

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : QUALITE DES PRODUITS ET SECURITE ALIMENTAIRE

**Mémoire présenté pour l'obtention
du diplôme de Master Académique**

Réalisé par :

Thaibaoui Fouad – Abdelkrim Fathi

Intitulé

Fabrication des comprimés
" Formulation et traitement "

Dr Seifeddine DRIF

U. Mohamed BOUDIAF – M'sila

Président

Dr Mohamed Lamine FREIDJA

U. Mohamed BOUDIAF – M'sila

Rapporteur

Dr Kamel CHERIF

U. Mohamed BOUDIAF – M'sila

Examineur

Année universitaire : 2021 /2022

La transposition industrielle dans les industries pharmaceutique s'inscrit dans un contexte de mondialisation d'économie et de recherche d'une meilleure rentabilité. Ce travail vise à contrôler les étapes nécessaires pour réaliser une transposition industrielle dont l'étape ultime est la validation du procédé de fabrication. se fait sur un procédé de fabrication de Comprimés. Il s'agit d'une connaître la fabrication d'un comprimé selon des méthodes spécifiques les contrôles sont effectués sur les comprimés en cours de fabrication (analyse granulométrique, la masse, dureté « résistance mécanique +friabilité », désagrégation) et aussi sur le produit fini « analyse de produit fini » (essais de dissolution, dosage de principe actif par HPLC, uniformité des préparations uni doses par HPLC).

Abstract:

Industrial transformation of the pharmaceutical industries is part of the context of economic globalization and the search for better profitability. This work aims to control the steps needed to achieve industrial transformation, the final step of which is the validation of the manufacturing process. The tablet manufacturing process is done. It is a matter of knowing the manufacture of a tablet according to specific methods, checks are performed on the tablets during manufacture (analysis of particle size, mass, hardness "mechanical resistance + friability", disintegration) and also on the final product "product analysis" (dissolution tests, dosage of active substance by HPLC Standardization of single-dose preparations by HPLC).

ملخص:

يعتبر التحول الصناعي في الصناعات الدوائية جزء من سياق العولمة الاقتصادية والبحث عن ربحية أفضل ويهدف هذا العمل إلى التحكم في الخطوات اللازمة لتحقيق التحول الصناعي، والخطوة الأخيرة منها هي التحقق من عملية التصنيع حيث تتم على عملية تصنيع الأجهزة اللوحية إنها مسألة معرفة تصنيع قرص وفقاً لطرق محددة، يتم إجراء الفحوصات على الأقراص أثناء التصنيع (تحليل حجم الجسيمات، والكتلة، والصلابة "المقاومة الميكانيكية + التفتت"، والتفكك) وأيضاً على المنتج النهائي "تحليل المنتج" (اختبارات الذوبان، جرعة المادة الفعالة بواسطة HPLC، توحيد مستحضرات الجرعة الواحدة بواسطة HPLC).

Dédicace

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières
tout au long de mes études,

A ma chère sœur et mes frères pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de mon vœu tant allégué, et le fruit de mon soutien infaillible,

Remerciement

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réussite de notre parcours universitaire et qui nous ont aidé lors de la rédaction de cette thèse.

Nous tenons tout d'abord à remercier notre directeur de thèse M. Freidja, Maître de Conférences A à l'université Boudiaf de M'sila, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils avisés, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons également à remercier toute l'équipe pédagogique de l'Université de M'Sila et les intervenants professionnels chargés de notre formation, d'en avoir assuré la partie théorique.

Nous tenons à exprimer notre gratitude aux personnes suivantes pour leur aide dans la réalisation de cette thèse :

Madame Asia qui nous a beaucoup appris sur les enjeux du monde des affaires. Elle a partagé ses connaissances et son expérience dans ce domaine, tandis qu'elle nous a donné une grande confiance et indépendance dans ce voyage.

Messieurs Kamal et Mustafa, pour nous avoir accordé des interviews et répondu à notre questions sur la culture du monde de la presse, ainsi que sur leur expérience personnelle. Ils ont été très soutenus dans l'élaboration de cette thèse.

Dr. Mourad, pour avoir révisé et corrigé ma thèse. Leurs conseils éditoriaux ont été précieux.

Je remercie mes parents qui m'ont toujours soutenus et encouragés tout au long de ma vie, sans oublier ma petite et grande familles.

Je remercie mon cousin qui a été une source d'inspiration.

En finalement, je remercie Fériat, chère sœur

Table des matières :

Résumé	II
Dédicace	III
Remerciment	IV
Table de matières	V
Liste des figure.....	VIII
Liste des tableau	IX
Liste des abrivation	X
Introduction Générale.....	1

Chapitre I: Généralités sur Les médicaments_Toc106333218

I.1. Le concept du médicament :	3
I.1.1. Définition de médicament	3
I.2. Concept de médicament par les anciens :.....	3
I.3. Concept de médicament par ordinateur :	3
I.4. Les composants et appellations du médicament :.....	4
I.5. Cycle de vie du médicament :	5
I.6. Etapes du processus de découverte des médicaments :.....	6
I.7. Rôle des intervenants de la chaine du médicament (médecins, patients et pharmaciens) :.....	6
I.7.1. Les médecins :	6
I.7.2. Les patients :	7
I.7.3. Le pharmacien :	7

Chapitre II : Les comprimés

II.1. Pourquoi les comprimés ?	9
II.2. Généralités sur les CPs :.....	9
II.3. Composition d'un comprimé :	10
II.3.1. Principe actif :.....	10
II.3.2. Excipient :.....	10
II.3.3. Les diluants :.....	10
II.3.4. Les liants ou agglutinants :.....	10
II.3.5. Les lubrifiants :	11
II.3.6. Les délitents ou désintégrants :	11
II.3.7. Adjuvants divers(les additifs) :	12

II.4. Avantages et inconvénients des comprimés :	13
II.5. Les différentes catégories d'un CP :	13
II.5.1. Comprimés à libération conventionnelle :	13
II.5.2. Les Comprimés non enrobés ou nus :	14
II.5.3. Les Comprimés enrobés :	14
II.5.4. Comprimés à libération modifiée :	14
II.5.5. Les comprimés à libération retardée :	14
II.5.6. Les comprimés à libération prolongé :	14
II.5.7. Les comprimés à libération accéléré :	15
II.5.8. Les comprimés effervescents :	15
II.5.9. Les comprimés dispersibles :	15
II.5.10. Les comprimés solubles :	15
II.5.11. Les Comprimés orodispersibles :	15
II.5.12. Les lyophilisats oraux :	15
II.6. Les comprimés sont utilisés dans la cavité buccale :	15

Chapitre II : Les comprimés

III.1. BRICATION DE GRANULÉS :	17
III.2. Principe :	19
III.3. Procédé de fabrication des CPs.	20
III.4. Etapes de la fabrication des comprimés :	20
III.4.1. Alimentation :	20
III.4.2. Arasage :	21
III.4.3. Compression :	21
III.4.4. Ejection :	21
III.5. les machines à comprimé :	23
III.5.1. Compression sur machines alternatives :	23
III.5.2. Compression sur machines rotatives :	23
III.6. COMPRESSION DIRECTE :	26
III.7. Les phases de compressions :	26
III.7.1. Phase de tassement :	26
III.7.2. Phase de compression :	27
III.7.3. Phase de décompression :	27
III.8. La granulation :	27
III.8.1. La granulation peut s'effectuer selon deux procédés	28
III.8.1.1. Granulation par voie sèche :	28
III.8.1.2. Granulation par voie humide :	28

III.9. La différence entre la Granulation Séché et La granulation Humide :	31
III.10. Avantage de la compression direct et la granulation humide :	32

Chapitre IV : problèmes courant des comprimés

IV.1. Problèmes associés à la compression directe	34
IV.2. AUTRES PROBLÈMES COURANTS DES COMPRIMÉS :	35
IV.2.1. Variation de poids :	35
IV.2.2. Fissuration :	35
IV.2.3. Variation de friabilité :	36
IV.2.4. Couvercle le coiffage :	36
IV.2.5. Collage / Filmage :	37
IV.2.6. Liants :	37
IV.2.7. Lamination :	37
IV.2.8. Cueillette :	37
IV.2.9. Liage :	38
IV.2.10. Écailler :	38
Conclusion Générale :	34
Références :	40

Liste Des figures :

Figure I. 1 : cycle de vie du médicament [6].	5
Figure I. 2 : Différentes étapes de découverte et d'un nouveau médicament [07].	6
Figure III. 1 : Présentation du procédé de compression en matrice	17
Figure III.2 : Courbe typique de compression.	18
Figure III.3 : Clivage d'un compact de lactose après éjection	18
Figure III.4 : Courbe d'éjection d'un comprimé de poudre de cellulose microcristalline.	19
Figure III.5 : Principales étapes océdé de fabrication desCPs.	20
Figure III.6 : Différentes phases de la compression sur machine alternative.	22
Figure III.7 : Machine à CP rotative.	24
Figure III.8 : Principe de fonctionnement d'une machine à CP rotative.	25
Figure III.9 : Compression Direct.	26
Figure III.10 : Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp non enrobés	30

Liste des Tableaux

Tableau II.1 : Avantages et inconvénients des comprimés.	13
Tableau III.1 : La différence entre la Granulation Séché et La granulation Humide.	31
Tableau III.2 : Avantage de la compression direct et la granulation humide.....	32

Liste des abréviations

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

CP : Comprimé.

DCI : Dénomination Commune Internationale

ISO : International Standard Organisation.

l'OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif.

PE : Pharmacopée Européenne.

Introduction :

Découverts depuis le début du 20^e siècle, les médicaments représentent une nécessité absolue pour tous les individus. Ils sont destinés à soigner, soulager ou prévenir des maladies et même pour diagnostiquer le traitement médical lors des analyses. Pourtant, face à cette importance, la production d'un médicament relève d'un long processus qui requiert la contribution des chercheurs scientifiques, des médecins, des pharmaciens, des établissements sanitaires et hospitaliers et des patients d'où la particularité de ce bien. Le médicament c'est un produit réglementé qui n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante. Il a un mode de financement spécifique dans la mesure où les organismes de protection sociale peuvent prendre peuvent copier le médicament original, est un médicament identique ou équivalent à celui d'une marque, **PA** du médicament est identique à celle du produit de marque, les seules différences possibles étant la présentation et les excipients.

La mise au point d'un médicament est longue, elle commence par la découverte du **PA** et les investigations cliniques visant à déterminer ces caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques. Elle se poursuit par le développement et la transposition industrielle, pour aboutir à un médicament par le procédé de fabrication.

Le développement galénique est une partie importante de fabrication d'un médicament, il consiste plus particulièrement à choisir la voie d'administration (orale, percutané...), la forme galénique (**CPs**, gélule...).

Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt. Les formes prises par cette voie présentent une grande facilité d'administration pour le patient, mais présente d'importantes barrières physiologique, comme le tractus gastro-intestinal, les enzymes du premier passage hépatique, les membranes biologiques phospholipidiques, qui contribuent énormément à la diminution de la biodisponibilité et par la suite l'efficacité du médicament à son site d'action.

