



Université Abou BEKR BELKAID

Faculté de médecine

Faculté de technologie

Département de pharmacie

Mémoire

En vue de l'obtention de Master 2 en Pharmacie industrielle

Option "Production Pharmaceutique"

Titre :

« Contribution à l'élaboration d'une nouvelle formulation de l'ibuprofène pour la compression directe »

Présenté et soutenu par BENZINEB Mohammed

Membres du Jury

Pr BENYOUCEF M	Président
Dr BENAMARA Hocine	Encadreur
Dr MEZIANE Bentahar Mahammed	Promoteur
Dr CHIKH Djawad	Examineur
Pr BAKRI Azziz	Examineur
Pr Phillipe LEGRAND	Examineur
Dr CHADER Henni	Examineur

Directrice du projet

Pr Katia TAOULI

Septembre 2012

Mémoire

« Contribution à l'élaboration d'une
nouvelle formulation de l'ibuprofène pour
la compression directe »

BENZINEB Mohammed

Septembre 2012

Ce que nous devons apprendre à faire, nous l'apprenons en le faisant.

Aristote

A mes grands-parents,

A ma famille,

A mes ami(e)s.

Remerciement

C'est avec une grande satisfaction que j'arrive au bout de cette formation sous l'œil attentif et intentionné de gens compétents.

L'objet de cette formation était l'acquisition d'enseignement théorique et pratique concernant la fabrication des produits pharmaceutiques.

Après avoir accompli une formation théorique, une formation professionnelle dans l'unité de production EL-KENDI a fait l'objet d'un stage de 6 mois. A l'issue de ce stage la rédaction du mémoire que je vais exposer. Pour tout cela je tiens à remercier :

Celle qui a fait preuve de patience et de dévouement celle qui s'est montrée attentive et réfléchie notre chef de projet et chef de formation, **Mme Katia TAOULI**.

Celui qui a mené les choses avec adresse bonne intention et grande volonté, mon encadreur à l'université **MR Hocine BENAMARA**.

Celui qui m'a appris à être combattif, rigoureux et disposé à aller énergiquement de l'avant malgré les problèmes et les contraintes rencontrées, celui qui m'a appris à mieux voir le coté stimulant des problèmes, celui qui m'a appris la rigueur et le sens pratique indispensable pour mon travail, mon encadreur dans l'unité de production **MR MEZIANE Mahammed Bentahar**.

Tous **mes professeurs** pour leur persévérance et leurs efforts durant toute la période de formation de notre Master.

Messieurs, **SLAMA, BENMERADI, AKLOUF, MAAMRI, HASSAS** et **SALMA** de l'unité de production EL-KENDI pour leurs orientations et leur sympathie.

Tous les gens rencontrés dans l'unité de production spécialement : Nabil, Aziz, Abderrezak, Toufik, Mounir, Kamel, Lamia, Mohamed, Fatiha, Brahim, H'sinou et tous ceux qui m'ont apporté de loin ou de près un soutien même moral.

Un grand merci à l'ensemble de mes camarades de promo pour leur sympathie et leur joie de vivre et qui m'ont vivement encouragé pendant ce projet.

Présentation du lieu du stage "EL-KENDI"

Construite sur 8000 m² de surface utile, l'usine EL-KENDI dont l'inauguration a eu lieu en avril 2008 produira à pleine capacité près de 66 millions d'unités de vente par an.

EL-KENDI a consenti en Algérie l'un des plus grands investissements industriels dans le domaine de la pharmacie, il s'agit de l'usine située au niveau de la zone industrielle de Sidi Abdellah (Zeralda), d'un montant global de 45 millions de dollars pour sa première phase, elle sera la première en Algérie à recevoir l'agrément de la prestigieuse et néanmoins rigoureuse agence américaine du médicament la FDA (Food and Drug Administration), à noter que cette dernière a déjà validé les plans de l'usine ce qui est un prélude encourageant à l'agrément définitif des lignes de production.

Afin de répondre à ces ambitieux objectifs, EL-KENDI ne lésine pas sur la mise en place de moyens humains et matériels destinés à propulser cette société au rang d'acteur important sur le marché Algérien et de leader dans l'exportation de médicaments à partir de l'Algérie.

Tableau 0.1 : Productivité des lignes avec 3 équipes :

Formulation		Capacité/unité/an	Nombre de boîtes/an
Forme sèches	Comprimés	500 Millions	35 Millions
	Gélules	500 Millions	
Liquides et semi solides	Liquides	19 Millions	19 Millions
	Pommades & crèmes	12 Millions	12 Millions
Injectable (projet)		08 Millions	

La productivité actuelle représente approximativement 1/6ème du marché Algérien du médicament, ces chiffres permettent bien entendu d'affirmer la volonté d'EL-KENDI d'exporter une partie de sa production, dans un premier temps vers des pays du Moyen-Orient, de la région Maghreb-Afrique et de pays émergents d'Asie du Sud-Ouest et dans un deuxième temps vers l'Europe et les USA où le groupe vient d'acquérir une usine de médicaments.

La machinerie dont est dotée l'usine EL-KENDI représente ce que la technologie offre de plus performant, les marques les plus prestigieuses en matière d'outils de production de médicaments et d'installations annexes ont été acquises.

Cette usine emploie déjà plus de 300 personnes, toutes les formes usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, gélules), liquides, crèmes et gels.

Les formes injectables dont le projet est à un stade avancé sur le plan de la conception, constitueront un motif de fierté supplémentaire puisqu'il est prévu de fabriquer entre autres des produits d'oncologie à horizon 2013 et des vaccins en 2014.

SOMMAIRE

Sommaire

Liste des symboles et abréviations.....
INTRODUCTION	1
PARTIE I	4
1. BASES SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES A TRAVERS LA LITTERATURE PHARMACEUTIQUE ...	5
1.1. FORMULATION PHARMACEUTIQUE DES COMPRIMES	5
1.1.1. Les diluants	5
1.1.2. Les liants ou agglutinants	6
1.1.3. Les lubrifiants	6
1.1.4. Les délitants ou désintégrants	7
1.1.5. Les adjuvants divers	7
1.1.5.1. Les mouillants	7
1.1.5.2. Les substances tampons	7
1.1.5.3. Les colorants	7
1.1.5.4. Les adsorbants et absorbants	7
1.2. PROPRIETES PHYSICO-TECHNOLOGIQUES DES POUDRES	8
1.2.1. Caractéristiques physico-chimiques	8
1.2.1.1. Structure cristalline	8
1.2.1.2. Solubilité	8
1.2.1.2.1. Constitution chimique	8
1.2.1.2.2. Température	8
1.2.1.2.3. pH	8
1.2.1.2.4. Polymorphisme	9
1.2.1.3. Teneur en eau et hygroscopie	9
1.2.1.3.1. Teneur en eau	9
1.2.1.3.2. Hygroscopie	9
1.2.1.3.2.1. Définition et classification	9
1.2.1.3.2.2. Détermination	10
1.2.1.4. Distribution granulométrique	11
1.2.1.4.1. Méthodes directes	12
1.2.1.4.1.1. Le tamisage	12
1.2.1.4.1.2. La microscopie	12

1.2.1.4.2.	Méthodes indirectes	12
1.2.1.4.2.1.	<i>Le compteur électrique de particules</i>	12
1.2.1.4.2.2.	<i>La diffraction de la lumière</i>	13
1.2.1.4.2.3.	<i>La sédimentation et la centrifugation</i>	13
1.2.1.5.	Morphologie	14
1.2.1.6.	Masse volumique	14
1.2.1.7.	Porosité	15
1.2.1.8.	Mouillabilité	15
1.2.2.	Caractéristiques rhéologiques	17
1.2.2.1.	Écoulement à travers un orifice	17
1.2.2.2.	Mesures angulaires	18
1.2.2.3.	Evolution de la masse volumique apparente par tassement	20
1.3.	MELANGE	22
1.3.1.	Caractéristiques d'un mélange	22
1.3.2.	Les Mélangeurs	23
1.3.2.1.	<i>Les mélangeurs à chute libre</i>	23
1.3.2.2.	<i>Les mélangeurs malaxeurs</i>	23
1.4.	LA COMPRESSION DIRECTE	24
1.4.1.	Généralités	24
1.4.2.	La technique de compression directe	26
1.4.2.1.	Caractéristiques physiques des poudres à mélanger	26
1.4.2.2.	Techniques du mélange	26
1.4.3.	Les avantages de la compression directe	27
1.4.4.	Les inconvénients de la compression directe	27
1.4.5.	Les excipients pour la compression directe	28
1.4.6.	Les celluloses	28
1.4.6.1.	La cellulose pulvérulente	29
1.4.6.1.1.	Origine et procédé de fabrication	29
1.4.6.1.2.	Caractéristiques physico-chimiques requises	29
1.4.6.2.	La cellulose microcristalline	30
1.4.6.2.1.	Origine et procédé de fabrication	30
1.4.6.2.2.	Caractéristiques physico-chimiques requises	31
1.4.7.	Qualités disponibles sur le marché	32
1.4.8.	Incidences sur les propriétés pharmacotechniques des comprimés	33

1.5. COMPRIMABILITE	35
1.5.1. Dispositifs de compression	35
1.5.1.1. Compacteurs à rouleaux	35
1.5.1.2. Machines alternatives	36
1.5.1.3. Machines rotatives	36
1.5.1.4. Presses uniaxiales	36
1.5.1.5. Simulateurs de compression	37
1.5.2. Les phases de la compression	37
1.5.2.1. Réarrangement des particules	38
1.5.2.2. Déformation des particules	38
1.5.2.2.1. <i>Déformation réversible</i>	38
1.5.2.2.2. <i>Déformation irréversible</i>	38
1.5.2.3. Acquisition de cohésion	38
1.5.2.4. Expansion élastique	38
1.6. CARACTERISATION PHARMACO-TECHNIQUE DES COMPRIMES	39
1.6.1. Aspect	39
1.6.2. Uniformité de masse	39
1.6.3. Uniformité de teneur	39
1.6.4. Caractéristiques mécaniques	40
1.6.4.1. Résistance à la rupture (à l'écrasement)	40
1.6.4.2. Résistance à la flexion (sécabilité)	40
1.6.4.3. Friabilité	40
1.6.5. Désagrégation	40
1.6.5.1. Tests de désagrégation	40
1.6.5.1.1. <i>Désagrégation avec agitation</i>	41
1.6.5.1.2. <i>Désagrégation sans agitation</i>	41
1.6.5.2. Facteurs influençant la désagrégation	41
1.6.6. <i>Dissolution</i>	42
1.6.6.1. Test de dissolution	42
1.6.6.2. Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution	43
1.6.7. Stabilité	43
1.6.8. Qualité microbiologique	43
2. PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF	44
2.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	44

2.2. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES	45
2.2.1. Classe(s) pharmacologique(s)	45
2.2.2. Mécanisme d'action	45
2.2.3. Pharmacocinétique	46
2.2.3.1. Absorption	46
2.2.3.2. Distribution	46
2.2.3.3. Métabolisme	46
2.2.3.4. Demi-vie	46
2.2.3.5. Elimination	46
2.2.4. Utilisation thérapeutique	47
2.2.5. Contre-indications	47
2.2.6. Effets indésirables	48
2.2.7. Pharmacodépendance	48
PARTIE II	49
3. PARTIE EXPERIMENTALE	50
3.1. MATERIELS ET METHODES	50
3.1.1. Matériel	50
3.1.1.1. Produits	50
3.1.1.1.1. Ibuprofène	50
3.1.1.1.2. Les liants	51
3.1.1.1.2.1. Cellulose microcristalline (Avicel® PH 102)	52
3.1.1.1.2.2. Hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC	54
3.1.1.1.3. Le désintégrant ou délitant: (Carboxyméthylcellulose)	55
3.1.1.1.4. Les lubrifiants	55
3.1.1.2. Appareillages	56
3.1.2. METHODES	57
3.1.2.1. Préparation des comprimés	57
3.1.2.1.1. Formule	57
3.1.2.1.2. Préparation du mélange de poudre	57
3.1.2.1.3. Préparation des comprimés par compression en utilisant une machine à comprimer alternative KORCH	58
3.1.2.1.4. Tests de dissolution pour les comprimés qui satisfont les exigences de la pharmacopée	58
3.2. ESSAIS PRATIQUES	59

3.2.1. Essais	59
3.2.1.1. Composition	60
3.2.1.2. Les variables de l'étude	60
3.2.1.3. Les paramètres étudiés	60
3.2.1.4. Les paramètres environnementaux de l'étude	60
3.2.2. Les formules	61
3.2.3. Résultats expérimentaux et interprétations	63
3.2.3.1. Contrôles rhéologiques	63
3.2.3.2. Contrôles pharmacotechniques	64
3.2.3.3. Contrôle de l'humidité résiduelle	65
3.3. Comparaison entre la formule actuelle et la nouvelle formule sur le plan économique	65
<i>CONCLUSION</i>	67
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	70
Résumé.....	76
Abstract.....	77
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	78
<i>LISTE DES FIGURES</i>	80

Liste des symboles et abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CAS	Chemical Abstracts Service
CPs	Comprimés
C_s	Concentration à saturation du produit à dissoudre
C_T	Concentration de la solution à l'instant t
D	Dureté
D_{app}	Densité apparente
d1	Densité des particules
d2	Densité du milieu
F	Force de compression
g	Constante de gravité
HPLC	High performance liquide chromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HR	Humidité relative
$H_{Résiduelle}$	Humidité résiduelle
IC	Indice de compression
I_{CARR}	Indice de CARR
$I_{HAUSNER}$	Indice de HAUSNER
IR	Infra-rouge
kN	Kilo newton
m	Masse

M.E.B.	Microscope électronique à balayage
MO	Microscope optique
Moy	Moyenne
MPa	Méga pascal
N	Newton
PA	Principe actif
PEG	Polyéthylène glycol
Py	Seuil d'écoulement plastique
r	Rayon de la particule
S _{SL}	Surface de contact solide / liquide
S/L	Solide/liquide
UV	Ultra-violet
V	Vitesse de sédimentation
V _T	Volume apparent tassé
V ₀	Volume apparent non tassé
γ _{LG}	Energie de surface entre les deux milieux liquide-gaz
γ _{SG}	Energie de surface entre les deux milieux solide-gaz
γ _{SL}	Energie de surface entre les deux milieux solide-liquide
θ	Angle de contact formé à la jonction des trois phases (solide - liquide - gaz).
η	Viscosité du milieu

INTRODUCTION

Introduction :

L'ibuprofène est l'anti-inflammatoire classé parmi les médicaments les plus prescrits et donc les plus consommés en Algérie vu ses multiples utilisations notamment contre la douleur.

Les doses prescrites qui existent actuellement sur le marché Algérien sont les suivantes : 200, 400 et 600 mg.

L'unité de production des médicaments EL-KENDI dans laquelle j'ai effectué mon stage de fin d'études, fabrique l'ibuprofène sous forme de comprimé dosé à 400 mg sous le nom commercial Prof® 400 mg, ce médicament figure parmi les meilleures ventes au sein d'EL-KENDI.

Pour que l'ibuprofène ait un effet thérapeutique efficace, il faut que la dose soit grande donc les concentrations en ibuprofène dans le comprimé soit forte, la concentration de l'ibuprofène pour certaines autorités (de certains pays) peut aller jusqu'à 800 mg.

Pour EL-KENDI la concentration de l'ibuprofène dans les comprimés est de l'ordre de 81 % et passe par une étape dite la granulation, qui est coûteuse, compliquée et prend beaucoup de temps et de personnel. D'où la recherche et le choix de mon thème : **contribution à l'élaboration d'une nouvelle formulation de l'ibuprofène pour la compression directe** ; recherche personnelle qui rentre dans le cadre de mon stage.

Le but de cette étude est d'obtenir des comprimés à base d'ibuprofène à forte concentration de principe actif 200, 400, 600, 800 mg en utilisant la compression directe qui est de nos jours considérée comme simple et peu coûteuse, sans toutes fois avoir recours à l'étape de granulation jusqu'alors utilisée afin d'éviter les multiples désavantages que je vais étayer dans mon thème ultérieurement. Il serait bon de mentionner que 65% des médicaments aux USA sont fabriqués par compression directe contre 35% en Europe.

Dans la mise au point de la forme pharmaceutique et en particulier dans le cas de l'ibuprofène, l'objectif recherché consiste en général à trouver la solution optimale entre les trois paramètres suivants :

1. Aussi bien du point de vue du fabricant que du point de vue du patient, il doit être possible de préparer une forme pharmaceutique aussi économique que possible. Dans le cas des comprimés ; avec des doses élevées en principe actif, il est nécessaire que la quantité d'excipient ajoutée soit aussi faible que possible, plus faible est la quantité d'excipient, plus faible est le coût de production, ce dernier a lui aussi un effet sur le prix de vente du médicament. D'autre part, la fabrication des comprimés doit être aussi simple que possible et doit comporter un nombre réduit d'étapes de fabrication pour permettre de réduire les frais.
2. Un comprimé dans les conditions optimales, doit assurer la disponibilité du principe actif pour le patient. Cela signifie qu'un comprimé à libération instantanée doit se désagréger très rapidement dans les liquides digestifs et libérer rapidement le principe actif.

3. Pour faciliter l'administration, un comprimé doit être aussi petit que possible, cette observation s'applique particulièrement aux substances actives administrées à forte dose. Les petites formes pharmaceutique sont mieux acceptées par les patients et augmente ce qu'on appelle la tolérance par le patient.

Il est presque impossible de satisfaire simultanément à ces trois exigences. Lorsqu'on traite un principe actif qui n'est pas extrêmement soluble, on ne peut avoir une libération rapide à partir d'un comprimé sauf si on ajoute des quantités relativement élevés de substances solubilisantes et une quantité relativement élevée de désintégrant (délitants). Outre si le principe actif est difficile à mettre sous la forme de comprimé, là on a recours à des excipients utilisés pour la compression directe, ces derniers peuvent remédier à l'inconvénient de la mauvaise aptitude à la compression, ils coutent relativement cher et sont utilisé en forte quantité. De plus, un mélange final prêt à passer à la compression, dans la plupart des cas on se voit obligé de passer par l'étape de granulation. Il est donc difficile pour ne pas dire impossible d'arriver à un comprimé petit et économique.

Tous ces désavantages sont présents dans l'ibuprofène, en plus il faut qu'il soit administré à fortes concentrations. Habituellement la dose délivrée sans prescription est de 200 mg (400 mg dans certains pays ex : Algérie). Pour le traitement des désordres rhumatismaux certaines autorités ont approuvé l'administration des doses 600 mg et même 800 mg.

Un autre inconvénient de l'ibuprofène c'est sa mauvaise dissolution. Un problème qui peut toucher sa biodisponibilité, ainsi dans la pharmacopée américaine, l'ibuprofène doit avoir une dissolution d'au moins 80% en 60 minutes. Pour atteindre une dissolution rapide de l'ibuprofène, on doit ajouter de fortes proportions d'excipients cités ci-dessus pour parvenir à atteindre la concentration libérée voulue.

