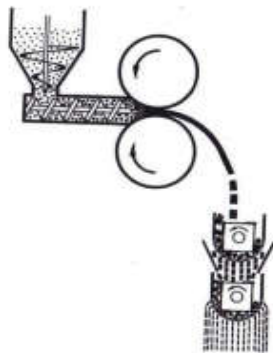


Figure IV.4 : Schéma d'une presse à cylindre.

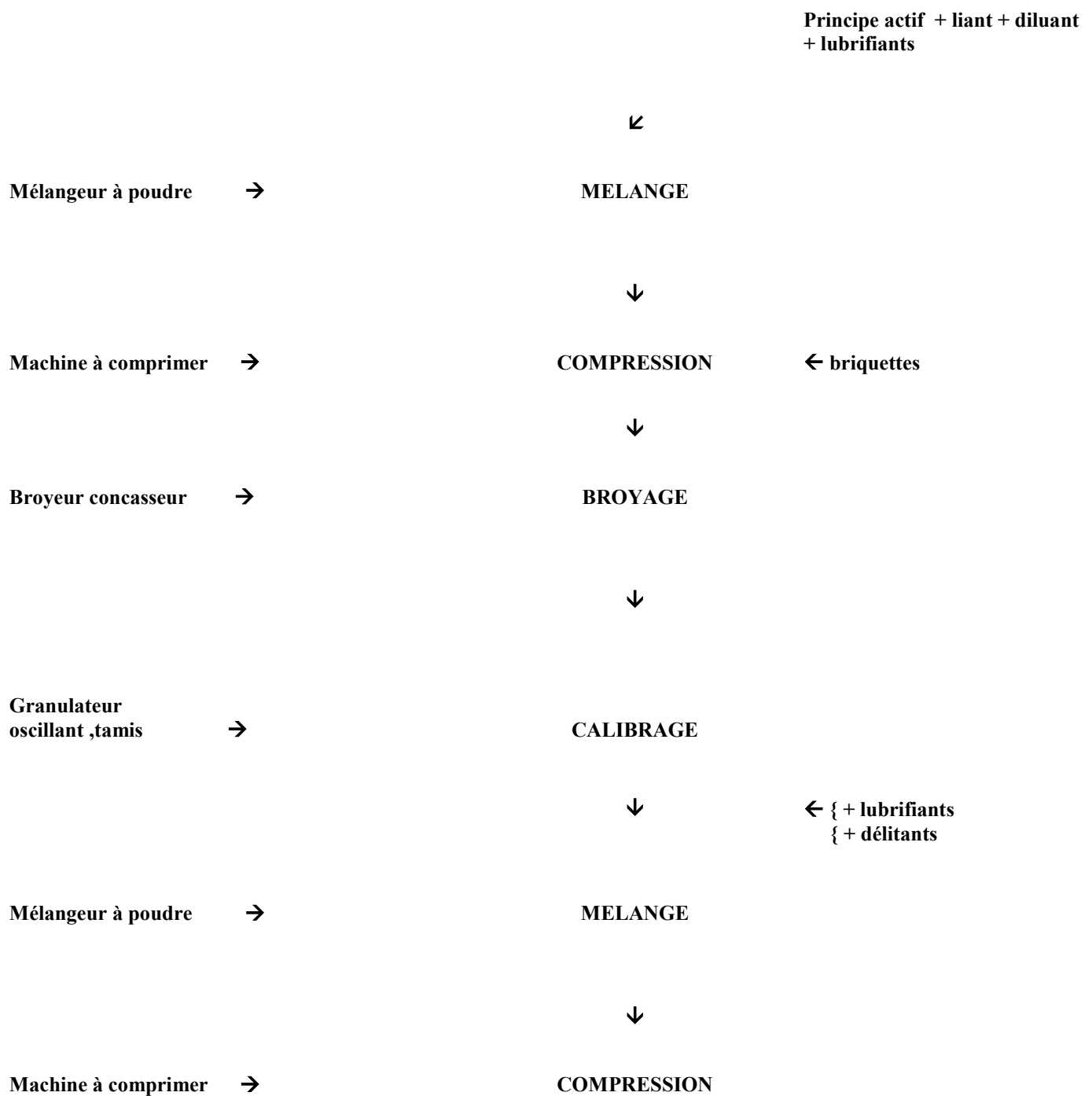


Figure IV.5 : Etapes de la granulation sèche.

b) Broyage et tamisage

Dans cette étape, les briquettes ou les plaques sont concassées et les grains obtenus sont tamisés.

IV.2.5.2 Avantages et inconvénients de la granulation humide

Avantages

Procédé adaptée pour les PA sensibles à l'humidité ou à la chaleur,

Diminution des opérations (rendement élevé) si compactage.

Inconvénients

Procédé assez long et assez couteux,

Les grains obtenus sont moins durs,

Obtention de fines particules en grande quantité,

Perte importante en produit,

Usure des machines élevée.

IV.2.6 Autres procédés de granulation : Cas de la granulation par extrusion-sphéronisation

Le principe est celui d'une presse à filer. Le fil (vermicelle) obtenu à partir d'une poudre humide est fractionné et les fragments obtenus sont arrondis par sphéronisation en sphères (à l'aide de grille perforée) et à la fin sont séchés (étuve ou L.A.F).



Figure IV.6 : Extrusion-sphéronisation.

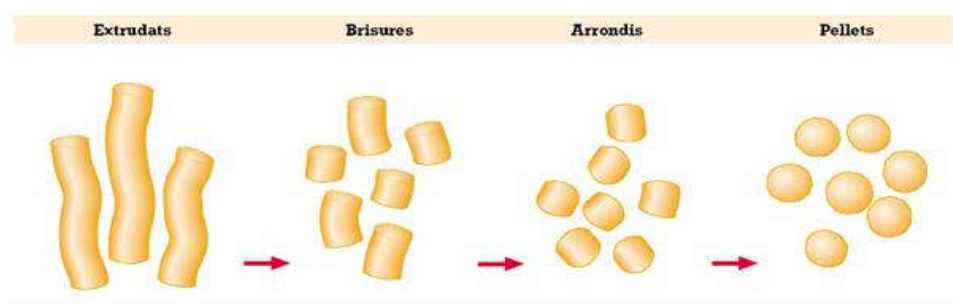


Figure IV.7 : Formation des minigranules par extrusion-sphéronisation.