De nos jours, les médicaments existent majoritairement sous la forme de **CPs**, car c'est la forme galénique la plus utilisés parmi les préparations solides.

Du point de vue industriel, le principe de fabrication est très simple mais la réalisation reste complexe, il est nécessaire que les composants (**PA**, Excipient) aient certaines propriétés qui doivent répondent aux besoins thérapeutiques, en termes de vitesse, de durée d'action et de Tolérance par le patient.

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, l'objectif de notre travail c'est l'obtention des informations concernant les BPF du **CP**.

Chapitre I: Généralités sur Les médicaments

I.1. Le concept du médicament :

I.1.1. Définition de médicament :

On entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Le médicament ou la molécule thérapeutique est généralement une petite molécule activant ou inhibant la fonction d'une biomolécule telle que les protéines et entraînant un bénéfice thérapeutique pour le patient. Cependant, ce médicament doit pouvoir être facilement administré aux patients, l'idéal étant sous la forme de petits comprimés pris oralement, et doit être stable suffisamment longtemps dans le corps pour atteindre ses cibles. De plus, pour éviter des effets physiologiques indésirables, le médicament ne doit pas moduler les propriétés d'autres biomolécules autres que ses cibles. Ces exigences limitent considérablement le nombre de composés qui ont le potentiel de devenir des médicaments cliniquement utiles.

Notamment aussi c'est un produit de consommation dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie. Mais particulier. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé. Depuis sa mise au point en recherche, à sa fabrication, à sa mise sur le marché [01].

I.2. Concept de médicament par les anciens :

Les médecines traditionnelles sont la somme de toutes les connaissances, compétences et pratiques reposant sur les théories, croyances et expériences propres à différentes cultures, qu'elles soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé ou le traitement des maladies. Pendant la dernière décennie, le recours à la médecine traditionnelle a connu un regain d'attention et d'intérêt dans le monde.¹ En Chine, 40 % environ de l'ensemble des soins de santé relèvent de la médecine traditionnelle. Au Chili et en Colombie, 71 % et 40 % de la population, respectivement, ont recours à la médecine traditionnelle et, en Inde, 65 % de la population rurale utilisent l'ayurveda et les plantes médicinales au niveau des soins de santé primaires. Dans les pays développés, les médecines traditionnelle, complémentaire et parallèle connaissent un succès croissant. Ainsi, le pourcentage de la population ayant eu recours à ces médecines au moins une fois est de 48 % en Australie, 31 % en Belgique, 70 % au Canada, 49 % en France et 42 % aux Etats-Unis d'Amérique [02].

I.3. Concept de médicament par ordinateur :

Grâce à l'ordinateur il est devenu possible, non seulement de visualiser des molécules complexes, mais de vérifier les modifications que l'on peut réaliser, d'abord en numérique et ensuite au laboratoire.

La discipline de la « conception de médicaments » repose fréquemment sur les techniques de modélisation sur ordinateur dites aussi « in silico », c'est-à-dire assistée par ordinateur. Ce type de modélisation connu sous le nom de conception de médicaments assistée par

ordinateur (CADD) est un ensemble de techniques informatiques spécifiques qui ont été largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour accélérer le processus du développement des médicaments [03].

Le but de l'approche rationnelle est de réduire le nombre d'échecs et limiter ainsi le coût et le temps de développement pour aider les scientifiques à se concentrer sur les composés les plus prometteurs afin qu'ils puissent minimiser les efforts de test synthétiques et biologiques.

1. Dans la pratique, le choix des approches CADD à utiliser est généralement déterminé par la disponibilité des structures 3D déterminées expérimentalement de protéines cibles. Les techniques de modélisation tentent de prédire l'affinité entre le ligand (un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques) et son récepteur (une protéine qui se lie spécifiquement à un ligand) et à ce jour, les résultats sont globalement satisfaisants. Cependant, il existe d'autres propriétés qui doivent être optimisées pour que le ligand devienne sûr et efficace autant que puisse l'être un médicament. Ces caractéristiques moléculaires (l'absence d'effets secondaires, la biodisponibilité, la demi vie métabolique, la toxicité, etc.)

I.4. Les composants et appellations du médicament :

Le médicament incorpore un principe actif qui est l'élément porteur de la capacité de traitement ou de prévention recherchée. Le principe actif est une substance d'origine chimique ou d'origine naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme. A ce principe actif sont associés des éléments qui facilitent l'emploi du médicament : les excipients. Ceux-ci sont également des substances d'origine chimique ou naturelle mais qui, individuellement, ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

Ces éléments sont inertes mais néanmoins essentiels, car ils rendent possible l'utilisation du médicament. L'ensemble du principe actif et des excipients constitue la forme galénique ou appelée encore pharmaceutique, c'est à dire le médicament dans sa forme destinée à être administrée à l'homme, comme par exemple : **le CP** pour une administration par voie orale ou le soluté injectable pour une administration par voie parentérale. La forme pharmaceutique est présentée accompagnée d'un conditionnement particulier. Plus précisément, on parle de conditionnement primaire, comme par exemple le blister qui renferme **des CPs**, et déconditionnement secondaire, c'est à dire l'emballage final délivré à la personne qui va utiliser le médicament. Le médicament est accompagné d'une Notice d'utilisation et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations Utiles à son utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles.[4]

Le médicament est à la fois désigné par un nom de marque et par une Dénomination Commune Internationale (DCI). La DCI est la carte d'identité officielle propre à Chaque médicament. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, est commun à tous les pays et figure bien en vue sur les boîtes, quel que soit le nom commercial utilisé. Le médecin peut prescrire en DCI, sans toutefois y être obligé. Cela lui permet d'identifier clairement un médicament sur son ordonnance sans donner nécessairement la préférence à une "marque". Le système de DCI a été mis en place dans les années 50 au niveau mondial. Il est géré par l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS). Lorsqu'une nouvelle molécule est identifiée et jugée digne d'intérêt, elle perd son nom de code utilisé lors des premières

phases de recherche et se voit attribuer un nom en DCI. Le laboratoire découvreur, s'appuyant sur une liste de préfixes et de suffixes caractéristiques des principales familles chimiques, propose plusieurs DCI. Une commission de l'OMS étudie les différentes propositions et la proposition retenue est publiée dans la revue « WHO Drug information » de l'OMS. [5], Avant même d'avoir un nom de marque, un médicament est donc connu d'abord sous son nom de DCI.

Ce n'est qu'au moment de la commercialisation, que le laboratoire utilise un nom commercial qui lui appartient en cohérence avec la période d'exclusivité que lui confère son brevet sur la molécule. Pour les médicaments génériques, il existe plusieurs façons pour les nommer.

Selon la législation, le nom d'un générique peut être exprimé soit sous la forme d'une dénomination commune suivie du nom du laboratoire.

I.5. Cycle de vie du médicament :

De la recherche jusqu'au consommateur, la vie d'un médicament suit un cycle précis. Ce dernier peut être divisé en trois principales étapes.

- ✓ La première étape : « préparation » concerne la recherche et le développement.
- ✓ La deuxième étape : « autorisation » englobe les procédures administratives pour la commercialisation du médicament.
- ✓ la dernière étape : « utilisation » est la commercialisation et la pharmacovigilance.

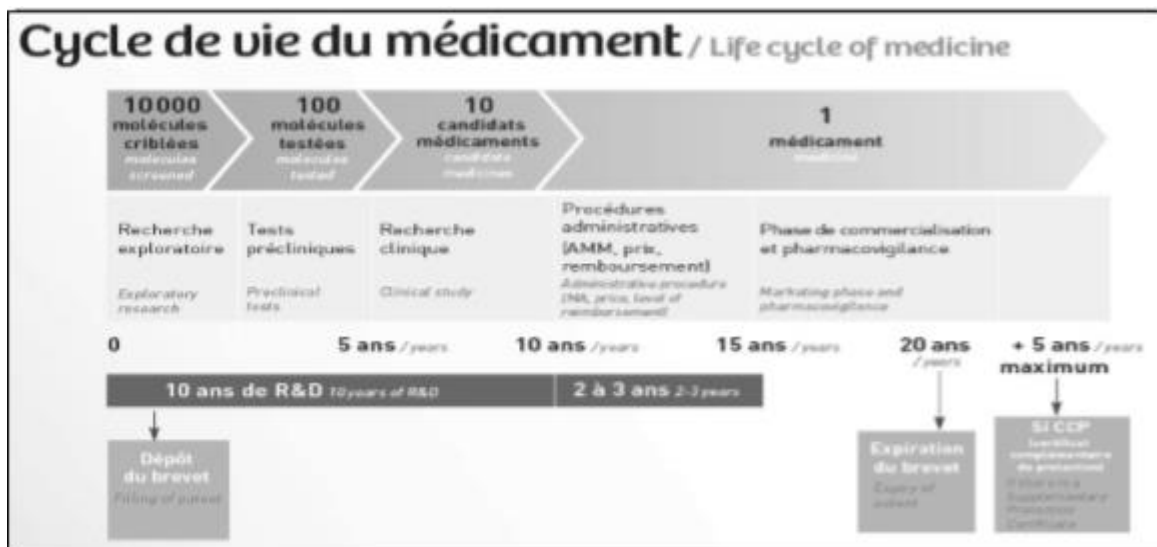


FIGURE I. 1 : CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT [6].

I.6. Etapes du processus de découverte des médicaments :

Avant qu'un nouveau médicament soit mis à la disposition du public, il existe tout un processus de recherche et de développement (R&D) qui est divisé en quatre phases majeures, chacune nécessitant la validation de la précédente pour pouvoir continuer. Il est à noter qu'à chaque étape, un grand nombre de molécules échoue à passer au stade suivant de développement. Ces différentes phases sont illustrées de façon schématisée sur la figure 2: la première correspond à ce que bon nombre de sociétés pharmaceutiques nomment la recherche; la deuxième constitue les essais dits précliniques; la troisième correspond aux phases d'essais clinique (phase I à III) ; et enfin la commercialisation (phase IV).