D'autre part, l'ibuprofène a montré une mauvaise aptitude à la compression. Les excipients donc ajoutés doivent corriger ce problème. La plupart des comprimés d'ibuprofène disponible sur le marché algérien pour ne pas dire tous ne représente que 60 à 70% de teneur de principe actif.

Pour tous ces derniers, lors de la fabrication une étape commune et classique revient à chaque fois ; la granulation ou le compactage, cette étape est cruciale pour obtenir une dureté conforme lors de la compression. Or la granulation est couteuse et prend beaucoup de temps.

Il n'existe pas dans le commerce des comprimés qui contiennent une forte proportion d'ibuprofène et qui ont subis une compression directe, quoique EL-KENDI a déjà eu affaire à des granules (produit intermédiaire) d'ibuprofène qui contiennent plus au moins 80% d'ibuprofène et qui sont destinés pour la compression directe du point de vue de l'entreprise (terme erroné puisque le médicament a déjà subi une étape de fabrication).

Ce travail qui est considéré comme une contribution à la résolution des problèmes cités ci-dessus, met en évidence ces différents désavantages que possède l'ibuprofène et essaie de trouver une formule qui répond aux problématiques et exigences de cette étude. L'Avicel® PH 102 est l'excipient de choix utilisé, l'idée est de voir à quelle proportion en Avicel® on obtient toujours des comprimés conformes. Etant donné que l'Avicel® seul n'est pas satisfaisant deux autres excipients seront utilisés avec ; l'HPMC et un excipient tenu confidentiel et sera mentionné par excipient X.

PARTIE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. BASES SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES A TRAVERS LA LITTERATURE PHARMACEUTIQUE

1.1. FORMULATION PHARMACEUTIQUE DES COMPRIMES :

La formulation pharmaceutique consiste à associer un ou plusieurs principes actifs avec des excipients (des adjuvants) choisis en fonction de la qualité et des propriétés qu'ils peuvent conférer à l'ensemble de la formule.

Les excipients, sont des substances réputées inertes, qui ont une innocuité parfaite, ou presque (la gamme de dose administrable d'un excipient est très large, et le plus souvent ne doit pas déboucher sur une quelconque toxicité) ;

- Ils stabilisent le principe actif (conservation);
- Le solubilisent (par ex. substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion);
- Permettent une dissolution correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou dans le tube digestif) ;
- Lui donnent une forme (comprimés, gélule, suppositoire, gel, etc.) en rapport avec le mode d'administration ;
- Facilitent son administration...

La classification qui suit permet de définir les différents excipients et de préciser leur impact sur le comportement des poudres.

1.1.1. Les diluants :

Ils jouent un rôle de remplissage de manière à atteindre le volume de poudre nécessaire pour l'obtention d'un comprimé. Ce sont des poudres dites inertes, généralement choisies en fonction de leurs propriétés secondaires:

- Hydrosolubilité,
- Pouvoir adsorbant ou absorbant,
- pH,
- Propriétés rhéologiques, mécanique.

Il s'agit d'amidons, de sucres (lactose, saccharose, fructose, ...), de sels minéraux

1.1.2. Les liants ou agglutinants :

Ils ont un rôle de liant entre les particules lorsque celles-ci ne peuvent s'agglomérer sous la seule action de la pression. Ils permettent de réduire la force de compression et ils peuvent être utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique, en cas de granulation. Ce groupe de matériaux a la capacité de favoriser les liaisons interparticulaires. L'optimisation est expérimentale: leur pourcentage, leur nature, leur concentration et leurs modalités d'emploi influencent l'ensemble de la formule. La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employés comme liants: gomme arabique, méthylcellulose, gélatines, amidons, (PEG) 4000 et 6000 (pour la granulation sèche), Povidone, ... polyéthylène glycol

Un cas particulier qui est le cas de notre étude est constitué par les liants pour la compression directe: cellulose, saccharose, lactose, amidon, sorbitol, mannitol, ... Leur procédé d'élaboration ou leur composition a rendu les poudres aptes à la compression directe.

1.1.3. Les lubrifiants :

Ils ont un triple rôle dans la fabrication des comprimés:

- Pouvoir glissant ou régulateur d'écoulement: amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression (uniformité de masse).
- Pouvoir anti-adhérent: diminution de l'adhérence du grain sur les poinçons et la matrice.
- Pouvoir anti-friction: réduction des frictions entre les particules et donc meilleure transmission de la force de compression dans la masse de poudre ou de grain.

En plus de ces trois rôles, un lubrifiant apporte un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. En général, pour la compression directe, cet adjuvant est ajouté juste avant la compression en quantité faible, de l'ordre de 0,5 à 2% de la masse de poudre. Cependant, l'addition de lubrifiant peut avoir des effets négatifs sur la résistance des compacts, puisque le lubrifiant réduit la création de liaisons interparticulaires et réduit alors la cohésion et la dureté des comprimés. Presque tous les lubrifiants sont hydrophobes et s'ils sont utilisés en excès ils nuisent à la mouillabilité.

Le lubrifiant le plus utilisé est le stéarate de magnésium, en tant que anti-adhérent et antifricition.

Toutefois, comme lubrifiants, régulateurs d'écoulement, peuvent être utilisés: le talc, les amidons, les poudres de silice,... ; et comme lubrifiants solubles, on emploie généralement les PEG de hauts poids moléculaire, le benzoate de sodium, ... [1]

1.1.4. Les délitants ou désintégrant :

Ils accélèrent la désintégration du comprimé et donc la dispersion des composants dans l'eau. Ce sont:

- soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau).
- soit des produits hydrophiles gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et donc l'écartement des grains. Pour un effet optimal, ils sont incorporés à sec juste avant la compression dans des proportions de l'ordre de 2 à 5 %.

On peut citer la Carboxymethylcellulose, le Carboxyméthylamidon, ...

Un cas particulier de désintégrant est le mélange effervescent. Il comprend un couple carbonate-acide organique solide qui produit un dégagement gazeux lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. L'acide le plus utilisé est l'acide citrique mais ce peut être également de l'acide tartrique par exemple : Le bicarbonate de sodium est le carbonate le plus couramment utilisé.

1.1.5. Les adjuvants divers :

1.1.5.1. Les mouillants :

Les surfactifs peuvent être utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants et ainsi favoriser la mouillabilité. Cependant, ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

1.1.5.2. Les substances tampons :

Elles protègent le principe actif contre les variations de pH au cours de la conservation ou favorisent ses conditions de dissolution. Les sels de calcium, citrate de sodium, acides aminés,... peuvent être utilisés.

1.1.5.3. Les colorants :

Ils sont utilisés essentiellement pour améliorer la présentation et la sécurité en limitant les confusions. Le colorant peut être ajouté dans le mélange soit à l'état sec soit en solution aqueuse ou alcoolique. Ce sont par exemple le Jaune orange S, le Rouge cochenille, le Bleu patenté, ...

1.1.5.4. Les adsorbants et absorbants :

Ils retiennent certains constituants volatils et permettent l'incorporation de produits liquides ou visqueux au sein du comprimé. Silice, cellulose microcristalline, ... sont utilisées.

1.2. PROPRIETES PHYSICO-TECNOLOGIQUES DES POWDRES :

Seront développées les propriétés classiquement évaluées sur les matières candidates pour la compression.

1.2.1. Caractéristiques physico-chimiques :

1.2.1.1. Structure cristalline :

Les techniques de détermination les plus utilisées sont la diffraction des rayons X, qui permet l'identification des phases cristallines, et les techniques vibrationnelles telles que la spectroscopie infra-rouge et la spectroscopie Raman qui renseignent sur les liaisons inter-atomiques au sein d'une molécule.

1.2.1.2. Solubilité :

La solubilité ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en masse de la substance considérée. Pour un matériau, un solvant et une température, c'est une constante. Elle est affectée par les éléments suivants :

1.2.1.2.1. Constitution chimique :

On distingue la solubilité [1] :

- par ionisation (dissociation en ions),
- par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre).

Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.

1.2.1.2.2. Température :

Dans la plupart des cas, la solubilité d'un produit augmente avec la température. Pour les produits volatils, l'augmentation de température n'est pas recommandée.

1.2.1.2.3. pH :

Le pH du milieu a une influence dans la solubilité par ionisation.

1.2.1.2.4. Polymorphisme :

A une température donnée, la forme cristalline la moins stable est la plus soluble. Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.

1.2.1.3. Teneur en eau et hygroscopie :

1.2.1.3.1. Teneur en eau :

Trois types d'eau peuvent être distingués :

- *l'eau de constitution* : eau de cristallisation correspondant à l'eau chimique liée à la molécule.
- *l'eau d'adsorption* : eau en surface des particules dans des conditions normales de température et d'humidité (en équilibre avec le milieu ambiant), correspondant à l'humidité résiduelle du produit et physiquement liée à la molécule.
- *l'eau libre* : eau en excès.

La teneur en eau est un paramètre important dans les propriétés d'une poudre. Elle affecte les propriétés rhéologiques, et la mesure de la masse volumique vrac : l'eau en faible quantité peut n'avoir aucune action sur l'écoulement voire être favorable par effet lubrifiant, régulateur d'écoulement ; en forte quantité, elle est généralement défavorable. Les charges électrostatiques sont également susceptibles d'être affectées par la teneur en eau.

L'eau de constitution peut être dosée à l'aide de la méthode élaborée par Karl-Fisher et l'eau résiduelle se mesure par la perte à la dessiccation.

1.2.1.3.2. Hygroscopie :

1.2.1.3.2.1. Définition et classification :

L'hygroscopicité est la capacité thermodynamique et cinétique d'un matériau à atteindre un état d'équilibre dans des conditions de température et de pression de vapeur d'eau données. L'étude de cette propriété renseigne sur l'état de surface des matériaux et leur réactivité vis-à-vis de l'eau.

Un produit hygroscopique adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité relative, à température et pression ambiantes. Une classification (tableau 1.1) est proposée pour les conditions suivantes : 25°C, 80% d'humidité relative ambiante et 24 heures de stockage [3].

Tableau 1.1 : Classification des poudres en termes d'hygroscopicité (Groupe de Travail de la Commission Européenne de la Pharmacopée, 1992) d'après Gabaude [3].

Classes	Comportement
Très hygroscopique	accroissement de la teneur en eau > 15 %
Hygroscopique	accroissement de la teneur en eau de 2 à 5 %
Légèrement hygroscopique	accroissement de la teneur en eau de 0,2 à 2 %
Non hygroscopique	accroissement de la teneur en eau < 0,2 %

1.2.1.3.2.2. Détermination :

La capacité d'absorption d'eau d'un produit est estimée à l'aide d'enceintes climatiques à différentes humidités relatives [4] préparées à partir de solutions saturées de différents sels placées dans des dessiccateurs à des températures variables. Le tableau 1.2 indique les humidités relatives correspondantes :

Tableau 1.2 : Humidités relatives en fonction de la solution de sel saturée et de la température [4].

Solution de sel saturée	Humidité relative aux différentes températures (%)			
	20°C	25°C	30°C	37°C
Chlorure de lithium	12	11	11	11
Acétate de potassium	24	23	23	23
Chlorure de magnésium	33	33	32	31
Carbonate de potassium	44	43	42	41
Nitrate de magnésium	53	52	52	51
Nitrite de sodium	66	64	63	62
Chlorure de sodium	76	75	75	75
Bromure de potassium	84	83	82	81
Nitrate de potassium	94	93	92	91

Calcul de l'humidité résiduelle : après passage d'une masse m d'un échantillon de poudre dans une thermo-balance à infrarouge.

$$H_{\text{Résiduelle}} = f(\text{HR})$$

$$H_{\text{Résiduelle}} = \frac{m_{\text{finale}} - m_{\text{initiale}}}{m_{\text{initiale}}} \times 100$$

m = masse de l'échantillon (mg)

$H_{\text{Résiduelle}}$ = humidité résiduelle du produit (%)

HR = humidité relative du milieu (%)

Cette détermination peut être réalisée à l'aide d'appareils automatisés qui tracent les courbes de sorption / désorption par mesure de la variation de masse de l'échantillon soumis à des humidités relatives variant continûment.

1.2.1.4. Distribution granulométrique :

La granulométrie correspond à la distribution de taille des particules. Cependant, les particules n'étant jamais isodiamétriques, la distribution granulométrique doit être complétée par la morphologie. Des particules de grande taille et de forme sphérique auront un comportement favorable à l'écoulement dans des conditions de température et d'humidité définies.

En dessous d'une taille critique, les particules subissent entre elles des forces attractives et répulsives. Elles ont tendance à s'agglomérer ou à adhérer à la surface qui les supporte lorsque l'attraction est supérieure à la répulsion.

Les techniques d'analyse granulométrique sont multiples : séparation mécanique (tamisage) ou par l'intermédiaire d'un liquide ou d'un gaz, variation de résistance électrique d'un milieu liquide, imagerie, diffraction laser, centrifugation ...

Les plus courantes sont le tamisage, le compteur électrique de particules, la diffraction de la lumière, l'imagerie (microscopie), les méthodes basées sur la sédimentation. Le choix de la méthode d'analyse repose sur la taille des particules mais également sur les paramètres complémentaires : forme, répartition des particules ...

Le tableau 1.3 récapitule l'ensemble des techniques granulométriques en fonction de la taille des particules.

Tableau 1.3 : Taille des particules selon la technique granulométrique utilisée [6-8].

Techniques	Taille des particules
Techniques directes	Tamisage >75 μm
	Microscopie MO : 0,2 à 200 μm MEB : > 0,001 μm
Techniques indirectes	Compteur électrique de particules 0,1 à 1000 μm
	Diffraction de la lumière Voie sèche : 0,2 à 2000 μm Voie humide : 0,02 à 2000 μm
	Sédimentation Gravitation : 5 à 10 μm Centrifugation : << 100 μm

1.2.1.4.1. Méthodes directes :

1.2.1.4.1.1. Le tamisage :

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 μm [7-9]. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée [2].

Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage sont liés [7] :

- aux tamis,
- au produit : forme et taille des particules, électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre,
- aux conditions opératoires : hygrométrie et température, conditions de vibrations, durée de l'analyse, masse de l'échantillon.

1.2.1.4.1.2. La microscopie :

Cette analyse permet d'apprécier à la fois la taille et la forme des particules. Pour des particules de 0,75 à 200 μm [7], l'étude est réalisée à l'aide d'un microscope optique (M.O.) et pour des particules plus petites (< 0,2 μm) avec un microscope électronique à balayage (M.E.B.) [5].

1.2.1.4.2. Méthodes indirectes :

1.2.1.4.2.1. Le compteur électrique de particules :

Cette technique présente l'intérêt de réaliser une mesure à la fois en nombre et en volume. L'appareil le plus connu, le compteur Coulter, est basé sur la variation de résistance provoquée par les particules (de 0,1 à 1000 μm de diamètre) placées dans un champ électrique, sachant que les particules sont, au préalable, mises en suspension dans une solution d'électrolytes [8]. La mesure est réalisée entre deux électrodes placées de part et d'autre d'un orifice calibré à travers lequel les particules sont aspirées. A chaque fois qu'une particule traverse cet orifice, elle interrompt le faisceau lumineux et cause ainsi une réduction de la tension du photodétecteur, proportionnellement à la taille de la particule [8].

L'inconvénient principal est la recherche du milieu de suspension et le risque de dissolution des particules les plus fines.

1.2.1.4.2.2. La diffraction de la lumière :

La théorie mise en œuvre dans ces techniques s'applique aux particules sphériques. La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et un faisceau incident (classiquement un faisceau laser). Lorsqu'un rayon lumineux rencontre une particule, la lumière peut être absorbée, diffractée ou transmise. L'angle de diffraction est d'autant plus grand que la particule est petite. La grandeur mesurée est un "diamètre équivalent de diffraction" [7].

Le produit à étudier peut être dispersé dans un milieu liquide ou mis en suspension dans un courant d'air, puis il circule à travers une cellule de verre. Lorsque l'essai est réalisé en voie sèche, les particules comprises entre 0,2 et 2000 μm sont analysées, alors qu'en voie humide des tailles plus petites peuvent être mesurées : 0,02 à 2000 μm [5]. La lumière diffractée est focalisée par une ou plusieurs lentilles sur un détecteur multi-éléments constitué d'anneaux concentriques. Le signal fourni par chaque élément du détecteur est proportionnel au flux qu'il reçoit.

Cette technique présente l'inconvénient de considérer les particules systématiquement sphériques. Elle doit donc être précédée d'une observation microscopique afin de connaître la forme des particules et d'évaluer la pertinence de la méthode. L'avantage est qu'elle est rapide et nécessite une faible quantité de produit.

1.2.1.4.2.3. La sédimentation et la centrifugation :

Cette technique repose sur l'arrangement des particules dans un liquide de densité relativement faible, sous l'influence d'une force gravitationnelle ou centrifuge [8]. Le mode gravitationnel est souvent employé pour les particules d'environ 100 μm . Le mode centrifuge est utilisé pour la séparation des particules plus petites (5 à 10 μm) [8]. La vitesse des particules, déterminée par la loi de Stokes, permet de déterminer le rayon des particules :

$$v = \frac{2}{9} \cdot g \cdot r^2 \cdot \frac{d_1 - d_2}{\eta}$$

- v : ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$), vitesse de sédimentation ;
- g : (9,81 $\text{N} \cdot \text{m}$), constante de gravité ;
- r : (m), rayon de la particule ;
- d_1 : ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$), densité des particules ;
- d_2 : ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$), densité du milieu ;
- η : (Pa.s), viscosité du milieu.

Cette méthode présente les inconvénients liés à la mise en suspension des particules et d'ajouter les incertitudes de détermination des paramètres de la loi de Stokes.

1.2.1.5. Morphologie :

La morphologie des poudres est observée par microscopie électronique à balayage (M.E.B.) ou microscopie optique (M.O.). La morphologie est un complément important de la granulométrie évoquée précédemment car elle permet par exemple de vérifier l'hypothèse de sphéricité des particules. Enfin, l'observation microscopique rend compte de l'état de surface du produit.

La forme (sphérique, cubique, en aiguilles,..) et la taille des particules varient d'un produit à l'autre. Elles affectent les propriétés comportementales des poudres telles que l'aptitude à la dissolution (par la surface des particules) mais également l'écoulement, la masse volumique, la cohésion et par corrélation la comprimabilité.

1.2.1.6. Masse volumique :

La masse volumique d'un solide correspond à sa masse moyenne par unité de volume et est généralement exprimée en g.cm^{-3} . Contrairement aux gaz et aux liquides, pour lesquels la masse volumique ne dépend que de la température et de la pression, la masse volumique d'un solide pulvérulent dépend également de l'assemblage moléculaire et, par conséquent, varie avec la structure cristalline et le degré de cristallinité. Si une particule solide est amorphe, ou partiellement amorphe, sa masse volumique peut en outre dépendre des conditions de sa préparation et des traitements ultérieurs. La masse volumique d'une particule peut prendre des valeurs différentes selon la méthode utilisée pour mesurer le volume de cette particule. La Pharmacopée Européenne distingue trois niveaux d'expression de la masse volumique [2, 28] :

- la masse volumique cristalline ou vraie,
- la masse volumique particulaire,
- la masse volumique apparente.

