



N° 1989/19

Année : 2018 – 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

COULIBALY SONTIA PEGNANMI ANITA EPSE KOFFI

EVALUATION D'UN PROCÉDE DE GRANULATION PAR VOIE HUMIDE EN MILIEU INDUSTRIEL : CAS DE COMPRIMÉS À BASE DE METRONIDAZOLE

Soutenue publiquement le 15 janvier 2019

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MALAN KLA ANGLADE, Professeur titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur KOFFI ARMAND ANGELY, Maître de conférences agrégé
Assesseurs	: Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de conférences agrégé
	: Monsieur AMIN N'CHO CHRISTOPHE, Maître de conférences agrégé

ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa

Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas

Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM. MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M. YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M. DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM. KOUASSI Dinard	Hématologie

LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
MANDA Pierre	Toxicologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM. YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie

M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique

Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO AviKadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOHO-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
	YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
	ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité sportive
DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N'GOZAN Marc	Secourisme
KONAN Kouacou	Diététique
Mme PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES
DEPARTEMENTS DE L'UFR DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
	BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
	KOUAME Dénis Rodrigue	Maître-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KAMAGATE Tairatou	Assistant
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
	TRE Eric Serge	Assistant
	YAO Adjoa Marcelle	Assistante
	YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
	YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO AviKadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante

VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
TANOH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistante
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
	TUO-KOUASSI Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G. IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne AMICHIA Attoumou M. BROU N'Guessan Aimé DJADJI Ayoman Thierry Lenoir DOFFOU Oriadje Elisée KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistant Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien DIAKITE Aissata KOUAKOU-SACKOU J.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé

	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse,

A ma grande mère maternelle **FEUE OUATTARA Kroubi Epse SORO**,

A mes chers parents **Tenin Jeanne SORO, Issa DIOMANDE et COULIBALY Sontia Jérôme**,

Vous m'avez appris que la vie était remplie de petites batailles, qu'il ne faut jamais baisser les bras et toujours placé sa foi en DIEU le très haut, le miséricordieux. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées.

A mes tantes **Mme SANGARE née SORO Assétou Aimée, Mme BEUGRE née SORO Mama, Mme SORO Sata Béatrice** une infinie reconnaissance pour toute l'amour et l'éducation que vous m'apportés.

A mon cher époux **KOFFI Jean-Jacques**,

Tu es un ami fidèle, un aîné ; tu as toujours été présent à mes côtés dans les moments difficiles, là où personne ne croyait en moi, je te suis infiniment reconnaissante.

A ma sœur et mon frère,

Myriame et Ben – Amar DIOMANDE,

Merci pour votre optimisme, votre dynamisme et votre précieux soutien au quotidien, Je vous souhaite tout le bonheur et la réussite du monde.

Aucun mot, aucune dédicace ne serait exprimée l'amour, le respect et la reconnaissance que J'éprouve pour vous.

Anita

REMERCIEMENTS

Au Nom d'Allah, le Clément, le Miséricordieux,

Allah ! Point de divinité à part Lui, le Vivant, Celui qui subsiste par lui-même "al-Qayyum"

Ni somnolence ni sommeil ne Le saisissent

A lui appartient tout ce qui est dans les cieux et sur la terre

Qui peut intercéder auprès de Lui sans Sa permission ?

Il connaît leur passé et leur futur

Et, de Sa science, ils n'embrassent que ce qu'Il veut

Son Trône "Kursi" déborde les cieux et la terre, dont la garde ne Lui coûte aucune peine.

Et Il est le Très Haut, le Très Grand.

AMINE.

A tous ceux et toutes celles qui par leur disponibilité et leur appui, sans faille, ont favorisé la réalisation de cette thèse.

Remerciement et infinie gratitude :

*A mon Directeur de thèse, le **Professeur KOFFI Armand Angely** pour l'honneur que m'avez fait en acceptant de m'encadrer et de me prodiguer des conseils. Vous avez été un Cher Maître mais surtout un père qui guide sa fille. Mon choix de parcours profession s'est fait grâce à vos conseils mais aussi par admiration et respect pour le vôtre. Merci infiniment.*

*Au corps enseignant et personnel du laboratoire, **du Département de Pharmacie Galénique**, par votre présence et votre disponibilité vous m'avez apporté votre aide et expertise.*

*A mes amies **Bamba-Ballo Fatou, Ehounoud-Moulot Simone et Badjo Hannah**, c'est une grâce de DIEU de vous avoir à mes côtés. Plus que des amies vous êtes des sœurs. Mes anges gardiens et fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de ma vie. La vie m'a fait cadeau de votre inestimable amitié.*

Puisse Dieu consolider ce lien qui nous unit, et nous assurer une vie couronnée de succès sur tous les plans.

Merci d'être toujours là pour moi.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGLADE

- *Professeur titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Doyen honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Responsable du master de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques*
- *Membre de l'Académie National de Pharmacie de France ;*
- *Membre de l'académie des sciences, des cultures, des arts et de la diaspora (ASCAD)*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;*
- *Officier dans l'ordre du mérite de l'enseignement Supérieur ;*
- *Commandeur de l'ordre national de Côte d'Ivoire*
- *Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique*

Honorable maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples préoccupations.

Cela témoigne encore l'intérêt que vous accordez à notre formation.

Votre simplicité fait de vous un maître toujours proche de ses élèves. Nous restons convaincus que vous êtes un modèle d'intellectuel et de cadre pour notre pays.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre profonde reconnaissance.

**A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE,
Monsieur le professeur KOFFI ARMAND ANGELY**

- *Maître de conférences agrégé en Pharmacotechnie et Biopharmacie*
- *Chef du département de Pharmacie galénique, Biopharmacie, Cosmétologie, Gestion et Législation Pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan*
- *Coordonnateur du Master de spécialité pharmacie industrielle et cosmétologie*
- *Chef de service de la Pharmacie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan*
- *Expert en pharmacie galénique et pharmacie industrielle au service de la DPML*
- *Expert consultant à CODINORM, OLEA, CIPHARM*
- *Membre de l'Association de Pharmacie Galénique Industrielle (APGI)*
- *Membre de l'Association Française des Enseignants de Pharmacie Galénique (AFEPG)*
- *Membre de la SOPHACI*
- *Membre du Comité National de Lutte contre les Médicaments Illicites (COTRAMED...)*
- *Secrétaire Général de la Société Ouest Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle (SOAPGI)*

Cher maître,

Votre rigueur et votre sens du travail bien fait m'ont guidé dans la réalisation de cet ouvrage.

Vous êtes pour moi un modèle de perfectionniste.

Recevez ici Cher maître, mes sincères remerciements pour la patience et surtout pour la grande disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

Infiniment merci.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- *Professeur Agrégé de Chimie Médicinale*
- *Pharmacien, Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.*
- *Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire, chargé de l'inspection pharmaceutique*
- *Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments à usage humain,*
- *Membre du Comité technique consultatif « inspection pharmaceutique » de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA*
- *Membre de la Liste des Experts du Médicament Vétérinaire (LEMV) de l'UEMOA*
- *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire*
- *Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé*
- *Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)*
- *Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)*
- *Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

Cher maître,

Toujours ouvert, disponible, accueillant et bon conseiller, votre rigueur scientifique nous impose une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO CHRISTOPHE

- *Maître de Conférences Agrégé en Chimie Analytique, Bromatologie à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène de l'Institut National d'Hygiène publique*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody*
- *Docteur des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier 1*
- *Titulaire du DESS option Contrôle Qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option Chimie Analytique, du DEA option Chimie des matériaux, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, de la Maîtrise professionnalisée option santé publique de l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) et de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

Cher maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury.

Vos qualités pédagogiques et humaines forcent notre admiration.

Nous avons voulu ce travail empreint de votre esprit critique.

SOMMAIRE

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS.....	XXIX
LISTE DES FIGURES	XXX
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXI
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	4
CHAPITRE I : LES FORMES GALÉNIQUES ORALES SOLIDES.....	5
I. Les différentes formes galéniques orales solides.....	5
I.1 Les granulés.....	5
I.2 Les sachets de poudre ou de grains	6
I.3 Les gélules	6
I.4 Les tablettes	6
I.5 Les pastilles.....	6
I.6 Les comprimés.....	6
II. Les principes actifs.....	7
III. Les excipients.....	7
III.1 Définition.....	7
III.2 Rôles.....	7
III.3 Les classes d'excipients communément utilisés dans les comprimés et les granulés	8
CHAPITRE II : L'OPERATION DE GRANULATION	11
I. Généralités sur la granulation.....	11
I.1 Définition.....	11
I.2 Les objectifs de la granulation	11
II. Les différentes méthodes de granulation	12
II.1 La granulation par la voie sèche	14
II.2 La granulation par la voie humide	17
III. Description du procédé de fabrication des granulés par la voie humide	18
III.1 La pesée	19
III.2 Le mélange des poudres	19
III.3 La préparation de la solution de mouillage.....	19
III.4 L'humidification du mélange de poudres.....	20
III.5 La granulation humide proprement dite.....	20
III.6 Le séchage du grain humide	20
III.7 Le calibrage du granulé sec	20

III.8 Le mélange final.....	22
IV. Les mécanismes d'agglomération au cours de la granulation humide.....	22
IV.1 Les mécanismes de liaison au sein du granulé	22
IV.2 Les mécanismes de formation et de croissance du granulé	25
CHAPITRE III : COMPRESSION DES GRANULÉS PHARMACEUTIQUES	27
I. Généralités	27
I.1 Définitions	27
I.2 Intérêts de la poudre de granulés pour la compression	28
II. Les presses utilisées en industrie pharmaceutique.....	28
II.1 Les presses alternatives	28
II.2 Les presses rotatives.....	30
III. Défauts de fabrication liés au processus de compression des comprimés.....	36
III.1 Le capping ou décalottage	36
III.2 Le laminage ou le clivage	36
III.3 Le grippage	36
III.4 Le collage.....	36
CHAPITRE IV : ASPECTS INDUSTRIELS DE LA COMPRESSION ET DE LA GRANULATION HUMIDE.....	37
I. Propriétés des granulés avant la compression.....	37
I.1 La phase interne	37
I.2 La phase externe.....	38
II. Appareillages utilisés en granulation humide.....	38
II.1 Le mélangeur – granulateur.....	39
II.2 Le mélangeur – granulateur – sécheur.....	40
II.3 Le granulateur à lit air fluidisé	42
III. Les points critiques en granulation humide.....	45
IV. Evaluation en cours de production industrielle.....	45
IV.1 Essais sur les granulés	45
IV.2 Essais pharmaceutiques sur les comprimés obtenus à partir des granulés.....	48
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	52
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....	53
I. Contexte de l'étude.....	53
II. Matériels.....	53
II.1 Les matières premières	53

II.2 Les appareillages et matériels utilisés	56
III. Méthodes	57
III.1 Mode opératoire de préparation des granulés par la voie humide	57
III.2 Mode opératoire de la compression des granulés	58
III.3 Les essais pharmacotechniques " <i>in process</i> "	58
CHAPITRE II : LES RESULTATS	61
I. Préparation des granulés par la voie humide	61
II. Evaluation "<i>in process</i>" de la granulation humide	61
III. Evaluation "<i>in process</i>" des granulés avant l'étape de la compression	63
IV. Evaluation des comprimés réalisés à partir des granulés obtenus par la voie humide ...	63
IV.1 Les essais galéniques	63
IV.2 L'essai biogalénique	66
DISCUSSION	67
I. Effets des paramètres de formulation et des conditions opératoires sur la granulation humide	67
I.1 La formulation.....	67
I.2 Le mode opératoire	68
II. Contrôles galéniques et biogaléniques des comprimés obtenus à partir des granulés	72
II.1 Uniformité de masse.....	72
II.2 Dureté ou résistance à la rupture	72
II.3 Test de friabilité	72
II.4 Test de désagrégation.....	72
CONCLUSION.....	74
PERSPECTIVES.....	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Dm	<i>Dureté moyenne</i>
DMF	<i>Diméthylformamide</i>
F(%)	<i>Taux de friabilité</i>
IC_{0.05}	<i>Intervalle de Confiance à 5%</i>
Kp	<i>Kilopond (unité de mesure de force)</i>
KPa	<i>Kilopascal</i>
LCI	<i>Limite de contrôle inférieur</i>
LCS	<i>Limite de contrôle supérieur</i>
LSI	<i>Limite de surveillance inférieure</i>
LSS	<i>Limite de surveillance supérieure</i>
N	<i>Newton</i>
PE	<i>Prise d'essai</i>
PEG	<i>Polyéthylène glycol</i>
PVP/VA	<i>Polyvinylpyrrolidone-co-acétate de vinyle</i>
S	<i>Taux de saturation</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Opérations unitaires permettant la mise en forme des poudres de granulés par compression ...	13
Figure 2: Compacteur-granulateur ALEXANDERWERK	15
Figure 3: Le processus de compactage pendant la granulation sèche	16
Figure 4: Granulateur oscillant.....	16
Figure 5: Le granulateur rotatif type GLATT (station de calibrage)	21
Figure 6: Formation de ponts liquidiens au cours de la croissance du granulé.....	23
Figure 7: La représentation des granulés lors de la formation et de la croissance aux différents taux de saturation en granulation humide	24
Figure 8: Formation de ponts solides lors du séchage des grains	25
Figure 9: Le mécanisme de formation des granulés.....	26
Figure 10: La propriété de déformation des granulés.....	27
Figure 11: La presse alternative type FROGERAIS.....	29
Figure 12: Le schéma de principe du cycle de compression sur une presse alternative	30
Figure 13: La presse à comprimer rotative	31
Figure 14: La représentation schématique et la vue réelle des galets, des cames et d'une tourelle de machine à comprimer rotative	33
Figure 15: La vue réelle d'un poinçon supérieur, inférieur et d'une matrice	34
Figure 16: Le schéma du cycle de compression sur une presse rotative.....	35
Figure 17: Les défauts observés sur les comprimés à la sortie de la presse rotative.....	36
Figure 18: Le schéma du principe d'un mélangeur-granulateur	39
Figure 19: Le mélangeur-granulateur type GLATT	40
Figure 20: Le schéma du principe du mélangeur-granulateur-sécheur à mouvement pendulaire type rotoprocesseur.....	41
Figure 21: Mélangeur – Granulateur – Sécheur ROTO P ZANCHETTA	42
Figure 22: Schéma de principe d'un granulateur a lit fluidisé conventionnel	43
Figure 23: Granulateur- sécheur a lit air fluidisé type GLATT	44
Figure 24: Une tamiseuse à vibration (laboratoire de pharmacie galénique législation et cosmétologie) .	46
Figure 25: L'appareil de détermination de la friabilité des comprimés non enrobés (dimensions en millimètres).....	50
Figure 26: Appareil du test de désagrégation pour les comprimés non enrobés de dimensions normales (dimensions en millimètres).....	51
Figure 27: Comprimés à la sortie de la presse rotative	64

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I: Points critiques au cours du procédé de granulation humide</i>	<i>45</i>
<i>Tableau II: Écarts limites en pourcentage de la masse moyenne des comprimés.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau III: Les matières premières utilisées dans la formulation.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau IV: La composition de la formule des granulés et comprimés</i>	<i>61</i>
<i>Tableau V: Les résultats des contrôles réalisés en cours de fabrication sur les granulés</i>	<i>62</i>
<i>Tableau VI: Les résultats des contrôles réalisés sur les granulés avant l'étape de la compression.....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau VII: Uniformité de masses sur un échantillon de 20 comprimés de la formule</i>	<i>64</i>
<i>Tableau VIII: Contrôle des épaisseurs des comprimés sur un échantillon de 10 comprimés de la formule</i>	<i>65</i>
<i>Tableau IX: Dureté sur un échantillon de 10 comprimés de la formule</i>	<i>65</i>
<i>Tableau X: Indice de friabilité sur un échantillon de 10 comprimés de la formule</i>	<i>66</i>

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est le sixième marché économique mondial. Ces activités sont exercées par les laboratoires pharmaceutiques.[19] [22].Elle est chargée de la mise à disposition des produits essentiels pour la prise en charge thérapeutique de la population.

La production industrielle pharmaceutique joue un rôle essentiel dans la vie du médicament et elle mobilise des compétences très diverses, allant du développement galénique à la maintenance industrielle. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes, et garantit le respect de l'environnement et de la sécurité. La production industrielle pharmaceutique a pour objectifs la réalisation d'une ou plusieurs étapes du procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique depuis la réception des matières premières jusqu'à son conditionnement secondaire dans le respect des bonnes pratiques de fabrication, des règles d'hygiène, de sécurité et des procédures écrites validées tout en garantissant la qualité du produit obtenu [30].

Lors de la production des formes solides pharmaceutiques, il est généralement utilisé dans la formule pharmaceutique des principes actifs et des substances auxiliaires communément appelé " excipients "présents sous la forme de poudre pulvérulente. Ce mélange de poudre (principe actif + excipients) est effectué afin de lui conférer un comportement global afin de permettre un écoulement optimal sans démixtion pour un remplissage uniforme, une meilleure aptitude à la compression et une meilleure cohésion des comprimés [17]. En fonction des résultats obtenus, il sera envisagé différents types de mélange pour la mise en forme galénique des poudres pharmaceutiques.