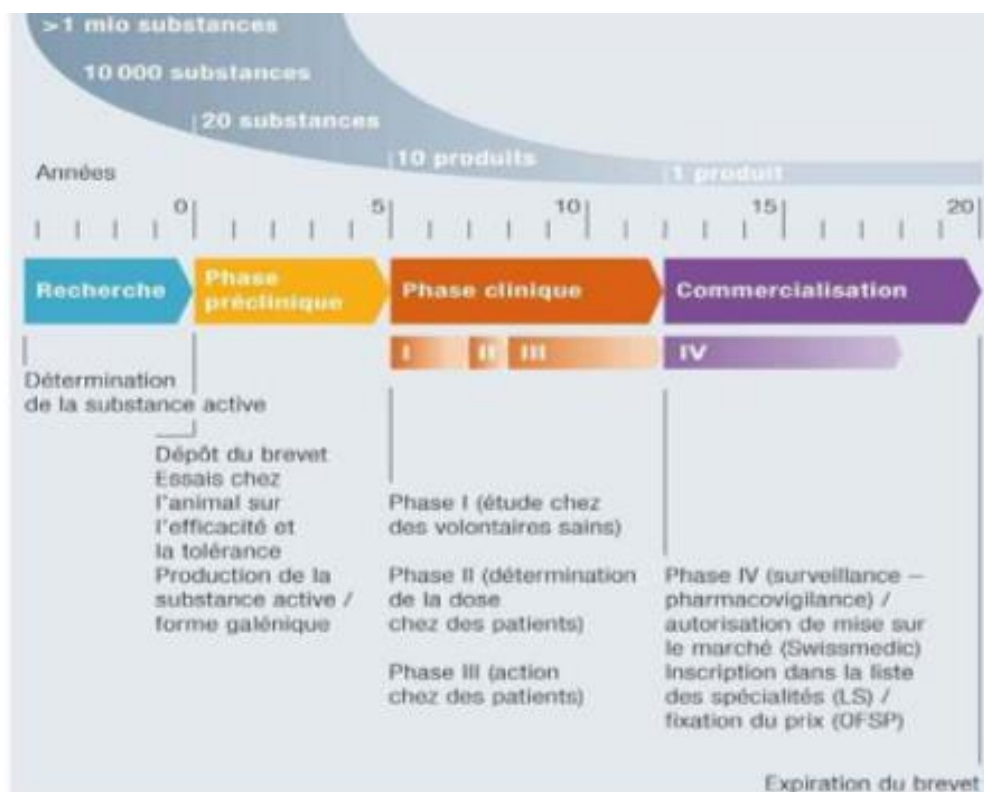


Figure I.2 : Différentes étapes de découverte et d'un nouveau médicament [07].

I.7. Rôle des intervenants de la chaîne du médicament (médecins, patients et pharmaciens) :

I.7.1. Les médecins :

Bien que le consommateur final soit le patient, c'est le médecin prescripteur qui est considéré comme le décideur principal du choix du médicament. Ainsi, il faut remettre en perspective le rôle du médecin dans le processus décisionnel qui sous-tend la demande. Cette Choix est sous forme de prescription. [08]

I.7.2. Les patients :

Si le rôle du médecin dans le choix du médicament est primordial, le rôle du patient ne doit toutefois pas être sous-estimé. La demande de médicaments par les patients est induite indirectement par des effets d'habitude et par l'expérience positive avec un produit consommé dans le passé. Les patients peuvent développer une préférence pour des médicaments connus.

D'abord, les patients traités pour des affections de longue durée manifestent une préoccupation plus importante quant à la qualité de leurs médicaments. Ils sont donc plus réticents à changer leurs habitudes de consommation en faveur des génériques. [09].

I.7.3. Le pharmacien :

- En vertu de son droit de substitution, le pharmacien peut délivrer soit une version générique quel que soit le type de prescription choisi par le médecin, ne s'oppose pas formellement à la substitution par la mention « non substituable » et que le patient ne refuse pas cette substitution.
- Le choix de la marque précise reste à la discrétion du pharmacien et dépend notamment de la disponibilité des produits en stock. Le droit de substitution accordé au pharmacien a considérablement réduit le rôle du médecin prescripteur dans la demande des génériques.

Chapitre II : Les comprimés

II.1. Pourquoi les comprimés ?

90 % des médicaments sont pris par voie orale, la majorité étant des CP s.

Les autres voies d'administration comprennent les injections, l'inhalation, le rectum et le topique

-Pourquoi les CPs sont-ils le moyen d'administration de médicaments le plus courant ?

- Peut être auto - administré.
- Indolore.
- Administration précise de la dose.
- Portable et discret Peut être emballé pour faciliter l'observance du patient Facilement identifiable (couleur, forme, taille, logo, etc.) Simple à utiliser
- Faible coût de fabrication
- Normalement stable à la chaleur et à l'humidité
- Pas facilement contaminé par des micro-organismes bonne biodisponibilité pour la plupart des médicaments La libération peut être modifiée.

II.2. Généralités sur les CPs :

Il y a plusieurs voies d'administration de médicaments. Le premier critère pour sélectionner La voie d'administration est principalement le lieu d'absorption et ainsi ; choisir la forme pharmaceutique la plus appropriée. De nos jours ; l'une de ces forme existe majoritairement sous la forme des CPs.

II.2.1. Définition :

La pharmacopée européenne (PE) définit les CPs comme : des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs PA .Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule. La PE, 6ème édition 2008 [10].

.Les CPs existent sous des formes et de poids divers ; obtenus par compression de substances médicamenteuses solides additionnées d'excipients. Dans la majorité des cas ; lesCPs sont destinés à la voie orale. Ils peuvent être avalés ou croqués dans la bouche pour une absorption direct du médicament (les CPs sublinguaux) ; d'autres sont dissouts ou désagrèges dans l'eau avant administration (les CPs effervescents). Certains CPs peuvent être introduits sous la peau(les CPs d'implantation) Chébéli, « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitent et agents de libération contrôlée) », thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.

II.3. Composition d'un comprimé :

Les CPs ont constitué d'un ou plusieurs PAs et les excipients.

II.3.1. Principe actif :

C'est une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes ; des toxicologues et des pharmacologues. Les PA sont destinés à traiter ou à prévenir une maladie ; leur dosage est réalisée en fonction de la puissance de leur action ; et de leur devenir dans l'organisme et de la tolérance

Du sujet vis-à-vis de cette action. [11].

II.3.2. Excipient :

Les excipients [12] sont des substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation Du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif .Elles sont inactives vis à vis de la pathologie. Mais elles sont pour rôle de faciliter l'administration et la conservation et La préservation du PA [13].

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au PA Ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit Telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et La facilité de fabrication [14].

Les excipients utilisés pour les CPs ; sont choisis en fonction des qualités et des Défauts de la poudre. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacun au PA ; les qualités qui lui manquent [15].

II.3.3. Les diluants :

Ils jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du CP lorsque la quantité de PA n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants. [16]Ce sont des poudres dites inertes ; choisies en fonction de leurs propriétés secondaires :

Hydro solubilités ; pouvoir absorbant ou adsorbant ; PH ; neutralité ; l'acidité....etc. Parmi les diluant on a : le lactose ; cellulose ; l'amidon...

II.3.4. Les liants ou agglutinants :

Les liants susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la Propriété de renforcer ou favoriser les liaisons inter particulières et permettent de diminuer La force de compression. Parmi ces liants, certains créent un enchevêtrement entre les particules

Agglomérer, c'est le cas des dérivés cellulosiques et de certains polymères ou copolymères ; d'autres, de point de fusion peu élevé, sont susceptibles, lors de l'élévation de température induite au cours de la compression, de former des ponts inter particulaires (certains corps gras, acides, polyéthylène glycol de haut poids moléculaire). [16].

Et ils peuvent être utilisés soit sous forme de poudre ; soit en solution plus au moins visqueuse qui est utilisée comme une colle.

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employées comme liants : gomme arabique ; méthyle cellulose ; gélatine ; amidon ; polyéthylène glycol(PEG) 4000 et 6000(en poudre pour la granulation sèche) ; povidon [17-18].

II.3.5. Les lubrifiants :

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- l'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression (stéarate de magnésium, talc, dérivés de la silice...),
- Diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice (talc, esters...),
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression (stéarate de magnésium...). En excès ils diminuent la cohésion des CPs. [16].

- Une bonne régularité de la masse de comprimé c'est le pouvoir glissant.
- Aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

On distingue : stéarate de magnésium ; acide stéarique ; les huiles végétal ou animal ; Talc...etc.

II.3.6. Les délitent ou désintégrant :

Ils accélèrent la désintégration du CP : donc aussi la dispersion du PA dans le suc digestif. Ce sont :

- soit des produits de solution de solubilité qui diffère de celle du PA(Hydrosoluble si le PA est liposoluble).
- Ce sont des substances qui provoquent le gonflement dans l'eau telle que les polymères (hydrogels).
- Elles favorisent la pénétration du l'eau dans l'organisme.

- Elles peuvent être des substances effervescentes .Le délitement est assurée par un dégagement gazeux qui se produit au contact de l'eau.

On distingue :

- Amidon de blé ; de maïs ; le sel sodique de carboxyle méthyl cellulose ; amidon(PRIMOJEL).
- Acide critique et bicarbonate.
- Acide alginique ou alginate de sodium ou de calcium (ils gonflent au contact de l'eau qui facilite le délitement).
- Les celluloses et leurs dérivés : AVICEL. ELCEMA. CMC ; Na.
- Les gommes arabiques et adragante...
- Le PVP (poly vinylpyrrolidone). [19].

II.3.7. Adjuvants divers(les additifs) :

- Les agents mouillants :

Ils sont destinés à s'opposer aux propriétés hydrofuges des substances actives et de certains excipients .On distingue : le l'acrylate ou Laurel ; sulfate de sodium (anionique).

- Les substances tampons.:

Elles sont ajoutées à la fin pour corriger le PH et réduire l'action irritante du **PA** ou des excipients .On distingue : les sels de calcium (phosphates ; carbonates...) ; les citrates ; acides aminés.

Carbone qui provoque des bulles. Cette forme liquide rend l'administration du médicament plus aisée. [22].

II.4. Avantages et inconvénients des comprimés :

Le tableau II.1 : représente un aperçu global sur les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques comprimés. .[19] ;[28] ;[29]

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage • Utilisation de substances peu ou non-hydrosoluble • Conservation facilitée (les matières premières sont dans un milieu sec et condensé). • Prix de revient peu élevé (exception faite des lyophilisats). • Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels 	<ul style="list-style-type: none"> • Étapes du développement pharmaceutique délicates (interaction des matières premières). • Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisées • Pas de PA liquide. • Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage par unité de prise précis. • Emploi facile. 	<ul style="list-style-type: none"> • Possible irritation de la muqueuse du tractus gastrointestinal du patient. • Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps

II.5. Les différentes catégories d'un CP :

Selon la pharmacopée Européenne on distingue plusieurs catégories de **CPs** destinés la voie orale et peuvent être classés en deux catégories selon le type de libération :

Selon la **PE** on distingue plusieurs catégories de **CPs** des

- ✓ Les **CPs** à libération conventionnelle.
- ✓ Les **CPs** à libération modifiée.

II.5.1. Comprimés à libération conventionnelle :

Les formes à libération conventionnelles (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du **PA** dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques. [23].

II.5.2. Les Comprimés non enrobés ou nus :

Les CPs non enrobés sont des préparations solides administrées par voie orale et contenant une unité de prise d'un ou plusieurs PAs.

Les CPs nus sont soit q couche unique, soit à couche multiple disposées parallèlement ou concentriquement.

Les excipients utilisés pour la préparation des CPs non enrobés ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des PAs dans les sucs digestifs. [24, 25,26 ; 27].

II.5.3. Les Comprimés enrobés :

Les CPs enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, cires, colorants, aromatisants.

Les substances employées pour l'enrobage sont appliquées sous forme de solution ou suspension dans un liquide évaporable facilement. L'enrobage permet de masquer un goût, saveur, odeur et obtenir des CPs à réaction prolongée aussi protection du principe actif de l'action du suc-gastrique et ainsi protection du principe actif contre la lumière et agent atmosphérique. [28].