IV.3. La compression

IV.3.1 Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, la fabrication de comprimés par compression est un procédé très utilisé, car il présente un excellent rendement pour un investissement initial important, mais pour un coût d'entretien faible compte tenu du prix des poinçons et leur durée de vie.

Les comprimeuses ont actuellement une capacité de production allant jusqu'à trois cents mille comprimés par heure. Cependant, compte tenu des propriétés des poudres ou mélange de poudres et des granulés (tel que vu dans les points précédents), ce procédé reste compliqué et nécessite un travail préliminaire très important en terme de préformulation et de formulation.

De même, les paramètres du procédé de compression tels que la vitesse de compaction, la forme du comprimé, l'état de la lubrification, les changements de température et d'humidité ou l'état de maintenance des outils de compression (matrices, poinçons) sont souvent responsables de perturbation de la production.

Ainsi, dans cette partie nous aborderons les aspects de formulations mais aussi de fabrication (machines) essentiels à la fabrication de comprimés conformément à la réglementation en vigueur.

IV.3.2 Définition des comprimés

« 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).

Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégant, agents d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants autorisés par l'Autorité compétente, aromatisants.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures 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.....»

IV.3.3 Les différents types de comprimés

La Pharmacopée Européenne a répertorié différents types de comprimés, à savoir :

Les comprimés non enrobés, les comprimés enrobés, les comprimés effervescents, les comprimés solubles, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles, les comprimés gastro-résistants, les comprimés à libération modifiée, les comprimés à utiliser dans la cavité buccale et les lyophilisats oraux (LYOC).

IV.3.4 Avantages et inconvénients de la forme comprimé

Avantages

- Facilité d'administration (traitement ambulatoire),
- Régularité du dosage par unité de prise,
- Grande stabilité du PA (milieu sec et condensé),
- Masquage odeur et/ou saveur désagréable du PA,
- Forme intéressante pour PA peu solubles,
- Évite incompatibilités entre les PAs,
- Fabrication industrielle à grande échelle,
- Prix de revient peu élevé.

Inconvénients

- Forme concentrée en PA (donc plus de risque d'apparition d'effets secondaires),
- Utilisation de substances inertes sans intérêt thérapeutique,
- PA liquide impossible à comprimer (surtout à grande quantité),
- Mise au point parfois délicate (coût et durée élevé).

IV.3.5 Formulation et process de fabrication

Le principe de la compression repose sur la capacité d'agglutination des particules après la compression. Ainsi, il est nécessaire d'avoir un mélange de granulométrie proche et des grains ou mélange de bonne fluidité.

D'une manière générale, extrêmement peu de PA sont directement comprimables (NaCl, acide borique par exemple). Si non, la majorité du temps, il est nécessaire d'ajouter des excipients et de réaliser un traitement particulier: la granulation.

IV.3.5.1 Les excipients utilisés pour la fabrication de comprimés

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au PA les qualités qui lui manque :

Les diluants, les liants ou agglutinants, les délitants ou désintégrant, les lubrifiants et autres adjuvants.

a) Les diluants

Ce sont des excipients de charge, ils sont utilisés pour donner une masse et forme au comprimé. Les diluants sont des poudres inertes choisies en fonction de leurs propriétés secondaires. D'une manière globale, les quantités qui sont utilisées sont variables, elles peuvent aller de 10 % à 80 %.

Exemples de Diluants

- Les amidons: pomme de terre, maïs, blé
- Les sucres: lactose, saccharose, sorbitol
- Les sels minéraux: phosphates di- ou tricalcique
- Les celluloses microcristallines (CMC).
-

b) Les liants ou agglutinants

Ces excipients seront utilisés pour augmenter la cohésion des particules entre elles, la densification de la poudre et par conséquent la réduction des forces de compression.

Le Handbook of excipient recommande leurs utilisation soit en solution aqueuse ou alcoolique, soit à sec à des quantités allant de 2 à 20%.

Exemples de liants

- Les amidons (empois): pomme de terre, maïs,
- Les sucres (solutions): saccharose, glucose, sorbitol,
- Les gommes arabiques ou adragante,
- Les alginates,
- Les gélatines,
- Les polymères synthétiques: PVP, PEG 4000 et 6000.

c) Délitants ou désintégrants

L'ajout des desintegrants, permet d'augmenter la vitesse de désintégration du comprimé, et par conséquent l'augmentation de libération de PA. Ces augmentations résultent de la création de canalicules (passages) dans le comprimé ou par gonflement de ce dernier puis son éclatement.

Il est important de noter qu'il faudra l'incorporer juste avant la compression dans des proportions allant de 2 à 5%.

Exemples de délitants

- Amidon de maïs,
- Gomme arabique,
- Acide alginique et les alginates,
- Dérivés cellulosiques (CMC).

d) Lubrifiants

Ces excipients ont un triple rôle, à savoir : Pouvoir glissant, pouvoir anti-friction et pouvoir anti-adhérent (collage/grippage). Ils sont ajoutés au grain ou à la poudre avant la compression à raison de 0,5 à 2 %.

Exemples de lubrifiants

- Stéarate de Mg, Ca, Zn ou Al
- Acide stéarique
- Talc
- Silice colloïdale
- PEG 300 et PEG 400

e) Autres adjuvants

Selon le type de comprimé ou le process à utiliser, d'autres excipients sont ajoutés lors de la compression, à savoir : Des colorants, correcteurs de goût, aromatisants, édulcorants, mouillants et absorbants et adsorbants.

IV.3.5.2 Fabrication

La fabrication de comprimés, comporte plusieurs étapes successives : Préparation de la poudre à comprimer, Compression et Conditionnement.

Plusieurs procédés de fabrication peuvent être répertoriés selon le mode de préparation de la poudre à comprimer : Compression directe et compression après granulation humide et granulation sèche.

a) Compression directe

C'est une méthode qui démarre par le mélange à sec des composants en une seule ou plusieurs étapes avant la compression à proprement dite (Figure IV.8).