Lorsque les résultats de fonctionnalité du mélange des poudres ne sont pas satisfaisants (non compressible directement), alors il devient nécessaire de recourir à une étape intermédiaire. Cette étape est un processus d'élargissement de tailles au cours duquel les petites particules sont agglomérées, compactées ou autrement apportées dans des masses plus grandes et relativement permanentes dans lesquelles les particules d'origine peuvent encore être distinguées. Ce processus

englobe une variété d'opérations unitaires ou de techniques de traitement dédiées à l'agglomération de particules. L'agglomération étant la formation d'agrégats par collage, elle peut être légèrement décomposée en méthodes d'agitation et de compression. L'agglomération par agitation est appelée granulation humide [27].

La granulation humide est une opération pharmaceutique très utilisée dans la fabrication de plusieurs formes médicamenteuses (comprimés, gélules...). Elle a pour but de transformer les particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus au moins poreux appelés granulés ou grains. Cette opération permet de préparer les poudres pharmaceutiques à la compression et s'intègre dans le procédé de fabrication des comprimés. Pour l'industrie pharmaceutique, la granulation est une étape critique, d'où la nécessité de la maîtriser le mieux possible pour la mise au point et l'optimisation de la formulation et du procédé de fabrication des formes solides pharmaceutiques[1][2].

Nous avons mené un travail au cours duquel nous nous sommes particulièrement portés sur les paramètres de formulation, les paramètres opératoires et les caractéristiques des grains obtenus pendant la granulation par la voie humide des poudres pour une compression optimale.

L'objectif général de notre travail est d'évaluer le processus de granulation par la voie humide afin d'obtenir des granulés compressibles et comprimables. Cette analyse nous permettra de mettre en évidence les points critiques afin de les améliorer pour une meilleure maîtrise de la production de granulés en vue d'obtenir des comprimés de qualité.

Les objectifs spécifiques sont de :

- ✓ Analyser la formule galénique et le mode opératoire utilisés lors du processus de granulation par la voie humide,
- ✓ identifier les points critiques de la formule galénique et du procédé opératoire de la granulation par la voie humide,
- ✓ réaliser les essais pharmacotechniques "*in process*" et en fin de "*process*" à appliquer pour l'évaluation la qualité des comprimés produits à partir aux granulés,
- ✓ proposer des points d'amélioration de la formulation et du procédé de production.

Ce travail s'articule autour de deux grandes parties :

- **une partie bibliographique**

C'est une synthèse bibliographique sur la formulation galénique, les formes solides orales, la granulation humide, la compression et les aspects industriels.

- **une partie expérimentale**

Elle présente le contexte de l'étude, le matériel, les méthodes utilisés et les résultats. Des perspectives et une discussion découleront de nos résultats.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES FORMES GALÉNIQUES ORALES SOLIDES

Les formes galéniques orales solides sont à l'heure actuelle les formes pharmaceutiques qui dominent le marché du médicament. Elles constituent 80% des formes pharmaceutiques commercialisées [28].

La forme galénique ou pharmaceutique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament. Les formes galéniques destinées à la voie orale se subdivisent en formes liquides et en formes solides sous formes unitaires ou multidoses. Les formes orales solides sont beaucoup sollicitées parce qu'elles supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence d'eau [1]. Ce sont les granulés, les sachets de poudre ou de grains, les gélules, les tablettes, les pastilles et les comprimés.

I. Les différentes formes galéniques orales solides

I.1 Les granulés

Ce sont des préparations constituées de grains solides et secs, formant chacun un **agrégat de particules de poudre** d'une **solidité suffisante** pour permettre diverses manipulations. Les granulés sont destinés à la voie orale. Les granulés ont généralement une gamme de tailles comprise entre 0,2 à 4,0 mm en fonction de leur utilisation ultérieure. Ils constituent une étape intermédiaire dans la fabrication des comprimés et se présentent soit sous forme de préparations unidoses soit sous forme de préparations multidoses.

Les granulés contiennent une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants. Ce processus d'agglomération de poudres est le plus souvent utilisée pour améliorer les propriétés physiques telles que : la mouillabilité, la fluidité, la densité et l'apparence du produit.

On distingue plusieurs catégories de granulés :

- ✓ les granulés effervescents,
- ✓ les granulés enrobés,
- ✓ les granulés gastro résistants,
- ✓ les granulés à libération modifiée [17] [18] [31].

I.2 Les sachets de poudre ou de grains

Les sachets sont de petits sacs plats de poudre à grains libres plus ou moins tassés divisés en unités de prise contenue dans une feuille pliée et scellée par un rabat que l'on colle après remplissage. Ils sont en aluminium recouvert d'un film plastique ou entièrement en matière plastique thermosoudée [18].

I.3 Les gélules

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle de forme et de capacité variables contenant généralement une dose unitaire de substances actives [17] [18].

I.4 Les tablettes

Les tablettes sont des saccharolés de consistance solide. Elles sont généralement composées de saccharose en forte proportion, d'une substance agglomérante telle que la gomme arabique ou la gomme adragante [18].

I.5 Les pastilles

Les pastilles sont des saccharolés de consistance solide utilisées pour l'administration d'au moins un principe actif par voie buccale. Elle est souvent d'une forme cylindrique ou d'une forme ronde aplatie [18].

I.6 Les comprimés

La pharmacopée européenne définit une forme orale solide communément appelé comprimé comme une préparation solide contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs.

Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.

On peut distinguer :

- ✓ les comprimés non enrobés,
- ✓ les comprimés enrobés,
- ✓ les comprimés pelliculés,
- ✓ les comprimés effervescents,
- ✓ les comprimés dispersibles,
- ✓ les comprimés gastro-résistants,
- ✓ les comprimés à libération prolongées,
- ✓ les comprimés à libération modifiées [1].

II. Les principes actifs

Le principe actif est une substance douée de propriétés pharmacologiques et est à la base de l'effet thérapeutique. Il doit présenter, autant que possible, des caractéristiques physicochimiques et organoleptiques compatibles avec la formulation et le procédé de fabrication appliqué. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Chaque médicament contient au moins un principe actif. Les principes actifs font partis de la formulation d'un médicament mais ils ne sont jamais les seuls constituants, ils sont toujours accompagnés d'autres espèces chimiques appelées excipients [17] [20].

III. Les excipients

III.1 Définition

On appelle *excipient*, tout composant autre que le principe actif qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. Les excipients sont des substances inertes vis à vis du principe actif et sans action pharmacologique. Ils sont d'origine soit naturelle, soit synthétique ou semi synthétique. Ils jouent un rôle très important en production, en facilitant les opérations industrielles. L'excipient est destiné à recevoir le principe actif pour former un ensemble homogène ; il ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité de ce dernier [1] [17] [20].

III.2 Rôles

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que : la stabilité, le profil pharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. Il existe deux (2) types d'excipients :

➤ L'excipient principal

L'excipient principal dilue la matière active et présente celle-ci dans une forme transportable jusqu'à son lieu d'administration.

➤ Les adjuvants ou excipients auxiliaires

Les excipients auxiliaires permettent de :

- ✓ améliorer l'efficacité du principe actif ;

- ✓ assurer la stabilité du principe actif et sa conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée du médicament ;
- ✓ favoriser son administration par une meilleure présentation ;
- ✓ faciliter sa fabrication.

Ces substances sont ajoutées en faibles quantités à l'excipient principal [1] [17] [20].

III.3 Les classes d'excipients communément utilisés dans les comprimés et les granulés

Il existe **quatre principaux types d'excipients** pour la fabrication des granulés et comprimés :

III.3.1 Les diluants

Les diluants complètent le volume de la matière active généralement insuffisante pour réaliser la forme galénique. Ils se présentent sous forme de poudres qui peuvent être choisies en fonction de leurs propriétés secondaires :

- ✓ la solubilité ou non dans l'eau ;
- ✓ le pouvoir adsorbant ;
- ✓ la mise à disposition de principe actif vis-à-vis de l'organisme ;
- ✓ la qualité mécanique.

La quantité utilisée est variable en fonction de la forme désirée.

Les principales familles de diluants sont :

- ✓ les amidons et féculs (maïs, blé, riz, pomme de terre) ;
- ✓ les sucres ;
- ✓ les polyols ;
- ✓ les celluloses ;
- ✓ les sels de calcium.

III.3.2 Les liants ou agglutinants

Les liants ont pour rôle l'amélioration ou l'obtention de la cohésion des particules entre elles. Ils sont utilisés en compression et en granulation humide ou sèche. Lorsqu'ils sont utilisés en compression, ils permettent de diminuer les forces de compression des comprimeuses.

En granulation humide, ils sont incorporés au mélange à granuler selon deux procédés :

- en utilisant le liant sous forme d'une solution concentrée,
- en incorporant le liant à l'état sec dans le mélange, la granulation humide étant faite avec de l'eau ou un solvant organique lorsque l'eau est un réactif de dégradation du principe actif.

Il existe aussi la méthode "mixte" consistant à incorporer le liant en partie à sec et en partie en solution. ***La quantité utilisée est de 2 à 5 % en concentration.***

Les principales familles de liants :

- ✓ les amidons ;
- ✓ les sucres ;
- ✓ la gomme arabique ;
- ✓ les dérivés cellulosiques ;
- ✓ la polyvinylpyrrolidone ou povidone ;
- ✓ copolymère PVP/VA ;
- ✓ polymères acryliques.

III.3.3 Les agents de désagrégation

Les agents de désagrégation permettent d'augmenter la vitesse de désagrégation et favorisent ainsi la biodisponibilité du principe actif. Ils sont incorporés dans le mélange pendant la granulation ou avant la compression.

Le choix de l'agent de désagrégation se fera en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé. Pour un diluant insoluble, on utilise un agent de désagrégation insoluble pour une meilleure désagrégation. Pour un diluant soluble, on utilisera de la même manière un agent de désagrégation soluble.

Il existe deux types d'agents de désagrégation :

- **agents gonflants** (les plus employés) : très hydrophiles mais non hydrosolubles, destinés à faire éclater la texture du comprimé.
- **agents très rapidement hydrosolubles**, destinés à fragiliser la texture du comprimé dès son immersion dans l'eau : ils favorisent l'action des précédents. ***La quantité utilisée est de 2 à 5 % en concentration.***

Les principales familles de désagrégeant sont :

- ✓ l'amidon de maïs ;
- ✓ l'amidon pré-gélatinisé ;
- ✓ la gomme adragante ;
- ✓ l'acide alginique ;
- ✓ la cellulose microcristalline ;
- ✓ la caséine méthylée ;
- ✓ la carboxyméthylamidon ;
- ✓ la carboxyméthylcellulose réticulée ou crosscarmellose ;
- ✓ la polyvinylpyrrolidone réticulée (PVPP-Crosspovidone).

III.3.4 Les lubrifiants

Il existe deux grandes familles de lubrifiants :

- **les lubrifiants d'écoulement (glidants)** qui améliorent la fluidité du grain ou de la poudre. Ils sont régulateurs d'écoulement et favorisent la phase de tassement en compression,
- **les lubrifiants antifrictions** qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Ils sont aussi des agents anti grippage.

En général, ils sont intégrés dans le mélange avant la compression. Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé. *La quantité utilisée est de 0,5 à 2 % de concentration.*

Les principales familles de lubrifiants sont :

- ✓ **les glidants** : talc, silice colloïdale
- ✓ **les antifrictions antiadhésifs non hydrosolubles hydrophobes** : stéarate de magnésium, acide stéarique....
- ✓ **les antifrictions antiadhésifs non hydrosolubles hydrophiles** : stearyl fumarate de sodium...
- ✓ **les antifrictions antiadhésifs hydrosolubles** : PEG 4000 et 6000, benzoate de sodium, dl leucine.

CHAPITRE II : L'OPERATION DE GRANULATION

I. Généralités sur la granulation

I.1 Définition

La granulation est un processus dans lequel les petites particules sont agglomérées, compactées ou autrement apportées dans des masses plus grandes et relativement permanentes dans lesquelles les particules d'origine peuvent encore être distinguées. Elle correspond à un processus d'élargissement de la taille des particules afin de permettre à de petites particules de s'assembler en de plus grosses. La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins poreux appelés granulés ou grains[27].

Ce procédé de granulation trouve de nombreuses applications dans divers domaines industriels parmi lesquels peut être cité l'industrie pharmaceutique où le but principal est la production de grains constitués d'un mélange homogène de principe actif et d'excipients. Dans l'industrie pharmaceutique, la granulation est une opération mise en œuvre sous forme de procédé discontinu, et qui fait le plus souvent partie intégrante de la chaîne de fabrication des comprimés. Cependant, elle peut aussi intervenir pour la production de granulés directement utilisés comme produit fini (poudre pour suspension buvable) ou pour le remplissage des gélules. Il est donc fondamental de veiller à ce que tous les lots produits à l'issue de la granulation présentent des caractéristiques granulométriques, physicochimiques, thérapeutiques identiques.

I.2 Les objectifs de la granulation

La forte utilisation du procédé de granulation dans le monde industriel peut s'expliquer principalement par les nombreuses possibilités que présente une poudre granulée par rapport à la poudre de départ. Ainsi, la granulation est mise en œuvre afin d'atteindre plusieurs objectifs :

- permettre l'obtention d'une forme galénique à part entière : la forme "granulé",
- permettre d'améliorer les conditions de remplissage et l'introduction d'une charge supérieure de principe actif densifié,
- permettre l'accroissement de la cohésion sous pression et meilleure aptitude à la compression,
- permettre une compression optimale en constituant une étape intermédiaire dans la séquence des opérations menant à la forme "comprimé".

Ce procédé d'agglomération et de densification des poudres présente de nombreux avantages :

- ✓ **Il garantit le maintien de l'homogénéité du mélange pulvérulent** constitué du principe actif et des excipients en évitant les phénomènes de séparation de particules de densité différentes lors des opérations de transfert vers la presse à comprimer ainsi que lors de l'opération de compression elle-même. Il permet d'obtenir un dosage reproductible de l'unité de prise.
- ✓ **Il assure un bon écoulement, rapide et régulier, du mélange** dans la chambre de compression de sorte à permettre des cadences de production élevées tout en garantissant une parfaite régularité de masse des unités de prise.
- ✓ **Il accroît la porosité** des granulés obtenus favorisant ainsi la désagrégation, la dissolution ; il augmente la biodisponibilité de la substance active.
- ✓ **Il facilite voire permet la compression** par une première étape de densification.
- ✓ **Il réduit les problèmes liés à l'utilisation de poudres** limitant l'exposition du personnel et les risques de contamination croisée due à la dissémination de poudres finement divisées[1] [17][21].

Ces différentes propriétés sont fonction des excipients utilisés et du mode de préparation qui sont à choisir en tenant compte du type de granulation envisagée.

II. Les différentes méthodes de granulation

Il existe deux (2) types de granulation en milieu industriel (*figure 1*) :

- La granulation par la voie sèche ;
- La granulation par la voie humide.