II.5.4. Comprimés à libération modifiée :

Ce sont des comprimés enrobés ou non, ils ont été préparés avec des excipients particuliers et des procédés spéciaux, le but est de modifier la vitesse de dissolution et la vitesse de libération du principe actif. Ce sont des préparations dont la vitesse de libération du (ou des) PA(s) est inférieure ou supérieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. [10-23].

II.5.5. Les comprimés à libération retardée :

Les CPs à libération retardée sont des formes galéniques où le PA est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. C'est le cas notamment des CPs gastro résistants. Ce sont des CPs à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. [23].

II.5.6. Les comprimés à libération prolongée :

La libération prolongée peut résulter de la dispersion de particules solides de PA dans une matrice, de la dialyse du PA à travers le film qui enrobe les particules, de la structure du CP en multicouches de particules enrobées de façons différentes. Les avantages sont la diminution du

nombre de prises quotidiennes dans le cas de **PA**s à demi-vie courte et la maîtrise de la biodisponibilité. [22].

II.5.7. Les comprimés à libération accélérée :

Les **CP**s à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle destinée à la même voie d'administration. Elles sont généralement administrées après mise en solution. [23].

II.5.8. Les comprimés effervescents :

Les **CP**s effervescents se dissolvent dans l'eau grâce à la réaction chimique entre un acide organique et un agent alcalin ; il en résulte une solution et un dégagement gazeux de dioxyde de carbone qui provoque des bulles. Cette forme liquide rend l'administration du médicament plus aisée. [22].

II.5.9. Les comprimés dispersibles :

Les **CP**s dispersibles se délitent dans l'eau avant administration grâce à la présence d'agents délitants dans leur formulation ; ils forment alors une suspension [22].

II.5.10. Les comprimés solubles :

Les **CP**s solubles sont des **CP**s non enrobés ou des **CP**s pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration.

II.5.11. Les Comprimés orodispersibles :

Les **CP**s orodispersibles sont des **CP**s non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

II.5.12. Les lyophilisats oraux :

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

II.6. Les comprimés sont utilisés dans la cavité buccale :

Les **CP**s à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des **CP**s non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale. [30].

Chapitre III : La compression et La granulation

III.1. BRICATION DE GRANULÉS :

- Trois méthodes principales de préparation des formulations de poudre pour la Compression :

1. Compression directe.

2. Granulation humide.

3. Granulation sèche.

- Dans l'industrie pharmaceutique, la compression est une opération qui permet la mise en forme de poudres en comprimés. Le comprimé est l'une des formes galéniques les plus utilisées : environ la moitié des médicaments est fabriquée sous cette forme. Le comprimé est facile à consommer, se présente sous plusieurs formes avec différentes couleurs et présente une dose constante du principe actif.

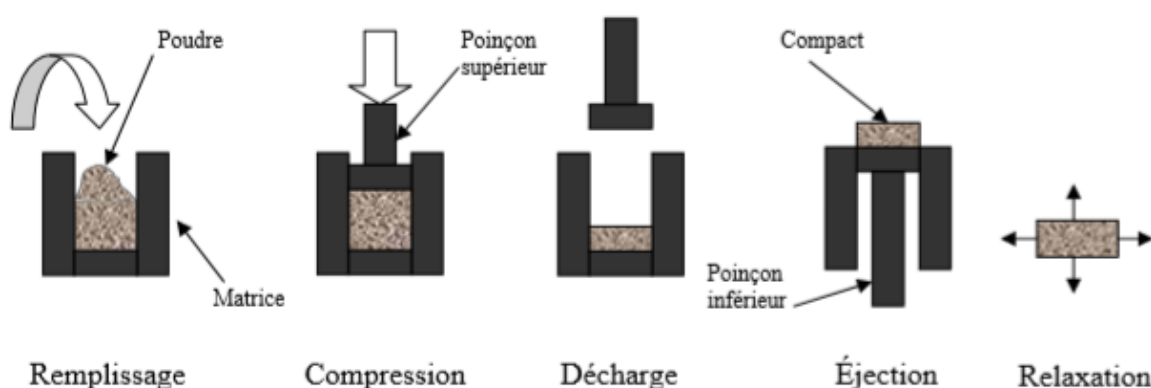


Figure III.1 : Présentation du procédé de compression en matrice.

-Ces étapes peuvent être définies comme suit :

➤ **Le remplissage** : Le remplissage de la matrice se fait généralement d'une manière automatique dans les comprimés usés. La poudre s'écoule dans la matrice et un sabot vient araser la poudre. L'écoulement de la poudre est assuré par l'effet conjugué de la gravité et de la vibration du sabot. Il faut toutefois éviter les poudres cohésives qui s'écoulent mal (une opération de granulation est souvent utilisée dans ce cas) et veiller à ce qu'en cas de mélange de poudres, il n'y ait pas de ségrégation

➤ **La compression** : Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme de comprimé. Le poinçon supérieur vient s'enfoncer dans la matrice. Cet enfoncement est contrôlé par une charge ou un déplacement imposé. En début de compaction, les particules se réarrangent par des glissements et des rotations pour former un empilement plus dense [31]. Le lit de poudre est alors débarrassé de l'excès d'air et le nombre de points de contact entre particules augmente. À la fin de cette étape

du tassement, les particules ne peuvent plus glisser les unes par rapport aux autres et l'on assiste à une réelle résistance de la poudre à l'enfoncement du poinçon. Les particules subissent des déformations selon leur comportement mécanique. Des particules fragiles auront tendance à se fragmenter réalisant un nouveau réarrangement et une densification locale plus importante. Au cours de la fragmentation, de nouvelles particules se forment et le processus recommence : réarrangement [32].

Ce comportement augmente la densité de la poudre. Au cours de cette étape, la poudre gagne en cohésion et la pression augmente rapidement. Une illustration des phases de la compression est représentée dans la **figure I.2**.

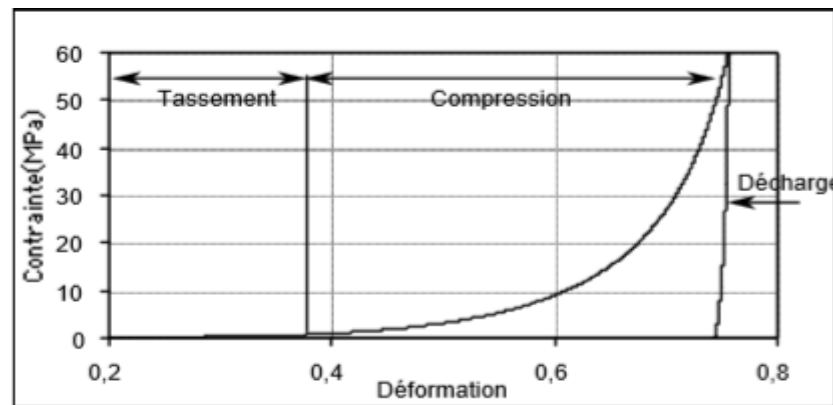


Figure III.2 : Courbe typique de compression.

➤ **La décharge** : C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression. Au cours de la compression, le lit de poudre a gagné de l'énergie fournie par les différents mécanismes qui ont contribué à la densification. Une partie de l'énergie est stockée sous forme élastique, qui dépend du comportement de la poudre et des paramètres du processus de compaction, sera restituée lors de l'étape de décharge [33]. Cette énergie emmagasinée est la source de l'expansion du comprimé [34]. Au cours de la décharge, le comprimé pourrait subir un rebond qui entraînerait son délaminage [32,35]. En effet, suite au retrait du poinçon, le comprimé est soumis à des contraintes en tension qui peuvent séparer les surfaces inter-particulaires. Par conséquent, une détente du comprimé plus ou moins importante, selon les propriétés de la poudre et les conditions de la compression, peut entraîner le clivage du comprimé [32,33]. La figure I.3 illustre ce phénomène sur une poudre du lactose.



Figure III.3 : Clivage d'un compact de lactose après éjection.

➤ **L'éjection** : Cette opération est réalisée en général par remontée du poinçon inférieur ou descente de la matrice. Pendant l'éjection, le comprimé continue à se dilater et des contraintes de cisaillement s'exercent inégalement sur le comprimé [36,37]. Ces contraintes sont dues au frottement du comprimé avec la matrice. Au cours de l'éjection, des phénomènes de collage à la paroi et de clivage de comprimé peuvent apparaître. La figure 6 représente une courbe typique de la phase d'éjection. Au début de l'éjection, la contrainte est relativement importante pour initier le mouvement du comprimé puis décroît jusqu'à la fin de l'éjection.

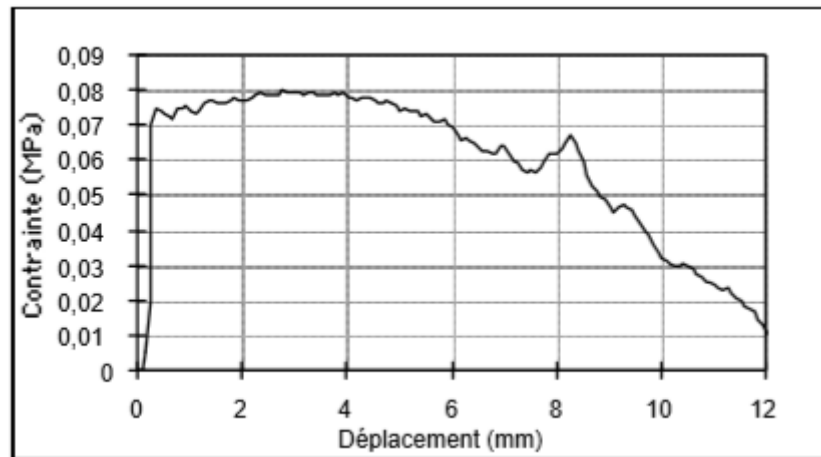


Figure III.4 : Courbe d'éjection d'un comprimé de poudre de cellulose microcristalline.

➤ **La relaxation** : Une fois le comprimé éjecté, il continue à se dilater pour atteindre au bout d'un certain temps un état d'équilibre stable, ou se fissurer quand la poudre est sensible à l'humidité par exemple. Dans ce processus, et selon le comportement de la poudre et l'état de contrainte généré en compression ainsi que les conditions de stockage, le comprimé pourrait se fissurer. La compréhension de la compaction de poudres est toujours limitée par le nombre et la complexité des étapes et des paramètres contrôlant le procédé de compression. De plus, le comprimé contient en plus du principe actif, des excipients, des liants, des lubrifiants et des colorants qui ont des comportements différents et dont le comportement en cas de mélange est difficile à prévoir [38].

- La compression consiste à obtenir un Cp soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide.

III.2. Principe :

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, **CP**

le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à obtenir un Cp. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le Cp. Il existe deux types de machines à CP :

- 1) machines à CP alternatives.
- 2) machines à CP rotatives.