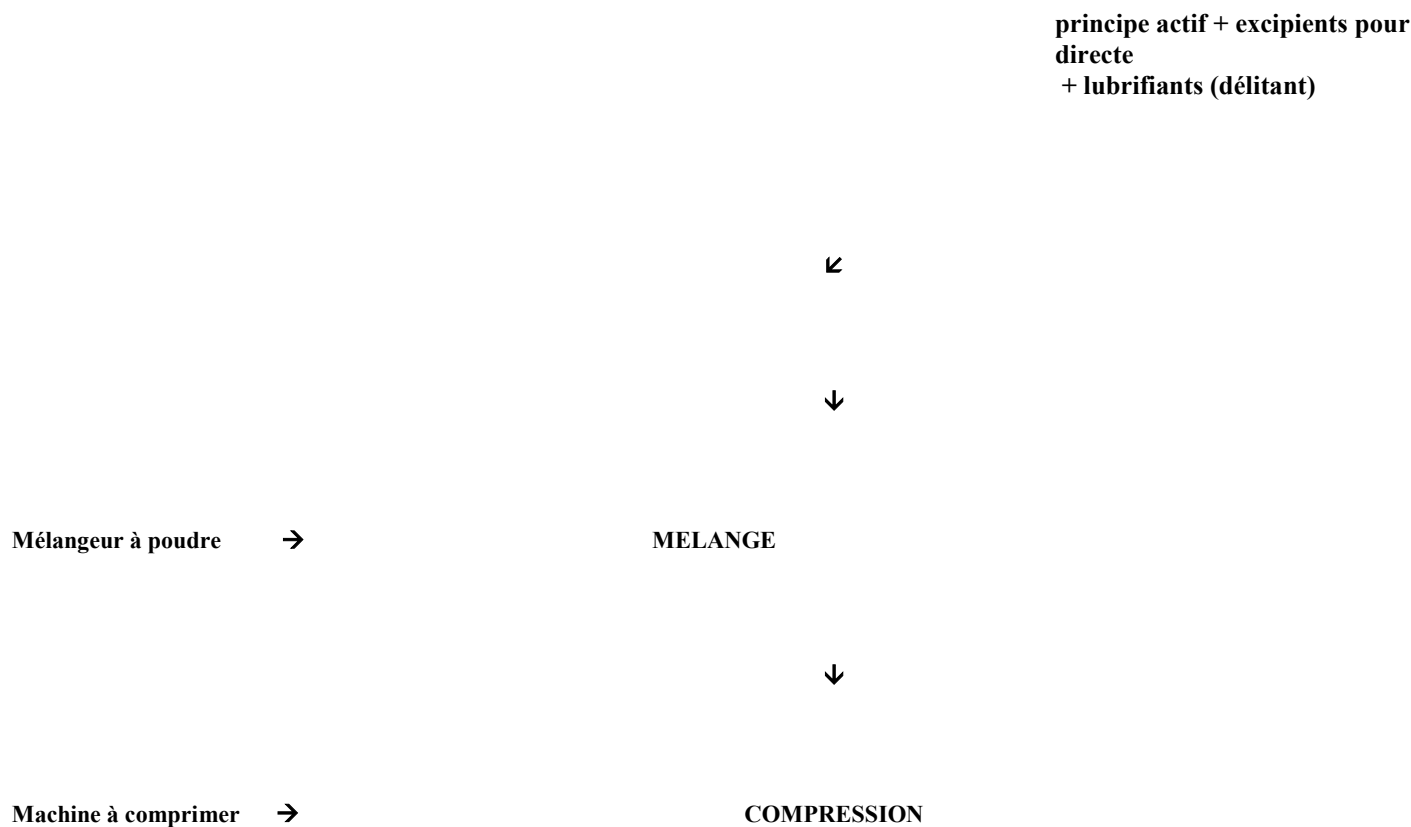


Figure IV.8 : Etapes de compression directe.

Excipients utilisés pour compression directe

Etant donné que ce procédé n'utilise pas de solvant, le choix des excipients est primordial afin de pouvoir comprimer le mélange de poudre. Les plus utilisés sont : L'amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose, cellulose microcristalline, phosphate di- ou tricalcique, sorbitol poudre, mannitol granulé...

De même, en terme de process, dans ce cas l'opération de mélange est la phase la plus critique, car l'homogénéité de la poudre est fonction de : La granulométrie des différents composants, de l'intensité et de la durée du brassage.

Avantages de la compression directe

- Adaptée pour les PA sensibles à l'humidité ou à la chaleur
- La plus économique en temps
- Prix de revient moins élevé

Inconvénients de la compression directe

Technique qui s'adresse à des produits faiblement dosés en PA (< 20%).

b) Opération de compression

La compression transforme la matière première préalablement modifiée par des opérations en Comprimé. Cette opération est réalisée suite à des étapes successives, dans des machines spéciales : Alternatives et rotatives. Afin de comprendre le processus de fabrication, nous allons d'abord aborder les composés de ces machines.

Les poinçons (supérieurs et inférieurs)

C'est des cylindres en acier inoxydable qui sont responsables de la compression de la poudre (ils ont un déplacement selon un mouvement vertical) la vitesse de descente du poinçon supérieur (force de compression) détermine la dureté du comprimé. Aussi, l'espace laissé par l'abaissement du poinçon inférieur est responsable de l'épaisseur du comprimé.

Les deux poinçons peuvent contenir des gravures qui donneront aux comprimés les logos, sigles voir barre de cassure contenu à la surface.

La matrice

C'est le support en acier inoxydable qui détermine le volume de la chambre de compression, espace dans lequel s'effectue la compression. Le volume de la chambre de compression est déterminé par la course du poinçon inférieur, qui constitue le fond de cette chambre de compression.

Un dispositif d'alimentation (Sabot d'alimentation)

Distributeur qui amène la poudre ou granulés vers la matrice (déplacement selon un axe horizontal). La compression est obtenue par la pression qu'exerce les poinçons sur la poudre ou granulés.

Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer alternative

Dans cette machine, La compression est réalisée en quatre étapes (Figure IV.9):

Etape 1: Remplissage de la chambre de compression par la poudre s'écoulant du sabot distributeur.

Etape 2: Arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de la poudre (mouvement avant/arrière ou gauche/droite) selon un axe horizontal.

Etape 3: Compression ; le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de la poudre.

Etape 4: Ejection du comprimé formé (par remonter du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice) et par suite le comprimé par avancé du sabot distributeur est poussé vers collecteur.