La masse volumique vraie est caractéristique de l'espèce chimique. Elle correspond au volume vrai, excluant les vides interstitiels inter- ou intra-particulaires. Elle constitue une propriété intrinsèque de la substance et est normalement, à ce titre, indépendante de la méthode de détermination utilisée. La masse volumique cristalline peut être déterminée par le calcul ou par simple mesure : la masse volumique vraie calculée (déterminée à partir des données cristallographiques c'est-à-dire les paramètres de maille du cristal et la masse volumique vraie mesurée (déterminée par le rapport masse / volume, obtenu après mesure de la masse et du volume du monocristal) [2].

La masse volumique particulaire prend à la fois en compte la masse volumique vraie et la porosité intraparticulaire ouverte [2]. Elle peut être obtenue par deux méthodes :

- la masse volumique pycnométrique déterminée par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre, par équivalence avec le volume de gaz déplacé par la poudre dans un pycnomètre à déplacement de gaz [2]. Dans cette mesure, le volume déterminé

- comprend le volume occupé par les pores ouverts mais exclut le volume occupé par les pores fermés ou non accessible au gaz.
- la masse volumique par porosimétrie au mercure (ou granulaire) dans laquelle le volume déterminé exclut également la contribution des pores fermés, mais il comprend le volume des pores ouverts de taille supérieure à une valeur limite. Cette taille limite des pores, ou diamètre minimal d'accès, est fonction de la pression maximale d'intrusion du mercure appliquée au cours de la mesure [2].

La masse volumique apparente inclut la contribution des espaces interparticulaires. Elle dépend donc à la fois de la masse volumique des particules et de leur arrangement dans le lit de poudre [2]. Elle est déterminée dans un état de tassement donné et deux notions peuvent être distinguées :

- la masse volumique vrac est déterminée par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre versée dans un cylindre gradué après passage à travers un tamis [2].
- la masse volumique tassée est déterminée en provoquant le tassement d'un échantillon de poudre versé dans un cylindre gradué [2].

1.2.1.7. Porosité :

La porosité peut être définie comme le rapport entre le volume des vides et le volume d'une substance. Elle englobe à la fois la porosité intra-agglomérats (ou intraparticulaire) et la porosité inter-agglomérat (ou interparticulaire).

La porosité inter-agglomérats est liée à l'aptitude de la poudre à se réarranger lors de la phase de tassement alors que la porosité intra-agglomérats conditionne le pouvoir de déformation des agglomérats lors de la phase de compression, la mouillabilité et la cinétique de dissolution.

1.2.1.8. Mouillabilité :

La mouillabilité d'un solide par un liquide donné est un phénomène qui dépend de l'état de surface du solide. Elle est définie par l'angle de contact (Θ , degrés) et par l'énergie de surface (γ , mN.m⁻¹) entre deux milieux : γ_{SG} (solide-gaz), γ_{SL} (solide-liquide) et γ_{LG} (liquide-gaz).

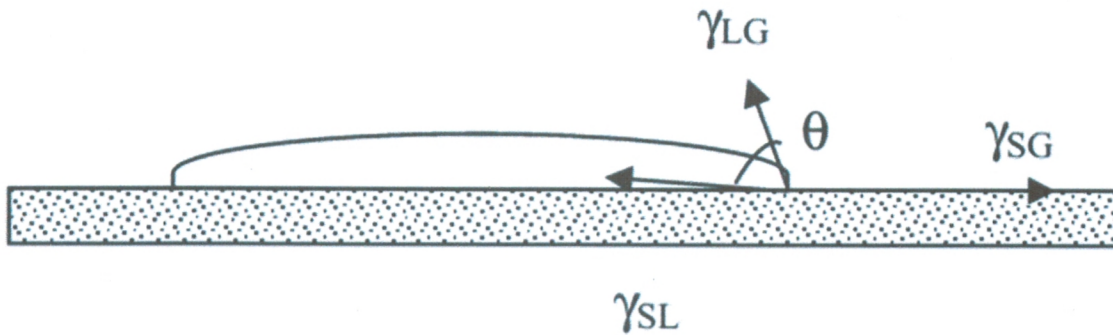


Fig 1.1 : Energies de surface intervenant entre une goutte de liquide et un solide.

L'angle de contact θ est défini comme l'angle formé à la jonction des trois phases (solide - liquide - gaz).

L'équation d'Young est obtenue en décomposant les forces parallèles à la surface solide.

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}}$$

$\theta = 0^\circ$: mouillage parfait

$\theta < 90^\circ$: mouillage imparfait

$\theta > 90^\circ$: mouillage nul

Le mouillage dépend de la valeur de tension superficielle du liquide de mouillage ; le mouillage est d'autant plus parfait que cette valeur est faible.

Toute substance capable de diminuer la tension superficielle favorise le mouillage ex : le pouvoir mouillant des tensio-actifs : diminue la tension interfaciale S/L ce qui favorisera l'interaction solvant (eau)/soluté (PA).

Le mouillage favorise :

- La dissolution,
- La mise en suspension d'un PA,
- La biodisponibilité,
- L'enrobage par film.

1.2.2. Caractéristiques rhéologiques :

La rhéologie est la science de l'écoulement et de la déformation. Le comportement des systèmes pulvérulents se situe entre celui des fluides (où l'écoulement est indépendant de la contrainte de consolidation) et celui des solides (où il y a une contrainte de cohésion maximale au repos et la coulabilité nulle) [3].

La coulabilité se définit comme l'ensemble des aptitudes qui rendent le matériau pulvérulent apte à s'écouler [3]. Une bonne coulabilité permet donc l'écoulement en masse, régulier et complet, sans démélange ni ségrégation [10]. Dans le cas de la compression, elle est une condition nécessaire mais non suffisante puisqu'elle permet la faisabilité de l'opération en garantissant la vidange des trémies d'alimentation, en autorisant un remplissage régulier des matrices, une cadence de production élevée, une constance de la dose au sein des comprimés si le mélange est homogène. La connaissance de l'aptitude à l'écoulement des matériaux à comprimer est donc indispensable, bien qu'elle ne puisse garantir totalement le comportement en situation réelle qui résulte de la coulabilité du matériau mais également des conditions d'écoulement extrinsèques [3].

Différentes techniques prétendent mesurer l'aptitude à l'écoulement [9].

1.2.2.1. Ecoulement à travers un orifice :

Ce test correspond à une mesure d'écoulement gravitaire dont le protocole est décrit dans la Pharmacopée Européenne [2]. C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré, exprimée par le débit ($\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$) :

$$\text{Débit d'écoulement} = \frac{\text{masse de poudre (g)}}{\text{temps d'écoulement (s)}}$$

Pour considérer un bon écoulement de la poudre au travers d'un entonnoir normalisé en verre, le temps doit être inférieur à 10 s pour 100g de substance [11, 12].

Ce type d'essai présente l'avantage d'être simple d'utilisation mais présente l'inconvénient d'être affecté par les conditions de mise en œuvre de l'essai : humidité, granularité de la poudre, masse volumique ... Ce test doit alors être limité à des études comparatives et ne peut prétendre exprimer des valeurs précises et une qualification intrinsèque de la poudre [3].

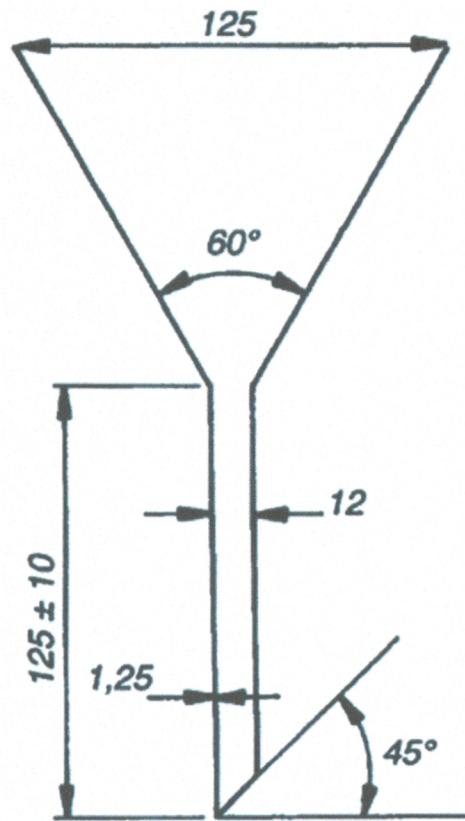


Fig 1.2 : Configuration de l'entonnoir normalisé.

1.2.2.2. Mesures angulaires :

Elles consistent à mesurer l'angle formé par un tas de poudre dans des conditions d'écoulement données. Ce test amène à mesurer différents angles suivant le dispositif utilisé : angle de repos, de glissement, de talus, de spatule, de chute, de friction, de roulement [13] (fig 1.3). La précision de ces mesures est limitée [14] et elles sont souvent mises à défaut pour les poudres d'écoulement difficile. Par conséquent, l'intérêt de cette mesure est également comparatif.

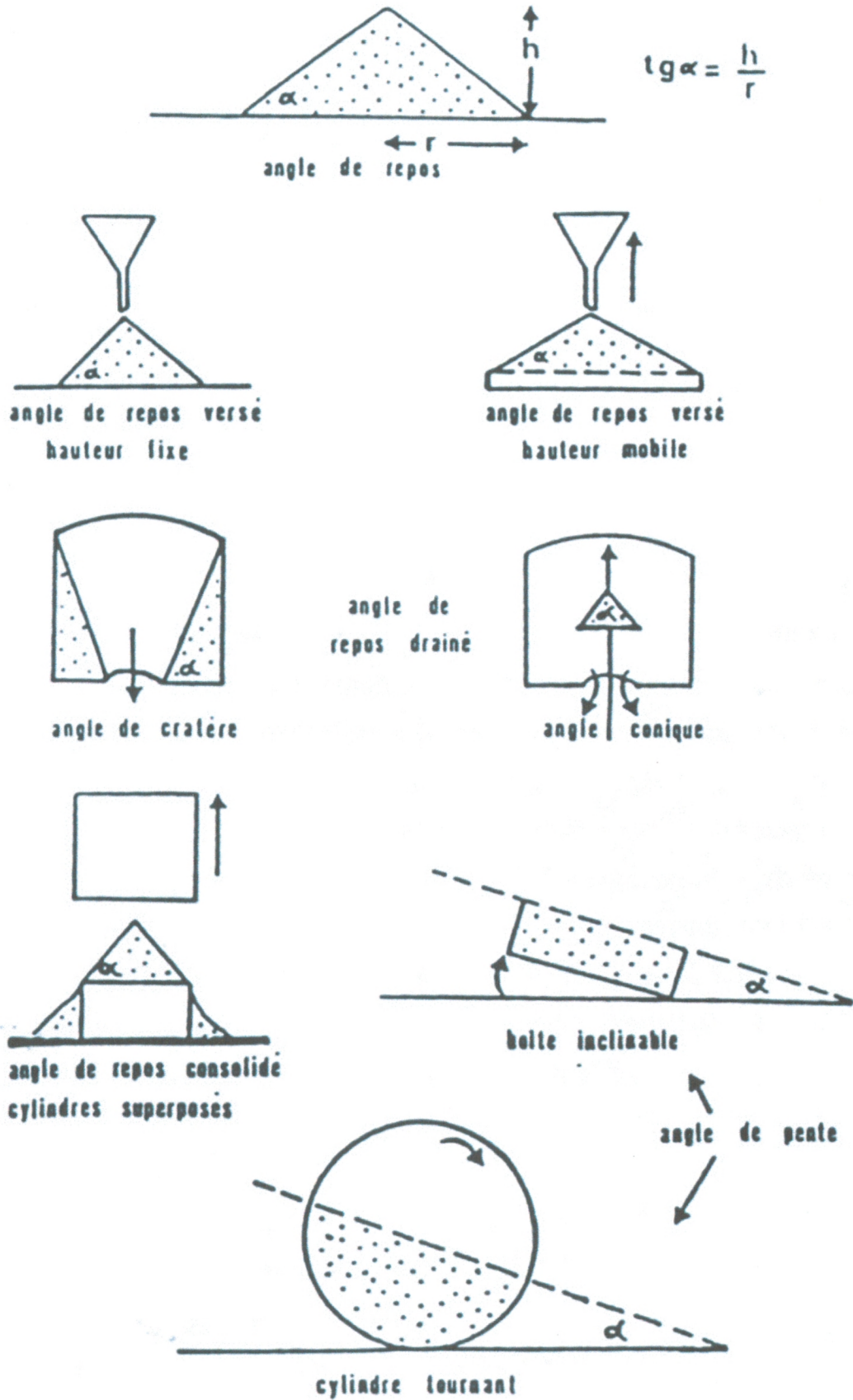


Fig 1.3 : Mesures angulaires [13].

1.2.2.3. Evolution de la masse volumique apparente par tassement :

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faibles contraintes de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. Elle consiste à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents occupés dans une masse donnée de poudre avant et après tassement.

La méthode du volumétre de tassement utilise une éprouvette de 250 mL graduée placée sur un appareil de tassement pouvant provoquer environ 250 chutes par minute [2] et dans laquelle 100 g de poudre est versé.

Le volume apparent non tassé (V_0 , cm^3) occupé par la masse (m , g) de poudre permet de déterminer la masse volumique apparente de la poudre ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) :

$$D_{\text{App}} = m/V_0$$

D'autre part, un indice, empirique, est communément utilisé pour distinguer les produits selon leur écoulement [11, 12, 15] : si la variation du volume de la colonne de poudre entre le 10ème et le 500ème coup (V_{10} - V_{500}) est supérieure à 20 mL, le produit présentera des difficultés d'écoulement à cause de l'air persistant entre les particules, liées à une capacité de réarrangement importante.

Une autre expression des résultats est sous forme de cinétiques de tassement :

$\text{Log } \frac{V_0}{V_T} = f$ (nombre de coups). Elles permettent d'évaluer l'aptitude du matériau à se réarranger, c'est-à-dire de caractériser sa compressibilité. Plus la pente de la courbe est élevée, plus le réarrangement est précoce et par conséquent l'écoulement favorable. Plus la hauteur du plateau est faible, meilleur est le réarrangement initial, plus faible est le tassement et par corollaire l'aptitude à l'écoulement est bonne.

L'indice de Hausner (I_{Hausner}) et l'indice de Carr (I_{CARR} , %) sont basés sur la mesure du volume apparent non tassé (V_0 , cm^3) puis du volume final (V_T , cm^3) obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant [2].

Hausner indique que la différence de cet indice, par rapport à 1 est représentative des frictions interparticulaires qui limitent l'écoulement [16]. Carr a proposé un classement de l'aptitude à l'écoulement des poudres [17, 18] en fonction de la valeur de I_{CARR} .

Le tableau 1.4 rend compte de l'écoulement en fonction des indices :

$$I_{\text{HAUSNER}} = \frac{V_0}{V_T}$$

$$I_{\text{CARR}} = \frac{V_0 - V_T}{V_0} \times 100$$

Tableau 1.4 : Aptitude à l'écoulement des poudres [2, 12].

Indice d'Hausner	Indice de Carr (%)	Aptitude à l'écoulement
1,00 – 1,11	1 – 10	excellente
1,12 – 1,18	11 – 15	bonne
1,19 – 1,25	16 – 20	assez bonne
1,26 - 1,34	21 – 25	passable
1,35 - 1,45	26 – 31	médiocre
1,46 – 1,59	32 – 37	très médiocre
> 1,60	> 38	extrêmement médiocre

1.3. MELANGE :

Dans cette étude, seul le mélange sera abordé comme opération de mise en forme des poudres destinées à la compression bien qu'il soit rare de ne recourir qu'au mélange dans l'industrie pharmaceutique. En effet, la "granulation", plus couramment mis en œuvre que la "compression directe", regroupe un ensemble de procédés. Par contre, l'objectif de cette étude est de réduire au minimum les étapes préliminaires avant la compression qui seront généralement limitées à un simple mélange des matières premières.

1.3.1. Caractéristiques d'un mélange :

Le mélange est une étape fondamentale dans la préparation d'une poudre composée de plusieurs constituants. Les variables influençant l'opération de mélange sont liées aux solides (poudre), aux matériels utilisés et aux conditions opératoires.

L'obtention d'un mélange totalement homogène, c'est-à-dire dans lequel la concentration de chacun des constituants, qu'elle que soit la taille de l'échantillon, est égale à la concentration dans la totalité du lot, est impossible à réaliser. L'état d'arrangement des différents composés dans le mélange va donc tendre à se rapprocher d'une distribution idéale. L'importance de l'écart par rapport à la valeur désirée dépend de la dimension de l'échantillon et la tolérance dépend de l'objectif.

Le mélange se caractérise par la qualité chimique (répartition analytique des constituants) et par la qualité physique (régularité de comportement).

De nombreuses propriétés du solide présent affectent la qualité d'un mélange [1, 19] :

- la ténuité des composants est le facteur le plus important pour l'obtention d'un mélange homogène: il est préférable de mélanger des particules de mêmes **dimensions** et il est parfois nécessaire de **broyer** les matières premières et / ou de les **tamiser** avant d'effectuer le mélange,
- la masse volumique de chacun des constituants influe aussi sur la stabilité du mélange : les particules les plus denses tendent à sédimenter tandis que les plus légères remontent à la surface,
- les proportions des différents composants peuvent rendre difficile le mélange : si l'un des composants est en faible proportion par rapport aux autres, l'homogénéité est plus difficile à obtenir [19]. Or il est très important que le constituant en petite quantité soit parfaitement réparti dans le mélange. C'est le cas par exemple des principes médicamenteux très actifs qu'il est nécessaire de diluer dans une grande quantité d'excipient inerte pour en faciliter la

- mesure de la dose à administrer ; il en est de même pour les colorants et autres constituants minoritaires tels que les lubrifiants. Dans les mélanges complexes, comportant des constituants en proportions diverses, il est préférable de mélanger entre eux les composés qui sont en faible proportion puis d'ajouter progressivement les autres.

1.3.2. Les Mélangeurs :

Pour tous les mélangeurs, les paramètres clés à définir sont le temps de mélange, la vitesse d'agitation et le taux de remplissage du mélangeur [19].

1.3.2.1. Les mélangeurs à chute libre :

Ils tournent sur eux-mêmes pour assurer le mélange. Ils ont l'avantage d'être hermétiques et ont la possibilité de faire le vide pour les produits sensibles à l'environnement atmosphérique.

Ils peuvent être [19] :

- les mélangeurs cubiques,
- les mélangeurs en V,
- les mélangeurs en conteneur (tels que Tumbler, BSI, ...),
- les mélangeurs à multiaxes de révolution (tel que Turbula).

1.3.2.2. Les mélangeurs malaxeurs :

Dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses [1, 19].