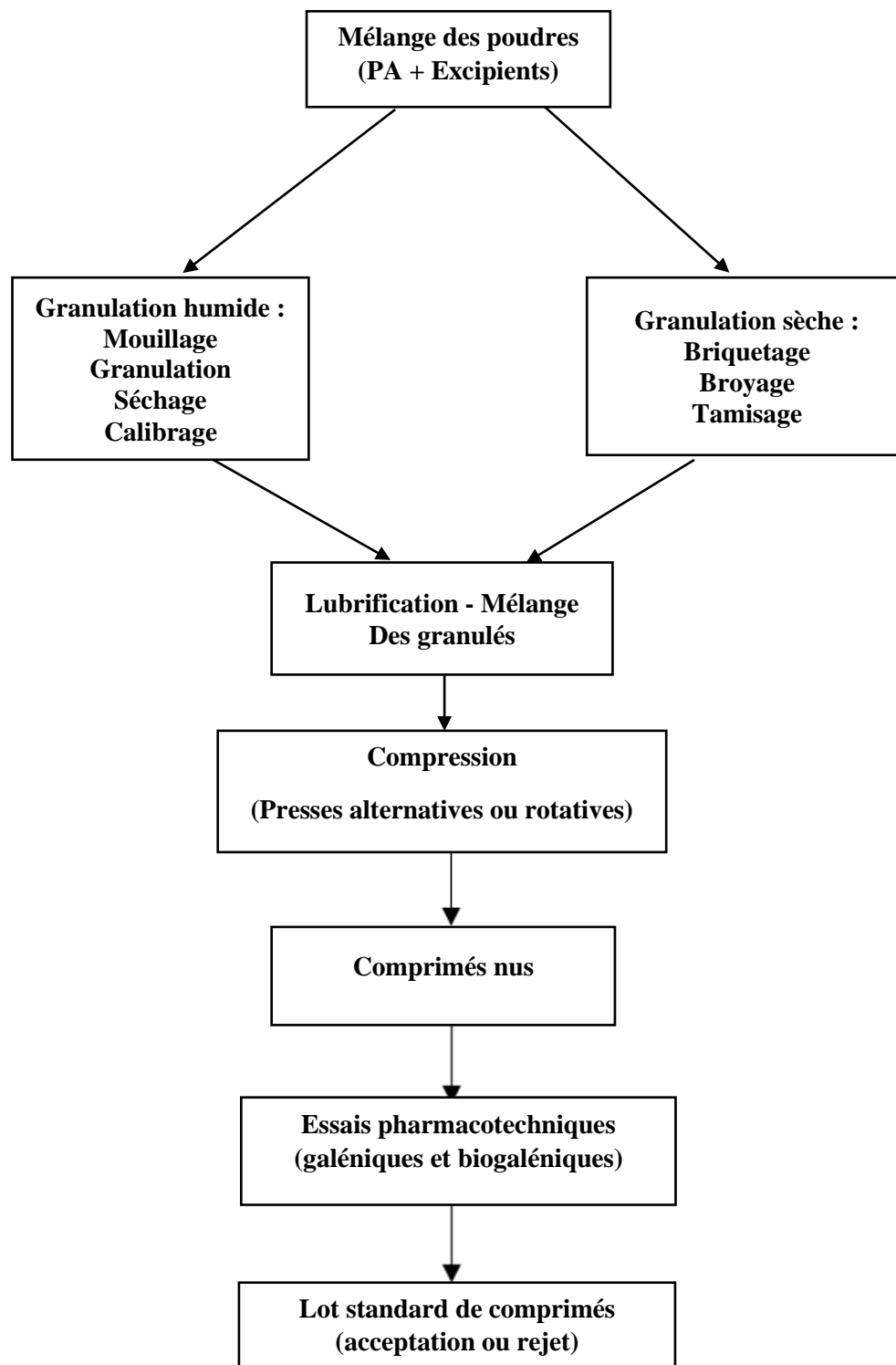


Figure 1 : Opérations unitaires permettant la mise en forme des poudres de granulés par compression

II.1 La granulation par la voie sèche

Il s'agit d'une technique au cours de laquelle la poudre est tout d'abord compactée puis broyée pour former des granulés. La poudre passe entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. La diminution du volume dans la zone de pression maximum force la poudre à prendre la forme d'un solide compact ou d'une feuille, qui sera ensuite broyée pour obtenir des grains (*figure 2*). Le plus souvent, ces opérations sont suivies d'un calibrage ou tamisage permettant d'exclure les grains ne correspondant pas à la taille attendue. Ainsi, l'agglomération repose principalement sur une action mécanique. Elle est appliquée aux principes actifs sensibles à la chaleur, à l'humidité et très soluble dans le liquide de mouillage. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudres sèches. La granulation sèche utilise la technique de compression (briquetage) associée à la technique de broyage - tamisage. [10]

II.1.1 Le briquetage

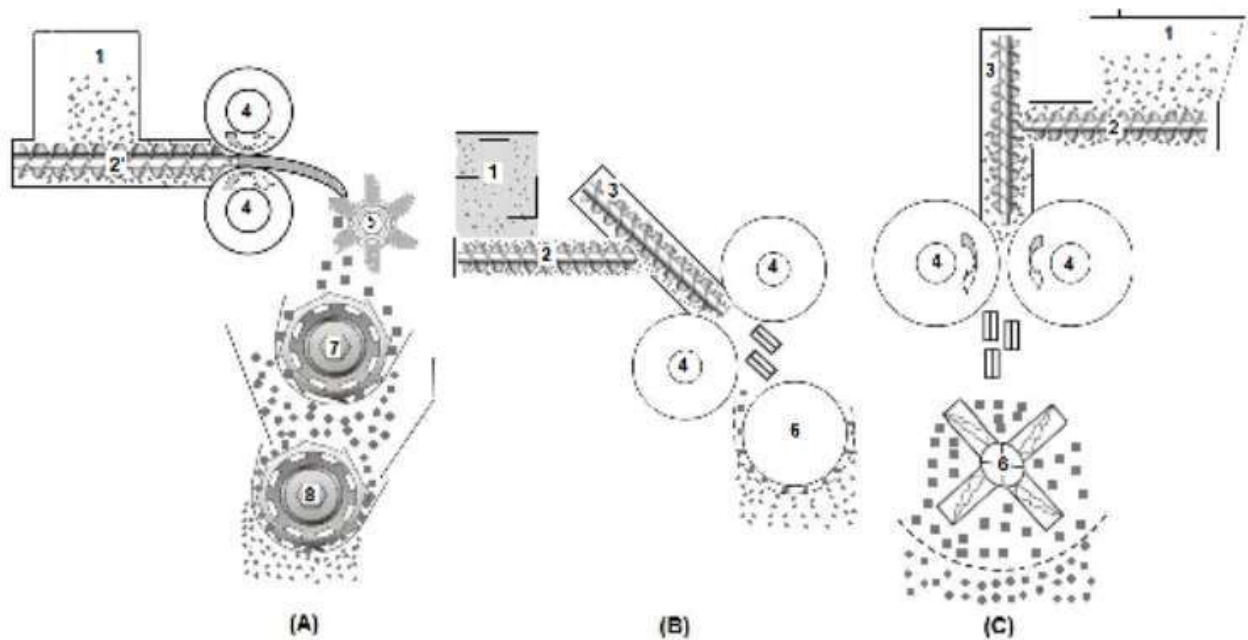
Le briquetage permet de produire des gros comprimés épais, très durs appelés **briquettes ou compacts** à l'aide d'un compacteur - granulateur (*figure 3*) : on parle de **pré-compression**.

II.1.2 Le broyage- tamisage

On procède à un broyage des briquettes pour obtenir des particules de dimensions uniformes. L'opération de broyage s'effectue soit à l'aide d'un compacteur – granulateur (*figure 3*) soit avec un granulateur oscillant (*figure 4*). Les grains obtenus sont tamisés afin d'obtenir les granulés de taille uniforme souhaitée.



Figure 2: Compacteur-granulateur ALEXANDERWERK [17]



Esquisse d'un processus de compactage du rouleau en utilisant trois orientations de rouleaux différentes (A) Vertical, (B) Incliné, (C) Horizontale 1 : Trémie de remplissage, 2 : Vis d'alimentation / Vis sans fin, 2' : Distributeur de vis, 3 : Tarière, 4 : Rouleaux, 5 : Broyeur à paillettes, 6 : Granulateur, 7 et 8 : Système de granulation diagonale à deux étages utilisant respectivement un granulateur grossier et fin.

Figure 3: Le processus de compactage pendant la granulation sèche [34]

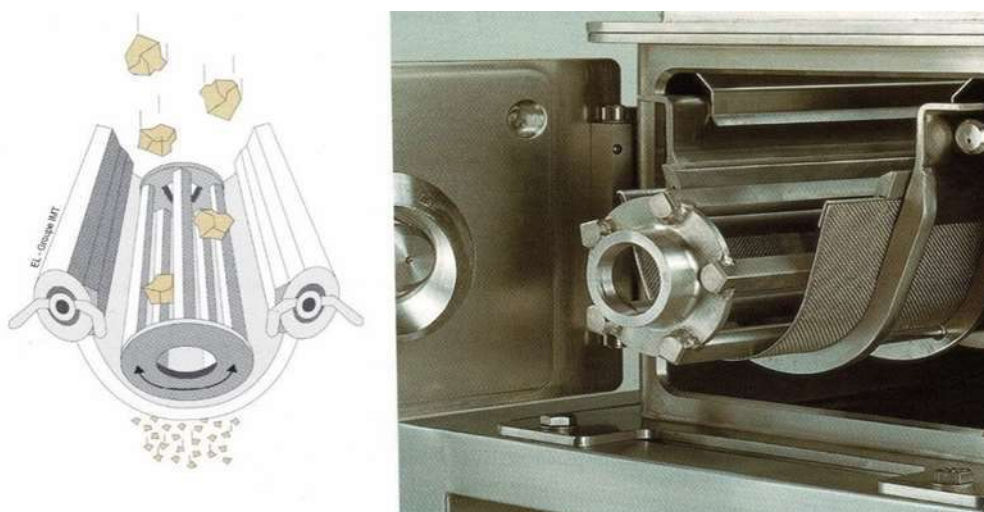


Figure 4: Granulateur oscillant [17]

II.2 La granulation par la voie humide

Il s'agit d'une technique qui consiste à créer des liaisons entre les particules solides par agglutination à l'aide d'un liquide de mouillage pulvérisé sur un lit de poudre en mouvement. Elle est suivie d'un séchage qui donne des ponts solides assurant la cohésion des grains formés. Elle est utilisée pour les principes actifs supportant l'action de la chaleur et de l'humidité. Il existe quatre (4) méthodes de granulation par voie humide avec un liant :

- La granulation du mélange substance active+ excipients avec une solution de liant ;
- La granulation du mélange substance active + excipients avec le solvant pur ;
- La granulation du mélange substance active + excipients avec une partie du liant à sec et l'autre partie sous forme de solution du liant ;
- La granulation du mélange substance active + excipients avec la solution d'une partie du liant suivie de l'addition sèche du liant restant aux granulés finis.

Le but de la granulation humide est de modifier la texture du mélange de poudre pour augmenter sa densité afin d'améliorer l'écoulement dans la matrice de la presse à comprimer et empêcher les composants du mélange de se séparer. La propriété que les particules acquièrent après la granulation dépend de leur taille, des propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse et du liant. Faire un granule qui a les attributs prévus nécessite le contrôle de la composante de formulation et le processus.

La granulation humide permet d'obtenir directement des agglomérats de quelques centaines de micromètres à partir des particules initiales afin d'obtenir la granulométrie recherchée. En plus du liquide de mouillage utilisé, l'ajout de liants est en général nécessaire, soit sous forme dissoute, soit sous forme sèche où ils sont mélangés aux autres poudres et dissous ensuite par l'ajout d'un liquide constitué le plus souvent d'eau ou d'éthanol. Ces liants améliorent l'agglomération des particules en augmentant la force d'adhésion interparticulaire, contribuant par conséquent à accroître la résistance mécanique des agglomérats obtenus. Cette étape d'addition de liquide, très souvent constitué d'une solution aqueuse d'un liant adéquat, est utilisée pour assurer les liens préliminaires entre les particules, sans qu'aucune force de compression ne soit appliquée [7] [15] [17].

La granulation humide est le procédé le plus couramment utilisé pour obtenir des granulés ayant :

- ✓ une meilleure homogénéité de répartition, permettant au mélange initial de poudres d'assurer une stabilité de cette homogénéité,
- ✓ un écoulement optimal pour les remplissages unitaires en gélules ou sachets,
- ✓ une meilleure aptitude à la compression,
- ✓ une meilleure cohésion des comprimés,
- ✓ une plus grande densité apparente des particules,
- ✓ une réduction de la formation de poussières ou la diminution de la ségrégation des matériaux.

De grands progrès ont été faits dans la compréhension et le contrôle de mécanismes de granulation, permettant d'obtenir une production de granulés avec une distribution de taille cohérente et reproductible. Ces avancées ont pu être appliquées à beaucoup de procédés de granulation industrielle, y compris des produits pharmaceutiques, afin d'améliorer les performances des produits comme le contrôle de la vitesse de dissolution une amélioration de sa biodisponibilité[13].

La granulation humide permet aussi de préparer la poudre formulée à la compression et la mise en forme du comprimé. La formation des granulés nécessite plusieurs étapes de fabrication, des matériels adéquats.

III. Description du procédé de fabrication des granulés par la voie humide

La granulation par voie humide est la plus courante dans l'industrie pharmaceutique, mais c'est une opération complexe qui comporte un enchaînement de plusieurs étapes, nécessaires à la formation des granulés. La mise en œuvre du procédé peut se faire en différentes étapes, consécutives ou simultanées selon l'équipement utilisé (mélangeur – granulateur, mélangeur – granulateur – sécheur, granulateur a lit air fluidisé).

III.1 La pesée

III.1.1 Définition

C'est l'opération au cours de laquelle on détermine la masse des matières premières nécessaire à la production suivant la formule pré établie à l'aide d'une balance. Elle est effectuée en zone de production ; les livraisons sont faites en poids brut et le fractionnement ou la pesée se fait sur place. La zone où s'effectue l'opération de pesée sous hotte et un flux laminaire est appelée **la centrale de pesée**.

III.1.2 Principe

Le principe de la pesée consiste à délivrer aux ateliers de production les matières premières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique.

Elle est organisée en vue d'assurer :

- Le respect des normes d'hygiène et de sécurité,
- La sécurité pharmaceutique :
 - bon produit,
 - bonne qualité,
 - produit contrôlé et accepté.

III.2 Le mélange des poudres

Il consiste à mélanger à sec les différentes poudres de principes actifs et d'excipients entrant dans la composition de la formulation à granuler. Cette étape a pour but de répartir le principe actif et les excipients de façon homogène. Le liant peut être incorporé à sec lors du mélange des matières premières, afin de faciliter l'adhésion des grains entre eux lors de l'addition du liquide de mouillage.

III.3 La préparation de la solution de mouillage

Le mouillage du mélange de poudres est effectué à l'aide d'un liquide qui est :

- ✓ soit un solvant, directement versé ou pulvérisé sur le mélange,
- ✓ soit une solution ou suspension d'agents agglutinants (liants) dans un solvant approprié.

Les solvants utilisables sont l'eau, l'alcool, l'acétone....

III.4 L'humidification du mélange de poudres

Il s'agit de l'addition du liquide de mouillage au mélange de poudres soumis à une agitation. L'ajout du liquide de mouillage permet de solubiliser le liant (qui est soit ajouté dans le liquide de mouillage ou dans la poudre à granuler) et de créer les « ponts liquides » permettant la croissance des granulés ou grains lors de leur collision sous l'effet de l'agitation. Cette étape est plus ou moins longue selon que le liquide de mouillage est ajouté en une seule fois ou de manière progressive. La durée de l'étape d'humidification dépend aussi de la durée de mélange pour une répartition homogène du liquide ajouté.

III.5 La granulation humide proprement dite

La masse pâteuse homogène obtenue après l'étape de mouillage est soumise à une pression mécanique l'obligeant à passer à travers une surface perforée ou une surface calibrée. Les granulés sont formés et consolidés. L'agitation est alors stoppée et la phase de séchage débute.

III.6 Le séchage du grain humide

Cette opération consiste à éliminer partiellement le solvant utilisé lors du mouillage contenu dans le granule afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son passage en compression ou conditionnement primaire. Pour chaque type de granulé, un taux optimal d'humidité est défini ; l'eau résiduelle a un pouvoir liant. Si l'humidité est trop faible (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante, si l'humidité est trop forte on peut rencontrer des phénomènes de collage du grain sur les poinçons. Le procédé de séchage peut être réalisé au sein du granulateur, dans un lit air fluidisé ou dans une étuve. La température de séchage variant entre 50 à 60°C. Le liquide de mouillage est alors évaporé et les ponts liquides contenant du liant deviennent des ponts solides. Ce sont ces ponts qui assurent la cohésion et la solidité des grains formés. Aussi, l'opération de séchage doit être choisie de manière à ne pas détériorer les grains.

III.7 Le calibrage du granulé sec

Pour avoir des granulés de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un calibrage qui consiste à réduire la taille des particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés afin d'homogénéiser leur taille.

Cette étape est très cruciale car elle permet :

- l'augmentation de la surface spécifique qui favorisera une vitesse de dissolution accélérée et donnera une meilleure biodisponibilité,
- une amélioration des propriétés d'écoulement favorisant ainsi le remplissage des matrices lors de la compression.

Les appareils utilisés pour cette opération pharmaceutique sont les granulateurs oscillants (*figure 4*) et les granulateurs rotatifs (*figure 5*).



Figure 5: Le granulateur rotatif type GLATT (station de calibrage)[17]

III.8 Le mélange final

Avant l'étape de compression, le lubrifiant est ajouté aux grains homogènes et uniformes. Un temps de mélange permet une bonne répartition de l'excipient sur les granulés [1] [14] [17] [18] [29].

IV. Les mécanismes d'agglomération au cours de la granulation humide

Pour comprendre la granulation humide, il est nécessaire de connaître les différents mécanismes mis en jeu au cours du procédé qui donnera naissance à la cohésion de particules humides. Les forces de cohésion qui interviennent pendant la granulation humide sont principalement dues aux ponts liquides qui se développent entre les particules solides. Des liens doivent être formés entre les particules de poudre de sorte qu'elles adhèrent entre elles pour former des granulés. Ces liens doivent être suffisamment forts pour empêcher la rupture des granulés au cours du séchage. Deux types de mécanismes sont mis en jeu lors de la transformation des poudres en granulés : **les mécanismes de liaison et les mécanismes de croissance.**

IV.1. Les mécanismes de liaison au sein du granulé

La formation d'agglomérats nécessite la constitution de liaisons inter particulaires grâce au liquide de mouillage. Ce dernier va créer des liaisons entre les particules, appelé "ponts liquides" qui formeront un véritable ciment interparticulaire. La formation des ponts liquidiens lors du mouillage est le mécanisme de liaison le plus important en granulation humide (*figure 6*). Il est à l'origine de la première agglomération des particules formant le noyau primaire.