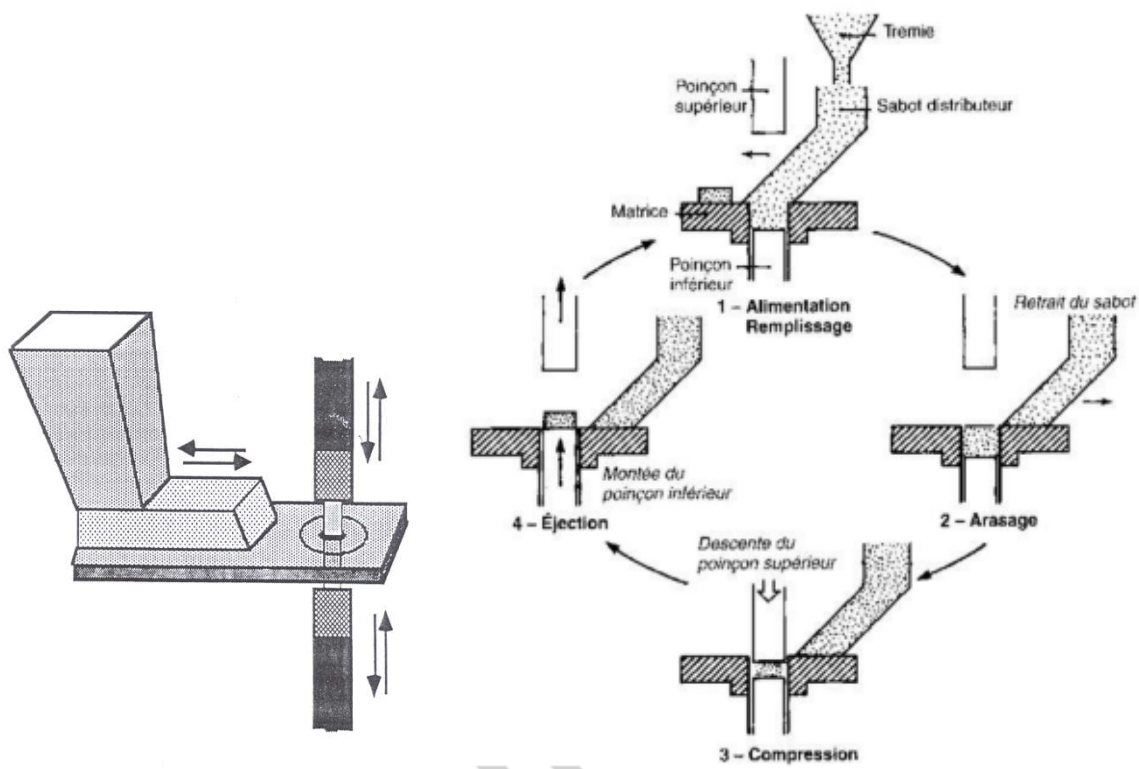


Figure IV.9 : Schéma représentatif d'une machine à comprimer alternative et de son fonctionnement.

En résumé les machines alternatives permettent :

- ✓ La production de petites séries,

- ✓ Ont un mécanisme simple (réglage et nettoyage assez facile),
- ✓ La fabrication d'un comprimé / sec,
- ✓ Cette machine coute moins cher par rapport à la rotative,
- ✓ Indiquées pour la production de briquettes.

Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative

Dans cette machine (figure IV.10), la compression est aussi réalisée en quatre étapes (identiques à celles précédemment expliquées). Le changement réside dans le fait que la matrice est circulaire et contient différentes chambres de compression chacune possédant ses propres poinçons. Dans ce cas, le sabot d'alimentation est fixe et c'est la chambre de compression par des mouvements rotatifs qui se met en dessous du sabot pour recevoir le mélange de poudre ou grains.

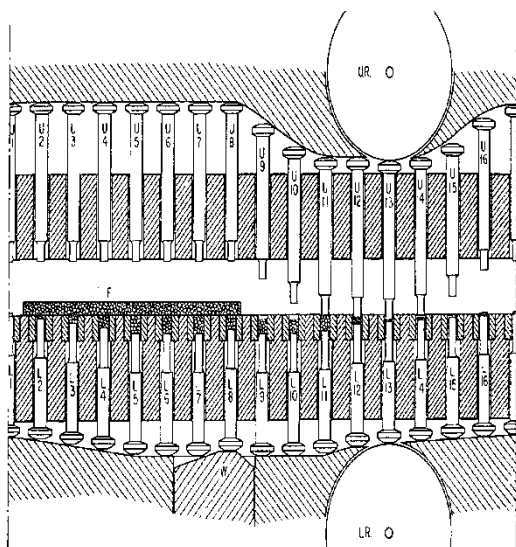


Figure IV.10 : Machines à compression rotatives.

En résumé les machines rotatives permettent :

- ✓ D'obtenir jusqu'à 600 000 comprimés / heure (30 jeux de poinçons max.),
- ✓ Une production de grandes séries,
- ✓ D'avoir des ateliers de travail plus silencieux,
- ✓ Une compression moins brutale.

Remarque: Une formule mise au point sur une machine alternative ne fonctionnera pas forcément sur une rotative.

IV.3.5.3 Contrôle qualité des comprimés

a) Control *in process* (control pendant fabrication)

- **Poids :** 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. C'est donc un volume ajusté.
- **Dureté :** Elle est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci sera faible plus le comprimé sera dur.
- **Carte de control :** Tous les quarts d'heure, un prélèvement est effectué [échantillon de 10 comprimés]. Le poids moyen est mesurer et porté sur un graphique (poids moyens en fonction des temps de prélèvement). Ce test permet de s'assurer que la machine est reproductible et permet aussi d'anticiper d'éventuels dérèglages.

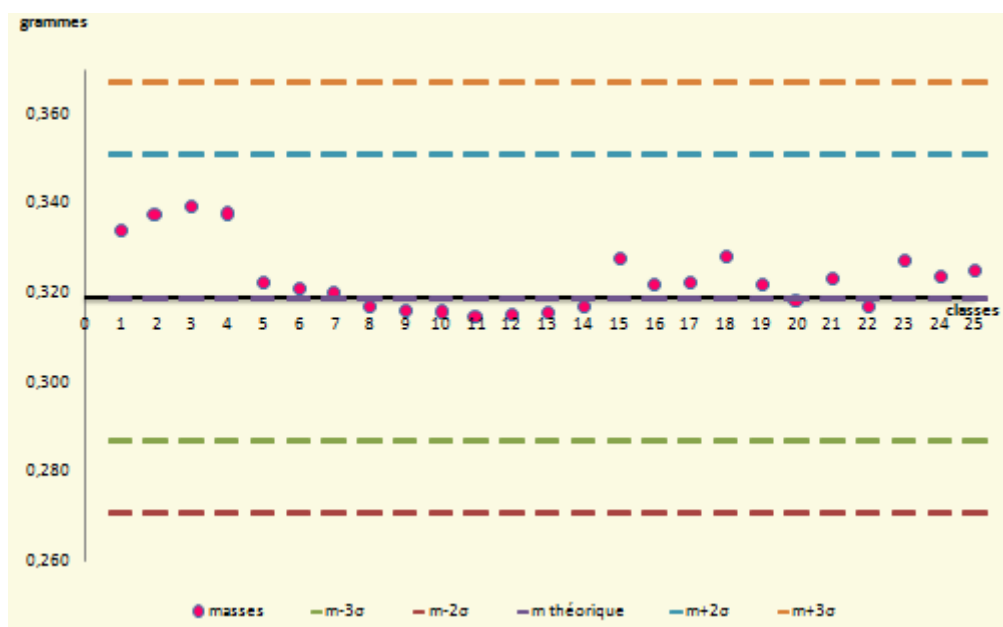


Figure IV.11 : Carte de control (suivi de la masse de comprimés *in process*).