- les mélangeurs planétaires ont un mouvement de rotation planétaire du bras mélangeur. Les mélangeurs Artoflex et Hobart en font partie,
- les mélangeurs à vis ont un mouvement du bras mélangeur de type hélicoïdal vertical et planétaire, comme le Nutamix par exemple,
- les mélangeurs horizontaux : les mélangeurs à socs, qui ont une cuve horizontale et des pales en forme "socs de charrue" qui brassent le mélange (tel que Lödige), ou les mélangeurs à rubans.

1.4. LA COMPRESSION DIRECTE :

1.4.1. Généralités :

Le principe de la fabrication des comprimés est très simple mais la réalisation est complexe. Pour être comprimée, la poudre doit posséder des propriétés physiques, rhéologiques et mécaniques appropriées. Elle doit d'une part avoir une fluidité qui lui permette de remplir rapidement et régulièrement la matrice de compression et d'autre part être constituée de particules qui s'agglomèrent et restent liées après la compression. Cependant cette dernière propriété ne doit pas provoquer l'adhésion de la poudre sur les poinçons ou les parois de la matrice. Or peu de principes actifs peuvent être comprimés seuls. Ils nécessitent la présence d'adjuvants, dont les fonctions principales sont les suivantes :

- les diluants jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants.
- les liants, susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons interparticulaires et permettent de diminuer la force de compression. Parmi ces liants, certains créent un enchevêtrement entre les particules à 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 interparticulaires (certains corps gras, acides, polyéthylène glycol de haut poids moléculaire).
- les lubrifiants jouent un triple rôle. Ils permettent 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...), la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice (talc, esters...), la 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 comprimés.
- les désintégrants permettent la libération du principe actif dans l'organisme ou dans l'eau en détruisant la structure stable de la forme pharmaceutique par réaction chimique et/ou physique. Le rôle de cette catégorie d'excipient est essentiellement d'ordre biopharmaceutique.

Les propriétés physiques et technologiques des excipients sont souvent insuffisantes pour pallier les problèmes technologiques posés par les principes actifs. Aussi la formulation des comprimés fait souvent intervenir une étape de granulation par voie sèche ou par voie humide dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudre [65, 68, 72, 79]. Toutefois jusqu'à présent la granulation est une opération complexe, longue et coûteuse dont la mise en œuvre repose sur une approche expérimentale. La compression directe permet de simplifier le processus de fabrication des comprimés : en effet elle nécessite des opérations moins nombreuses que les méthodes classiques par granulation (fig 1.4) et met également en œuvre moins d'excipients.

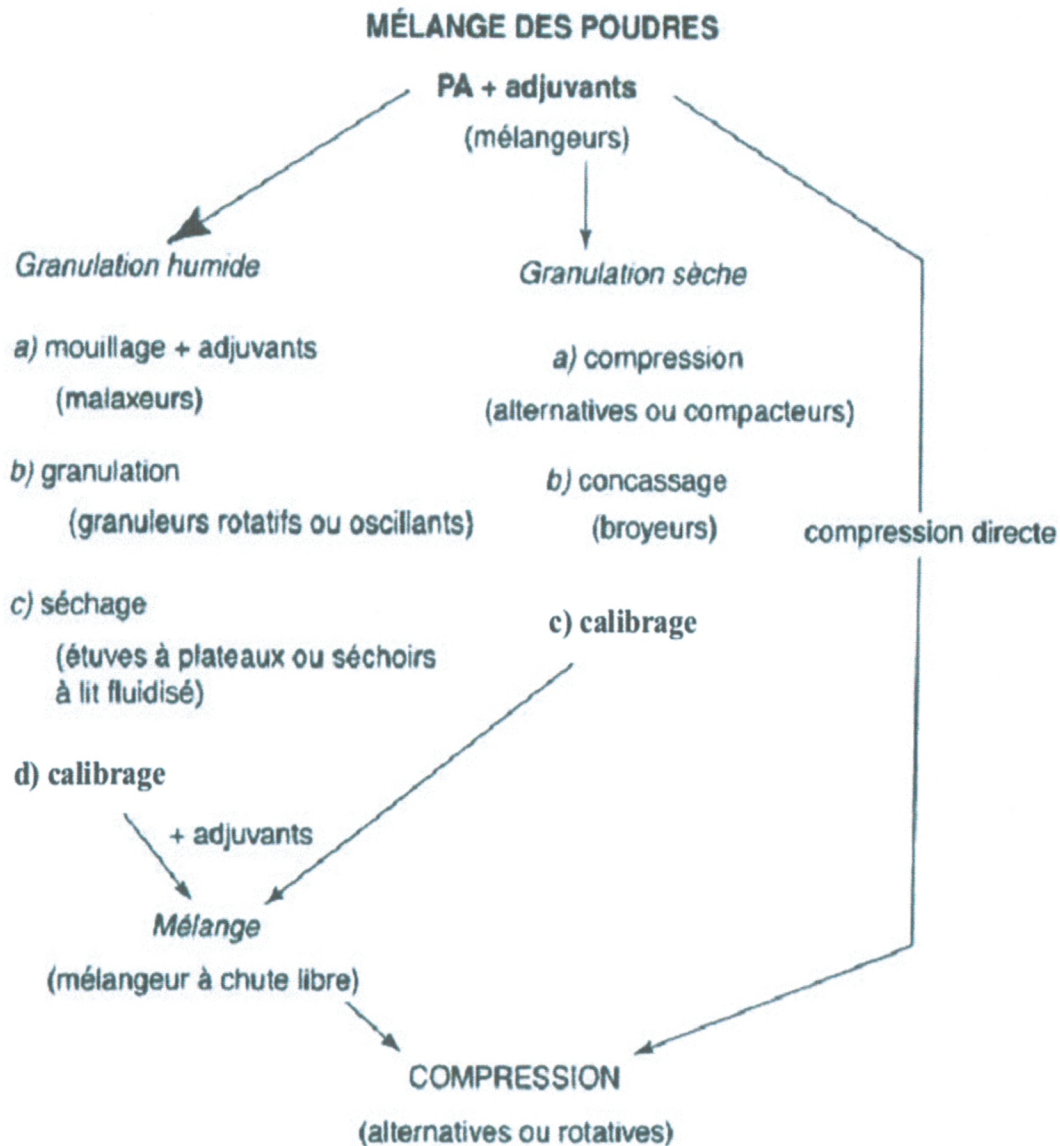


Fig 1.4 : Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes [1].

Mais le succès de la compression directe est essentiellement lié à la sélection d'excipients appropriés [78] capables de compenser les défauts du principe actif et de conférer à l'ensemble de la formule les qualités requises [60]. Les excipients pour compression directe doivent présenter les propriétés suivantes :

- un écoulement aisé,
- une bonne aptitude au mélange. Ils doivent donc être disponibles dans différentes distributions granulométriques, adaptées à la granulométrie des principes actifs, afin de limiter les phénomènes de ségrégation lors de la fabrication,
- une bonne aptitude à développer de la cohésion sous l'effet de la pression,
- une faible sensibilité aux lubrifiants qui peuvent détériorer les propriétés en compression des matériaux à déformation plastique [54, 56, 77].

1.4.2. La technique de compression directe :

Le principe de cette technique est de procéder à un mélange à sec des composants en une ou plusieurs étapes et de comprimer directement ce mélange.

La qualité primordiale d'un mélange est son homogénéité. Elle dépend de trois types de paramètres principaux :

- les caractéristiques physiques des poudres à mélanger ;
- l'intensité de l'action de brassage permettant de réaliser le mélange ;
- la durée du brassage.

1.4.2.1. Caractéristiques physiques des poudres à mélanger :

La taille des particules des différents composants, leur densité et leur état de surface sont des paramètres essentiels dans l'obtention d'un mélange homogène et dans la conservation de cette homogénéité : lors de la compression, ces propriétés influent également sur la capacité d'écoulement du mélange, donc sur l'uniformité et la régularité des masses obtenues en compression. Plus les différentes particules seront de granulométrie et de densités voisines, plus le mélange sera facile à obtenir et restera stable. Ces exigences ont en principe été prises en compte dans le traitement préalable des matières (broyage, tamisage, ...).

1.4.2.2. Techniques du mélange :

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

Un prémélange correspond au mélange des matières présentes en faible quantité. Il permet à la fois une homogénéité de ces matières entre elles et une dilution de ces dernières. Ce prémélange s'avère souvent indispensable lorsque le principe actif est lui-même en faible quantité. Les équipements utilisés sont similaires à ceux utilisés dans la phase de mélange ; ils sont simplement de taille inférieure.

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

- Temps de mélange ;
- Vitesse d'agitation ;
- Taux de remplissage du mélangeur.

1.4.3. Les avantages de la compression directe :

Le premier avantage de la compression directe par rapport à la granulation est qu'elle est plus économique car elle nécessite moins d'étapes. Ceci veut dire moins d'équipements, moins de consommation d'énergie, moins d'espace, moins de temps et moins de travail conduisant à un coût de production réduit. La compression directe est plus appropriée pour les principes actifs sensibles à l'humidité et à la chaleur, parce qu'elle élimine les étapes de mouillage et de séchage et améliore la stabilité des principes actifs en réduisant les effets nuisibles. Des changements dans les profils de dissolution arrivent moins dans les comprimés obtenus par compression directe à la conservation que dans ceux obtenus par les granulations.

La désintégration ou la dissolution est l'étape limitante de l'absorption dans le cas des comprimés contenant un principe actif faiblement soluble préparés par la granulation humide. Les comprimés préparés par compression directe se désintègrent en particules de principe actif, pas en grains, et qui sont en contact direct avec les liquides de dissolution donnant une dissolution plus rapide. La pression importante exercée lors de la compaction peut être évitée en adoptant la compression directe. L'usure des matrices et des poinçons est moins importante. Les substances sont en processus pour un temps plus réduit, réduisant ainsi la contamination croisée et rendant plus facile la conformité aux BPF. Comme l'eau est absente dans ce processus, la croissance microbienne est minimale.

1.4.4. Les inconvénients de la compression directe :

La compression directe est plus sujette au démélange du fait de la différence de densité entre le principe actif et les excipients. L'état sec de la poudre pendant le mélange peut induire une électricité statique qui entraîne un démélange. Ceci peut entraîner des variations de poids.

Il est très difficile d'avoir recours à la compression directe pour les principes actifs présentant de faibles propriétés d'écoulement.

Les utilisateurs n'ont pas conscience que dans certaines situations l'excipient agit différemment en fonction du fournisseur à tel point que la substitution d'une source à une autre n'est pas possible. Ainsi, il est nécessaire de procéder à un contrôle plus rigoureux dans l'achat de la matière première pour assurer l'uniformité de lot.

1.4.5. Les excipients pour la compression directe :

Le tableau 1.5 fournit une liste non exhaustive de divers liants employés en compression directe. Ces produits, qu'ils soient organiques ou minéraux, ont un point commun : une fonctionnalisation adaptée à la compression directe.

Tableau 1.5 : Différents excipients de compression directe [52, 64].

Liants de compression directe	Produits commercialisés
Celluloses Dérivés cellulosiques	Avicel PH [®] , Comprecel [®] , Elcema [®] , Sanacel [®] , Solka-floc [®] , Emcocel [®] , Microcel MC [®] , Pharmacel [®] , Vivapur [®] , Prosolv [®] , Viscocel SC [®]
Saccharoses	Di-Pac [®] , Nu-Tab [®]
Lactoses	Fast-Flo [®] , Lactochem [®] , Microtose [®] , Pharmatose [®] , Tabletose [®] , Zeparox [®] , lactose anhydre DT [®]
Amidons pour compression directe	Starch 1500 [®] , STA-RX 1500 [®] , Sepistab ST 200 [®]
Phosphates dicalcique anhydre	A-TAB [®] ; Di-Cafos AN [®]
Phosphates dicalcique dihydraté	Cafos [®] ; Calstar [®] ; Calipharm [®] ; Di-Cafos [®] ; DI-TAB [®] ; Emcompress [®]
Phosphates tricalcique	Tri-Cafos [®] ; TRI-CAL WG [®] ; TRI-TAB [®]
γ - sorbitols	Néosorb [®]
Mannitols	Pearlitol [®]
Dextrose/Maltose spray-cristallisé	Emdex [®] , Celutab [®]
Carbonate de calcium précipité	Sturcal [®] DC
Sulfate de calcium dihydraté	Compactrol [®]
Excipients obtenus par co-procédé	Ludipress [®] , Cellactose [®] , Microcelac [®] , Pharmatose DCL40 [®]

Parmi ces excipients, seule la cellulose fera l'objet de nos essais, En raison de son excellente comprimabilité. La cellulose est un des diluants / liants les plus utilisés dans les formulations pour compression directe. Les producteurs sont nombreux et de multiples grades sont commercialisés. Des travaux ont montré que suivant l'origine, la nature de la cellulose et les conditions de fabrication, les différentes qualités peuvent présenter des propriétés physico-chimiques différentes et par suite un comportement en compression différent [55, 67].

1.4.6. Les celluloses :

La cellulose est le constituant qui assure la protection et le soutien des organismes végétaux. Elle se situe dans la membrane cytoplasmique des cellules et est la substance organique la plus abondante dans la nature.

1.4.6.1. La cellulose pulvérulente :**1.4.6.1.1. Origine et procédé de fabrication :**

La cellulose pulvérulente est préparée par désagrégation mécanique de l' α -cellulose. Cette α -cellulose est issue de la pulpe de bois d'un mélange à parts égales de feuillus et de conifères.

1.4.6.1.2. Caractéristiques physico-chimiques requises :

La cellulose pulvérulente se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, inodore, sans saveur. Il existe une grande variété de celluloses pulvérulentes qui va des poudres granulées s'écoulant librement jusqu'aux poudres fines ne s'écoulant pas.

Sa formule brute est $[C_6H_{10}O_5]_n$ avec $n \approx 500$.

Ses caractéristiques physico-chimiques sont données dans le tableau 1.6.

Tableau 1.6 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses pulvérulentes.

Caractéristiques	
Degré de polymérisation	≥ 440
Masse moléculaire	243000
Taux de cristallinité	15 à 45 % [50, 51]
pH	5,0 – 7,5
Perte à la dessiccation	$\leq 6,5$ %
Résidu de calcination	$\leq 0,3$ %
Substances solubles dans l'eau	$\leq 1,5$ %
Substances solubles dans l'éther	$\leq 0,15$ %
Indice de réfraction	1,55
Masse volumique (vraie)	1,500 g/cm ³
Masse volumique (vrac) selon la source	0,139 – 0,391 g/cm ³
Masse volumique (tassée) selon la source	0,210 – 0,481 g/cm ³
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, le toluène, les acides dilués et dans la plupart des solvants organiques. Peu soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l.
Cendres sulfuriques	$\leq 0,3$ %
Métaux lourds	≤ 10 ppm

1.4.6.2. La cellulose microcristalline :

Parmi les excipients actuellement disponibles pour la production directe des comprimés, la cellulose microcristalline possède la meilleure comprimabilité (capacité à produire des comprimés résistants) [54].

1.4.6.2.1. Origine et procédé de fabrication :

C'est une cellulose purifiée et partiellement dépolymérisée. Elle est fabriquée par l'hydrolyse contrôlée, avec une solution d'acide minéral dilué, à la température d'ébullition, de l' α – cellulose [51]. La structure fibreuse est ainsi brisée et donne une structure particulaire. Cette hydrolyse est suivie de la purification de l'hydrocellulose par filtration. Le mélange aqueux est ensuite séché. La fig 1.5 décrit le procédé de fabrication.

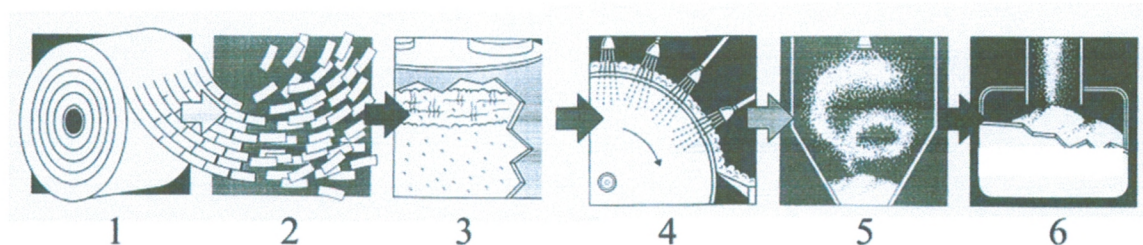


Fig 1.5 : Procédé de fabrication de la cellulose microcristalline [42].

- 1 – α -cellulose en rouleau
- 2 – déchiquetage
- 3 – hydrolyse acide
- 4 – filtrage et lavage pour éliminer les impuretés et les produits chimiques
- 5 – séchage en lit fluidisé
- 6 – emballage

Ces différentes étapes sont classiquement mises en œuvre pour la fabrication de la cellulose microcristalline. Cependant très peu de données relatives aux conditions de fabrication (origine de la cellulose, appareillage, température, durée...) sont accessibles. Pourtant elles influencent les qualités des celluloses produites [55, 63].

1.4.6.2.2. Caractéristiques physico-chimiques requises :

La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, inodore, sans saveur. Sa formule brute est $[C_6H_{10}O_5]_n$ avec $n \approx 220$.

Ses caractéristiques physico-chimiques sont données dans le tableau 1.7.

Tableau 1.7 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses microcristallines.

Caractéristiques	
Degré de polymérisation	100 – 200
Masse moléculaire	36000
Taux de cristallinité	53 à 82 % [55]
pH	5,0 – 7,5
Perte à la dessiccation	≤ 6 %
Résidu de calcination	≤ 0,3 %
Substances solubles dans l'eau	≤ 0,25 %
Substances solubles dans l'éther	≤ 0,05 %
Indice de réfraction	1,55
Masse volumique (vraie)	1,512 – 1,668 g/cm ³
Masse volumique (vrac) selon la source	0,290 – 0,320 g/cm ³
Masse volumique (tassée) selon la source	0,350 – 0,450 g/cm ³
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, le toluène, les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l.
Cendres sulfuriques	≤ 0,1 %
Métaux lourds	≤ 10 ppm

1.4.7. Qualités disponibles sur le marché :

Il existe de nombreuses qualités de cellulose disponibles sur le marché. Elles se différencient suivant leur granulométrie, leur densité, leur degré de polymérisation... Le tableau 1.8 dresse une liste non exhaustive des principales celluloses commercialisées ainsi que des fabricants.

Tableau 1.8 : Celluloses de compression directe commercialisées et leurs fabricants.

TYPE	NOM	FABRICANT
Celluloses microcristallines	Avicel® PH 101, 102, 103, 105, 112, 113, 200, 301, 302	F.M.C
	Vivapur® P 12, 99, 101, 102, 103, 105, 112, 200, 301, 302 Heweten®	Rettenmaier
	Comprecel® M 101, 102, 103, 105, 112, 113, 200, 301, 302	Ming Tai
	Pharmacel® 101, 102, 105, 112, 200	D.M.V
	Microcel® MC101, MC102	Blanver
	Emcocel® 50M, 90M	Mendell
	Sancel®	NB entreprise
	Ceolus® KG 801	Asahi Chemical Industry Co
	Unimac® MG-100	Unitika Rayon Co.ltd
Celluloses pulvérulentes	Elcema® P050, P100, F150, 250, G400 Arbocel® Vitacel® F120, A300, M80	Rettenmaier
	Alpha-cel® BH 40, 65, 100, 200	International Filler Corp.
	Sanacel® 90, 100, 300	Cellulose and Füllstoffe fabrik
	Sancel C®, Sancel W®	NB entreprise
	Solka-floc®	Mendell

Les différentes qualités de cellulose issues d'un même fabricant se différencient essentiellement par leur granulométrie ; c'est le cas des Emcocel®, Pharmacel®, Vivapur®, Elcema®.... D'autres produits tels que les Avicel® PH 101 et PH 301 (ou PH 102 et 302) sont donnés comme ayant une même granulométrie mais des densités vrac et tassées différentes.