IV.1.1 La formation des ponts liquides

Lors de la formation des ponts liquidiens on assiste à : l'adhésion du liant sur les particules, au rapprochement des particules et la coalescence des films autour de l'agrégat (*figure 6*).

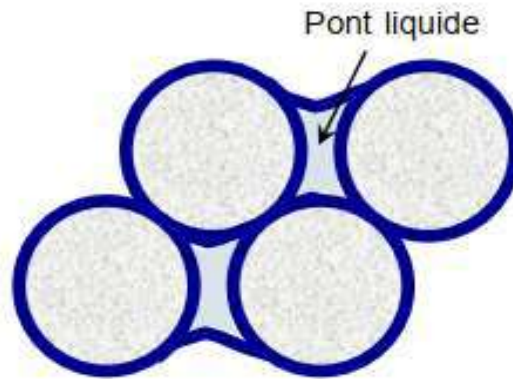


Figure 6: Formation de ponts liquidiens au cours de la croissance du granulé [5]

IV.1.2 Les états de saturation des granulés

La qualité finale des grains (taille, porosité, résistance...) dépend beaucoup de la teneur de liquide de mouillage contenue dans le volume poreux. En fonction de la quantité du liquide de mouillage au sein des espaces interparticulaires ou taux de saturation, on distingue quatre (4) états d'agglomération au cours du processus : **l'état pendulaire**, **l'état funiculaire**, **l'état capillaire** et **l'état dispersé ou gouttelette** (*figure 7*).

➤ L'état pendulaire

On observe cet état en début de la granulation humide. A de faible quantité de liquide de mouillage (le taux de saturation inférieur à 25%), l'espace vide entre les particules n'est occupé que partiellement par le liquide formant des ponts liquides. Le liquide adsorbé se présente sous forme de lentilles retenues aux points de contacts des particules (ponts liquides au profil lenticulaire) : c'est l'état pendulaire. L'augmentation de la quantité de liquide va augmenter la probabilité de survie et de consolidation des liaisons pendulaires (*figure 7*).

➤ L'état funiculaire

Cet état est obtenu lorsque la quantité de liquide de mouillage augmente (le taux de saturation dépasse 25%), les lentilles coalescent et forment une continuité partielle du milieu interparticulaire. On assiste à l'augmentation et à la coalescence des ponts liquides qui vont fusionner entre eux pour former un réseau continu (*figure 7*).

➤ L'état capillaire

Une augmentation de la quantité en liquide de mouillage conduit à l'état capillaire. L'état capillaire est atteint dès que l'espace interparticulaire est complètement rempli avec du liquide de mouillage (le taux de saturation s'approche de 100%). C'est l'état pour lequel le liquide de mouillage occupe entièrement tout l'espace interparticulaire. Les grains sont maintenus ensemble par succion capillaire. Il conduit généralement au granulé le plus satisfaisant après l'étape de séchage. C'est cet état que l'on recherche dans le cadre d'une granulation humide optimale (*figure 7*).

➤ L'état de gouttelettes ou état dispersé

Lorsque la quantité de liquide de mouillage est trop importante, les particules ne sont plus maintenues ensemble mais forment une suspension liquide. Le liquide entoure complètement le granulé, donnant une phase externe liquide et une phase interne solide. L'état dispersé est dû à un excès de liquide de mouillage (le surmouillage) ce qui va entraîner la formation de boules. Cet état ne doit jamais être atteint en granulation humide (*figure 7*).[4] [5][6] [14] [31]

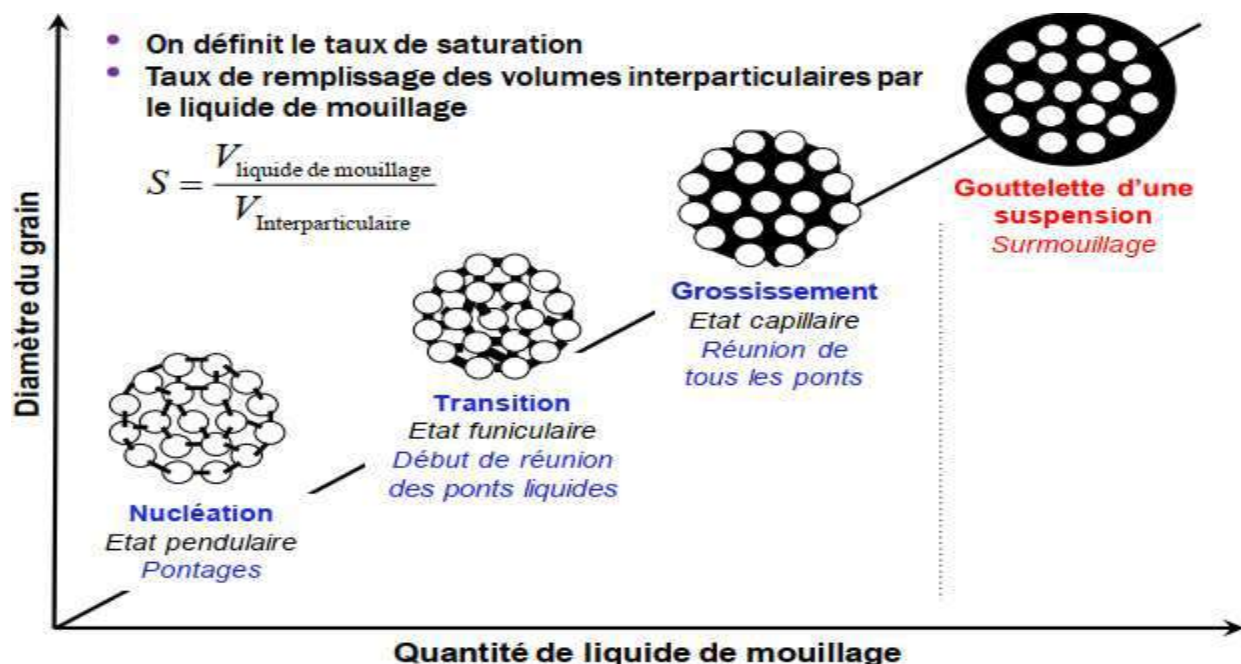


Figure 7: La représentation des granulés lors de la formation et de la croissance aux différents taux de saturation en granulation humide[5]

IV.1.3 La formation de ponts solides

Après l'obtention de ponts liquidiens entre les particules de poudre, la formation de ponts solides est possible grâce au durcissement ou la cristallisation du liant lors du séchage du granulé (*figure 8*). Les ponts solides confèrent aux granulés leur résistance à la rupture et à l'écrasement [31].

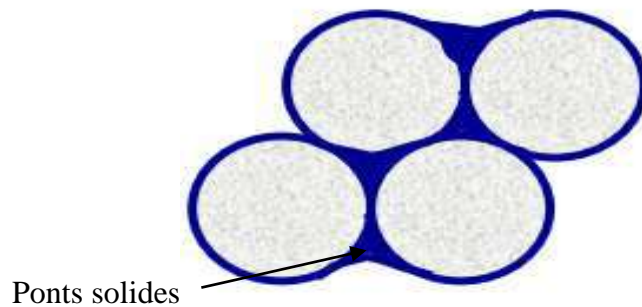


Figure 8: Formation de ponts solides lors du séchage des grains [5]

IV.2 Les mécanismes de formation et de croissance du granulé

La croissance des particules par granulation a lieu lorsque les particules solides, mises en mouvement, entrent en contact avec la phase liquide dispersée. Le mécanisme de croissance des granules divise la granulation en trois étapes (*figure 9*) :

➤ La nucléation

L'étape de la nucléation est le départ de la granulation ; les particules entrent en contact et adhèrent grâce aux ponts liquides. Cette étape consiste à disperser le liquide de mouillage dans le milieu granulaire conduisant à la formation de fins agglomérats appelés noyaux ou nucléi sous l'effet conjugué de la répartition du liant et de l'agitation mécanique.

➤ La transition

L'étape de la transition correspond à une phase de croissance contrôlée du grain. Les nucléi croissent par deux mécanismes possibles : soit des particules seules peuvent rejoindre les nucléi par des ponts pendulaires, ou bien deux ou plusieurs nucléi peuvent s'associer. Les nucléi combinés seront remodelés par l'agitation du lit de poudre. Cet état est caractérisé par la présence d'un grand nombre de petits granules avec une large distribution de taille. Si la distribution de

taille n'est pas excessivement large, cette étape représente une fin convenable pour les granulés utilisés dans les gélules et pour la fabrication de comprimés.

➤ **La croissance par montage ou grossissement**

C'est la phase de réunion de plusieurs granulés entre eux. Une croissance plus poussée des granulés conduit à de grands granulés sphériques et la taille moyenne des particules du système augmente avec le temps.

Si l'agitation est poursuivie, la coalescence des granulés continue, on assiste à un phénomène d'accroissement incontrôlé des granulés dit effet "effet boule de neige". Cette étape est généralement à éviter en granulation humide.

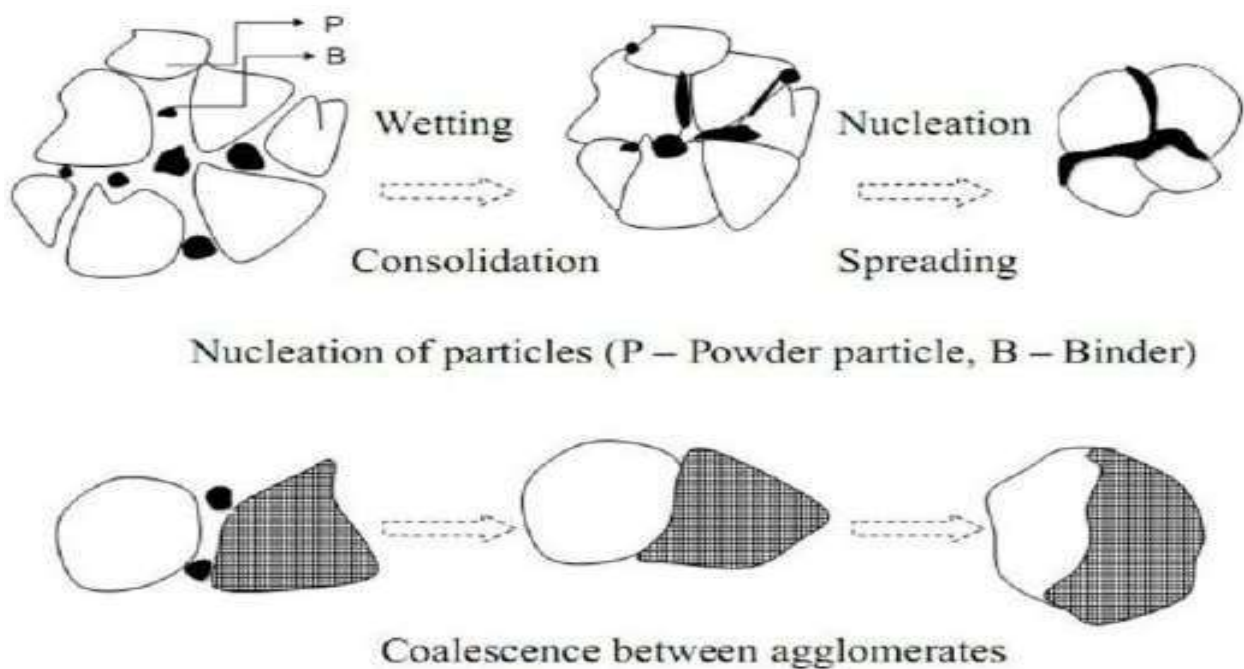


Figure 9: Le mécanisme de formation des granulés[33]

CHAPITRE III : COMPRESSION DES GRANULÉS PHARMACEUTIQUES

I. Généralités

I.1 Définitions

I.1.1 La compression

C'est une opération visant à réduire le volume d'un lit de poudre granulée sous l'effet d'une contrainte pour obtenir un système cohésif : le comprimé. Elle consiste à obtenir un comprimé soit directement à partir d'un mélange de poudre soit à partir d'un granulé obtenu par granulation sèche ou humide.

I.1.2 La comprimabilité ou la compactibilité

C'est l'aptitude d'une poudre simple ou granulée à acquérir de la cohésion sous l'effet d'une contrainte (*figure 10*).

I.1.3 La compressibilité

C'est l'aptitude d'une poudre simple ou granulée à diminuer de volume sous l'effet d'une contrainte (*figure 10*).

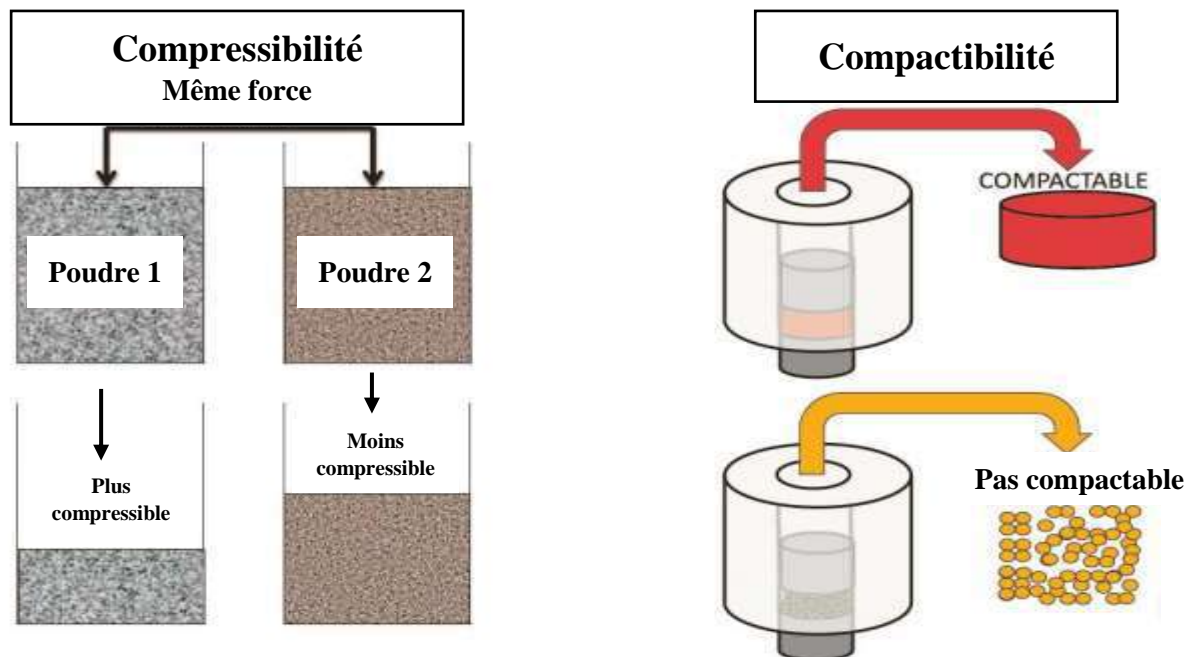


Figure 10: La propriété de déformation des granulés[35]

La compressibilité et la comprimabilité correspondent à une phase de densification par réarrangement.

I.2 Intérêts de la poudre de granulés pour la compression

La compression des poudres n'est pas aussi simple qu'on peut l'imaginer. Elle nécessite :

- ✓ des caractéristiques du compact bien prédéfinies ;
- ✓ l'homogénéité du mélange de granulés à comprimer ;
- ✓ le remplissage uniforme de la matrice ;
- ✓ la compressibilité et la comprimabilité des granulés ;
- ✓ le non adhérence aux poinçons et à la matrice des granulés lors de la phase de compression.

La mise en forme des poudres sous forme de granulés lubrifiés avant l'étape de compression a l'avantage de minimiser les frictions particules/parois du comprimé au sein de la matrice afin d'éviter les phénomènes de capping ou décalottage, de grippage et de laminage ou clivage en fin d'éjection [5] [15] [28].

II. Les presses utilisées en industrie pharmaceutique

En industrie pharmaceutique, deux (2) types de presses à comprimer sont utilisées lors de l'étape de compression : **les presses alternatives et les presses rotatives**.

II.1 Les presses alternatives

II.1.1 Description

Elles sont construites sur le modèle du marteau-pilon. Elles sont composées :

- ✓ d'un montage porte-poinçons / poinçons d'insertions inférieur ;
- ✓ d'une matrice ou chambre à poudre ;
- ✓ d'un montage porte-poinçons / poinçons d'insertions supérieur ;
- ✓ d'un distributeur sabot animé d'un mouvement de va-et-vient synchronisé qui assure l'alimentation des chambres à poudre de la matrice.

Elles ont un rendement très faible (500 à 1000 comprimés par heure (*figure 11*)).

Il existe deux types de formats de presses alternatives :

- **les petites presses alternatives** sont employées pour la mise au point galénique d'un comprimé ou les petites productions (*figure 11*).
- **les grandes presses alternatives** sont employées pour effectuer le compactage, pour l'obtention de comprimés nécessitant une grande force de compression et de comprimés de grande taille (production vétérinaire).