III.3. Procédé de fabrication des CPs :

La fabrication des CPs est faite selon les étapes du schéma de figure 3. [39]

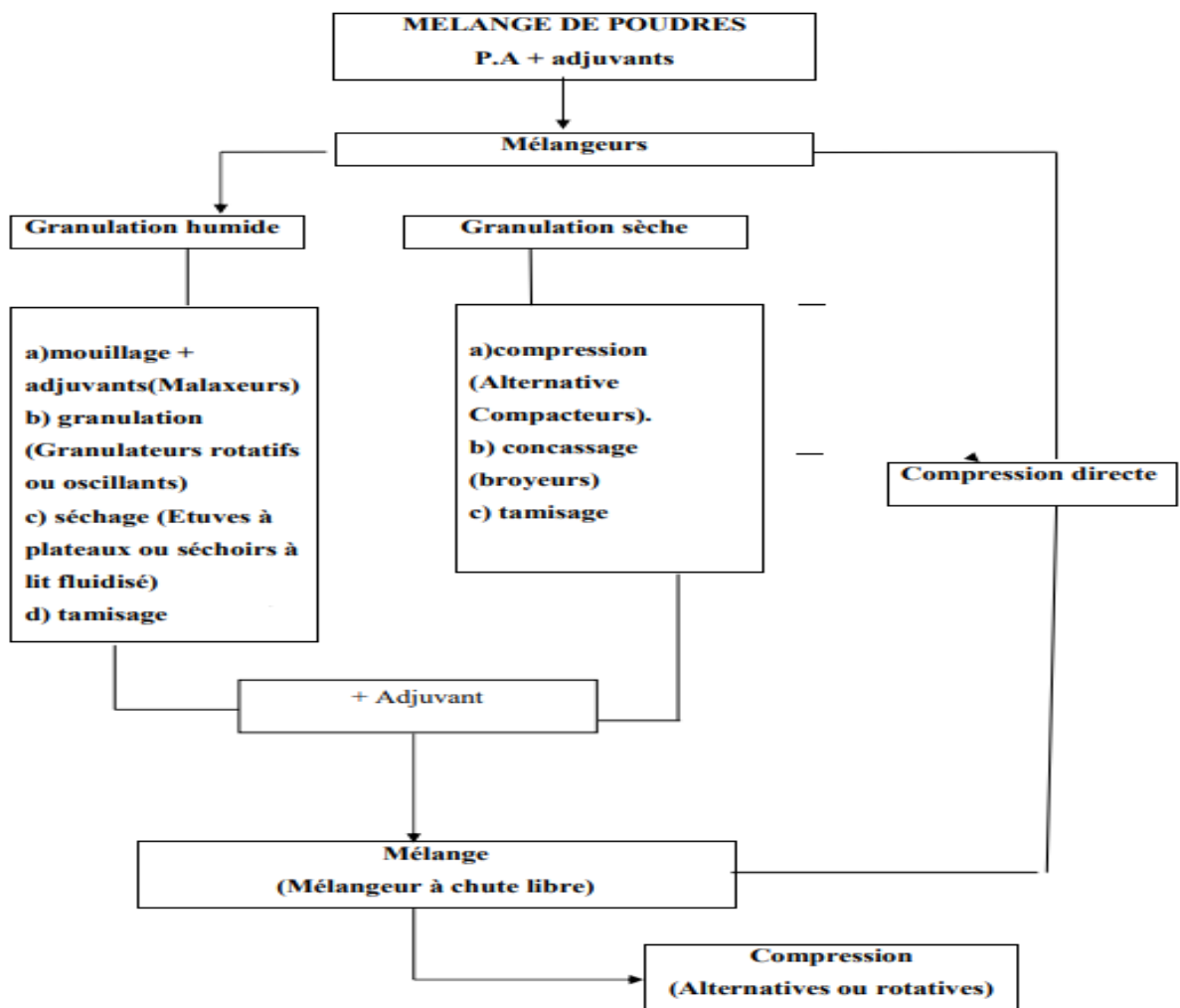


Figure III.5: Principales étapes du procédé de fabrication des CPs

III.4. Etapes de la fabrication des comprimés :

III.4.1. Alimentation :

- le poinçon supérieur est relevé.
- le poinçon inférieur est en position basse.

-le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression, qui se remplit de grains par simple écoulement de la poudre.

III.4.2. Arasage :

- les poinçons sont dans la même position.
- le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre

III.4.3. Compression :

- au niveau supérieur de la matrice.
- le poinçon inférieur ne bouge pas.
- le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force le grain.

III.4.4. Ejection :

- le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale.
- Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice.
- le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation, et remplit simultanément la chambre de compression pour l'opération suivante. [40].

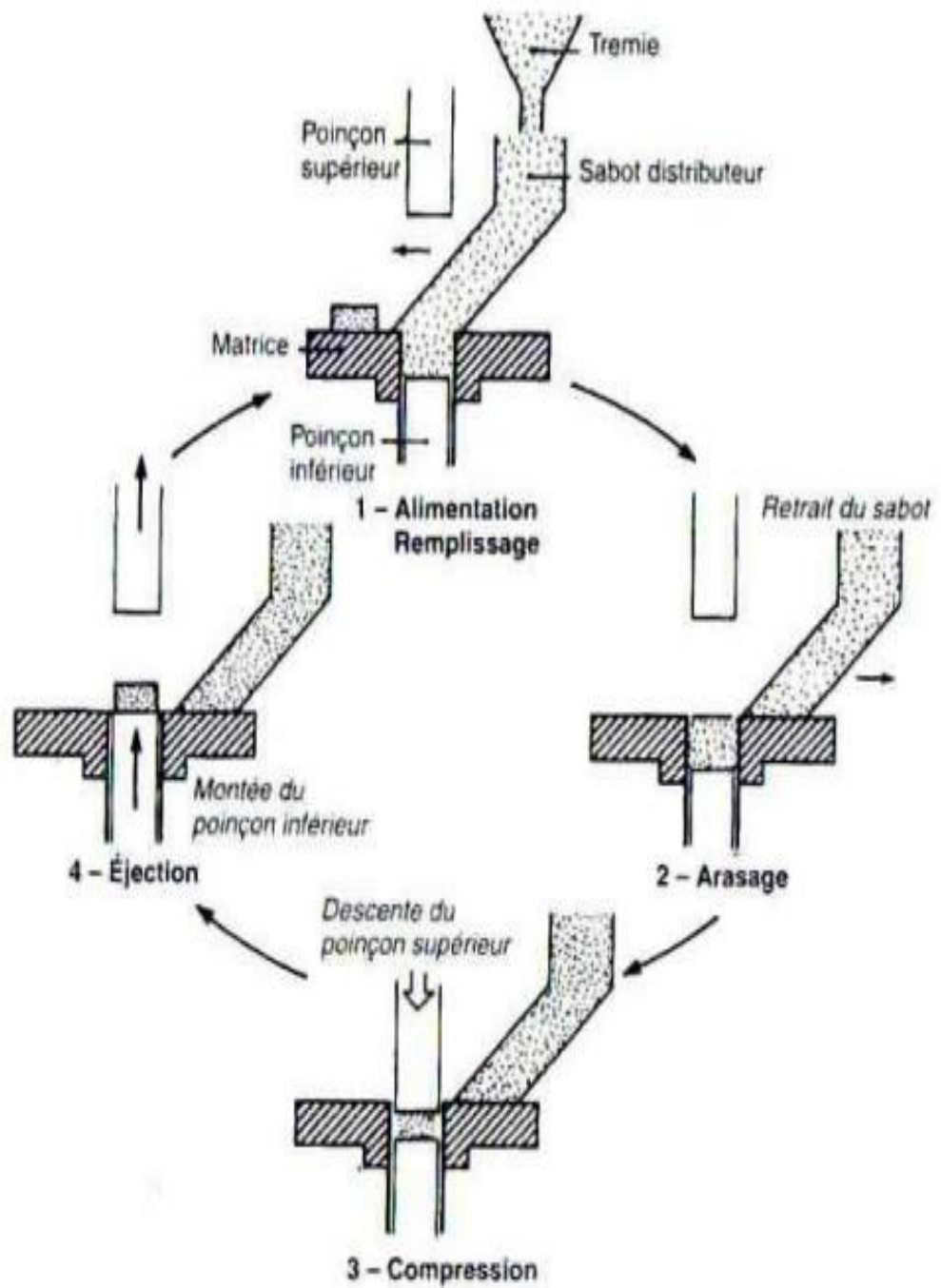


Figure III.6 : - Différentes phases de la compression sur machine alternative [41,42]

III.5. les machines à comprimé :

III.5.1. Compression sur machines alternatives :

- Les machines alternatives ont un faible rendement (1500 à 6000 CP par heure selon les machines avec un seul jeu de poinçon) et sont donc utilisées pour les petites séries. Elles ont cependant l'avantage d'être moins chères et d'être plus faciles à nettoyer et à régler entre deux fabrications différentes.
- Historiquement, la compression a d'abord été faite uniquement sur des machines alternatives. Ces dernières sont constituées des pièces les plus importantes que sont la matrice (fixe),[41] les deux poinçons (inférieur et supérieur) à déplacements verticaux, la trémie et le sabot à déplacements horizontaux.
- Les principales phases de la compression sur machines alternatives sont la distribution du mélange ou alimentation, l'élimination de l'excès de grain par arasage, la compression proprement dite et l'éjection (figure 8). Le réglage de la masse et de la dureté des CP se fait de façon suivante :
 - ❖ **Masse** : pour un grain donné, c'est le volume de la chambre de compression qu'on ajuste en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un CP de poids désiré.
 - ❖ **Dureté** : elle est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descendra et plus le CP sera dur.
- Une machine à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux :
 - La matrice (pièce percée destinée à recevoir le mélange à comprimer), les poinçons, la trémie et le sabot.
 - La position du poinçon inférieur fixe le volume de poudre à comprimer et donc le poids du comprimé.
 - La dureté du comprimé se règle au niveau du poinçon supérieur avec la hauteur de compression.
 - Dans le cas des machines à comprimés alternatives, le poinçon inférieur reste fixe et le rendement horaire est compris entre 1500 à 6000 comprimés.
- Les machines alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions.

III.5.2. Compression sur machines rotatives :

Plus utilisées lorsque les fabrications deviennent importantes, les machines rotatives, contrairement aux alternatives, ont leur système de distribution du grain (sabot) fixe et leur ensemble matrices-poinçons qui se déplace horizontalement.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices (figure 9). A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle.[43,44] Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection (figure 8).

La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue par passage des poinçons supérieurs et inférieurs entre deux galets d'acier qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte compression sur le grain. Le réglage de la masse et de la dureté des CPs se fait de façon suivante :

- ❖ **Masse** : pour un grain donné, on règle le volume de la chambre de compression, en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure à l'endroit où le système matrice – poinçon passe au poste de remplissage.
 - ❖ **Dureté** : elle est ajustée par réglage de l'écartement des deux galets d'acier.
- Par rapport aux machines alternatives, les machines rotatives ont l'avantage d'avoir un rendement plus important (20000 à 50000 Cp par heure pour les machines les plus simples) et d'être plus silencieuses.