Les produits, issus de fabricants différents et symbolisés par une même qualité (par exemple 101), sont susceptibles de présenter des caractéristiques physico-chimiques identiques. On peut citer l'Avicel® PH 101, le Vivapur® P 101, le Comprecel® M 101, le Pharmacel® 101 auxquels vient s'ajouter l'Emcocel® 50M qui n'a pas la même dénomination. L'Emcocel® 90M a quant à lui des caractéristiques identiques à celles des produits appartenant à la qualité 102.

1.4.8. Incidences sur les propriétés pharmacotechniques des comprimés :

Les phases amorphes restantes après l'hydrolyse peuvent contribuer à la comprimabilité des celluloses microcristallines [73]. La densité vraie des celluloses microcristallines est légèrement plus importante que celle des celluloses pulvérulentes.

Hüttenrauch et Keiner [62] expliquent cette différence à l'aide du degré de cristallinité. L'énergie de compression est proportionnelle au degré de cristallinité. En effet les zones cristallines demandent une énergie considérable pour être fragmentées tandis que les zones amorphes, qui se déforment plastiquement, nécessitent une énergie de compression relativement plus faible. La cristallinité des celluloses augmente aux faibles pressions de compression (5 – 10 MPa) [66]. Ek [57] observe aussi une légère augmentation de la cristallinité aux faibles pressions de compression puis la diminution de cette cristallinité quand la pression s'accroît. L'augmentation initiale peut s'expliquer par la réorganisation des particules de cellulose qui se débarrassent des contraintes et des irrégularités créées lors de l'étape de séchage par atomisation au cours de la fabrication. En effet un séchage rapide est responsable de la formation d'un produit avec une fraction de la phase amorphe qui est instable et tend à se convertir lentement dans la forme cristalline [53]. La diminution de la cristallinité est imputable aux forces de cisaillement s'exerçant pendant la compression [59].

Doelker n'a observé aucune relation entre le degré de polymérisation et les propriétés mécaniques des celluloses microcristallines en raison de l'orientation aléatoire des cristallites [54]. En revanche il a constaté l'existence de corrélations entre le degré de cristallinité, la plasticité et l'élasticité. L'augmentation de la taille des particules des celluloses microcristallines est accompagnée par la diminution des surfaces de contact permettant la formation de liaisons. Les comprimés formés présentent donc une résistance à la rupture plus faible [54]. La comprimabilité des celluloses microcristallines est essentiellement dominée par les enchevêtrements mécaniques dus à la forme irrégulière des particules et à leur déformation plastique [78]. La morphologie des particules de celluloses microcristallines est un des facteurs qui affectent le plus la résistance à la rupture des comprimés [71]. Cette résistance à la rupture augmente avec le rapport de la longueur sur la largeur des particules.

Les celluloses microcristallines se déforment essentiellement de manière plastique [70]. Elles sont caractérisées par un seuil d'écoulement inférieur à 80 MPa [26]. Les celluloses pulvérulentes se déforment par fragmentation ; en particulier les très fines particules d'Elcema® P050 et les produits granulés tel que l'Elcema® G250 [74].

Pour de nombreux auteurs, l'humidité résiduelle de la poudre influence les propriétés mécaniques telles que la compaction ou la déformation plastique [49, 69]. Nicolas et coll. [70] ont démontré que l'humidité affecte significativement la masse volumique apparente de la cellulose microcristalline (Avicel® PH 302). Une grande quantité d'eau diminue la masse volumique apparente de la cellulose en augmentant les frictions interparticulaires. Les propriétés de compression attribuées à la présence d'humidité (comme l'augmentation de la plasticité du produit) sont en fait dues à la modification de la masse volumique apparente. La réduction de la résistance mécanique des compacts est directement reliée à la quantité d'eau absorbée par la poudre lors du stockage dans des conditions élevées d'humidité. L'absorption d'eau entraîne une diminution de la résistance

à la rupture, de l'indice de liaison et de l'indice de rupture fragile [76]. Le seuil d'écoulement plastique (Py) décroît linéairement avec l'augmentation de la teneur en humidité [54]. Un effet similaire a été observé pour un lot d'Avicel® PH 101 [75]. Il peut être expliqué par l'effet plastifiant de l'eau qui rend les macromolécules moins rigides et aussi par l'action lubrifiante de l'eau qui facilite le glissement et l'écoulement des particules. Une partie de l'eau absorbée, environ 3%, peut être fortement liée dans les zones amorphes [74].

La cellulose pulvérulente sous forme de granulé, du fait de ses propriétés d'écoulement supérieures à celles des Avicel® PH 101 et 102, permet la fabrication de comprimés de meilleure uniformité de masse mais de plus faible résistance [54].

Les comprimés réalisés avec la cellulose pulvérulente se désagrègent bien plus lentement que ceux à base de cellulose microcristalline bien que ces deux types de cellulose gonflent lorsqu'elles sont dans l'eau. Il n'existe donc pas de corrélation entre le gonflement et le temps de désagrégation [74].

Hasegawa [61] a également étudié les mélanges et les comprimés de cellulose microcristalline (Avicel® PH 102 ou Vivapur® 12) avec un principe actif fin. Les résultats montrent que la poudre grossière (Vivapur® 12) présente un avantage certain sur l'Avicel® PH 102, en particulier en terme d'uniformité de masse et de teneur en principe actif.

Les celluloses issues de fabricants différents ont été étudiées par de nombreux auteurs. Pesonen et Paronen [73] comparant l'Avicel® PH 101 et l'Emcocel® 50M produits par des fabricants différents, ont conclu à l'équivalence des deux produits.

1.5. COMPRIMABILITE :

La comprimabilité d'une poudre englobe l'aptitude à l'écoulement, la densification et l'acquisition de cohésion sous l'application d'une contrainte.

Le comportement sous contrainte des produits dépendant :

- des facteurs **extrinsèques** c'est-à-dire des modalités d'applications de la pression : types de machines, vitesse de compression, taille et forme des poinçons ...,
- de facteurs **intrinsèques** au produit (caractéristiques physico-chimiques) : granulométrie, morphologie, composition ...,
- de facteurs **environnementaux** tels que température et humidité.

1.5.1. Dispositifs de compression :

Différents dispositifs permettent de comprimer les poudres. Ils diffèrent par les modalités d'application de la pression, les cadences, le principe d'alimentation et d'éjection,

La distinction doit être faite entre les machines de production (compacteurs à rouleaux, machines alternatives et machines rotatives) et les machines de développement (presses uniaxiales et simulateurs de compression), qui permettent aussi d'évaluer la comprimabilité.

1.5.1.1. Compacteurs à rouleaux :

Le compactage est un procédé continu par compression d'une poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse [19]. Ils sont alimentés en poudre par gravité ou suralimentés par une vis de gavage à une pression de 0,01 à 1 MPa.

Le passage à travers les cylindres crantés transforme la poudre en de multiples briquettes. La largeur de la gorge du compacteur et la pression appliquée sur la poudre déterminent le taux de compaction du compact donc sa résistance. Ce procédé a l'avantage de présenter un coût opératoire faible et d'avoir une grosse capacité. Toutefois, les compacts obtenus sont généralement hétérogènes (avec une surface plus dure que le cœur) et présentent des défauts d'aspect. Ce procédé présente un risque d'échauffement qui est peu recommandé pour les matières **thermosensibles** [20] et il est utilisé en pharmacie industrielle dans la méthode de granulation par voie sèche.

N.B : Compactage (compacteurs) = Briquettes,

Briquette + Broyage = grains (Compression à l'aide de compresseuse alternative).

1.5.1.2. Machines alternatives :

Elles permettent la fabrication des comprimés avec un seul jeu de poinçon et une seule matrice. La compression est brutale avec application de la force uniquement par le poinçon supérieur.

Pour régler la masse des comprimés, le volume de la chambre de compression est ajusté en réglant la position basse du poinçon inférieur. Ce réglage volumique est donc dépendant de la masse volumique apparente du produit [20]. Le réglage de la pression appliquée sur le lit de poudre, qui détermine la résistance du comprimé final, se fait par ajustement de la course du poinçon supérieur.

Le rendement des machines alternatives peut aller de 1500 à 6000 comprimés en une heure et ces comprimeuses sont ainsi utilisées à l'échelle de laboratoire.

1.5.1.3. Machines rotatives :

Le système de distribution de la poudre est fixe et elles présentent un ensemble de matrices et de jeux de poinçons mobiles : un plateau circulaire horizontal, ou couronne, tourne autour de son axe et constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre [1]. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tourne en même temps que le plateau. La compression est progressive et la force de compression s'exerce sur les deux faces du comprimé. Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant les différents postes : remplissage par passage sous la trémie, arasement, compression et éjection [20, 21].

Le réglage de la masse des comprimés se fait en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure. La position des poinçons est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue entre deux galets d'acier qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte pression sur la poudre. L'ajustement de la résistance se fait en réglant l'écartement entre ces deux galets. Une précompression est généralement possible.

Le rendement horaire va de 20 000 comprimés pour les machines les plus simples à plus de 1 000 000 pour les plus performantes. Ces machines, essentiellement utilisées en production, permettent la réalisation de comprimés à couches multiples ou à noyau central.

1.5.1.4. Presses uniaxiales :

Conçues initialement pour fonctionner en compression ou en traction, elles nécessitent dans le cas d'une application aux systèmes pulvérulents, des matrices de compression spécialement conçues et adaptées à l'appareillage. La presse uniaxiale se caractérise par un remplissage manuel, un déplacement rectiligne du poinçon supérieur uniquement et une vitesse de déplacement dans la matrice ajustable mais faible [3]. Malgré ces restrictions, ces machines permettent [3] :

- d'appliquer une contrainte ; la force maximale de compression est imposée (à vitesse constante), et la déformation du lit de poudre est la résultante,
- d'appliquer une déformation ; le déplacement maximal, tout comme sur les machines précédentes, est alors imposé et la pression enregistrée est la réaction de la poudre à la déformation,
- de maintenir la contrainte ou la déformation,
- d'appliquer une force de précompression, variable, avant la compression,
- d'effectuer des cycles de compression successifs,
- d'étudier l'effet de la charge et de la décharge ...

Elles présentent l'inconvénient de ne pas reproduire les mouvements et vitesses d'une machine industrielle, et de conduire à des distributions des tensions au sein de la poudre et des frictions des particules avec la paroi différentes. L'éjection sur ces machines n'est pas prévue : il est possible cependant d'obtenir un compact intact grâce à une conception astucieuse de la cellule de compression. Ces machines permettent toutefois une approche fondamentale et simple de la physique de la compression et la pertinence des essais a été validée [3].

1.5.1.5. Simulateurs de compression :

Le simulateur de compression est un outil très sophistiqué qui permet de reproduire les mouvements et la vitesse des poinçons mis en jeu au cours d'une compression industrielle.

Le déplacement des poinçons est imposé par un système hydraulique mais le remplissage reste manuel [3].

Ils tendent à se développer dans les centres de recherche pharmaceutiques mais les informations obtenues ne sont souvent pas plus puissantes que celles des presses uniaxiales. Plusieurs machines, telles que Stylcam® par exemple, ont été développées ; elles tentent avec plus ou moins de succès d'allier la simplicité d'utilisation, la reproduction des machines industrielles et le coût [21].

1.5.2. Les phases de la compression :

La transformation d'une poudre en un comprimé sous l'effet d'une contrainte appliquée, implique des mécanismes complexes. Les différentes étapes significatives sont imbriquées, néanmoins elles vont être décrites de manière successive dans la suite du paragraphe pour plus de clarté [22].

1.5.2.1. Réarrangement des particules :

Lors de la phase de tassement, les espaces interparticulaires sont réduits par évacuation de l'air sans augmentation importante de la pression [23, 24].

1.5.2.2. Déformation des particules :

Au-delà de la phase de tassement, le mouvement des particules au sein de la matrice n'est plus possible. Les particules vont alors opposer une résistance à l'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre. La réduction de volume ne peut alors se faire que par une succession de déformations suivant différents mécanismes [25]. A ce stade, deux situations peuvent se produire.

1.5.2.2.1. Déformation réversible :

Cette déformation correspond à l'élasticité du matériau. Le degré de déformation est fonction de la nature du matériau et de la contrainte appliquée. Cette élasticité est réversible c'est-à-dire indépendante du temps et de la vitesse de déformation.

1.5.2.2.2. Déformation irréversible :

Au-delà de la limite d'élasticité, il y a création de nouvelles surfaces par

- déformation permanente du solide (plasticité)
- rupture des particules en particules plus fines (fragmentation)

1.5.2.3. Acquisition de cohésion :

Au cours de la phase de densification, des liaisons interparticulaires se créent au sein de l'édifice comprimé, elles sont plus ou moins énergétiques et la résultante est la cohésion du comprimé.

La phase de cohésion suppose la création de liaisons énergétiques lors de la densification au niveau des points et des surfaces de contact interparticulaires.

Les liaisons interparticulaires, lors de la compression [27], peuvent être de natures différentes :

- ponts solides,
- forces interfaciales,
- attractions moléculaires (forces de Van der Waals).

1.5.2.4. Expansion élastique :

La phase de décompression est une étape au cours de laquelle le comprimé peut subir une expansion élastique lorsque le poinçon supérieur remonte avant l'éjection.

1.6. CARACTERISATION PHARMACO-TECHNIQUE DES COMPRIMES :

1.6.1. Aspect :

C'est un contrôle visuel qui permet de détecter et de noter les anomalies (clivage, décalottage, rugosité, ...) ainsi que l'aspect général des comprimés (brillance, régularité de couleur,...).

1.6.2. Uniformité de masse :

Dans la pharmacopée européenne le contrôle se fait comme suit : 20 comprimés sont pesés individuellement, la masse moyenne est calculée. La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau 1.9, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

USP : ne prescrit pas de test d'uniformité de masse, mais d'uniformité de teneur.

Tableau 1.9 : Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse [2].

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecarts limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg	10 %
	80 mg < m < 250 mg	7,5 %
	250 mg ou plus	5 %

Ces données doivent être complétées par une étude statistique appropriée afin d'extrapoler les conclusions à l'ensemble du lot fabriqué.

1.6.3. Uniformité de teneur :

Selon la pharmacopée européenne on détermine la teneur individuelle en substances actives des unités composantes l'échantillon, permettant de vérifier qu'elle se trouve dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Dosage individuelle de 10 unités :

- **Essai satisfaisant** : si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.
- **Essai non satisfaisant** : si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75%-125% (dans ce cas prélèvements de 20 autres unités et aucun nouveau cas de dépassement parmi les 30 ne doit être révélé).

USP :

Donne dans son test d'unités des prises, des exigences pour les teneurs. Le test a lieu également en 2 étapes de 10 puis de 20 comprimés avec les intervalles de tolérances, qui sont par contre exprimés par rapport à la teneur déclarée. La teneur ne doit pas dépassée 6.0 % (10 comprimés) ou 7.8% (30 comprimés).

1.6.4. Caractéristiques mécaniques :

1.6.4.1. Résistance à la rupture (à l'écrasement) :

Mesurée par la force nécessaire (en Newton) pour provoquer la rupture par écrasement. 2 mâchoires à surface plane écrasent le comprimé. Effectuer la mesure sur 10 comprimés.

1.6.4.2. Résistance à la flexion (sécabilité) :

Le comprimé est posé sur 2 « pilons » séparés par une distance d. Une force F est appliquée au centre du comprimé. Si la sécabilité est autorisée : les fractions obtenues doivent satisfaire à l'essai d'uniformité de teneur ou de masse.

1.6.4.3. Friabilité :

Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé. Les conditions pharmacopée [2] correspondent à 100 tours à une vitesse de 25 tours/min. Pour des comprimés de masse inférieure à 0,65 g, le nombre de comprimés dans l'appareil est fixé à 20, dans le cas contraire, il est de 10.

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale [1]. L'attrition doit être minimale pour garantir l'opération de conditionnement et de manipulations. La pharmacopée exige une friabilité inférieure à 1 % pour que le compact soit conforme.

1.6.5. Désagrégation :

1.6.5.1. Tests de désagrégation :

Cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne [2], est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit. Deux tests sont applicables : l'un sous agitation mécanique et l'autre sans agitation.

1.6.5.1.1. Désagrégation avec agitation :

La Pharmacopée Européenne décrit un appareil normalisé pour ce test. Le dispositif est constitué de tubes cylindriques pourvus d'une grille métallique plongés dans un vase cylindrique de 1 litre. Pour les essais, un comprimé est placé dans chaque tube et l'ensemble est soumis à l'essai dans un liquide à 36-38°C qui peut être de l'eau distillée, de l'acide chlorhydrique 0,1 M ou une solution tampon phosphaté pH 6,8 selon le comprimé testé.

L'appareil assure alors un mouvement vertical, alternatif et régulier.

En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessus, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque [2] :

- il n'y a plus de résidu sur la grille,
- il subsiste un résidu mais ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné,
- il ne subsiste que des fragments insolubles d'enrobage sur la grille.

Les spécifications sont propres à chaque type de comprimé. Si t est le temps d'agitation au bout duquel il doit y avoir désagrégation pour valider l'essai, L le milieu de dispersion et T la température du milieu de dispersion, la Pharmacopée Européenne impose [2] :

- Comprimés non enrobés : $t = 15$ min, $L =$ eau, $T = 36-38$ °C,
- Comprimés pelliculés : $t = 30$ min, $L =$ eau (ou HCl 0,1 M si tous les comprimés ne sont pas désagrégés dans l'eau), $T = 36-38$ °C,
- Comprimés enrobés : $t = 60$ min, $L =$ eau (ou HCl 0,1 M si l'essai n'est pas concluant), $T = 36 - 38$ °C,
- Comprimés solubles : $t < 3$ min, $L =$ eau, $T = 15-25$ °C
- Comprimés dispersibles : $t < 3$ min, $L =$ eau, $T = 15-25$ °C.

1.6.5.1.2. Désagrégation sans agitation :

Ce test est effectué sur les comprimés effervescents [2]. Le principe consiste à placer un comprimé dans un vase à précipiter de 200 mL contenant de l'eau distillée à 15-25°C. Pour satisfaire à l'essai, le comprimé effervescent doit être totalement désagrégé en moins de 5 min.

1.6.5.2. Facteurs influençant la désagrégation :

Parmi les nombreux facteurs à prendre en compte, citons :

- **les facteurs liés à la formule :**
 - Nature et solubilité des constituants,
 - Type et concentration des agents d'éclatements,
 - Type et concentration des lubrifiants, ...