b) Control après fabrication

Les essais sont effectués au laboratoire de contrôle qualité sur des échantillons prélevés au hasard (début, milieu et fin de fabrication) sur les lots de comprimés terminés.

- Uniformité de poids :

Dans ce test, il s'agit de travailler sur vingt comprimés. Ils seront pesés individuellement. Les poids individuels doivent se trouver dans les limites fixées par la Pharmacopée ou dossier technique du produit à fabriquer.

- Dureté

Elle représente la force nécessaire pour provoquer la rupture cassure par écrasement des comprimés.

L'appareil utilisé est le duromètre, il est doté de deux mâchoires l'une fixe et l'autre mobile. La force de cassure est mesurée et affichée sur l'appareil. Ce test est effectué sur dix comprimés. Les référentielles n'indiquent pas de valeur particulière à éteindre.

- Friabilité

Le taux de friabilité d'un comprimé renseigne sur la résistance à l'usure de ces derniers. Ce paramètre informe sur le comportement des comprimés lors du process d'enrobage, conditionnement, mais aussi sur le comportement lors du transport des produits finis. L'appareil est un tambour (\varnothing intérieur 283-291 mm, profondeur de 36-40 mm) en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies, qui tourne au tour d'un axe horizontal (25 ± 1 tr/min, 100 tours) (Figure IV.12). Dix comprimés sont pesés avant et après le test. La pharmacopée fixe la limite de friabilité à au maximum 1%.

$$\text{Taux de friabilité (\%)} = (P_i - P_f / P_i) \cdot 100$$

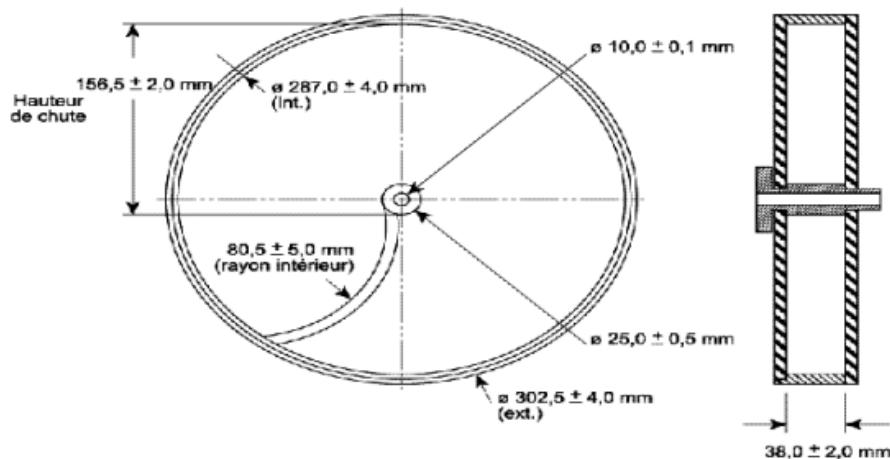
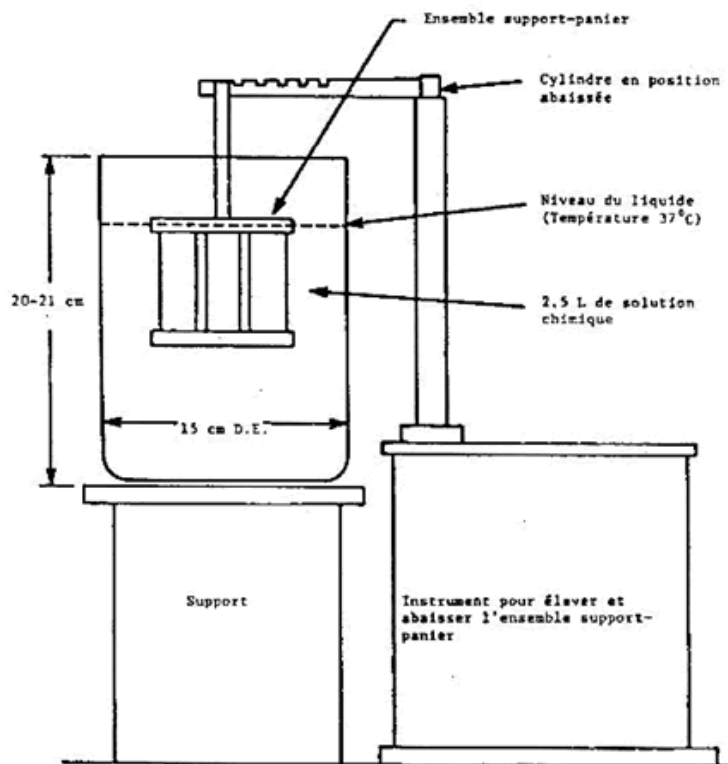


Figure IV.12 : Schéma représentatif d'un friabilimètre.

- Le test de délitement ou désagrégation

Le délitement d'un comprimé permet d'apprécier la phase de désintégration du comprimé et de la mise à disponibilité du PA au solvant, c'est une étape qui conditionne sa dissolution. Elle est intimement liée à la dureté du comprimé.

L'essai est réalisé sur six (06) comprimés. Pour des comprimés nus la pharmacopée limite le temps maximal de délitement à 15 min. Il est généralement effectué dans de l'eau distillée sauf indication contraire dans la monographie (Figure IV.13).



- **Figure IV.13** : Schéma représentatif d'un appareil de délitement.

- Le test de dissolution

Le test de dissolution complète le test de désagrégation. Car c'est ce test qui permettra de connaître la quantité de PA dissous en solution.