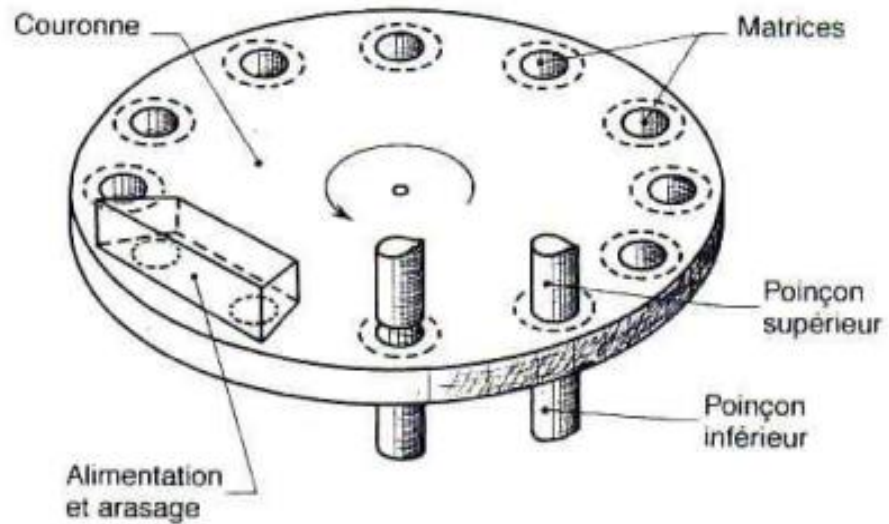


Figure III.7 : - Machine à CP rotative [33]

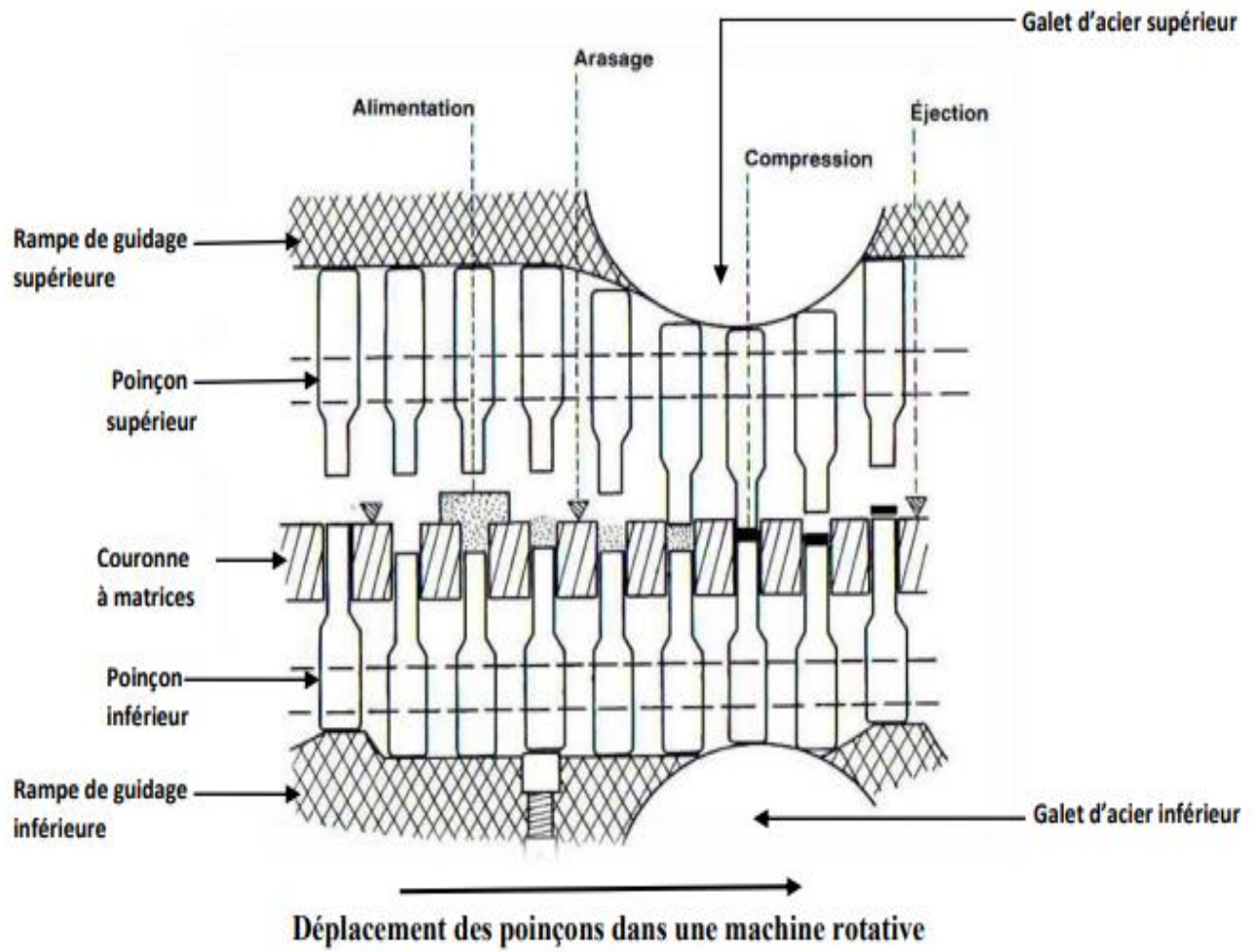


Figure III.8 : - Principe de fonctionnement d'une machine à CP rotative

[41,42]

III.6. COMPRESSION DIRECTE :

- Il s'agit de l'option idéale mais elle est rarement réalisable en raison de p -Inadéquation de la taille densité des particules actives avec les excipients entraînant une mauvaise homogénéité
- Grande quantité par CP d'actif mal compressible entraînant des comprimés peu friables

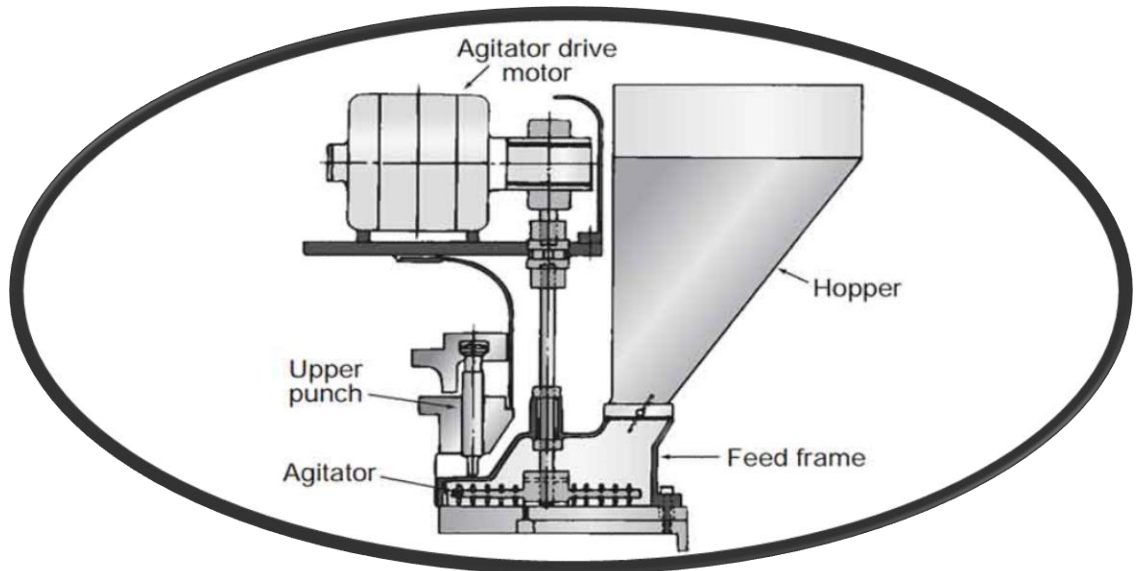


Figure III.9 : Compression Direct [45].

III.7. Les phases de compressions :**III.7.1. Phase de tassement :**

Le tassement, pour qu'il soit efficace, doit satisfaire à plusieurs critères, qui sont :

- l'empilement optimal par élimination de l'air.
- le rapprochement maximum des particules de poudre.
- absence de modification des particules.
- aucune contrainte n'est enregistrée.

III.7.2. Phase de compression :

- Les effets remarquables qui peuvent avoir lieu lors de cette phase sont :
 - Les zones de contact inter particulaire sont plus nombreuses.
 - les particules opposent une résistance à l'enfoncement du poinçon supérieur dans le lit poudre.
 - la déformation des particules est d'abord élastique puis elle devient plastique au fur et à mesure que la compression se maintient.
 - la fragmentation des particules à des dimensions de grain plus réduites doit être réalisée avant la compression (particules fines sont plus résistantes à la rupture.)
 - la diminution de la porosité pour faciliter le rapprochement des particules entre elles.

III.7.3. Phase de décompression :

Le poinçon se retire et libère le compact de toute contrainte, qui subit ainsi une expansion élastique.

III.8. La granulation :

- La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes, en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux, appelés granulés ou grains.
- Cette opération intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais il peut aussi être utilisé directement soit sous forme multi doses, soit reparti en doses unitaire tels que les gélules, sachets ou paquets
- Elle a pour but de transformer la poudre à **CP** (mélange de **PA** et d'adjuvants), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des **CPs**. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants :
 - une densité plus élevée.
 - un meilleur écoulement.
 - une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution).
 - une compression facile (obtention de **CP** de poids uniformes et de résistance mécanique correcte).[10,11]

III.8.1. La granulation peut s'effectuer selon deux procédés (figure 3) :

III.8.1.1. Granulation par voie sèche :

- Également appelé Slug Ging, ou D'un rouleau cation, Implique le pressage de mélange dans un objet à affûter en une poudre précise cette action accroît la densité des particules, Améliore le flux de poudre et capture des amendes.
- Utiliser Pour Les Matériaux qui Sont Sensibles à la chaleur (et / ou) à l'humidité.
- Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA thermolabiles et hydrolysables, ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros Cp grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyées et les grains obtenus, calibrés par tamisage ; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée.

III.8.1.2. Granulation par voie humide :

- Utilisée lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

- ✓ Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à CP en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).

- ✓ Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides.

- ✓ Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.

- ✓ Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille hétérogène, des granulés Le plus souvent réalisé en utilisant un mélangeur à fort cisaillement, par exemple « Fielder » mais peut être réalisé en utilisant un faible cisaillement, par exemple Hobart, Fielder granulateur :

- Deux lames, lame principale et hachoir vitesse de la lame principale est généralement 100-500rpm.



- Chopper lame jusqu'à 3000rpm.
- mélanges de lames principales et les pauses chopper masse humide à granulés de forme.
- ✓ Cette granulation par pulvérisation est quand granulation et de séchage sont combinés dans un procédé de pot.
- ✓ Le contrôle est par vitesse de pulvérisation, la température d'entrée et l'écoulement de l'air.
- ✓ Il y a moins de pertes par cette méthode a une Granules même la distribution de monture Cependant
- ✓ secs et de taille homogène.
- ✓ attrition plus élevé peut entraîner des amendes de contrôle des taux est critique. Plus le temps de traitement (peut conduire à de - Masin).