- **les facteurs liés au procédé de fabrication :**
 - Les conditions de mélange,
 - Le type de compression,
 - La force de compression, donc la porosité résiduelle,
 - Le type de poinçon,
 - La surface du poinçon, ...

- **les conditions de l'essai**
 - Conditions d'agitation,
 - Milieu,
 - pH,
 - Température, ...

1.6.6. Dissolution :

1.6.6.1. Test de dissolution :

L'appareil à palette est le dispositif recommandé par la Pharmacopée Européenne pour les comprimés. Il se compose d'un récipient partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté. Le bain d'eau permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0,5$ °C et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. L'élément agitateur est une palette constituée d'une pale et d'une tige, positionnée de telle sorte que sa rotation soit uniforme et sans oscillation susceptible d'affecter les résultats. Pour l'essai, le récipient est rempli d'eau, l'appareil est assemblé et le milieu de dissolution est équilibré. Un comprimé est placé dans le récipient et à intervalle régulier, ou au temps maximal spécifié, un échantillon du milieu de dissolution est prélevé dans une zone à mi-distance de la surface du milieu et du haut de la pale. Le volume prélevé est alors remplacé ou non, selon la nécessité, par un volume identique de milieu de dissolution. Cet échantillon prélevé sera alors analysé par une méthode de dosage appropriée [2] et la cinétique de dissolution :

Concentration = f (temps) peut être tracée.

La vitesse de dissolution est donnée par la formule de Noyes et Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = K S_{SL} (C_S - C_T)$$

Avec :

- S_{SL} : la surface de contact solide / liquide (m^2).
- C_s : la concentration à saturation du produit à dissoudre ($g.L^{-1}$).
- C_T : concentration de la solution à l'instant t ($g.L^{-1}$).
- K : constante.

1.6.6.2. Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution:

- La surface de contact solide / liquide : plus la surface de contact augmente, plus la vitesse augmente,
- La viscosité, elle diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion,
- L'agitation, elle accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

1.6.7. Stabilité :

La stabilité est évaluée en plaçant les comprimés 4, 8 ou 12 semaines dans des conditions contrôlées : généralement, $40 \pm 2^\circ C$ à $75 \pm 5\%$ d'humidité relative et $25 \pm 2^\circ C$ à $60 \pm 5\%$ d'humidité relative. Les paramètres tels que teneur, aspect, dimension, résistance à la rupture, désagrégation, vitesse de dissolution, ... sont contrôlés [1, 28].

1.6.8. Qualité microbiologique :

Quand ? Lors de la fabrication, conditionnement, conservation et distribution

Recommandations fournies par la pharmacopée européenne :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux (max 10^3 et 10^2 moisissures et levures par gramme)
- Absence d'E. Coli.

2. PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF :

2.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

➤ Identification :

- **CAS** : 15687-27-1.
Classe ATC : M01AE01.
Formule brute : $C_{13}H_{18}O_2$.
Nom chimique : Acide (±)2-(4-isobutyphényl) Propionique.
- **Formule développée** :

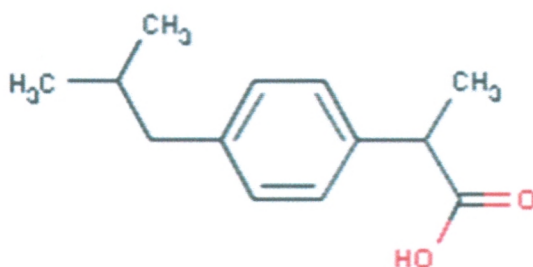


Fig 2.1 : Formule développée de l'ibuprofène (source : base chemIDplus).

- **Autres dénominations** :
 - Acide (±)2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propionique.
 - Acide (±) benzenacétique, α-méthyl-4-(2-méthylpropyl).
 - Acide (±) p-isobutylhydratropic.
 - Acide (±) 2-p-isobutylphényl propionique.
- **Poids moléculaire** : 206,3.
- **PKa (constante de dissociation)** : 4,4 - 5,2.
- **Température de fusion** : 76 °C.

➤ Classe(s) chimique(s) : Acide 2 Arylpropionique.

2.2. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES :

2.2.1. Classe(s) pharmacologique(s) :

- Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Analgésique.
- Antipyrétique.
- Antiagrégant plaquettaire.

2.2.2. Mécanisme d'action :

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont attribuées à la suppression de la synthèse des prostaglandines par inhibition non sélective des cyclo-oxygénases 1 et 2. L'ibuprofène est commercialisé sous forme de racémate et l'activité inhibitrice des cyclo-oxygénases est due à l'énantiomère S-(+). Toutefois, l'énantiomère R(-) inactif peut être bioconverti en la forme active S-(+).

L'ibuprofène possède, en outre, des propriétés indépendantes de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, parmi lesquelles l'inhibition de facteurs de transcription comme NF-kappa-B et AP 1, qui contribueraient à l'activité anti-inflammatoire. Ces facteurs de transcription interviennent notamment dans la production de diverses cytokines pro-inflammatoires et dans la maturation des cellules immunitaires [29].

L'ibuprofène aurait des propriétés neuroprotectrices et antitumorales qui ne sont pas établies en clinique.

Une étude épidémiologique notamment montre une corrélation négative entre la prise d'AINS (dont l'ibuprofène) et la survenue d'une maladie d'Alzheimer [30]. Des essais précliniques suggèrent une protection contre la protéine bêta-amyloïde impliquée dans cette maladie. Cette activité neuroprotectrice pourrait être indépendante de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines bien qu'il existe des données contradictoires [31].

Par ailleurs, des études ont suggéré que la consommation d'AINS, dont l'ibuprofène, réduirait le risque de cancer colorectal chez l'homme [32]. Ces propriétés antitumorales ont été ensuite mises en évidence chez l'animal. Cette activité antiproliférative est en partie dépendante, mais pas seulement, de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. De nombreux mécanismes ont été proposés, parmi lesquels l'inhibition de NF-kappa-B [29] et l'induction de l'expression de la protéine p75 NTR qui freine la prolifération cellulaire et favorise l'apoptose [33].

2.2.3. Pharmacocinétique :

2.2.3.1. Absorption :

L'ibuprofène est bien absorbé par le tube digestif et le pic plasmatique est observé 1 à 3 heures après la prise par voie orale. L'ibuprofène est également absorbé par voie rectale et par voie percutanée [34].

2.2.3.2. Distribution :

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution.

Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques [34].

Il est rapidement excrété dans le lait, mais il n'y serait présent qu'à de très faibles concentrations, avec un rapport des concentrations lait/plasma inférieur à 0,01 [35,34].

2.2.3.3. Métabolisme :

L'ibuprofène subit une importante bioconversion énantiomérique (*cf.* Mécanisme d'action). Il est largement (90 % de la dose) métabolisé au niveau hépatique en composés inactifs par hydroxylation ou oxydation de la chaîne isobutyle puis formation de dérivés conjugués. Une quantité inférieure à 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée.

Le CYP2C9 est le principal cytochrome impliqué, le CYP2C8 jouerait un rôle moindre. Il existe un polymorphisme génétique de ces 2 cytochromes, à l'origine d'une variabilité de l'élimination de l'ibuprofène selon les sujets. Les allèles *3 de ces 2 cytochromes sont notamment à l'origine d'une réduction de la clairance qui peut être importante ; ces métaboliseurs lents représenteraient 8 % de la population [36].

2.2.3.4. Demi-vie :

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

2.2.3.5. Elimination :

L'ibuprofène est largement éliminé par les urines sous forme métabolisée. Une faible fraction est éliminée par les fèces. L'élimination est totale en 24 heures.

2.2.4. Utilisation thérapeutique :

➤ **Utilisations thérapeutiques établies :**

- Douleur,
- Fièvre,
- Arthrite aiguë,
- Polyarthrite rhumatoïde et rhumatismes inflammatoires chroniques,
- Polyarthrite chronique juvénile, Arthrose.

➤ **Autres utilisations thérapeutiques publiées : Hors AMM France**

- Cancer (chimioprévention),
- Maladie d'Alzheimer,
- Mal des montagnes,

2.2.5. Contre-indications :

➤ **Contre-indications absolues :**

- Hypersensibilité à l'ibuprofène, aux autres AINS ou à l'aspirine,
- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif,
- Cirrhose,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère,
- Lupus érythémateux disséminé,
- Grossesse (2^e et 3^e trimestres),
- Accouchement.

➤ **Contre-indications relatives**

- Asthme,
- Allaitement,
- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal,

2.2.6. Effets indésirables :

- Epigastalgies, nausées et vomissements.
- Ulcère gastrique ou duodéal.
- Hémorragie digestive.
- Réaction allergique.
- Asthme ou bronchospasme.
- Insuffisance rénale aiguë.
- Rétention hydrosodée.
- Hypertension artérielle.
- Hyperkaliémie.
- Hypertension artérielle pulmonaire (très rare).
- Méningite aseptique (controversé).

Informez le patient :

Les effets indésirables les plus graves sont digestifs, notamment l'hémorragie digestive. Un avis médical doit être rapidement sollicité en cas d'apparition de douleurs épigastriques.

Pr J-C. Trinchet, Paris XIII

2.2.7. Pharmacodépendance :

Pas de dépendance rapportée.

PARTIE II

ETUDE EXPERIMENTALE

3. PARTIE EXPERIMENTALE :

3.1. MATERIELS ET METHODES :

3.1.1. Matériel :

3.1.1.1. Produits :

3.1.1.1.1. Ibuprofène : il est fourni par EOL CHEMICAL, il contient au minimum 97% et au maximum 103% d'Acide (±)2-(4-isobutyphényl) Propionique, sa masse moléculaire est de 206,3 et sa forme brute $C_{13} H_{18} O_2$, la figure ci-dessous représente sa formule développée.

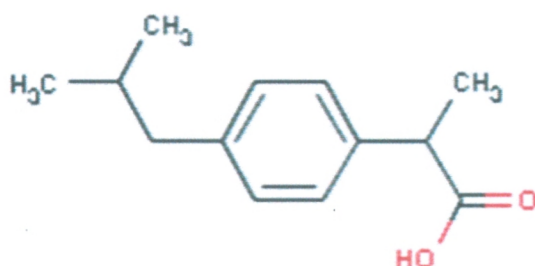


Fig3.1 : Formule développée de l'ibuprofène.

Caractères:

L'ibuprofène présente une monographie à la pharmacopée européenne. Le tableau 3.1 ci-dessous, regroupe les caractéristiques physico-chimiques réalisées par le fournisseur de la matière première.

Tableau 3.1 : Caractéristiques du principe actif réalisé par le fournisseur de la matière première.

IBUPROFENE				
No.	Test	Spécifications		
1.	Description	Une poudre cristalline blanche ou presque blanche, avec une légère odeur caractéristique		
2.	Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau très soluble dans l'alcool, méthanol, acétone et chloroforme, légèrement soluble dans éthyle d'acétate		
3.	Identification	(A) Par IR	Dans les normes	
		(B) par UV	absorbance à 264 nm (%)	Pas plus de 3.0%
			absorbance à 273 nm (%)	Pas plus de 3.0%
(C) par HPLC	Le temps de rétention est relatif à celui du standard interne et correspond au chromatogramme de la préparation standard			
4.	Résidus de calcination (%)	Pas plus de 0.5%		
5.	Eau(%)	Pas plus de 1.0%		
6.	Métaux lourds (%)	Pas plus de 0.002%		
7.	Pureté chromatographique	Impureté individuelle max	Pas plus de 0.3%	
		Impureté totale	Pas plus de 1.0%	
8.	Dosage (%) d'ibuprofène (par HPLC) (sur une base anhydre)	97.0% - 103.0%		
9.	Impuretés organiques volatiles	Dans les normes		
10.	Limite de l'impureté C (%) (4-isobutylacetophenone)	Pas plus de 0.1%		
11.	Taille des particules	Pas plus de 5% retenu à 75 µm		
		Pas plus de 60% retenu à 45 µm		

3.1.1.1.2. Les liants :

Dans nos essais nous avons utilisé la cellulose qui est l'un des excipients les plus utilisés dans la compression directe, l'Avicel® PH 102 et HPMC seront utilisés dans les différentes formules.

Pour étudier le comportement à la compression, on utilise différents mélanges de poudre avec différentes concentrations d'Avicel® PH 102.

L'HPMC qui est utilisé en général comme agent matriciel dans la formulation des comprimés ne sera étudié que dans la formule à base de 90% d'ibuprofène.

3.1.1.1.2.1. Cellulose microcristalline (Avicel® PH 102) :

L'Avicel® ou cellulose microcristalline est insoluble dans l'eau, selon la Pharmacopée Européenne, c'est une poudre blanche ou sensiblement blanche, de granulométrie variable. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre. Le tableau 3.2 ci-dessous représente une classification selon les différents grades d'Avicel®.

Tableau 3.2 : Classification des différents grades d'Avicel®.

Grade	Taille des particules μm	L'humidité résiduelle %	Applications
Avicel® PH 101	50	3 - 5	Granulation sèche et la granulation humide.
Avicel® PH 102	100	3 - 5	Augmente l'écoulement dans la compression directe, la granulation sèche et la granulation humide.
Avicel® PH 103	50	Pas plus de 3	Convient aux PA sensibles à l'humidité.
Avicel® PH 105	20	Pas plus de 5	Taille des particules extrafine, utilisé dans la compression directe des matériaux qui sont corrosifs ou difficile à comprimer.
Avicel® PH 112	100	Pas plus de 1.5	Convient à la compression directe des PA sensibles à l'humidité.
Avicel® PH 113	50	Pas plus de 2	Augmente la stabilité du produit surtout pour les PA sensibles à l'humidité.
Avicel® PH 200	180	2 - 5	Améliore l'écoulement dans la compression directe et dans la granulation tout en maintenant un niveau élevé de comprimabilité avec une variation minimale du poids et d'uniformité de teneur.
Avicel® PH 200 LM	180	Pas plus de 1.5	Permet un écoulement meilleur qu'Avicel® PH 112. Prévu pour la compression directe des PA sensibles à l'humidité.
Avicel® PH 301	50	3 - 5	Pour la fabrication des petits comprimés, réduit la stratification de la poudre et la variation de la masse des comprimés par homogénéisation du mélange.
Avicel® PH 302	100	3 - 5	Pour la production des comprimés minces surtout ceux avec une concentration élevée en PA.

Source FMCBioPolymer

Le tableau 3.3 ci-dessous, regroupe les caractéristiques physico-chimiques réalisées par le fournisseur de la matière première.

Tableau 3.3 : Caractéristiques de la cellulose microcristalline (Avicel® PH 102) réalisé par le fournisseur de la matière première.

Avicel® PH 102			
No.	Test	Spécifications	
1.	Description	Une poudre cristalline blanche ou presque blanche	
2.	Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et l'éther, soluble dans le tetramine hydroxyde de cuivre.	
3.	Identification	A	pas
		B	Passe
		C	Passe
	Degré de polymérisation (unité)	Pas plus de 350	
4.	PH	5.5 – 7.0	
5.	Résidus de calcination (%)	Pas plus de 0.05%	
6.	Pertes à la dessiccation (%)	3 à 5 %	
7.	Métaux lourds (%)	Pas plus de 0.001%	
8.	Impuretés organiques volatiles	Rencontre les normes	
9.	Taille de la particule (dans maison)	Plus de 5% sur 38 µm	

Le tableau 3.4 : les caractères physico-chimiques obtenus au labo lors des essais.

Produit	Angle de repos	Ecoulement	Volume de tassement [ml]				
			V0	V10	V500	V10-V500	V1250
Avicel® PH 102	38°	18'	208	185	168	17	166

3.1.1.1.2.2. Hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC :

L'Hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC est selon la Pharmacopée Européenne une poudre blanche ou sensiblement blanche, fibreuse ou de granuleuse. Elle est Insoluble dans l'alcool déshydraté, dans l'éther et dans le chloroforme. Le tableau 3.5 ci-dessous, regroupe les caractéristiques physico-chimiques réalisées par le fournisseur de la matière première.

Tableau 3.5 : Caractéristiques de l'Hydroxypropylméthylcellulose E6 [2910] réalisé par le fournisseur de la matière première.

Hydroxypropylméthylcellulose E6 [2910]			
No.	Test	Spécifications	
1.	Description	Une poudre fibreuse ou granulaire blanche à légèrement blanche. Elle produit dans l'eau une claire à opalescente et visqueuse mixture colloïdale	
2.	Solubilité	Insoluble dans l'alcool déshydraté, dans l'éther, et dans le chloroforme	
3.	Identification	A)	agrégation à la surface
		B)	Le liquide résultant et une solution claire ou légèrement turbide et visqueux selon le grade de la viscosité de la poudre.
		C)	Une couleur rouge se développe en premier qui change en pourpre dans les 100 minutes
		D)	Un film cohérent clair se forme sur le ver
		E)	Température de floculation supérieure à 50°C
4.	Viscosité (Cps) (solution de 2%)	5 Cps – 7 Cps	
5.	pH	5.0 – 8.0	
6.	Pertes à la dessiccation (%)	Pas plus de 5.0%	
7.	Résidus de calcination (%)	Pas plus de 1.5%	
8.	Métaux lourds (ppm)	Pas plus de 20 ppm	
9.	Impureté organique volatile	Dans les normes	
10.	Dosage (%) Par (CPG)	Méthoxy(%)	28.0% - 30.0%
		Hydroxypropoxy(%)	7.0% - 12.0%

Le tableau 3.6 : les caractères physico-chimiques obtenus au labo lors des essais.

Produit	Angle de repos	Ecoulement	Volume de tassement [ml]				
			V0	V10	V500	V10-V500	V1250
HPMC E6	38°	Infini	262	240	196	44	194

3.1.1.1.3. Le désintégrant ou délitant: (Carboxymethylcellulose) :

Le Carboxymethylcellulose sodium ou Crosscarmellosse ou Ac-Di-Sol est le désintégrant qui sera utilisé dans la formule. Le tableau 3.7 ci-dessous, regroupe les caractéristiques physico-chimiques réalisées par le fournisseur de la matière première.

Tableau 3.7 : Caractéristiques du Carboxymethylcellulose sodium réalisés par le fournisseur de la matière première.

Carboxymethylcellulose sodium		
No.	Test	Spécifications
1.	Description	Poudre ou granules blanches au blanc crémeux. la poudre est hygroscopique
2.	Solubilité	Se disperse facilement dans l'eau en formant une solution colloïdale, insoluble dans l'alcool, dans l'éther et la plus part des solvants organiques.
3.	Identification	A : réaction chimique
		B : réaction chimique
		C : réaction chimique
4.	Viscosité	Dans les normes
5.	pH	6.5 – 8.5
6.	Perte à la dessiccation (%)	Pas plus de 10.0%
7.	Métaux lourds	Pas plus de 20 µg /g
8.	Impuretés volatiles organiques	Dans les normes
9.	Dosage (%) celui du sodium calculé sur une bases.	6.5% - 9.5%

3.1.1.1.4. Les lubrifiants :

Dans ce travail nous avons utilisé les lubrifiants classiques pour la compression directe notamment l'Aerosil® 200 et le Stéarate de magnésium.