Figure 11: La presse alternative type FROGERAIS [28]

II.1.2 Cycle de compression

Le cycle de compression comprend quatre (4) étapes : **le remplissage, l'arasage, la compression et l'éjection** (figure 12).

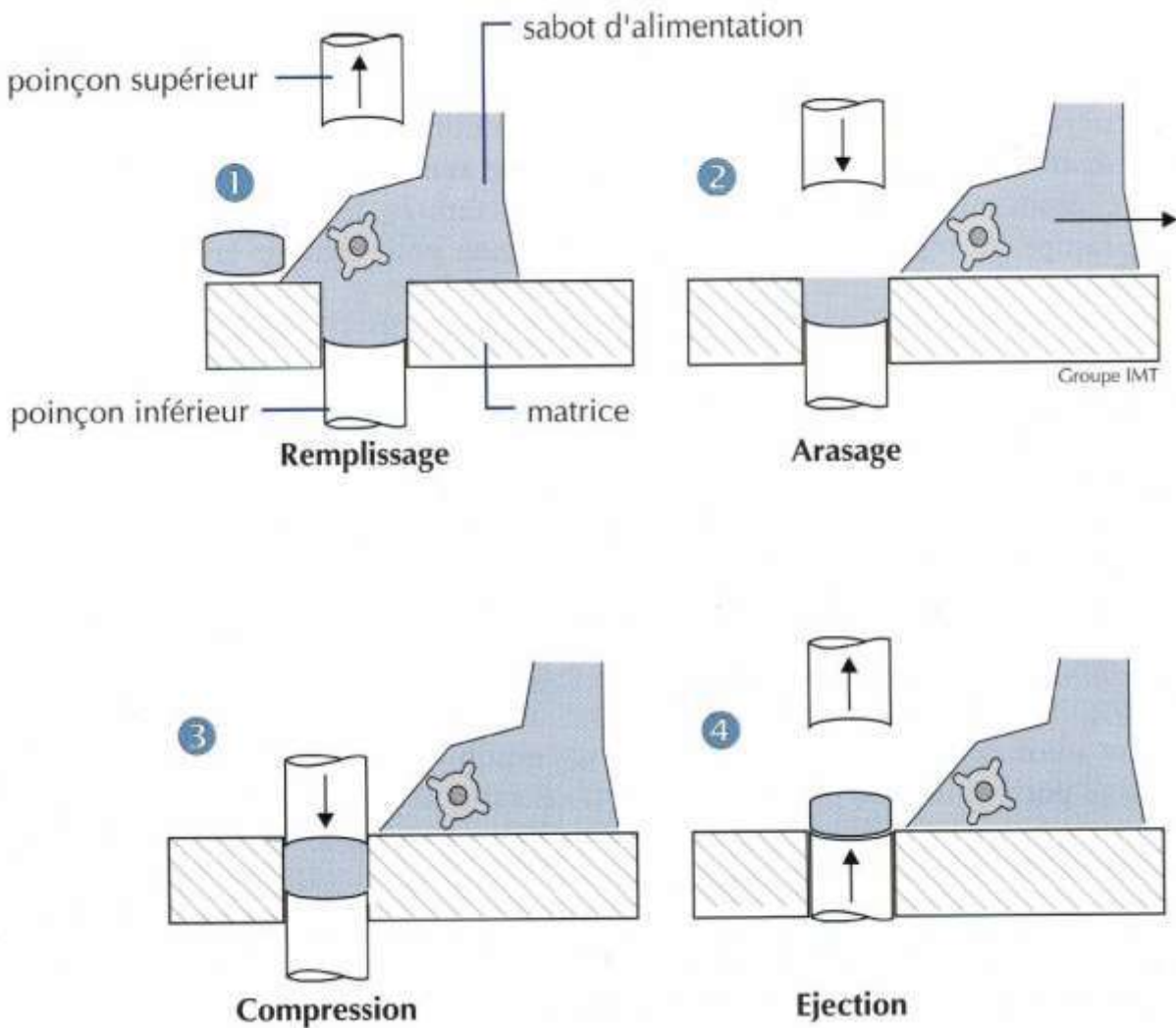


Figure 12: Le schéma de principe du cycle de compression sur une presse alternative[17]

II.2 Les presses rotatives

Les presses rotatives sont les machines à comprimer les plus utilisées en industrie pharmaceutique (figure 13).



Figure 13: La presse à comprimer rotative [17]

II.2.1 Description

C'est essentiellement une tourelle porte-outils munie d'un mouvement rotatoire autour d'un axe (*figure 14*).

Cette machine est constituée de :

- **La tourelle porte-outils :**
 - ✓ la tourelle supérieure : elle reçoit les poinçons supérieurs ;
 - ✓ la tourelle porte-matrices : c'est la partie centrale et elle comporte les logements destinés à recevoir les matrices ;
 - ✓ la tourelle inférieure : elle reçoit les poinçons inférieurs (*figure 14*).

- **Les poinçons :**

Ce sont des outils métalliques qui permettent de produire des comprimés de formes différentes (ronds, elliptiques, bâtonnets ou tout autres formes spéciales) à des cadences plus ou moins importantes suivant la taille et la forme des comprimés.

On distingue deux (2) types de poinçons : un ensemble de poinçons supérieurs et un ensemble de poinçons inférieurs. Les poinçons sont entraînés dans un mouvement circulaire rapide mais aussi dans des mouvements verticaux ascendants ou descendants guidé par les cames [17] [28].

Le poinçon comprend trois (3) parties (*figure 15*) :

- ✓ La partie active avec dans son prolongement la tige ;
- ✓ Le corps avec la clavette (le clavetage permet d'orienter les poinçons, de les guider dans la matrice et permettre leurs montages) ;
- ✓ La tête comprenant la gorge.
- **Les cames :** certaines sont fixes et d'autres réglables.
 - ✓ la came de guidage des poinçons supérieurs ;
 - ✓ la came de remplissage ;
 - ✓ la came de réglage de la masse ;
 - ✓ la came d'éjection (*figure 14*).
- **Les galets :**
 - ✓ le galet de pré-compression ;
 - ✓ le galet de compression supérieur ;
 - ✓ le galet de compression inférieur (*figure 14*).
- **Le sabot de distribution**
- **Le tableau de commande :** il permet de régler le remplissage, l'épaisseur, la pré-compression et la compression (*figure 13*) [17].

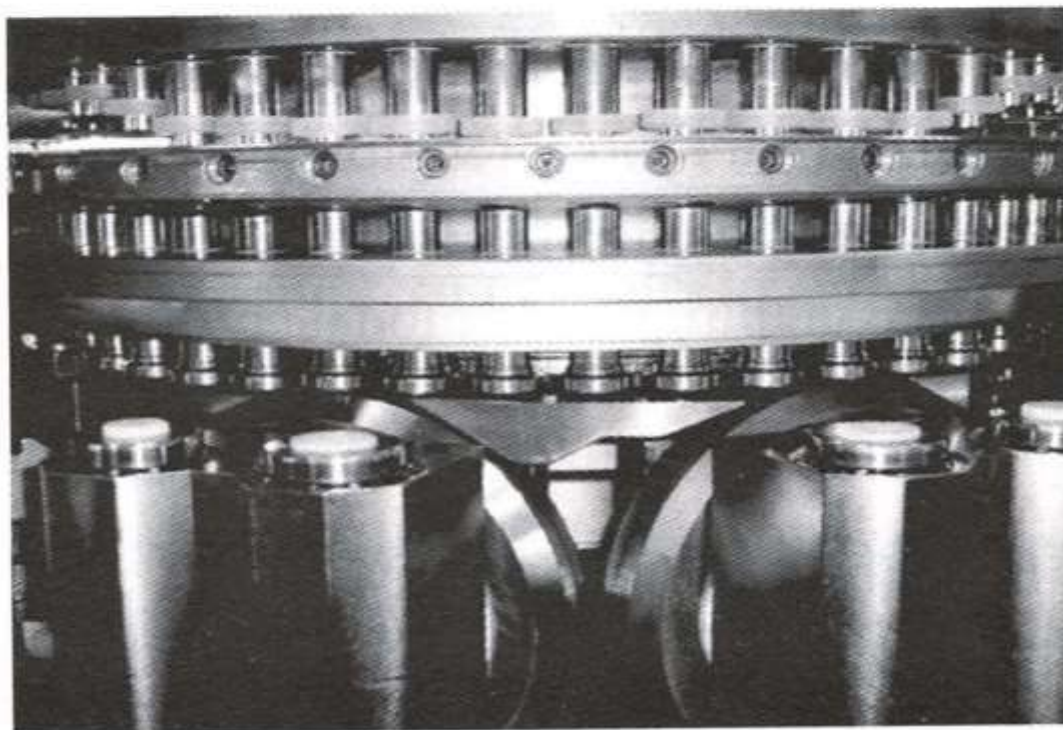
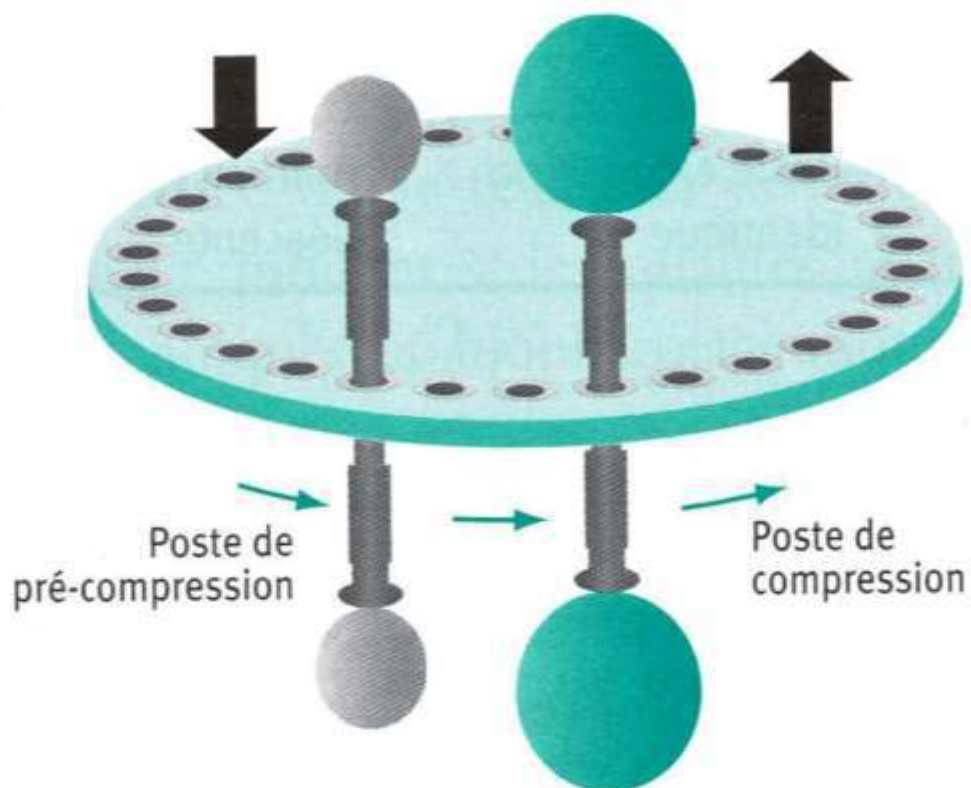


Figure 14: La représentation schématique et la vue réelle des galets, des cames et d'une tourelle de machine à comprimer rotative [31]

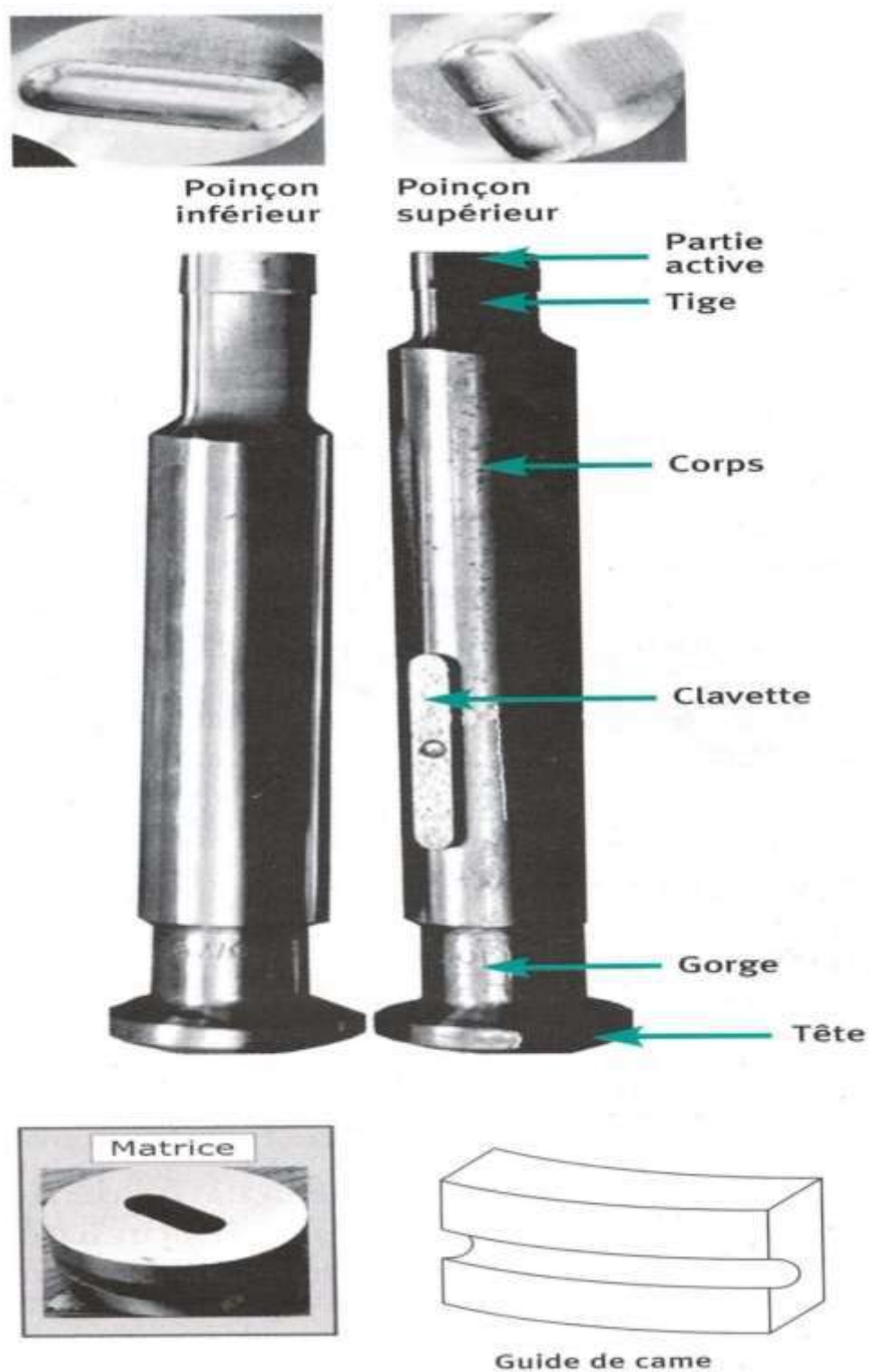


Figure 15: La vue réelle d'un poinçon supérieur, inférieur et d'une matrice [31]

II.2.2 Cycle de compression

Pour chaque outillage (poinçon supérieur, matrice, poinçon inférieur) le cycle de compression comprend cinq (5) phases : **le remplissage, le dosage, la pré-compression, la compression et l'éjection du comprimé** (figure 16). Un tour de tourelle correspond à un cycle complet de tous les outillages qu'elle comporte.

La cadence de la presse rotative varie en fonction de la vitesse de rotation de la tourelle porte-outils (20 à 100 tours/minute) et du nombre d'emplacements. Cette cadence peut aller de 50 000 à plus de 1000 000 de comprimés par heure. Cette vitesse de rotation est fonction des caractéristiques de la poudre ou du granulé et des paramètres des comprimés à obtenir [17] [21][28].