Trois méthodes sont décrites par la pharmacopée, à savoir : méthode à palette, méthode à panier tournant et méthode à la cellule à flux continue (Figure IV.14).

Dans ce test, il s'agira de placer au minimum six comprimés dans des vases contenant un solvant adéquat (HCL 0,1N, tampon phosphate 6,8 ou 4,5...) chauffé à 37°C. Les solutions seront mises sous agitation continue durant (30, 45 2H ou même 12H selon le type de comprimé à analysé).

Après le temps d'agitation la quantité de PA est mesurée. Pour les comprimés nus par exemple, il est nécessaire de retrouver plus de 85% de PA dissous.

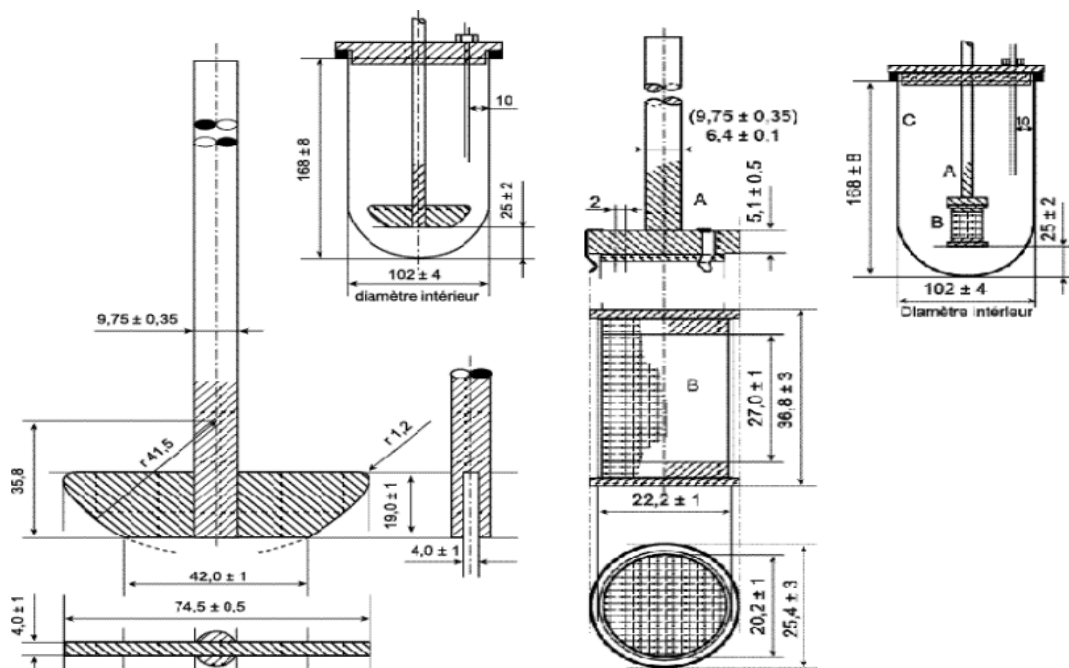


Figure IV.14 : Schéma représentatif d'une partie de dissolutest.

- Détermination de la teneur en principe actif

Le test est effectué d'une manière générale (selon la monographie) sur dix comprimés. Il sera question de déterminer deux paramètres : le dosage moyen et le dosage unitaire.

Pour le dosage moyen il sera question de déterminer par une méthode analytique appropriée la quantité de substance(s) active(s) dans une masse équivalente à un comprimé obtenues après broyage et mélange de dix comprimés. D'une manière générale le test sera conforme si la quantité obtenue est dans l'intervalle de 95-105%.

Pour le dosage unitaire, il sera question de déterminer la quantité de PA présente dans dix unités de comprimés séparément.

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 % et 115 % de la teneur moyenne.

IV.4. L'enrobage des comprimés

IV.4.1 Définition des comprimés enrobés

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes,

gélatine, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité⁴⁹ compétente etc. 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. Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et il peut être poli.

Ainsi, les enrobages de comprimés pharmaceutiques consistent généralement en un liant à base de sucre ou de cellulose, un plastifiant, un agent filmogène et un colorant. Ces ingrédients sont fournis sous forme de granulés ou de poudres pour la dispersion dans des solvants aqueux ou organiques à une concentration variant de 10 à 20% en fonction des propriétés de revêtement et de la formule souhaitées.

On distingue deux types d'enrobage:

- La dragéification ou l'enrobage au sucre : Le comprimé obtenu est dit dragée.
- Le pelliculage ou l'enrobage par film à l'aide d'un agent filmogène : Le comprimé obtenu est dit pelliculé.

IV.4.2 Intérêts de l'enrobage des comprimés

En plus d'améliorer l'apparence et d'aider à l'identification du produit, les enrobages de comprimés remplissent aussi plusieurs fonctions:

- Protéger le comprimé de l'humidité et d'autres conditions défavorables.
- Lubrifier le comprimé pour faciliter l'ingestion.
- Masquer des goûts désagréables.
- Créer une barrière entre le principe actif et le tractus gastro-intestinal.
- Contrôler la libération du médicament dans le corps.
- Résolution de problèmes d'incompatibilités entre PA.

IV.4.3. Les excipients d'enrobage

Différents excipients autorisés par la FDA (Food and drug administration) sont utilisés pour l'enrobage des comprimés, à savoir : Polymère(s), plastifiants, substances de charge ou pigments, solvant(s)...

IV.4.3.1 Polymères filmogènes

Généralement des monomères (motifs) qui se répètent et se lient entre eux en donnant des structures linéaires, en réseau, bi- ou tridimensionnelles. Il peut être question de l'utilisation d'homopolymères ayant le même motif qui se répète ou de copolymères ayant des motifs variés et différents. Ces polymères doivent présenter une capacité de filmification: présence d'un état viscoélastique et état vitreux (Température de transition vitreuse).

On peut les classer selon leurs structures chimiques à savoir :

- **Les polymères cellulosiques** : Les Hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC) qui sont des polymères gastro-solubles, les acétylphtalate de cellulose et phtalate d'HPMC qui sont des polymères gastro-résistants et les éthylcellulose et acétate de cellulose qui sont des polymères insolubles.
- **Les polymères acryliques** : Les polyméthacrylates ou couramment appelés les Eudragit (par exemple Eudragit L100-55 utilisé pour l'enrobage gastro-résistant).
- **Les polymères vinyliques** : Les alcools polyvinyliques partiellement polymérisés qui sont des polymères gastro-solubles, les polyacétylphtalate de vinyle qui sont des polymères gastro-résistants et les copolymères d'acétate de polyvinyle qui eux sont des polymères insolubles.