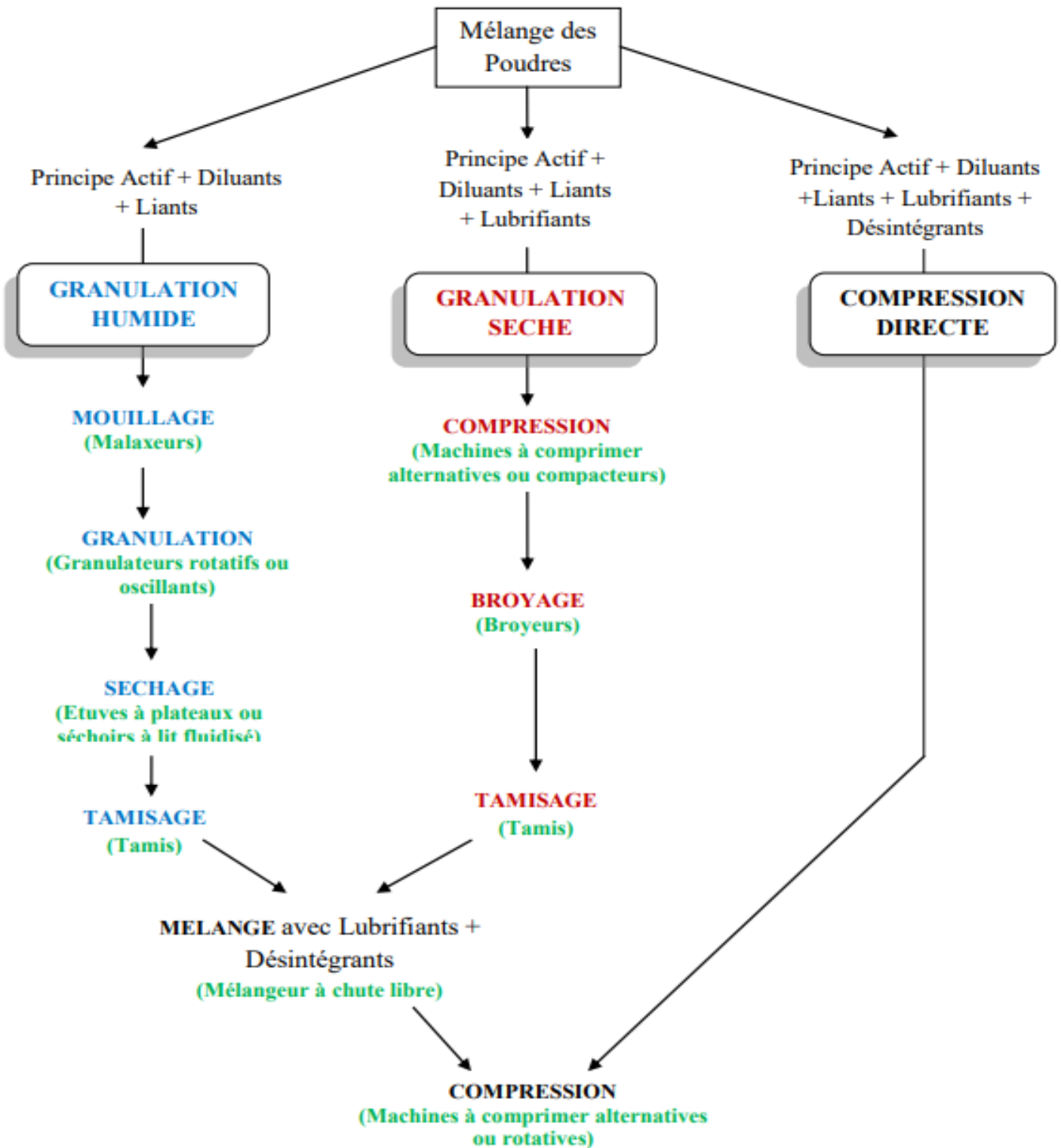


Figure III.10: - Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp non enrobés (les machines utilisées à chaque étape de la fabrication sont mentionnées en vert et entre parenthèses).[45]

III.9. La différence entre la Granulation Séché et La granulation Humide :

Granulation Séché

Et

Granulation Humide

Tableau III.1 : La différence entre la Granulation Séché et La granulation Humide [11] ; [20] ; [21] :

a granulation sèche est le processus de formation de granulés sans utiliser de solution liquide	La granulation humide est le processus de formation de granulés en ajoutant un liquide de granulation
implique la compression directe de poudre finement broyée	consiste à mélanger la poudre avec un fluide de granulation, suivi de forcer à travers un tamis pour faire des CPs
nécessite des presses à comprimés et à CPs en poudre fine ou des compacteurs à rouleaux	nécessite des particules de poudre, un fluide de granulation et un tamis
Requis lors de la production de CPs à partir de composés très sensibles à l'humidité et à la chaleur	nécessaire pour éviter la destruction des composants actifs dans la poudre

III.10. Avantage de la compression direct et la granulation humide :**Tableau III.2 :** Avantage de la compression direct et la granulation humide ; [46] ; [47]

	AVANTAGES
la compression directe	Peu d'étapes impliquées <ul style="list-style-type: none">• Faibles coûts de manutention.• Pertes proches de zéro Absence d'eau ou de chaleur• Réduit le risque de dégradation de l'actif
La granulation humide	Bon pour les médicaments à forte dose / mal compressibles - Par exemple, Kalms a une grande quantité de houblon mal compressible Bon pour la distribution de médicaments solubles à faible dose - Par exemple à Kwells, l'hyoscine est ajoutée à la solution de granulation <ul style="list-style-type: none">• Empêche la ségrégation des actifs

Chapitre IV : problèmes courant des comprimés

Le frottement de la poudre avec l'outillage (matrice et poinçons) durant le processus de compression mène à une hétérogénéité de la distribution de densité dans le comprimé. Cette hétérogénéité entraîne une dispersion des caractéristiques mécaniques, une tenue mécanique médiocre et parfois une non-homogénéité du principe actif pour les comprimés sécables. Par ailleurs, l'hétérogénéité continue de se développer pendant les phases du retrait du poinçon et de l'éjection du comprimé. En effet, l'expansion du comprimé due aux propriétés de la poudre et aux paramètres du procédé de compaction est bien connue dans le milieu pharmaceutique comme étant un phénomène redoutable pour la production. L'intérêt de maîtriser les paramètres du procédé de compression et d'analyser les propriétés fondamentales des poudres est donc important. Par ailleurs, la qualité de l'outillage, poinçons et matrice, ainsi que leur entretien régulier est un facteur déterminant pour la continuité de la production. En effet, les poinçons subissent des contraintes répétées qui limitent leur durée de vie (fatigue mécanique). Cette durée de vie est fortement réduite par le collage de poudres sur les têtes de poinçons qui, en plus d'accélérer la rupture, entraîne des dommages à la production de comprimés.

IV.1. Problèmes associés à la compression directe [48] :

- Si le matériau est une poudre plutôt qu'un granulé
 - Il aura de mauvaises caractéristiques d'écoulement, ce qui peut entraîner des poids de **CPs** irréguliers.
 - La transmission de la pression à travers une masse de poudre est médiocre, en raison de la faible densité de tassement. Par conséquent, les particules ne s'assemblent pas très facilement.
 - Les poudres, en particulier les plus fines, ont tendance à s'échapper de la matrice par le haut et à s'infiltrer par le bas
 - Les poudres poussiéreuses ont tendance à se mélanger à l'huile/graisse et à finir par faire coller les poinçons dans les matrices ou les alésages de la tourelle.
 - Les poudres contenant deux composants ou plus peuvent se séparer.
 - Les composants de taille de particules plus lourdes ou plus petites se séparent au fond de la masse, ce qui est aggravé par la vibration de la presse à **CPs**.
 - Les matériaux à compression directe sont plus chers que les équivalents sans courant continu.

IV.2. AUTRES PROBLÈMES COURANTS DES COMPRIMÉS :

1. *Variation de poids.*
2. *Fissuration.*
3. *Variation de friabilité.*
4. *Couvercle Le coiffage.*
5. *Coller / Filmer.*
6. *Liants.*
7. *Cueillette.*
8. *Laminer.*
9. *Liage.*
10. *Écailler.*

IV.2.1. Variation de poids :

Peut-être causé par un certain nombre de facteurs :

- Mauvais écoulement des granulés
- Granulé trop humide.
- Glissant insuffisant Mauvaise homogénéité des granulés - Sur ou sous-mélangé Le matériau s'est déposé au fil du temps Séparation des fines dans la trémie Mauvaise formulation Configuration de la presse à CPs .1
- Chute des poinçons.

Coincement des poinçons Vitesse du cadre d'avance Usure inégale ou outillage endommagé.

IV.2.2. Fissuration :

- La fissuration est l'endroit où de petites fissures fines sont observées sur la surface centrale supérieure et inférieure des comprimés, ou très rarement sur la paroi latérale. le granulé ! Grande taille de granulés.
- Granulés trop secs Causes liées à la presse à CPs :

Le **CP** se dilate lors de l'éjection en raison de l'emprisonnement d'air Les concavités profondes provoquent des fissures lors du retrait des **CPs** Trop de pression Action corrective possible :

Utiliser une matrice conique Utiliser une plaque d'extraction spéciale Réduire la force de compression.

IV.2.3. Variation de friabilité :

1- Mauvais Friabilité :

Une mauvaise friabilité peut être causée par un certain nombre de facteurs :

- ✓ Configuration de la presse à **CPs**.
- ✓ Sur mélange.

2- Mauvais granulé :

- ✓ Sous-granulé trop sec.
- ✓ Liant insuffisant.
- ✓ Trop de fines.
- ✓ Forme de **CP** inappropriée.

IV.2.4. Couvercle le coiffage :

C'est le terme utilisé lorsque le segment supérieur ou inférieur du **CP** se sépare horizontalement partiellement ou complètement du corps principal d'un comprimé et se détache comme un capuchon, lors de l'éjection de la presse à **CP** s ou lors d'une manipulation ultérieure.

- Raison : est généralement dû à l'emprisonnement d'air dans un **CP** pendant la compression et à l'expansion subséquente du **CP** lors de l'éjection d'un **CP** d'une matrice.

- Les causes liées à la formulation sont : Grande quantité de fines Granule trop sec Granule trop humide Lubrifiant insuffisant Causes liées à la presse Bourrage dans les matrices Le poinçon inférieur reste sous la face de la matrice lors de l'éjection Mauvais réglage de la lame d'extraction Vitesse de tourelle élevée Actions correctives possibles sont :

- Déplacer la position de compression dans la matrice Ajuster la lame d'extraction Ralentir la presse.

IV.2.5. Collage / Filmage :

- Le collage fait référence au matériau du **CP** adhérant à la paroi de la matrice.
- Le filmage est une forme lente de collage et est largement dû à un excès d'humidité dans la granulation.
- Raison : Granulés mal séchés ou mal lubrifiés.
- Action corrective possible : Augmenter la pression.
 - Réduire la vitesse.

IV.2.6. Liants :

- Un matériau qui donne de la cohésion à la formulation
- Aide à lier les particules de poudre en granulés pendant la granulation.
- Aide à lier les granulés ensemble pendant le processus de compression.
- Exemples : Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC dans l'eau) - Pâte d'amidon dans de l'eau tiède Gélatine Polyvinylpyrrolidone(PVP).