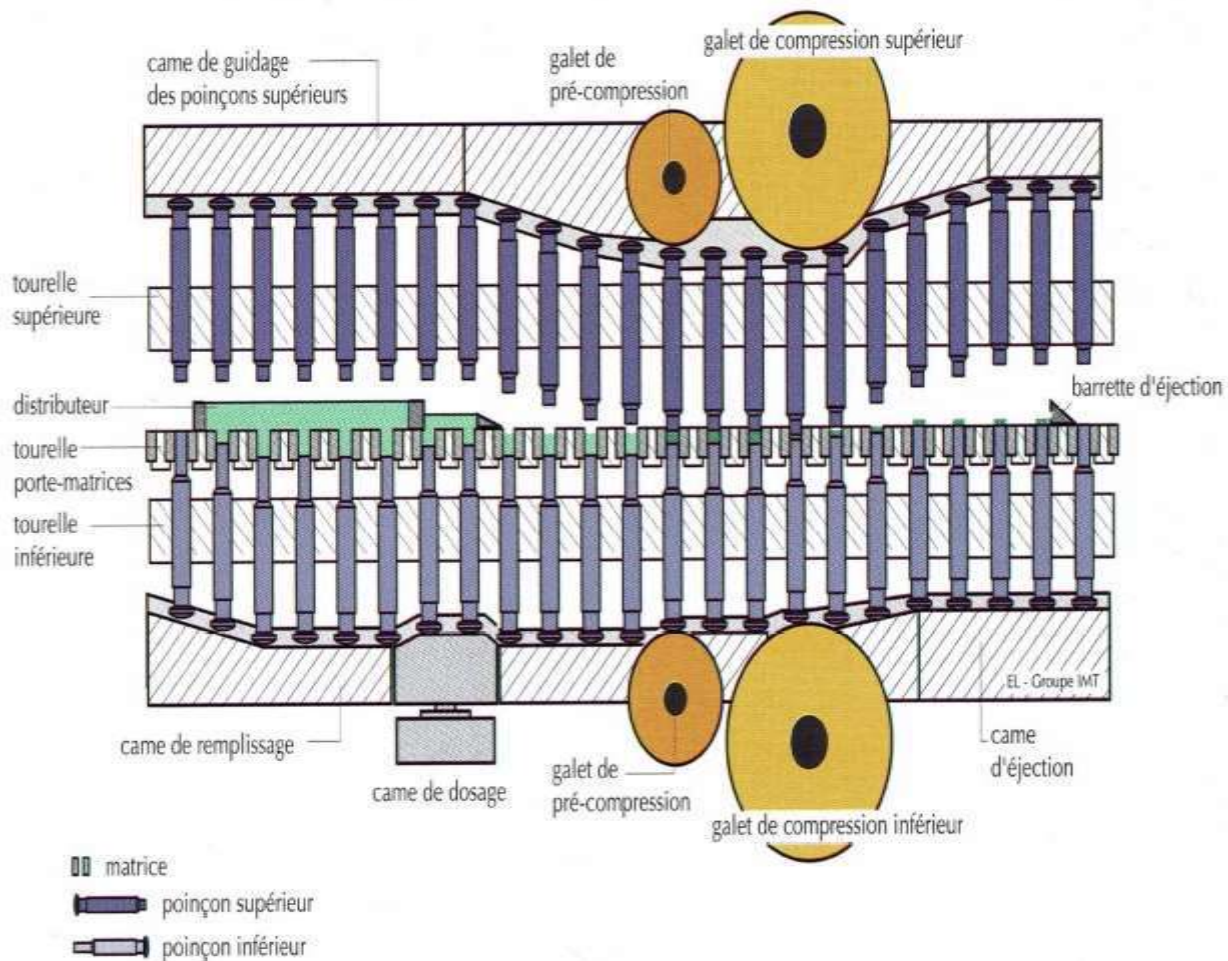


Figure 16: Le schéma du cycle de compression sur une presse rotative [17]

III. Défauts de fabrication liés au processus de compression des comprimés

Les défauts de fabrication résultent généralement de problèmes liés à la granulation, à la matrice, aux poinçons ou au fonctionnement de la machine à comprimer [32].

III.1 Le capping ou décalottage

Il correspond à la séparation partielle ou totale du haut ou du bas du comprimé due au confinement de l'air dans les granulés. Il se caractérise par le fait que les comprimés sont plus friables et se séparent facilement. Il résulte d'une humidité résiduelle trop faible après la granulation par voie humide (*figure 17*).

III.2 Le laminage ou le clivage

Il correspond à la séparation du comprimé en deux ou plusieurs couches horizontales distinctes. Il résulte d'une humidité résiduelle trop faible après la granulation par voie humide (*figure 17*).

III.3 Le grippage

Le comprimé formé va adhérer aux parois de la matrice. Lors de l'étape d'éjection, les côtés du comprimé vont se fissurer. Le grippage est dû à une humidité résiduelle trop élevée des granulés après la granulation par voie humide ou un manque de lubrification des granulés.

III.4 Le collage

Le collage se produit lorsque les granulés s'attachent et se collent aux faces des poinçons au lieu de se bloquer pour créer un comprimé uniforme. Le collage est dû à des granulés mal séchés ou mal lubrifiés.

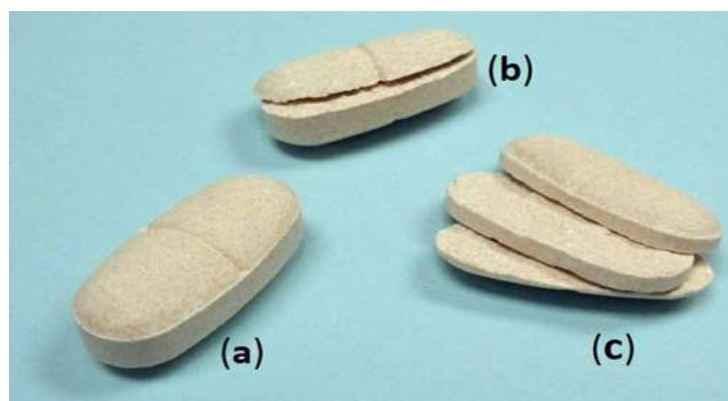


Figure 17: Les défauts observés sur les comprimés à la sortie de la presse rotative : *a-bon comprimé ; b-capping ; c-laminage* [32]

CHAPITRE IV : ASPECTS INDUSTRIELS DE LA COMPRESSION ET DE LA GRANULATION HUMIDE

Après la granulation par la voie humide, Les grains secs obtenus vont subir la prochaine étape de la production : **la compression**. Cependant l'état brut des granulés après le calibrage est inapte pour satisfaire les contraintes industrielles des presses à comprimer (les transferts et alimentations des presses à comprimer, les cadences de compressions rapides) [31]. Ils doivent subir des traitements afin d'acquérir certaines propriétés indispensables à l'étape de compression pour obtenir des comprimés conformes à la pharmacopée.

I. Propriétés des granulés avant la compression

Un bon grain doit satisfaire aux contraintes industrielles afin de permettre les transferts, l'alimentation de la presse à comprimer et les cadences de compression rapides. Elle doit avoir deux (2) propriétés fondamentales : **l'écoulement et la comprimabilité**.

La granulation est avant tout une densification permettant de réduire l'espace occupé par le volume gazeux interparticulaire du mélange de poudres. Les avantages de cette opération pharmaceutique lors des opérations industrielles sont :

- ✓ obtention d'un mélange composé d'agglomérats plus denses ;
- ✓ uniformité de la distribution granulométrique pour un écoulement plus libre avec une dispersion moins facilement dans l'environnement ;
- ✓ meilleur remplissage des matrices de la presse à comprimer dont le volume est limité.

La poudre de granulée se compose de deux (2) phases : **une phase interne constituée de deux (2) types de grain et une phase externe**[31].

I.1 La phase interne

I.1.1 Le grain brut

Il s'agit de la phase interne engagée dans les étapes de mélange, de mouillage par un solvant pur ou une solution liante, de calibrage humide et de séchage. Il comprend les matières premières de départ : le ou les principes actifs, le ou les diluants et le ou les liants incorporés dans le mélange initial[31].

I.1.2 Le grain noble

C'est le grain brut amené à la granulométrie souhaitée par le calibrage sec. Cette étape se doit d'être parfaitement maîtrisée. Son incidence est majeure tant sur le bon déroulement de la compression[31].

I.2 La phase externe

La phase externe contient tous les ingrédients devant être mélangés au grain noble pour des raisons pharmacotechniques(lubrifiants anti collage, lubrifiants anti grippage, régulateur d'écoulement, mouillant) ou biopharmaceutiques (agent de désagrégation, émulsionnant, dispersant).

L'étape consiste à réunir en un mélange homogène le grain noble et la phase externe ; **il s'agit de la lubrification**. Cette lubrification permet d'introduire a un volume égal une plus grande quantité de granulé dans la matrice afin d'obtenir des comprimés de masse plus importante. Elle confère au granulé industriel les caractéristiques suivantes :

- ✓ être capable d'alimenter une presse fonctionnant à une cadence élevée pendant plusieurs heures et ce avec un minimum de rejet ou d'arrêts machine.
- ✓ permettre de répondre aussi à des attentes biopharmaceutiques fondamentales et indissociables de la notion de médicament.
- ✓ avoir une uniformité de masse par unité de prise afin de satisfaire les exigences de la pharmacopée européenne.

La finalité de cette phase externe est d'obtenir un meilleur remplissage des matrices sans fluctuation au poste de dosage sans le phénomène de grippage et de collage. [31]

II.Appareillages utilisés en granulation humide

En industrie pharmaceutique, l'équipement utilisé varie en fonction des propriétés physico-chimiques de la poudre et de la qualité souhaitée. La granulation humide s'effectue à l'aide d'équipements tels que : le mélangeur-granulateur (*figure 18 et 19*), le mélangeur-granulateur-sécheur (*figure 20 et 21*), le granulateur à lit air fluidisé (*figure 22 et 23*) [17] [31].

II.1 Le mélangeur – granulateur

Cet appareil intègre dans la cuve de malaxage un autre arbre, muni de couteaux rotatifs, dont le rôle est de casser les mottes de granulé au fur et à mesure de leur formation (*figure 19*) et éviter une prise en masse du mélange humide. Il permet d'obtenir directement des granulés humides.

Le dispositif d'agitation est un mobile d'agitation muni de pales rotatives à haute vitesse de rotation tournant dans le lit de poudre (*figure 18*). Le cisaillement permet d'obtenir des particules plus denses et sphériques [17].

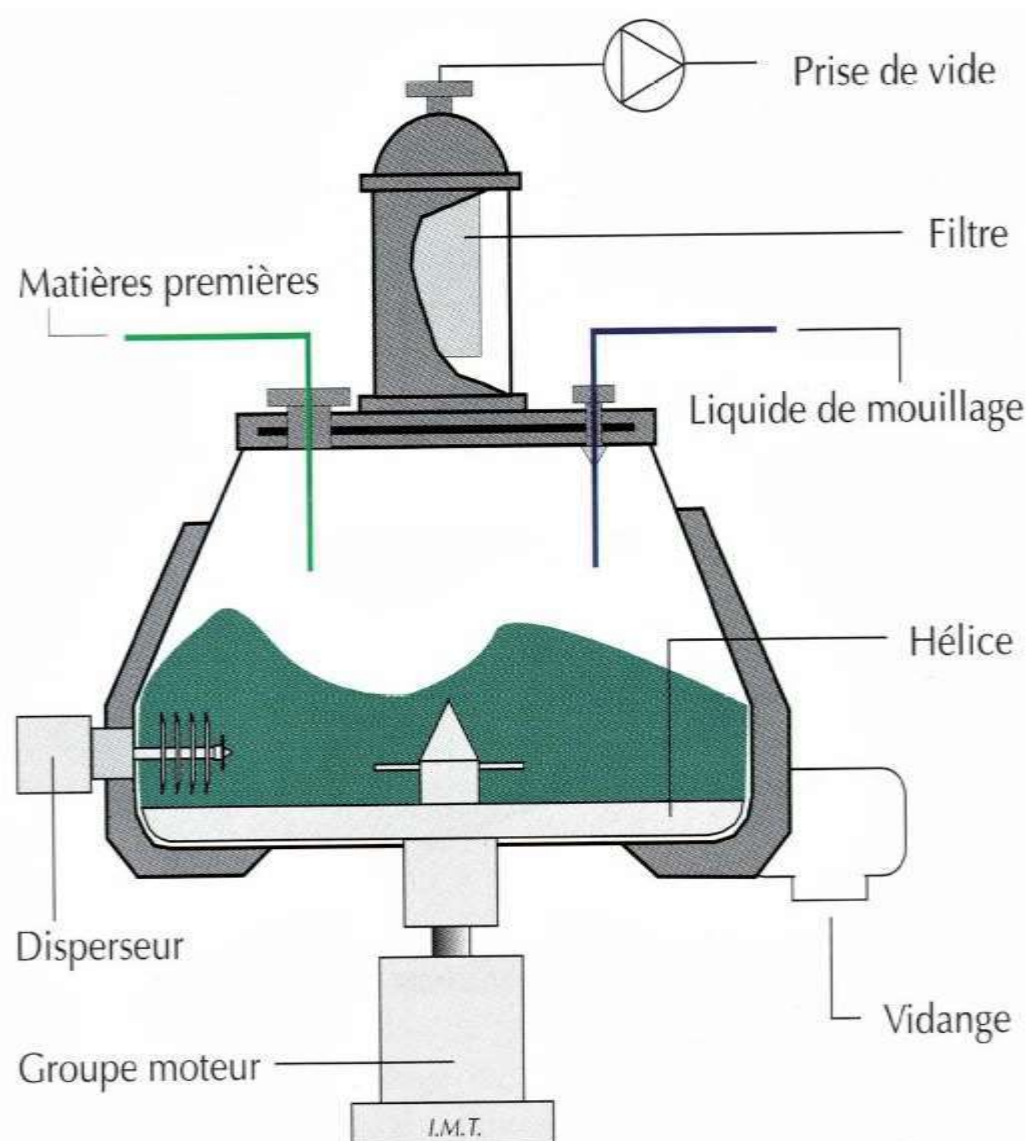


Figure 18: Le schéma du principe d'un mélangeur-granulateur[17]

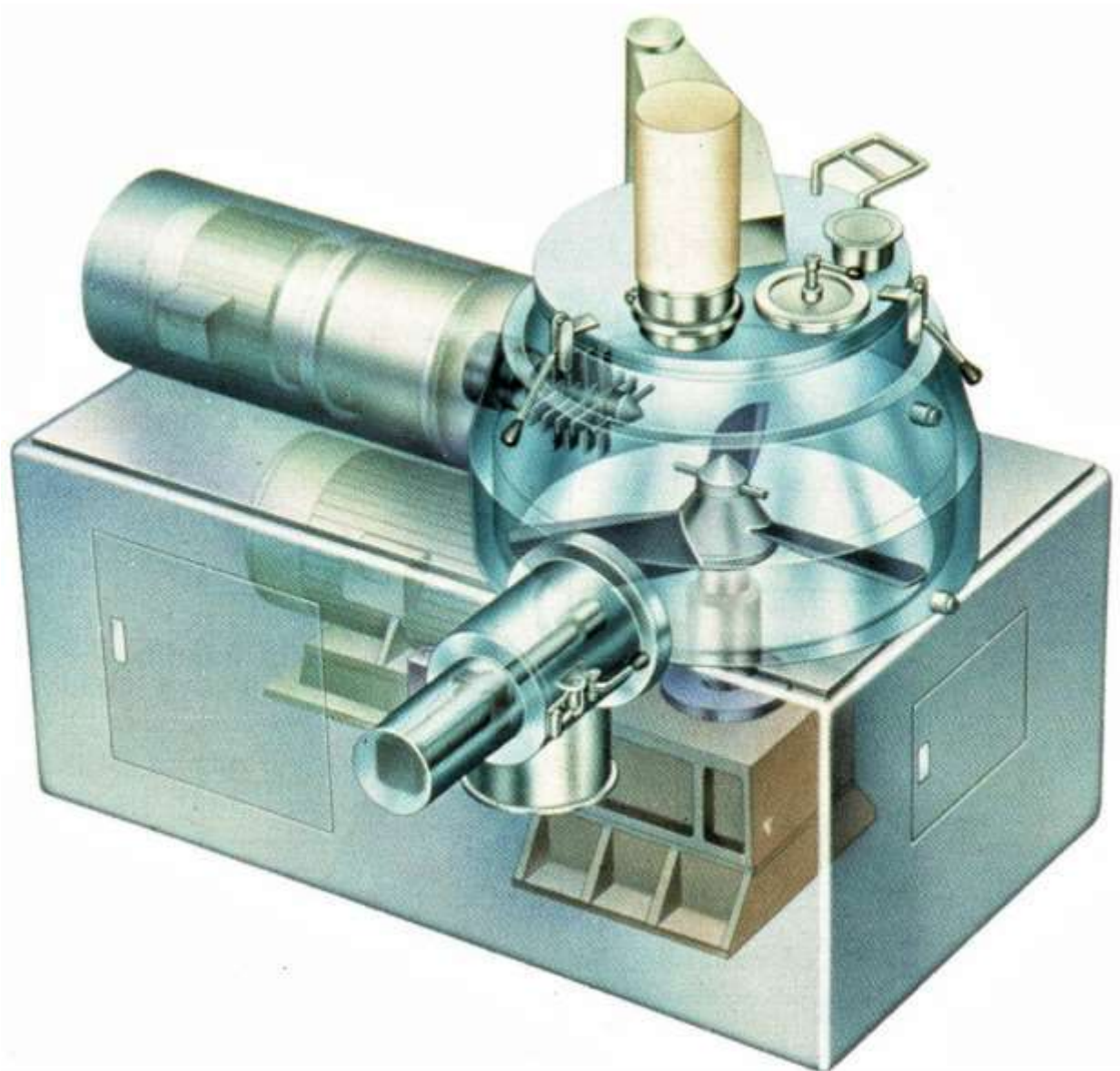


Figure 19: Le mélangeur-granulateur type GLATT [17]

II.2 Le mélangeur – granulateur – sécheur

Cet appareil permet à la fois le mélange, la granulation et le séchage. **La figure 20**, nous montre le principe du mélangeur-granulateur-sécheur. Il répond au souci constant des industriels d'augmenter la productivité, en diminuant le nombre des opérations et de transfert des produits d'un appareil à l'autre (**figure 21**).