IV.4.3.2 Plastifiants

C'est des excipients capables de modifier les propriétés physiques des polymères associés. Ils jouent un rôle dans l'obtention d'un film souple et résistant à la contrainte d'élongation. Dans ce groupe on retrouve des polyols, des esters organiques et des huiles ou des glycérides.

- Parmi les polyols on trouve: Glycérol, propylène glycol, macrogols de poids moléculaire allant de 200 et 6000, ils sont hydrosolubles.
- Parmi les esters organiques on trouve: les phtalates de diéthyle et de dibutyle, ils sont partiellement miscibles à l'eau.
- Parmi les huiles ou glycérides on trouve: Les huiles de ricin, monoglycérides acétylés qui sont miscibles aux solvants organiques.

IV.4.3.3 Les lubrifiants

Les lubrifiants tels que le talc ou encore le stéarate de magnésium ont pour objectif d'éviter le collage des comprimés entre eux et leur agrégation lors du procédé de pelliculage. Le mouvement effectué par les comprimés, leur proximité continue et l'ajout de liquide lors de

cette étape accentuent les risques d'adhérence des supports nus entre eux et donc de non-⁵¹ conformité du lot ou de non reproductibilité du pelliculage.

IV.4.3.4 Les colorants

Le colorant possède surtout un rôle esthétique. Il peut être de plusieurs origines : organique, minéral, naturel. Ils doivent tous être de grades alimentaire. Certains laboratoires pharmaceutiques utilisent un code couleur afin de différencier plus facilement les médicaments entre eux, faciliter l'observance du patient et éviter les confusions dans les différents dosages.

IV.4.3.5 Les opacifiants

L'opacifiant protège la substance active contenu dans le comprimé si celui-ci est photosensible. Il s'agit généralement du dioxyde de titane. Il est facile de l'associer avec un colorant.

IV.4.3.6 Les tensioactifs

Un tensioactif (tel que le tween 80) n'est pas nécessairement utilisé dans la formule de solution ou de suspension de pelliculage. Ces excipients n'ont pas un effet direct sur le comprimé lui même mais sont plutôt une aide dans l'élaboration du produit de pelliculage, par exemple comme solubilisant de certains constituants. Ils sont alors présents en très faible quantité (de l'ordre de 0,01%).

IV.4.4 Les méthodes d'enrobage

Généralement, il est possible de distinguer trois techniques d'enrobage pharmaceutique : la dragéification, l'enrobage à sec, le pelliculage. Ce procédé étant dérivé de la confiserie, les toutes premières formes pharmaceutiques étaient fabriquées avec la méthode de dragéification. Ce n'est qu'en 1957 que la technique d'enrobage par film, ou pelliculage, a été mise au point industriellement par les Laboratoire ABBOT après un bref passage par l'enrobage à sec. De nos jours, la dragéification et l'enrobage à sec ne sont plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique par rapport aux contraintes de temps (jusqu'à plusieurs jours de fabrication pour la méthode par enrobage) et de matériels (appareil à comprimer spécifique pour la méthode par enrobage à sec). Le choix du système de pulvérisation est important à considérer car il laisse une empreinte physique sur le produit enrobé. En effet, chaque système de pulvérisation va imposer aux comprimés différentes contraintes physiques. Afin d'obtenir

un lot utilisable, il est nécessaire d'utiliser un procédé de pelliculage adapté aux ⁵² caractéristiques des comprimés à pelliculer.

Dans la suite nous allons nous focaliser sur la méthode qui est la plus utilisée en industrie qui est le pelliculage.

IV.4.4.1 Le pelliculage par film

- **Système en lit d'air fluidisé**

Le principe de la fluidisation repose sur un flux d'air traversant un lit de particules solides. La pellicule déposée à la surface des comprimés a la particularité d'être très fine.

Méthode

Les comprimés mais surtout les granulés sont introduits dans la cuve sphérique ou cylindrique sur la plaque de fond perforée. De l'air est envoyée par une entrée d'air située sous cette plaque afin de soulever les comprimés nus durant toute l'opération de pelliculage et cela à un débit et une pression fixes et précis. Le pistolet de pulvérisation projette la suspension ou solution de pelliculage sur les supports, l'action de l'air a pour effet une évaporation efficace du solvant contenu dans le liquide de pelliculage. Il reste alors sur les comprimés une pellicule du produit d'enrobage. Le phénomène de fluidisation correspond au soulèvement de l'ensemble des particules dû à la force aérodynamique que produit l'air. Il existe plusieurs types de pulvérisation et de positionnement du pistolet (figure IV.15):

- La pulvérisation par le bas (bottom spray)

Ce procédé est particulièrement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Le pistolet est fixé en bas de la cuve..

- La pulvérisation par le haut (top spray)

En fixant le pistolet de pulvérisation en haut de la cuve, les gouttelettes de solution/suspension de pulvérisation se retrouvent à contre-courant du flux d'air envoyé depuis le bas de la cuve. Elles vont donc à la rencontre des particules ou comprimés à enrober.

- La pulvérisation tangentielle (tangential spray)

Les pistolets de pulvérisation sont placés de manière tangentielle à la cuve c'est à dire à l'horizontale par rapport à la cuve et au milieu de celle-ci. Un rotor situé à l'intérieur de la

cuve permet d'imprimer un mouvement particulier au comprimé ce qui permet un pelliculage efficace et reproductible des comprimés ainsi qu'une faible perte de matière. La surface d'action du spray est restreinte du fait de son placement vertical dans la cuve de pulvérisation. La suspension est pulvérisée dans un périmètre réduit par rapport aux autres méthodes, elle ne parcourt pas une distance assez importante pour sécher les gouttelettes et le contact avec les comprimés nus se fait donc dans un espace réduit.