IV.2.7. Lamination :

- La stratification est la séparation d'un **CP** en deux ou plusieurs couches horizontales distinctes.
- Relaxation des régions périphériques d'un comprimé, lors de son éjection d'une filière. Décompression rapide Action corrective possible : -Utiliser des matrices coniques, La partie supérieure de l'alésage de la matrice à une conicité extérieure de 3° à 5°.
- Utiliser l'étape de pré-compression.
- Réduire la vitesse de la tourelle et réduire la pression de compression finale.

IV.2.8. Cueillette :

- Le terme utilisé lorsqu'une petite quantité de matériau d'une **CP** adhère à la surface de la **CP** et en est retirée par une face perforée.
 - Le problème est plus répandu sur les faces supérieures du poinçon.
 - Le problème s'aggrave au fil du temps car de plus en plus de matériau est ajouté au matériau déjà collé sur la face du poinçon.
 - Causes courantes liées au granulé : Humidité excessive dans les granulés
Lubrification insuffisante ou inappropriée granulés trop chauds lors de la compression.
- Trop de liant causes courantes liées à la presse à **CP** s :

- Faces de poinçon rugueuses ou rayées.
- Outillage non poli.
- Pression insuffisante actions correctives possibles : Augmenter la pression de compression polir l'outillage à la main réduire la vitesse de pression m.

IV.2.9. Liage :

Liaison dans le die, est le terme utilisé lorsque les **CP** s adhèrent ou se déchirent dans le die. Un film se forme dans la matrice et l'éjection du **CP** est entravée. Avec une liaison excessive, les côtés du **CP** sont fissurés et peuvent s'effriter.

- Raison: La liaison est généralement due à une quantité excessive d'humidité dans les granulés, à un manque de lubrification et/ou à l'utilisation de matrices usées.
- Causes dues à des matrices usées: Matrices mal finies matrices rugueuses dues à l'abrasion
- Mesures correctives possibles : - Nettoyer correctement les matrices Si une matrice usée est due à l'abrasion, rechercher l'utilisation d'autres aciers La réduction de la pression dans la presse à comprimés peut diminuer la liaison.

IV.2.10. Écailler :

- Des causes d'écaillage pouvant être dues au temps gagné force trop faible Usure de l'outillage :
 - poinçons usés trop de fines.
 - Granule trop sec.
 - Liant d'insert.
 - Lubrifiant excessif Ecou homogène Actions correctives possibles Ecaillage Mauvais granule Si outillage cassé, retirer les griffes Augmenter la pression Ralentir la presse.

Conclusion Générale :

Finalement Il nous est apparu clairement au cours de l'étude sur le terrain que la plupart des préoccupations des personnes ayant une expérience dans le domaine médical incluait l'aspect de la fabrication de comprimés en premier lieu, le contexte actuelle base de développement de l'industrie pharmaceutique dans l'Algérie.

La compression est réalisée sur des poudres sèches par application d'une force sur un lit de particules, engendrant des déformations à l'échelle de la poudre et du lit de poudre. Les étapes du procédé sont détaillées ci-après, notamment via la représentation d'un cycle de compression.

Ces trois méthodes conventionnelles présentent les caractéristiques principales suivantes :

- La compression directe est, comme son nom l'indique, la voie la plus

Directe et la plus rapide, mais reste très rarement utilisée car seule une

Très faible proportion de particules possèdent des propriétés de

Compressibilité adaptées.

- Le procédé de granulation humide est une des voies les plus fréquemment utilisées. Les poudres sont mélangées soit par agitation mécanique soit par fluidisation. Un liant permettant d'obtenir des granulés à la fois résistants et poreux est ajouté aux poudres en mouvement en général sous la forme d'un liquide. Les agglomérats sont ensuite séchés.
- La granulation sèche utilise ou non un ajout préalable d'adjuvants de

Compression. La poudre subit ensuite une première phase de compression, généralement en presse à rouleaux. Les filières ainsi obtenues sont broyées puis calibrées avant leur éventuelle mise en forme Finale.

Références :

[01] Il faut distinguer les médicaments des produits pharmaceutiques qui regroupent, selon l'Article 169 de la loi N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, modifiée par la loi N°9017 du 31 juillet 1990, en plus des médicaments d'autres éléments. Ainsi les produits pharmaceutiques, en droit algérien, comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques, les objets de pansement et tous autres produits nécessaires à la médecine humaine et vétérinaire.

[02] fa5618.pdf (organisation mondiale de la santé)

[03] A.V. Veselovsky and A. S. Ivanov, "Strategy of computer-aided drug design," *Curr .Drug .Targets .Infect. Discord.*, vol. 3, pp. 33-40, 2003.

[04] <http://www.leem.org/article/qu-est-ce-qu-un-medicament> (Consulté en Novembre 2011)

[05] <http://eglabo.fr/extranet/index.php?tg=articles&idx=Print&topics=9&article=34> (Consulté en Janvier 2012).

[06]<http://pharmactuposition.blogspot.com/2010/07/bilan-economique-entreprisesmedicament.html>

[07] B. MAIGRET, "Simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques," Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré – Nancy I, (LORIA), 2010

[08] Ce qui exige une action plus ou moins explicite de la part du médecin, consistant parfois à cocher une case, à rédiger la prescription à un endroit précis sur l'ordonnance ou à porter la mention « non substituable » comme en France par exemple.

[09] Scott Morton (1999), fait référence aux « coûts d'ajustement » qu'un patient souffrant d'une pathologie chronique doit supporter s'il change de traitement.

[10] La pharmacopée européenne, 6ème édition 2008.

[11] A. Le Hir, «Pharmacie galénique », 9èmeédition Masson, Paris, 2009.

[12] C.Chebli, « Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitent et agents de libération contrôlée) », thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000

[13] S.Mesellab,H.ANGOUD. «Contrôle physico-chimique, microbiologique, toxicologique d'une solution injectable, Clofenal 75 mg/3 ml »Université de Djelali Bounama, 2015, Khemis Méliana.

[14] K.Abadi, R.Omri, « Etude vérification de la validité des concentrations des quelques commercialisés »,Université d'oud,2014.

[15] S. Bouriche et N. Ifourah, « contribution au développement galénique d'un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Béjaia, 2010.

[16] J. Ribet, « Fonctionnalisation des excipients : Application à la compriméabilité des celluloses et des saccharoses », thèse de doctorat, université de limoges, 2003.

[17] J.M. Aiche ; E.Beysac, U. Hoffart, « initiation à la connaissance d'un médicament », 5^{ème} édition, Paris, 2008.

[18] F.Chantraine, « Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence tensioactif au sein de compacts détergents », thèse de doctorat, Université de Limoges, 2006.

[19] : A.Le Hir, J.C.Chaumeil, D.Brossard pharmacie galénique : « bonne pratique de fabrication de médicament ».9^{ème} édition, Masson, Paris, 2009 .

[20] L. Balloul, «Contrôle physico-chimique, pharmaco techniques et validation d'une méthode de dosage d'un médicament générique Saiprilplus® 50 mg-25 mg par HPLC », A. Mira de Bejaia, 2009.

[21] C.Junior, « étude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base de l'amidon d'igname krenglé et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimés de paracétamol spécialité et son générique », thèse de doctorat,

[22] M. Borret Céline, « Troubles de la déglutition en gériatrie : optimisation de l'administration des formes orales solides. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état ». Université de pharmacie de Grenoble, 2013.Université de Bamako, 2009.

[23] V.Grenouilleau, « Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie », thèse de doctorat, Université de Bordeaux. 2014.

[24] Pharmacopée européenne-5^{ème} édition ; 2004-version électronique (CD-ROM).

[25] A. Le Hir. Comprimés. In : « Abrégés de pharmacie galénique », Bonne pratiques de fabrication de médicaments 8^{ème} édition.Masson, 2011.p : 251-77.

[26] J.M. Aiche, S. Aiache, R. Renoux. Les comprimés. In : « Initiation à la connaissance du médicament », 4^{ème} édition. Masson, 2001.p155-67.

[27] P.Wehrlé. Comprimés. In : « pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique ». Aloïne, 2007.p : 53-70.

[28] K.Yekpe, « Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité », thèse de doctorat, Université de Montpellier1, 2014.

[29] Olivier.A, P.Blanc, Marie-Ange Dalmasso, «pharmacie galénique B.P », 2^{ème} édition, 2005.

[30] Pharmacopée européenne 6^{ème} édition supplément, 2009.

[31]<https://www.pharmapproach.com/manufacture-of-tablets-by-direct-compression-method-2/>

[32] BOUVARD, D. Approches micromécaniques de la compression et du frittage des poudres *Propos scientifiques*, 2001 -I, n°26, 28-37.

[33] N'DRI-STEMPFER, B. Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001.

[34] RENOUARD, M. De la particule au compact : vers une explication du phénomène de clivage des comprimés de Paracétamol Thèse Université de Technologie de Compiègne, 2001.

[35] VAN DER VOORT MAARSCHALK, K. Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials, *Int. J. of Pharm.*, 1997, 151, 27-34.

[36] PORTAL, G. Analyse et optimisation du procédé de compactage de poudres utilisées dans les piles thermiques Thèse Université Paul Sabatier de Toulouse, Sciences des matériaux, 1999.

[37] LONG, W. M. Radial pressures in powder compaction *Powder Metall.*, 1960, 6, 73-86.

[38] LONG, W. M. Die design and related questions in powder compaction 2nd symposium of special ceramics, 1962, 327-340.

[35] VAN DER VOORT MAARSCHALK, K. Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials, *Int. J. of Pharm.*, 1997, 151, 27-34.

[36] PORTAL, G. Analyse et optimisation du procédé de compactage de poudres utilisées dans les piles thermiques Thèse Université Paul Sabatier de Toulouse, Sciences des matériaux, 1999.

[37] LONG, W. M. Radial pressures in powder compaction *Powder Metall.*, 1960, 6, 73-86.

[38] LONG, W. M. Die design and related questions in powder compaction 2nd symposium of special ceramics, 1962, 327-340.

[39] T. Menard, « granulation et compression de la théorie à la pratique, institut de la Garonne », 2002.

[40] A. Huard, L. Ridoux, A. Harley, « guide du préparation en pharmacie », 12^{ème} édition, Paris, 2008.

[41] G. CHARLOT, « Dosage absorption métriques des éléments minéraux », 3^{ème} édition Masson, 1978

[42] N'DRI-STEMPFER, B. Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001.

[43] RENOUARD, M. De la particule au compact : vers une explication du phénomène de clivage des comprimés de Paracétamol Thèse Université de Technologie de Compiègne, 2001.

[44] T. Menard, « granulation et compression de la théorie à la pratique, institut de la Garonne », 2002.

[45] J-T. Christensen, P. Tour, « la compression après granulation humide et la compression directe », labo. Pharma. Problème et technique. N°285, 1998.

[46] M-C.bouffard, « Excipients à base de protéines de maïs pour la libération contrôlée de principes actifs alimentaires », Université Laval Québec, 2007.

[47] K.Franck, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline », thèse de doctorat, Université Mohamed-V faculté de médecine et de pharmacie-Rabat, 2008.

[48]Le Hir A. « abrégé de pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments », 7^{ème}édition. Paris(France) : Masson, 1997, .p 381.