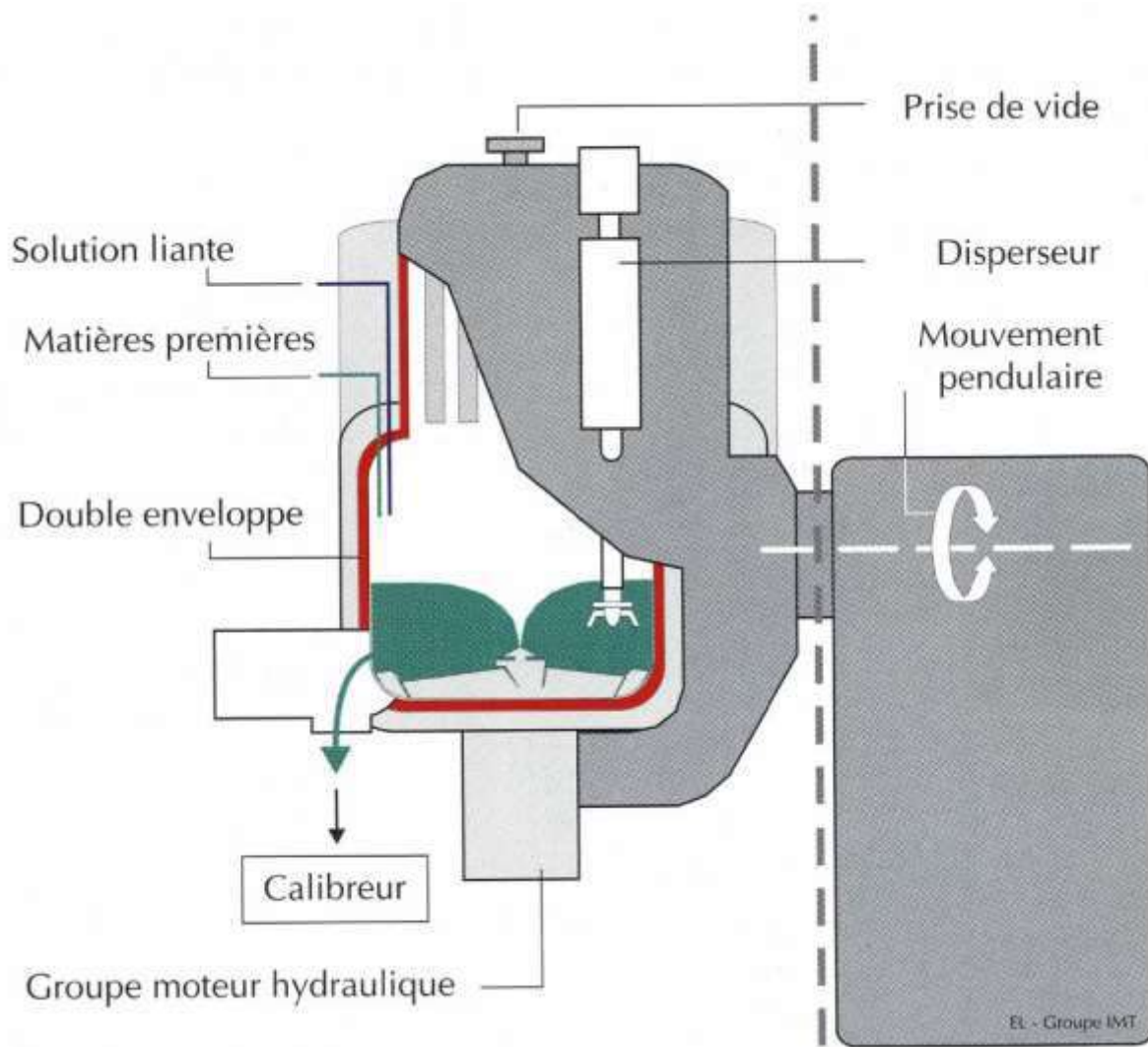


Figure 20: Le schéma du principe du mélangeur-granulateur-sécheur à mouvement pendulaire type rotoprocesseur [17]



Figure 21: Mélangeur – Granulateur – Sécheur ROTO P ZANCHETTA[17]

II.3 Le granulateur à lit air fluidisé

Cet appareil assure le mélange des particules par deux (2) processus : la mise en suspension des particules par un courant d'air chaud au sein du lit de poudre et l'injection d'une solution contenant le liant (*figure 23*). Cette technique a l'avantage de réaliser plusieurs étapes dans le même appareil comme le mélange, le mouillage et le séchage dans un système totalement clos. Le principe consiste à pulvériser une solution liante sur le mélange de poudres ; il se produit une agglomération des particules par formation de ponts liquides : par évaporation du solvant, les ponts liquides se solidifient avec pour conséquences, l'obtention des granulés (*figure 22*) [4].

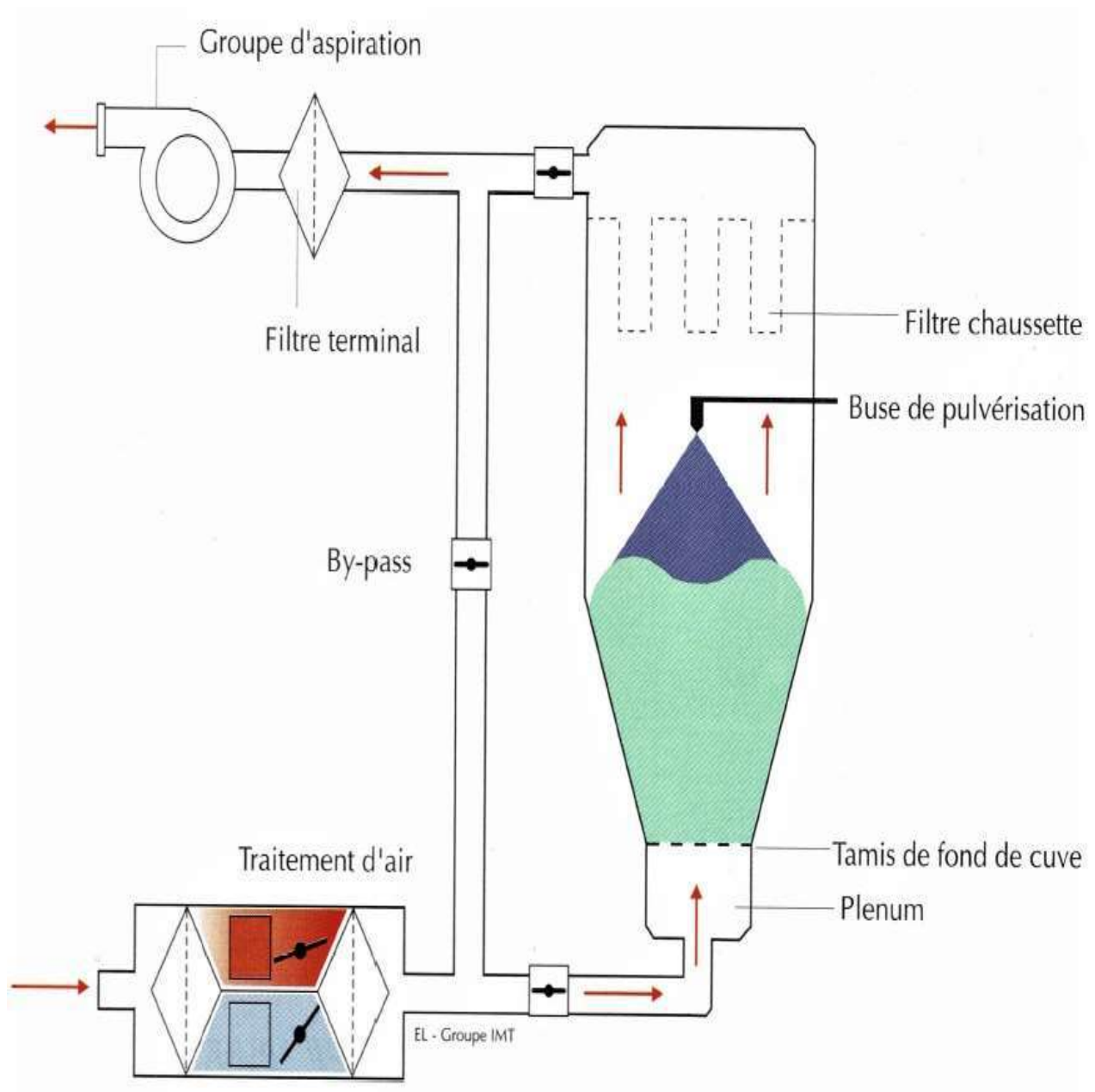


Figure 22: Schéma de principe d'un granulateur à lit fluidisé conventionnel[17]



Figure 23: *Granulateur- sécheur a lit air fluidisé type GLATT [17]*

III. Les points critiques en granulation humide

Les points critiques du procédé de granulation humide peuvent être liés aux matières premières, à l'équipement ou au mode opératoire du procédé. Leur maîtrise est fondamentale pour obtenir des granulés de qualité [31]. Les points les plus critiques en fonction des segments de la granulation humide sont présentés dans *le tableau I* :

Tableau I : Points critiques au cours du procédé de granulation humide

Etapes	Points critiques	Paramètres évalués
Mélange	<i>Taille et densité des poudres à mélanger</i>	Homogénéité
	<i>Taux de remplissage des poudres au sein du granulateur</i>	
	<i>Homogénéité du lit de poudre</i>	
	<i>Intensité et Durée du mélange</i>	
Humidification ou Mouillage	<i>Viscosité du liquide de mouillage</i>	Tailles des granulés
	<i>Mode d'incorporation du liquide de mouillage</i>	
Séchage	<i>Température de séchage des granulés</i>	Humidité résiduelle
	<i>Taux d'humidité résiduel des granulés secs</i>	

IV. Evaluation en cours de production industrielle

IV.1 Essais sur les granulés

IV.1.1 Humidité résiduelle

L'essai pratiqué est l'évaluation de la teneur en eau résiduelle des granulés au cours du séchage. L'appareil le plus généralement utilisé est une balance équipée d'un système de chauffage à lampe halogène.

IV.1.2 Le contrôle granulométrique des poudres de granulés

L'analyse granulométrique va consister à déterminer la distribution granulométrique des grains de différents diamètres d'un échantillon de poudre. Elle se fait par tamisage avec des tamis à mailles carrés. Le tamis est formé par un tissage de fils qui laissent libres entre eux des intervalles carrés appelés **ouverture ou maille** [17]. Pour un contrôle granulométrique, la maille doit être très régulière et aussi peu déformable que possible. Les tamis de contrôle sont en fils de métal fixés à un bord rigide cylindrique

➤ Appareillage

Pour une analyse granulométrique, on utilise une colonne surmontée d'un couvercle constitué de sept (7) tamis superposés sur un fond récepteur. Les tamis sont disposés du haut vers le bas selon un ordre décroissant (**710 – 500 – 355 – 250 – 180 – 125 – 90 μm**) du tamis supérieur au tamis inférieur. On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre **de 100 g**. L'ensemble est agité pendant dix (10) minutes sur un dispositif d'agitation mécanique (oscillations de fréquence et amplitude suffisantes) (*figure 24*) [17].



Figure 24: Une tamiseuse à vibration (laboratoire de pharmacie galénique législation et cosmétologie)

À la fin de l'opération, la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée. La courbe des masses de poudre en fonction de l'ouverture des mailles donne un renseignement précis sur la répartition des particules. Pour une poudre homogène, la courbe aura une forme de cloche très étroite. Les résultats sont représentés à la fois sous forme d'un tableau exprimant en pourcentages les masses de poudre sur chaque tamis, sur le fond récepteur et sous forme de graphique avec en abscisses les classes granulométriques et en ordonnées les pourcentages mesurés. Ces résultats doivent être accompagnés des caractéristiques de l'agitation des tamis (***durée, amplitude, nombre de tamis, numéro des mailles des tamis utilisés***). La méthode d'analyse granulométrique est la méthode la plus commode, la plus couramment employée pour les poudres qui ne sont pas trop fines [1].

IV.1.3 Le calibrage

Le calibrage consiste à réduire la taille des particules ou agglomérats grossiers par les moyens mécaniques appropriés. Il se différencie du broyage et du tamisage. Les matériels utilisés sont le granulateur oscillant (***figure 4***) et le granulateur rotatif (***figure 5***). Il peut intervenir à différents stades :

IV.1.3.1 Après la granulation humide et avant le séchage

Il permet en uniformisant la taille des granulés, de favoriser un séchage régulier.

IV.1.3.2 Après le séchage ou la granulation sèche

Il augmente la surface spécifique avec pour conséquence une vitesse de dissolution accélérée du principe actif donc une meilleure biodisponibilité ; il améliore les propriétés d'écoulement en favorisant ainsi le remplissage des matrices lors de la compression.

Cependant il peut apparaître comme inconvénient la formation d'une quantité de grains fins importants si le calibrage n'est pas maîtrisé [17].

IV.2 Essais pharmacotechniques sur les comprimés obtenus à partir des granulés

IV.2.1 Essais galéniques

IV.2.1.1 Uniformité des masses

➤ Principe

L'essai est destiné à déterminer les masses unitaires et la masse moyenne des comprimés. Elle consiste à prendre la masse de façon individuelle sur vingt (20) unités de comprimés afin de déterminer la masse moyenne du comprimé. La masse individuelle de deux (2) au plus des vingt (20) unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans *le tableau II*, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage [9] [17][23].

Tableau II: Écarts limites en pourcentage de la masse moyenne des comprimés [9] [17] [23]

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (Mm)	Écarts limites autorisés de la masse moyenne (%)	LCI	LCS	LSI	LSS
Comprimés non enrobés et Comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10%	$Mm \times 1.1$	$Mm \times 0.9$	$Mm \times 1.02$	$Mm \times 0.8$
	$80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg}$	7,5%	$Mm \times 1.075$	$Mm \times 0.925$	$Mm \times 1.15$	$Mm \times 0.85$
	250 mg ou plus	5%	$Mm \times 1.05$	$Mm \times 0.95$	$Mm \times 1.1$	$Mm \times 0.9$

➤ Appareillage

On utilise **une balance analytique de précision $\pm 0,0001\text{g}$** .

IV.2.1.2 Résistance à la rupture

➤ Principe

L'essai permet de déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés en mesurant la force nécessaire pour provoquer cette rupture par écrasement. Il consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à ce que le comprimé se brise à

l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée. L'appareil donne des résultats **en kPa** qui seront ensuite converti en un **newton (N)**. La mesure s'effectue sur dix (10) comprimés[9] [17].

➤ Appareillage

On utilise **un testeur de dureté de paillasse** des comprimés ou duromètre.

IV.2.1.3 Friabilité des comprimés

➤ Principe

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

Les comprimés sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant (**m_i**) et après (**m_f**) ce traitement. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

$$F (\%) = (m_i) - (m_f) / (m_i)$$

La perte de masse ***doit être inférieure à 1%*** sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

➤ Appareillage

On utilise **un tambour rotatif normalisé (figure 25)**. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure selon une trajectoire curviligne. La vitesse de rotation est **de 25 tours/ minute [9] [17]**.

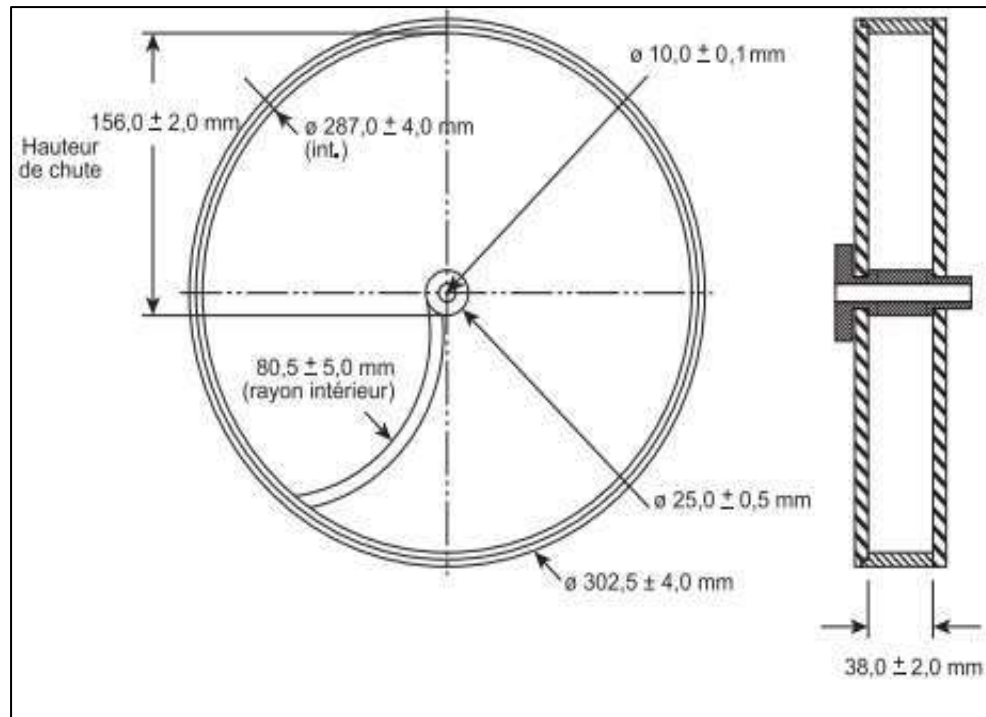


Figure 25: L'appareil de détermination de la friabilité des comprimés non enrobés (dimensions en millimètres) [9]

➤ Résultats

Sur vingt (20) comprimés, la perte de masse doit être $F (\%) < 1\%$.