3.1.1.2. Appareillages :

- Balance de précision : PRECISA XT310M,
- Appareil de tassement : ELECTROLAB ETD-1020,
- Entonnoir de laboratoire,
- Thermo-balance à infrarouge : DENVER INSTRUMENT MODE IR35M,
- Presse alternative : KORCH XP1,
- Appareil de détermination de la friabilité : ELECTROLAB FRIABILATOR MODEL EF-1W,
- Appareil de détermination de la dureté : DR SCHLE UNIGER TABLET TESTER 8M,
- Appareil de l'essai désagrégation: ELECTROLAB DESINTEGRATION TESTER MODEL ED-2SAPO.

3.1.2. METHODES :

3.1.2.1. Préparation des comprimés :

Les comprimés sont fabriqués par compression directe du mélange de poudre constitué de la substance active, du liant et des autres adjuvants de compression. Pour cela, on réalise des lots de 200 grammes d'ibuprofène selon la composition suivante :

3.1.2.1.1. Formule :

- Ibuprofène	x %
- Avicel® PH 102	y %
- Ac-di-sol	3 %
- Aerosil® 200	0.5 %
- Stéarate de Mg	0.5 %

On effectue les opérations dans les mêmes conditions en suivant les mêmes étapes de préparation pour les différents lots:

3.1.2.1.2. Préparation du mélange de poudre :

On pèse séparément les quantités respectives des différents constituants du mélange : substance active ibuprofène, liant (Avicel® PH 102) et des adjuvants de compression (silice colloïdale comme lubrifiants d'écoulement et stéarate de magnésium comme lubrifiant de compression). Puis on effectue les mélanges :

- Valeurs de T° ET HR ;
- On pèse les différents constituants du mélange selon la formule choisie ;
- Dans un sac polyéthylène, on met 200 grammes d'ibuprofène, les quantités respectives du liant puis on mélange fortement pendant quelques minutes;
- On ajoute 3% d'Ac-Di-Sol et 0.5% de silice colloïdale puis on mélange dans le sac pendant 2 minutes ;
- On ajoute 0.5% de stéarate de magnésium et on mélange pendant 2 minutes ;
- Détermination de l'écoulement, angle de repos, valeurs de tassement.

3.1.2.1.3. Préparation des comprimés par compression en utilisant une machine à compriimer alternative KORCH :

- Choix du poinçon selon la densité du mélange, la forme et le poids final du comprimé ;
- Valeurs de T° ET HR ;
- Introduction du mélange dans la trémie ;
- Réglage de la masse des comprimés en ajustant la position du poinçon inférieur et pesée des comprimés ;
- Réglage de la force de compression qui dépend de la course du poinçon supérieur en ajustant sa position et le degré de pénétration;
- Détermination de la résistance à la rupture (dureté), en considérant comme valeur minimale 50 N correspondant à une dureté suffisante, la valeur cible 70 N;
- Détermination de la variation de la masse pour juger si on a un bon écoulement ;
- Détermination de la friabilité et la dissolution pour compléter l'étude des paramètres pharmacotechniques.

3.1.2.1.4. Tests de dissolution pour les comprimés qui satisfont les exigences de la pharmacopée :

L'essai de dissolution trouve son importance dans le contrôle d'une formulation mais aussi pour expliquer son comportement. Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude d'une forme galénique à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elle contient. Il permet ainsi la validation des choix à faire à différents stades de développement de la forme médicamenteuse.

Malheureusement les tests de dissolution ne seront déterminés du fait de l'inaccessibilité du laboratoire de contrôle qualité !!!

3.2. ESSAIS PRATIQUES :

L'objectif de notre étude est la formulation de comprimés par compression directe pouvant assurer une libération instantanée du principe actif.

Dans notre cas, ce sera la formulation des comprimés dosés à 200mg en ibuprofène et par augmentent du poids on arrivera au dosage 400 et 600 mg, le dosage 800 mg ne sera étudié du fait de la non disponibilité du poinçon adéquat.

On fixe le pourcentage du Crosscarmellose à 3 %, l'Aerosil® 200 à 0.5 % et le stéarate de magnésium à 0.5 %. On fait varier le pourcentage du liant utilisé et par conséquent le pourcentage du principe actif dans la formule qui va conditionner par la suite le poids du comprimé.

Dans un premier temps, la préparation des comprimés s'effectue à base de liant, qui est l'excipient fonctionnel et qui joue le rôle essentiel dans la formule, il est présent dans les formules à différentes concentrations, puisque le principe actif est en forte concentration il ne sera pas nécessaire d'ajouter des diluants à la formule.

Dans un second temps et pour la formule à 90 % d'ibuprofène il sera ajouté une certaine quantité d'un excipient qui suite aux clauses de confidentialité sera gardé secret et sera mentionné dans la formule par excipient X.

Dans un dernier temps un mélange de liants : cellulose microcristalline, HPMC et excipient X à la concentration totale de 6 % dans la formule à 90% d'ibuprofène sera utiliser et les différents paramètres physicochimiques et pharmacotechniques seront déterminés.

Le but recherché étant de réaliser un comprimé de dureté satisfaisante. Donc le premier critère important à étudier en plus de la faisabilité de la fabrication des comprimés est la résistance à la rupture.

3.2.1. Essais :

L'étude de l'influence de la proportion du liant sur la dureté est réalisée en faisant varier la proportion de la cellulose microcristalline dans les formules des comprimés, les concentrations sont de l'ordre de 46%, 26% et 6%, les comprimés sont fabriqués par une comprimeuse KORSH dont la force de compression peut atteindre les 50 kN, malheureusement cette force ne peut être déterminée (affichée) par cette comprimeuse.

La composition de la formulation du comprimé à base d'ibuprofène que nous avons étudié est la suivante :

3.2.1.1. Composition :

- Ibuprofène	x %
- Avicel® PH 102	y %
- Ac-di-sol	3 %
- Aerosil® 200	0.5 %
- Stéarate de Mg	0.5 %

La somme de tous les composants correspond à 100 % et $x + y = 96$ %.

Avec cette formule on note différents poids des comprimés selon la quantité d'Avicel® PH102 utilisée.

3.2.1.2. Les variables de l'étude :

- La concentration du liant dans la formule ;
- La concentration du principe actif dans le comprimé final qui conditionne le poids du comprimé ;
- La force de compression qui ne peut être donnée et qui sera fonction de la résistance de la poudre et au taux de pénétration du poinçon supérieur ;
- Le choix du poinçon.

3.2.1.3. Les paramètres étudiés :

- **Pour les poudres :**
 - Ecoulement,
 - Angle de repos,
 - Tassement : indice de Hausner, indice de Carr.
- **Pour les comprimés :**
 - Masse moyenne de 10 comprimés,
 - Dureté moyenne de 10 comprimés,
 - Friabilité,
 - Temps de désagrégation.

3.2.1.4. Les paramètres environnementaux de l'étude :

- $T^{\circ} = 20$ à 22°C ,
- HR = 30 à 35 %.

3.2.2. Les formules :

- **Formule 1 :**

Produit	% dans la formule	Ibuprofène 200 mg	Ibuprofène 400 mg	Ibuprofène 600 mg
Ibuprofène	96	200	400	600
Avicel® PH 102	0	0	0	0
Ac-di-sol	3	6.25	12.5	18.76
Aerosil® 200	0.5	1.04	2.08	3.12
Stéarate de Mg	0.5	1.04	2.08	3.12
Poids du comprimé	100	208.3	416.7	625
Poinçon à utiliser		Rond, Φ 7 mm, concave	Rond, Φ 10 mm, plat	Rond, Φ 12 mm, concave

- **Formule 2 :**

Produit	% dans la formule	Ibuprofène 200 mg	Ibuprofène 400 mg	Ibuprofène 600 mg
Ibuprofène	50	200	400	600
Avicel® PH 102	46	184	368	552
Ac-di-sol	3	12	24	36
Aerosil® 200	0.5	2	4	6
Stéarate de Mg	0.5	2	4	6
Poids du comprimé	100	400	800	1200
Poinçon à utiliser		Rond, Φ 10 mm, plat	Non disponible	Non disponible

- **Formule 3 :**

Produit	% dans la formule	Ibuprofène 200 mg	Ibuprofène 400 mg	Ibuprofène 600 mg
Ibuprofène	70	200	400	600
Avicel® PH 102	26	74.3	148.6	222.9
Ac-di-sol	3	8.6	17.2	25.8
Aerosil® 200	0.5	1.4	2.8	4.2
Stéarate de Mg	0.5	1.4	2.8	4.2
Poids du comprimé	100	285.7	571.4	857.1
Poinçon à utiliser		Rond, Φ 7 mm, concave	Rond, Φ 12 mm, plat	Non disponible

- **Formule 4 :**

Produit	% dans la formule	Ibuprofène 200 mg	Ibuprofène 400 mg	Ibuprofène 600 mg
Ibuprofène	90	200	400	600
Avicel® PH 102	6	13.3	26.6	40
Ac-di-sol	3	6.7	13.4	20.1
Aerosil® 200	0.5	1.1	2.2	3.3
Stéarate de Mg	0.5	1.1	2.2	3.3
Poids du comprimé	100	222.2	444.4	666.7
Poinçon à utiliser		Rond, Φ 7 mm, concave	Rond, Φ 10 mm, plat	Rond, Φ 12 mm, concave

- **Formule 5 :**

Produit	% dans la formule	Ibuprofène 200 mg	Ibuprofène 400 mg	Ibuprofène 600 mg
Ibuprofène mg	90	200	400	600
Avicel® PH 102 HPMC Excipient X	6	13.3	26.6	40
Ac-di-sol	3	6.7	13.4	20.1
Aerosil® 200	0.5	1.1	2.2	3.3
Stéarate de Mg	0.5	1.1	2.2	3.3
Poids du comprimé	100	222.2	444.4	666.7
Poinçon à utiliser		Rond, Φ 7 mm, concave	Rond, Φ 10 mm, plat	Rond, Φ 12 mm, concave

Remarque :

Il est important de choisir le poinçon adéquat pour chaque formule et pour chaque dosage, le choix ici se repose sur la masse volumique de la poudre et le poids total du comprimé, il sera utilisé dans cette étude des poinçons ronds concaves ou plats de différents diamètres.

3.2.3. Résultats expérimentaux et interprétations :

Sur l'ensemble des formules fabriquées, des contrôles rhéologiques et pharmaceutiques ont été réalisés. Pour mieux comprendre le comportement des formulations des observations complémentaires ont été effectuées.

3.2.3.1. Contrôles rhéologiques :

- Ecoulement,
- Angle de repos,
- Tassement,

Le tableau 3.8 ci-dessous représente les résultats obtenus lors des contrôles rhéologiques des poudres des différentes formules étudiées.

Tableau 3.8 : Résultats obtenus lors des contrôles rhéologiques des poudres des différentes formules.

Formule	Angle de repos	Ecoulement	Volume de tassement [ml]					I _{Hausner}	I _{Carr} %
			V0	V10	V500	V10-V500	V1250		
Formule 1	46°	29'	250	229	195	34	180	1.38	28
Formule 2	42°	22'	228	206	182	24	177	1.28	22
Formule 3	44°	26'	234	214	186	28	182	1.28	22
Formule 4	46°	28'	244	216	188	28	180	1.36	26
Formule 5	32°	16'	240	214	188	27	181	1.32	24

Interprétation du tableau 3.8:

- Selon le tableau 3.8 les formules 1 et 4 présentent un écoulement médiocre ceci confirme la mauvaise aptitude à l'écoulement de l'ibuprofène. Les formules 2,3 et 5 présentent un écoulement passable,
- Etonnamment dans la formule 5 l'écoulement est nettement amélioré par rapport à la formule 4,
- L'angle de repos est nettement diminué dans la formule 5 ce qui permet de déduire le bon écoulement de la poudre.

3.2.3.2. Contrôles pharmacotechniques :

- La masse moyenne de 10 comprimés,
- L'écart-type de cette masse moyenne,
- La dureté moyenne de 10 comprimés,
- L'écart-type de cette dureté,
- La friabilité,
- Désagrégation.

Le tableau 3.9 ci-dessous représente les résultats obtenus lors des contrôles pharmacotechniques des poudres des différentes formules étudiées.

Tableau 3.9 : Résultats obtenus lors des contrôles pharmacotechniques des poudres des différentes formules.

FORMULE		Masse (mg)		Dureté (N)		Friabilité (%)	Désintégration (sec)
		Masse moy	Ecart type	Dureté moy	Ecart type		
Formule 1	IBU 200	205	5	8	2	> 20	25
	IBU 400	415	5	12	4	> 20	25
	IBU 600	624	5.2	14	4	> 20	26
Formule 2	IBU 200	396	1.6	58	5	0.4	56
	IBU 400	na	na	na	na	na	na
	IBU 600	na	na	na	na	na	na
Formule 3	IBU 200	284	2.8	38	6	1.5	40
	IBU 400	570	3.2	40	7	1.2	45
	IBU 600	na	na	na	na	na	na
Formule 4	IBU 200	220	5.2	8	2	> 20	25
	IBU 400	441	4.6	13	4	> 20	25
	IBU 600	662	4.5	14	4	> 20	27
Formule 5	IBU 200	220	1.8	55	5	0.4	25
	IBU 400	443	1.6	60	5	0.3	30
	IBU 600	664	1.6	70	5	0.3	33

Interprétation du tableau 3.9:

- La formule 1 et 4 montre clairement la mauvaise aptitude à la compression de l'ibuprofène,
- La formule 3 présente une certaine dureté mais qui n'est pas satisfaisante,
- Les formules 2 et 5 présentent une dureté convenable > 50N selon la pharmacopée européenne.

3.2.3.3. Contrôle de l'humidité résiduelle :

Dans tous les mélanges de poudre obtenue des différentes formules, l'humidité résiduelle est inférieure à 1.5 %.

3.3. Comparaison entre la formule actuelle et la nouvelle formule sur le plan économique :

La formule actuelle préconisée par EL-KENDI passe par la voie de la granulation, cette étape prend 50% du temps total de la fabrication, ce qui suit est une comparaison entre cette formule et la formule étudié dans ce travail, la comparaison se fera sur 3 points économiques essentiels, ainsi pour un lot de 220,5 Kg on a :

✓ *La formule actuelle : par granulation*

- Temps de fabrication : 16H dont 8H de granulation.
- Cout des matières premières (direct cost) : 100%.
- Cout du personnel (indirect cost) : 100% dont 35% pour la granulation.
- Taille théorique du lot (81.6% ibuprofène) : 450000 CPs == > 15000 boites.

✓ *La nouvelle formule : compression directe*

- Temps de fabrication : 8H.
- Cout des matières premières (direct cost) : 93 à 95%.
- Cout du personnel (indirect cost) : 65%.
- Taille théorique du lot (90% ibuprofène) : 496125 CPs == > 16537 boites.

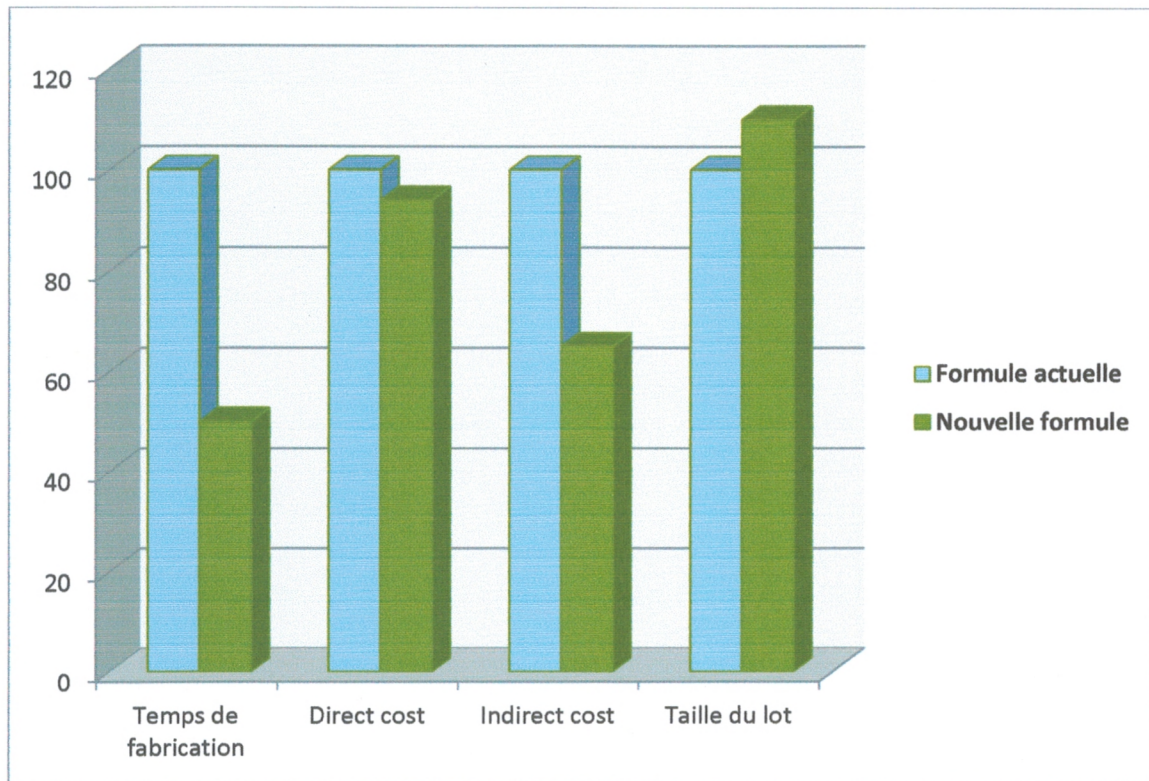
Représentation graphique :

Fig 3.2 : Comparaison entre la formule actuelle et la nouvelle formule.

CONCLUSION

CONCLUSION :

La méthode de fabrication des comprimé par compression directe est une technologie simple et usuelle et peu couteuse. Notre premier objectif dans cette étude était donc de fabriquer des comprimés d'ibuprofène en adoptant cette méthode, pour cela nous avons utilisé les excipients et adjuvants utilisé pour la compression directe, notre étude s'est basé spécialement sur la cellulose microcristalline plus précisément sur l'Avicel® PH 102 vu sa disponibilité au sein de l'unité de production et sa comptabilité avec de nombreux principes actifs dont l'ibuprofène y figure.

La perspective dans cette étude était donc d'avoir des comprimés à base d'ibuprofène à grande concentration en principe actif avec des moyens simples, contenant une proportion moindre en excipients et adjuvants au profit d'une forte concentration en principe actif.

Afin d'arriver à cette conclusion, notre travail s'est basé principalement sur 5 formule :

- La formule N°1 était une formule d'essai pour apprécier l'aptitude à la compression de l'ibuprofène, les résultats n'étaient pas concluants, cet essai à montrer donc que l'ibuprofène présente un mauvais écoulement et une mauvaise aptitude à la compression directe.