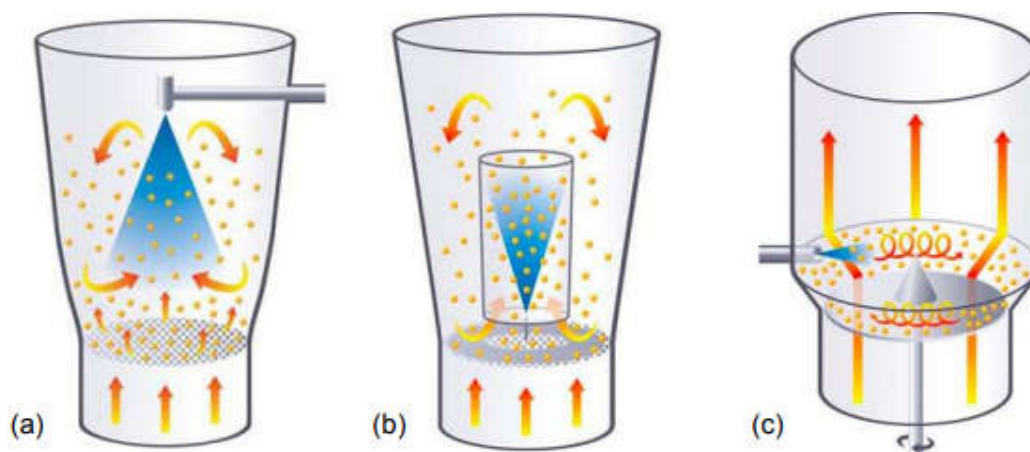


Figure IV.15: Enrobage des comprimés par pulvérisation en air fluidisé en méthodes : Top spray (a), bottom spray (b) et tangential spray (c).

- **Système de pelliculage en turbine**

L'enrobage en turbine repose sur la projection de la solution à pelliculer sur les comprimés nus. Chaque paramètre du procédé doit être parfaitement défini afin d'assurer une reproductibilité des résultats obtenus.

- **Méthode**

Elle repose sur la projection d'une suspension de pelliculage sur des comprimés nus suivi d'une phase de recouvrement et de séchage, aboutissant au durcissement de la surface de la couche extérieure et enfin à la formation de l'enrobage autour du noyau nu (figure IV.16).

Plus précisément le lot de comprimés est tout d'abord chargé dans le tambour de la pelliculeuse. Suite à cela, une phase de chauffage du lit de comprimés en mouvement dans l'appareil est nécessaire afin d'évaporer plus rapidement et plus efficacement le solvant présent dans la solution ou suspension de pelliculage. Cette étape est possible grâce à un système d'entrée et de sortie d'air chaud sous une température établie à l'avance L'étape de

pulvérisation est la plus importante dans le procédé de pelliculage (figure IV.16). La solution ou suspension de pelliculage est envoyée sur le lit de comprimés en mouvement à travers un ou plusieurs pistolets de pulvérisation. Après pulvérisation du produit de pelliculage, la chaleur maintenue à l'intérieur de la cuve permet une évaporation du solvant et l'élaboration d'un film de pelliculage qui va recouvrir totalement et régulièrement les supports nus. Lorsque la pulvérisation est complète, il est nécessaire de sécher l'ensemble des comprimés. Une étape de séchage puis de refroidissement du chargement est réalisée afin de finaliser le procédé de fabrication.

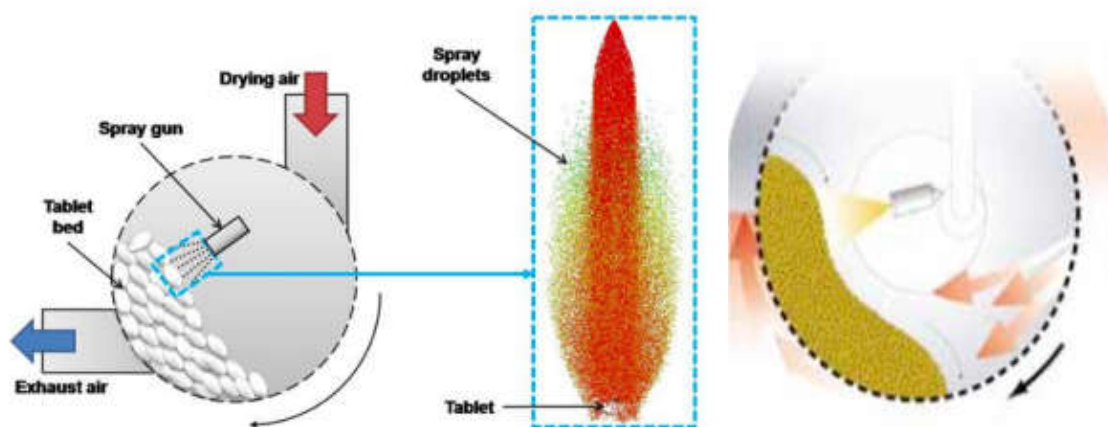


Figure IV.16: Schéma d'un tambour de pelliculage et du jet de pulvérisation.

- Matériel

La turbine perforée (Figure IV.16) appartient à la nouvelle génération d'appareil et regroupe des avancées technologiques indéniables dans les systèmes d'enrobage. Composée d'un tambour perforé ou semi perforé, la masse de support à pulvériser est en mouvement constant face au pistolet de pulvérisation. Son efficacité lors des phases de séchage est fortement améliorée du fait de sa capacité à extraire l'humidité lors des différentes étapes de pelliculage et à souffler une grande quantité d'air chaud par les orifices du tambour afin d'atteindre une majorité de comprimés lors de la phase de séchage. Ce type de turbine peut être utilisé pour des tailles de lot allant du lot de développement au lot de production en passant par la transposition industrielle. La taille du lot détermine celle du tambour à utiliser et du type d'appareillage nécessaire.

Références

- O. Allo, P. Blanc et M. Delmasso, « pharmacie galénique BP », Edition Groupe Liaison SA Prophyre, 2005.
- A. Le Hir, « Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Edition Masson, 1997.
- J.M. Gazeugel et A.M. Orecchioni, « Le préparateur en pharmacie », Edition Lavoisier, 2013.
- International Conference on Harmonization, « Guidance for industry », USA, 2003.
- V. Preat, N. Marcelle, B. Van Den Abeele, « Histoire de la pharmacie galénique », Edition Presses universitaires de Louvain, Belgique, 2007.
- United State Pharmacopoeia (NF 25), 2006.
- Pharmacopée européenne 6ème édition, 2008.
- P. Wherlé, « Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. » Edition Maloine, 2012.
- Y. Cohen, C. Jacquot, « Pharmacologie », Edition Masson, France, 2008.
- S. Just, G. Toschkoff, A. funke, D. Djuric, P. Kleinebudde. «Optimization of the Inter-Tablet Coating Uniformity for an Active Coating Process at Lab and Pilot Scale. » International Journal of Pharmaceutics 457, no. 1, 2013.
- J. BOUCHARD, «Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique », édition L'harmattan, 2022.