- La formule N°2 contenant comme excipient pour la compression directe l'Avicel® PH 102 avec une proportion de 46% nous a permis d'obtenir une dureté moyenne de 56 N ceci pour une masse de comprimé de 400 mg qui contient 200 mg d'ibuprofène. Pour les autres dosages 400 et 600 mg, les poinçons adéquats n'étaient pas disponibles. On pourra estimer que la dureté pour ces deux dosages sera augmenté vu l'augmentation de la masse du comprimé.

concernant la friabilité et le temps de désagrégation, nous avons obtenu une friabilité de moins de 0.4 % et un temps de désagrégation aux alentours de 56 secondes, ces chiffres coïncidents avec la pharmacopée européenne pour les comprimés à libération instantanée. cependant ; l'inconvénient majeur dans cet essai réside dans la quantité sensiblement élevée d'excipient utilisé. Ainsi pour un dosage de 600 mg d'ibuprofène on se retrouve avec un comprimé de 1200 mg ce qui n'est pas tolérable par le patient d'une part et d'autre part ne satisfait pas les objectifs cités dans l'introduction.

- Les formules N°3 et 4 étaient plus concluantes vis-à-vis de la masse des comprimés pour les différents dosages cependant la dureté nécessaire selon les normes de la pharmacopée européenne ; surtout pour la formule 4 n'a pas était obtenue.
- La formule N°5, la base de notre étude, dans laquelle notre essai s'est basé sur l'utilisation du trio Avicel® PH 102, HPMC et l'excipient X était très concluante et très prometteuse au bout de cet essai nous avons pu faire les constatations suivantes :
 - ✓ L'angle de repos de la poudre est de 32° donc sensiblement diminué par rapport aux autres formules,
 - ✓ Augmentation de l'aptitude à l'écoulement et par conséquent obtention d'une bonne uniformité de masse,

- ✓ L'indice de HAUSNER et l'indice de CARR permettent d'apprécier l'écoulement du mélange qui sera jugé comme passable,
- ✓ Augmentation de l'aptitude à la compression avec une dureté > 55 N et une friabilité < 0.4,
- ✓ Un temps de désagrégation aux alentours de 30'

Les avantages de cette formule se résument dans les points suivants :

- ✓ Une concentration en ibuprofène de 90%, ce qui donne une nouvelle dimension à la fabrication de l'ibuprofène par compression directe,
- ✓ La tailles des comprimés sensiblement petite qui lui permet ainsi d'être tolérables par le patient et ceci pour tous les dosages confondus,
- ✓ un temps de désagrégation très rapide permettant d'obtenir une biodisponibilité rapide,
- ✓ Une masse petite des comprimés, ça permet d'envisager l'association de l'ibuprofène avec d'autres principes actifs à titre d'exemple : un antalgique,
- ✓ Enfin le bon écoulement obtenu permet d'envisager une autre mise en forme de l'ibuprofène qui est la mise en gélule, méthode simple et facile mais un peu plus couteuse.

Les avantages économiques que peut apporter cette formule :

- ✓ Diminution du temps de fabrication d'au moins 50%,
- ✓ Diminution du cout de fabrication,
 - Cout directe (Matière première,...) de 5 à 7%,
 - Cout indirecte (personnel) de 35%,
- ✓ Possibilité d'augmentation de la taille du lot de 10 à 11 % avec le même matériel.

Perspectives d'avenir :

- Une étude approfondie de la formule 5,
- Une étude de comprimabilité,
- Envisager une possibilité d'association avec un autre principe actif,
- Optimisation de la formule 5,
- Réalisation des lots à l'échelle pilote,
- Etude de stabilité.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 7ème édition. Paris (France) : Masson, 1997, 381 p.
2. Pharmacopée Européenne Vème édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
3. Gabaude C. De la poudre au comprimé : une stratégie de caractérisation pour un développement rationnel. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1999, 484 p
4. Deleuil M. Sampling. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. (éd.), Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9), Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.
5. Wade A., Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 1994, 628-629, 375 p.
6. Allen T. Granulométrie. Tech. de l'Ingénieur, 1988, 1040, 1-26.
7. Melcion J. La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. INRA Production Animale, 2000, 13, 81-97.
8. Gennaro A.R., Remington's Pharmaceutical Sciences. 18ème édition. Pennsylvania (USA) : Mack Publishing Company, 1990, 1928 p.
9. M'Bali-Pemba C. Fonctionnalité des matériaux particuliers : application à la comprimabilité des lactoses. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1994, 375 p.
10. Deleuil M. Approche du comportement des poudres. STP Pharma, 1987, 8, 668-675.
11. Delacourte-Thibaut A., Guyot J.C., Traisnel M. Formulation technologique des comprimés - Etablissement de fiches techniques. Sci. Techn. Pharm., 1982, 11, 3, 131-140.
12. Guyot J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci. Techn. Pharm., 1978, 7, 10, 551-559.
13. Train D. Some aspects of the properties of angle of repose of powders. J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, 127T-135T.
14. Chulia D. Rhéologie des poudres et préformulation. Un modèle d'étude : l'acide acétylsalicylique. Thèse de doctorat d'université, Grenoble : Université de Grenoble, 1981, 538 p.
15. Trouvé G., Leborgne C., Brancq B. Etude d'un nouvel amidon directement compressible. S.T.P. Pharma, 1990, 6, 2, 80-87.
16. Hausner H.H. Friction conditions in mass of metal powder. Int. J. Powder Metall, 1967, 3, 7-13.
17. Carr R.L Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 1965, 18, 163-168.
18. Carr R.L. Particle behavior storage and flow. British Chem. Eng., 1970, 15, 12, 1541-1549.

19. Rosetto Y. ψ 41 – Pharmacotechnie industrielle. Vendôme (France) : I.M.T. éditions, 1998, 523 p.
20. Castel B. Mise en forme des solides : Procédés et appareils. *Technique de l'ingénieur*, 1996, J 3 382, 1-23.
21. Ribet J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses, Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 2003, 236 p.
22. Leuenberger H., Rohera B.D. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm. Res.*, 1986, 3, 1, 12-22.
23. York P. Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, 30, 6-10.
24. Guyot J.C, Joiris E., Sergent E. Les sucres en compression : qualités requises et évaluation. The International Symposia organized by AvH, 4rd symposium: Which sugar for which application?, Reims (France), 27 mars 1997.
25. Roberts R.J., Rowe R.C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1985, 37, 377-384.
26. York P. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1992, 18, 677-721.
27. Rumpf H. The strength of granules and agglomerates. In : Knepper W.A (éd.), *Agglomeration*. New-York (U.S.A.) : Interscience Publishers, 1962, 1041 p.
28. Guyot J.C., Mathis C., Traisnel M., Verain A. Galénica 6 : poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides, I). Paris (France) : Lavoisier, 1984, 371 p.
29. Tegeder I, Pfeilschifter J et Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.*, 2001, 15, 2057-72
30. In 't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MM, Stricker BH. Non steroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.*, 2001, 345, 1515-21.
31. Wyss-Coray T et Mucke L. Ibuprofen, inflammation and Alzheimer disease. *Nat Med*, 2000, 6, 973-4.
32. Sandler RS, Galanko JC, Murray SC, Helm JF et Woosley JT. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1998, 114, 441-7.
33. Khwaja F, Allen J, Lynch J, Andrews P et Djakiew D. Ibuprofen inhibits survival of bladder cancer cells by induced expression of the p75NTR tumor suppressor protein. *Cancer Res*, 2004, 64, 6207-13.
34. Davies NM. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet.*, 1998, 34, 101-54.
35. Walter K. et Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 44, 209-12.

36. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B, Frias J et Agundez JA. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.*, 2004, 76, 119-27.
37. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
38. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 ; 135 : 54-60
39. Nielsen GL, Skriver MV, Pedersen L, Sorensen HT. Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users. *BMJ.* 2004 ;328:109
40. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001;322:266-70.
41. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001;15(4):371-5.
42. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003 ;327:368.
43. Bavoux F, Bodiou C, Carlus C. Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Arch Fr Pediatr.* 1992 ;49(5):453-66.
44. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(6):700-4.
45. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, Epstein MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics.* 1996;97(5):658-63.
46. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001;107(3):519-23.
47. Cuzzolin L, Dal Cere M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf* 2001;24:9-18.
48. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000;2:223-38.
49. Amidon G.E., Houghton M.E. The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharm. Res.*, 12, 923 – 929, 1995.
50. Bateman S.D., Rubinstein M.H., Rowe R.C., Roberts R.J., Drew P., Ho A.Y.K. A comparative investigation on compression simulators. *Int. J. Pharm.*, 49, 209 – 212, 1989.
51. Battista O.A., Smith P.A. Level off D.P cellulose products. U.S. Patent 2978, 446, 4 april 1961.

52. Bolhuis G.K., Chowhan Z.T. Chapter 14: Materials for direct compaction, In: Pharmaceutical powder compaction technology, Alderborn G., Nyström C., Editor Marcel Dekker, New-York, 419 – 500, 1996.
53. Byrn S.R. Solid state chemistry of drugs. Academic press, London, 10, 1982.
54. Doelker E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 19 (17 & 18), 2399 – 2471, 1993.
55. Doelker E., Gurny R., Schurz J., Janosi A., Matin N. Degrees of cristallinity and polymerisation of modified cellulose powders for direct tableting. *Powder Technol.*, 52, 207 – 213, 1987.
56. Doelker E., Mordier D., Iten H., Humbert-Droz P. Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline cellulose. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 13 (9-11), 1847 – 1875, 1987.
57. Ek R., Wormald P., Östelius J., Iversen T., Nyström C. Crystallinity index of microcrystalline cellulose particles compressed into tablets. *Int. J. Pharm.*, 125, 257 – 264, 1995.
58. Fiche technique EMCOCEL
59. Gravitis J., Kokorevics A., Teeäär R., Zharov A., Lippmaa E. Structural changes of wood and its components initiated by the simultaneous action of shear deformation and high pressure. *J. Pulp Paper Sci.*, 17, 119 – 123, 1991.
60. Guyot J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. *Sci. Techn. Pharm.*, 7 (10), 1978.
61. Hasegawa M. Direct compression: microcrystalline cellulose grade 12 versus “classic grade” 102. *Pharm. Technol. Eur.*, November 2001.
62. Hüttenrauch R., Keiner I. Strahleninduzierte Phasenänderung in Cellulosepulvern. *Pharmazie*, 43, 513 – 514, 1988.
63. Iida K., Aoki A., Danjo K., Otsuka A., Chen C.Y., Horisawa E. A comparative evaluation of the mechanical properties of various celluloses. *Chem. Pharm. Bull.*, 45, 217 – 220, 1997.
64. Jivraj M., Martini L.G., Thomson C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today.*, 3 (2), 2000.
65. Kristensen G., Schaefer T. Granulation: A review on pharmaceutical wet granulation. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 13, 803 – 872, 1987.
66. Lamaison J., Rouffiac R., Rodriguez F. Computerization of a tablet machine : Data entering and processing. *Chimicaoggi*, 27-31, 1991.
67. Landin M., Martinez – Pacheco R., Gomez – Amoza J.L., Souto C., Concheiro A., Rowe R.C. Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 91, 133 – 141, 1993.

68. Leuenberger H. Moist agglomeration of pharmaceutical powders (size enlargement of particulate material). The production of granules by moist agglomeration of powders in mixers/kneaders. Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds) Elsevier, Amsterdam, 1994.
69. Malamataris S., Goidas P., Dimitriou A. Moisture sorption and tensile strength of some tablet direct compression excipients. *Int. J. Pharm.*, 68, 51 – 60, 1991.
70. Nicolas V., Chambin O., Andrès C., Rochat – Gonthier M.H., Pourcelot Y. Preformulation: Effect of moisture content on microcrystalline cellulose (Avicel PH 302) and its consequence on packing performances. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 25 (10), 1137 – 1142, 1999.
71. Obae K., Iijima H., Imada K. Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *Int. J. Pharm.*, 182, 155 – 164, 1999.
72. Ormós Z.D. Granulation and coating. Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds) Elsevier, Amsterdam, 1994.
73. Pesonen T., Paronen P. The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 16, 31 – 54, 1990.
74. Podczeck F., Révész P. Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *Int. J. Pharm.*, 91, 183 – 193, 1993.
75. Ragnarsson G., Sjögren J. Force displacement measurements in tableting. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37 (3), 145 - 150, 1985.
76. Robert O. Williams III, Mongkol Sriwongjanya, Melisa K. Barron. Compaction properties of microcrystalline cellulose using tableting indices. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 23 (7), 695 – 704, 1997.
77. Sheikh – Salem M., Fell J.T. The influence of magnesium stearate on the time dependent strength changes in tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 7, 669 – 674, 1981.
78. Wu J.S., Ho H.O., Sheu M.T. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Sci*, 12, 417 – 425, 2001.
79. Lewis A., Simpkin G. Tableting – An industrial Viewpoint. Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds) Elsevier, Amsterdam, 1994.

Résumé

L'ibuprofène est l'un des anti-inflammatoires les plus utilisés avec ou sans prescription médicamenteuse, le but de cette étude est de préparer des comprimés à forte concentration en ibuprofène avec les dosages suivants 200, 400 et 600 mg en utilisant la compression directe sans passer par la granulation ; la compression directe est une méthode simple et peu coûteuse, elle est aussi considérée comme appropriée pour les principes actifs hygroscopiques et thermolabiles. Cette étude essaie de satisfaire les trois points suivants :

- Préparer une forme pharmaceutique aussi économique que possible,
- Préparer une forme pharmaceutique aussi petite que possible,
- Une biodisponibilité rapide et efficace.

L'écoulement, l'aptitude à la compression, la solubilité et la dissolution de l'ibuprofène sont très médiocres, ce qui limite la mise en forme pharmaceutique par la compression directe. L'ajout d'excipients (liants, solubilisants, désintégrants...) destinés pour la compression directe peut remédier à ses problèmes.

L'Avicel® PH 102 qui est l'excipient de choix fut l'objet de notre étude. Différents pourcentages seront utilisés dans chaque formule, l'idée est de voir à quelle proportion on obtient toujours des comprimés conformes. Seule une forte concentration peut assurer cette conformité ; l'ibuprofène est à 50 % dans la formule, ce qui n'est pas l'ultime but de ce travail.

L'utilisation conjointe d'Avicel® PH102, HPMC et l'excipient X a donné des résultats très favorables et très prometteurs qui a abouti à des comprimés à caractères pharmacotechniques (uniformité de masse, dureté, friabilité, désagrégation) satisfaisants selon les normes de la pharmacopée européenne, l'ibuprofène est à 90%, c'est le but de ce travail.

Adopter cette nouvelle formule peut apporter ces quelques avantages :

- Diminution du temps fabrication de 50%,
- Diminution des coûts directs de la formule jusqu'à 7%,
- Diminution des coûts indirects de la formule de 35%,
- Augmentation de la taille du lot jusqu'à 11%.

Mots clés : Ibuprofène, cellulose, Avicel®, compression directe, comprimés, HPMC, angle de repos, anti-inflammatoire, dureté.

Abstract

Ibuprofen is one of the most used anti-inflammatory with or without drug prescription, the aim of this study is to prepare tablets with a high concentration of ibuprofen at the following concentrations 200, 400 and 600 mg using direct tableting without going through the granulating method; direct tableting method is simple and less expensive, it is also considered suitable for hygroscopic and thermally labile actives. The purpose of this study is to meet the following three points:

- Prepare a pharmaceutical form as economically as possible,
- Prepare a pharmaceutical form as small as possible,
- A quick and effective bioavailability.

The flow, the compressibility, the solubility and the dissolution of ibuprofen are very poor, which limits the making of the pharmaceutical form by direct tableting. The addition of excipients (binders, solubilizers, disintegrants ...) intended for direct tableting can rectify those problems.

Avicel® PH 102, which is the excipient of choice, was the object of our study. Different percentage will be used in each formula; the idea is to see what proportion of the binder can always obtain a compliant tablets. Only a high concentration can ensure such compliance; ibuprofen is at 50% in the formula, which is not the ultimate aim of this work.

The use of Avicel® PH102, HPMC and excipient X together, give very favorable and promising results, the pharmacotechnical characters (content uniformity, hardness, friability, and disintegration time) are satisfying according to the European Pharmacopoeia; ibuprofen is at 90% in the formula, which is the purpose of this work.

Adopting this new formula can bring some benefits:

- Reducing manufacturing time by 50%
- Decreased direct costs up to 7%
- Decreased indirect costs up to 35%
- Increase the batch size up to 11%.

Keywords: Ibuprofen, cellulose, Avicel®, direct tableting, HPMC, angle of repose, anti-inflammatory, hardness.

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX :

1. *Tableau 1.1 : Classification des poudres en termes d'hygroscopicité (Groupe de Travail de la Commission Européenne de la Pharmacopée, 1992) d'après Gabaude [7].*
2. *Tableau 1.2 : Humidités relatives en fonction de la solution de sel saturée et de la température [8].*
3. *Tableau 1.3 : Taille des particules selon la technique granulométrique utilisée [10-12].*
4. *Tableau 1.4 : Aptitude à l'écoulement des poudres [4, 24].*
5. *Tableau 1.5 : Différents excipients de compression directe [52, 64].*
6. *Tableau 1.6 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses pulvérulentes.*
7. *Tableau 1.7 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses microcristallines.*
8. *Tableau 1.8 : Celluloses de compression directe commercialisées et leurs fabricants.*
9. *Tableau 1.9 : Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse.*
10. *Tableau 3.1 : Caractéristiques du principe actif réalisé par le fournisseur de la matière première.*
11. *Tableau 3.2 : Classification des différents grades d'Avicel®.*
12. *Tableau 3.3 : Caractéristiques de la cellulose microcristalline (Avicel® PH 102) réalisé par le fournisseur de la matière première.*
13. *Le tableau 3.4 : les caractères physico-chimiques obtenus au labo lors des essais.*
14. *Tableau 3.5 : Caractéristiques de l'Hydroxypropylméthylcellulose E6 [2910] réalisé par le fournisseur de la matière première.*
15. *Le tableau 3.6 : les caractères physico-chimiques obtenus au labo lors des essais.*
16. *Tableau 3.7 : Caractéristiques du Carboxyméthylcellulose sodium réalisés par le fournisseur de la matière première.*
17. *Tableau 3.8 : Résultats obtenus lors des contrôles rhéologiques des poudres des différentes formules.*
18. *Tableau 3.9 : Résultats obtenus lors des contrôles pharmacotechniques des poudre des différentes formules.*

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES :

1. Fig 1.1 : *Energies de surface intervenant entre une goutte de liquide et un solide.*
2. Fig 1.2 : *Configuration de l'entonnoir normalisé.*
3. Fig 1.3 : *Mesures angulaires.*
4. Fig 1.4 : *Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes.*
5. Fig 1.5 : *Procédé de fabrication de la cellulose microcristalline.*
6. Fig 2.1 : *Formule développée de l'ibuprofène.*
7. Fig 3.1 : *Formule développée de l'ibuprofène.*
8. Fig 3.2 : *Comparaison entre la formule actuelle et la nouvelle formule.*