IV.2.2 Essais biogaléniques

IV.2.2.1 Test de désagréation

➤ Principe

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide (eau à $37 \pm 1^\circ\text{C}$) dans le temps prescrit. Elle s'effectue sur six (6) comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication [9] [17].

Pour l'essai, on place un comprimé puis un disque dans le tube. Au bout de quinze (15) minutes il doit rester aucun résidu sur les grilles. S'il reste une masse molle, on vérifie que celle-ci ne comporte pas de noyau dur.

➤ Appareillage

Il est composé d'un assemblage rigide de six (6) tubes cylindriques pourvus d'un disque (un comprimé par tube entre le fond perforé et le disque) (*figure 26*). L'appareil est placé dans un vase cylindrique d'un litre d'eau maintenue à $37 \pm 1^\circ\text{C}$. un dispositif mécanique assure un mouvement vertical, alternatif et régulier de l'assemblage.

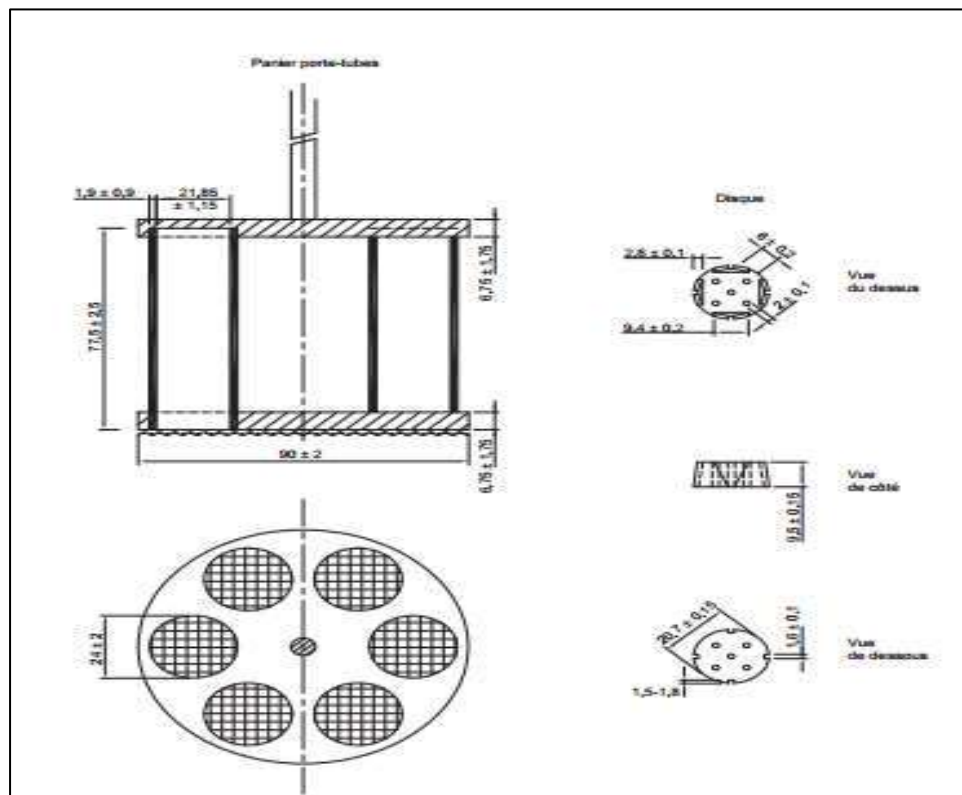


Figure 26: Appareil du test de désagrégation pour les comprimés non enrobés de dimensions normales (dimensions en millimètres)[9]

IV.2.2.2

IV.2.2.3 Uniformité de teneur

L'essai d'uniformité de teneur est basé sur la détermination de la teneur individuelle en principe active des unités composant l'échantillon. Cet essai permet de vérifier que les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon [9] [27].

L'essai est satisfaisant si la teneur individuelle d'une seule unité s'écarte des limites de 85 à 115% de la teneur moyenne, et si elle ne s'écarte pas des limites de 75 à 125% de la teneur moyenne.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I.Contexte de l'étude

L'étude s'est déroulée de Mars 2016 à Avril 2017 au sein d'une industrie pharmaceutique locale sous le sceau de l'anonymat. Notre travail a porté sur l'évaluation de la granulation humide et de la compression des granulés obtenus lors d'une production des formes sèches. Pour se faire, nous avons procédé à une analyse de la formulation et du processus opératoire afin d'en déceler les points critiques potentiels permettant une maîtrise parfaite du procédé tout le long de la production.

À la suite de cette analyse, nous avons réalisé des essais pharmacotechniques (galéniques et biogaléniques) sur les granulés et les comprimés formulés pendant la granulation humide, avant et pendant la compression. Des actions ont été proposées pour améliorer le "*process*" de fabrication.

II.Matériels

II.1 Les matières premières

II.1.1 Formulation

La formulation retenue pour l'étude est un mélange constitué d'un principe actif, le métronidazole dosé à 250 mg et de quatre (4) excipients (*tableau III*) :

Tableau III: Les matières premières utilisées dans la formulation

	Matières premières	Caractères organoleptiques	Rôles	Proportion d'utilisation (%)
Phase interne	<i>Métronidazole</i>	Poudre cristalline jaune	<i>Principe actif</i>	Fonction de la formulation désirée
	<i>Amidon de blé</i>	Poudre blanche très fine et hygroscopique	<i>Diluant Désintégrant</i>	5 – 95 3 - 25
	<i>Polyvidone</i>	Poudre blanche inodore et hygroscopique	<i>Liant</i>	2 - 5
	<i>Eau déminéralisée</i>	Limpide, incolore, inodore	<i>Liquide de mouillage</i>	Qsp
Phase externe	<i>Stéarate de magnésium</i>	Poudre blanche fine légèrement blanche hydrophobe	<i>Lubrifiant antifriction antiadhésif</i>	0 - 2

La phase interne comprend les poudres de métronidazole, d'amidon de blé, de polyvidone et la phase externe contient le stéarate de magnésium. Le liant, le polyvidone a été utilisé sous la forme de poudre sèche.

II.1.2 Les matières premières

II.1.2.1 Le métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique appartenant à la famille des nitro-5-imidazolés utilisé lors des traitements anti-infectieux et antimicrobiens. Le métronidazole est légèrement soluble dans l'eau, le benzène, le toluène et soluble dans les solvants organiques usuels (éthanol, éther, cétone), dans les solutions acides diluées et très soluble dans le DMF. Il possède un caractère faiblement basique lui permettant de former des sels hydrosolubles (chlorhydrates). Le comprimé de métronidazole lors de notre production est dosé à 250 mg.

II.1.2.2 L'amidon de blé

L'amidon de blé, est un excipient polyvalent utilisé principalement dans les formulations des formes solides orales où il est utilisé comme liant, diluant et désintégrant. L'amidon de blé est hygroscopique et se présente comme une poudre inodore et insipide, fine, blanche à blanc cassé.

Il est insoluble dans l'éthanol froid (96%) et dans l'eau froide avec laquelle il forme une suspension aqueuse appelée lait *d'amidon*. Le lait d'amidon chauffé à des températures supérieures à 59°C, température correspondant à la température de gélification, devient visqueux et translucide conduisant une gelée appelé *empois d'amidon* [26].

II.1.2.3 Le polyvidone K₃₀

Le polyvinylpyrrolidone soluble ou polyvidone K₃₀ se présente sous forme d'une fine poudre hygroscopique de couleur blanche à blanc. L'une des principales caractéristiques de la polyvidone K₃₀ est sa solubilité, qui s'étend des solvants extrêmement hydrophiles tels que l'eau, aux solvants organiques tels que l'éthanol, le propylène glycol ou le polyéthylène glycol de faible poids moléculaire. Le polyvidone K₃₀ est miscible dans pratiquement toutes les proportions dans ces solvants et dans l'eau. Il est recommandé d'ajouter la poudre lentement et par petites portions au solvant en agitant vigoureusement pour s'assurer qu'elle se disperse et se dissout rapidement sans former de grumeaux.

Bien que le polyvidone K₃₀ soit utilisé dans une variété de formulations pharmaceutiques, il est principalement utilisé dans les formes solides. Dans la fabrication de comprimés, les solutions de polyvidone K₃₀ sont utilisées comme liants dans les procédés de granulation humide. Il peut être ajouté aux mélanges de poudres sous forme sèche et granulée in situ par addition d'eau, d'alcool ou de solutions hydro alcooliques ou sous forme de solution aqueuse [7] [8] [26].

II.1.2.4 Le stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium est largement utilisé dans les cosmétiques et les formulations pharmaceutiques. C'est une poudre très fine, légèrement blanche, ayant une faible odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse au toucher et adhère facilement à la peau. Le stéarate de magnésium est pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'éthanol (95%), l'éther et l'eau ; il est légèrement soluble dans le benzène chaud et l'éthanol chaud (95%). Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de comprimés à des concentrations

comprises entre 0,25 % et 5,0 % en poids. Il est hydrophobe et peut retarder la dissolution d'un médicament d'où son utilisation à de faible proportion [26].

II.2 Les appareillages et matériels utilisés

II.2.1 La granulation humide

• Appareils

- ✓ une balance de pesée pour grands volumes type SARTORIUS ;
- ✓ une cuve de chauffage d'eau ;
- ✓ un mélangeur- granulateur à pâle type TK-FIELDER ;
- ✓ un séchoir à lit air fluidisé AEROMATIC LTD ;
- ✓ un broyeur à mouvement oscillant et rotatif FITZMILL ;
- ✓ un mélangeur à tambour rotatif 200 L type Série PerMix PDR ;
- ✓ un dessiccateur ou thermobalance halogénique type OHAUS.

• Matériel

- ✓ une pelle ouverte pharmaceutique en inox ;
- ✓ un racleur en inox ;
- ✓ un conge gradué en inox ;
- ✓ une pipette alcool 95° ;
- ✓ un paquet de gant stérile ;
- ✓ un masque cache nez ;
- ✓ une charlotte ;
- ✓ une paire de surchausse ;
- ✓ un essuie- tout.

II.2.2 La compression

• Appareils

- ✓ une presse à comprimer rotative type COURTOY R 100/30 ;
- ✓ un transporteur à comprimés MANN-HUMMEL ;
- ✓ un dépoussiéreur de comprimés type KRÄMER ;
- ✓ une balance analytique de précision $\pm 0.0001\text{g}$ type OHAUS ;
- ✓ une balance de pesée pour grands volumes type SARTORIUS.

- **Matériel**

- ✓ des bacs de récupération ;
- ✓ des sacs plastiques. .

II.2.3 Essais de contrôle réalisés

- **Appareils**

- ✓ une balance analytique de précision $\pm 0.0001\text{g}$;
- ✓ un micromètre ;
- ✓ un duromètre de paillasse type SCHEUNIGER ;
- ✓ un friabilimètre PHARMATEST type PTF-E ;
- ✓ un délitest PHARMATEST type PTZ-S.

- **Matériels**

- ✓ Bécher 1000 ml ;
- ✓ Pinceau ;
- ✓ Paire de gant.

III.Méthodes

III.1 Mode opératoire de préparation des granulés par la voie humide

III.1.1 La pesée

Les quantités nécessaires en fonction de la formulation retenue ont été pesées à l'aide d'une balance de précision de grands volumes à l'atelier de pesée encore appelé **Centrale de pesée**.

La pesée s'est faite individuellement, matière par matière en évitant toute contamination. Les masses pesées ont été mises en quarantaine sous scellés avant l'étape de granulation.

III.1.2 Le mélange

Le mélange des poudres a été effectué pendant dix (10) minutes au sein du mélangeur- granulateur TK-FIELDER après le chargement successif en amidon de blé, en polyvidone K₃₀ et en métronidazole.

III.1.3 L'humidification ou mouillage

La solution de mouillage, l'eau déminéralisée chaude (70°C) a été incorporée de façon continue à un débit constant au mélange de poudres sous agitation.

III.1.4 La granulation

Après l'ajout de la solution de mouillage, un temps de mélange de six (6) minutes au sein du mélangeur-granulateur TK-FIELDER va permettre la granulation proprement dite.

III.1.5 Le séchage

La masse granulée obtenue est déchargée et séchée au séchoir à lit air fluidisé AEROMATIC. Le taux d'humidité résiduel des grains secs est déterminé à cette étape au dessiccateur thermohalogénique à une température de 50°C avec une prise d'essai (PE) de 5g.

III.1.6 Le calibrage

La masse granulée séchée a été ensuite passée au granulateur rotatif pour obtenir la granulométrie homogène et uniforme pour l'étape de compression.

III.2 Mode opératoire de la compression des granulés

III.2.1 La lubrification

Le lubrifiant, le stéarate de magnésium est ensuite ajouté aux granulés uniformes puis subit un mélange dans un tambour mélangeur rotatif pendant trente (30) minutes avant de passer en quarantaine avant l'étape de la compression.

III.2.2 La compression

La compression a été effectuée avec une presse à comprimer rotative munie de trente (30) poinçons.

III.3 Les essais pharmacotechniques "in process"

III.3.1 Sur le mélange de poudres

L'évaluation de l'uniformité du mélange de poudres de colorations différentes par le test d'homogénéité a été effectuée par un simple examen visuel.

III.3.2 Sur les granulés

La détermination du taux d'humidité résiduel (HR) est effectuée sur une prise d'essai (PE) de cinq (5) grammes au dessiccateur ou thermobalance halogénique. L'analyse granulométrique des granulés n'est pas effectuée.

III.3.3 Sur les comprimés

III.3.3.1 Les essais galéniques

○ Le contrôle macroscopique

Un examen visuel des comprimés est fait à la sortie de la presse rotative en observant l'aspect extérieur des comprimés pour vérifier : l'uniformité de la coloration, la surface lisse et brillante (l'absence de grippage, de cassure et de collage), l'absence de tâche.

○ Le contrôle de l'uniformité de masse

La masse unitaire et la masse moyenne des comprimés sont vérifiées pendant la compression par le contrôle de l'uniformité de masses effectué sur vingt (20) comprimés pris au hasard tout le long de la production ; ils sont pesés sur une balance analytique de précision $\pm 0.0001\text{g}$. Les comprimés doivent être compris dans les limites de contrôle (LC) et les limites de surveillance (LS). Ce contrôle se fait à un intervalle de temps régulier permettant d'établir une carte de contrôle pour suivre l'évolution de la masse des comprimés en fonction du temps de compression.

○ Le contrôle de l'épaisseur des comprimés

L'épaisseur de dix (10) comprimés est également déterminée régulièrement à l'aide d'un micromètre à chaque contrôle d'uniformité de masse. Les valeurs sont consignées sur la carte de contrôle pour suivre l'évolution lors de la compression.

○ Le contrôle de la dureté

La dureté des comprimés est déterminée régulièrement sur dix (10) comprimés par un duromètre de SCHLEUNIGER pendant la compression. Les valeurs sont consignées sur la carte de contrôle.

- **Le test de friabilité**

L'essai est réalisé à l'aide d'un friabilimètre PHARMATEST type PTF-E sur dix (10) comprimés régulièrement pendant la compression.

III.3.3.2 Les essais biogaléniques

- **Le test de désagrégation**

Le test de délitement a été effectué sur six (6) comprimés à l'aide d'un délitest PHARMATEST type PTZ-S en début et en fin de compression.

- **Uniformité de teneur**

L'essai d'uniformité de teneur n'étant pas fait en cours de compression, nous n'avons pas pu l'effectuer afin de le consigner dans notre étude.

CHAPITRE II : LES RESULTATS

I.Préparation des granulés par la voie humide

La production des granulés a été effectuée avec la formule présentée dans *le tableau IV*:

Tableau IV: La composition de la formule des granulés et comprimés

Matières premières	Quantité en % (m/v)
Métronidazole	71.43
Amidon de blé	21.29
Polyvidone	7.14
Stéarate de magnésium	0.14

L'eau déminéralisée a été utilisée à un volume de 14L. Les quatre (4) principaux excipients sont intégrés dans la formule appliquée. Cependant elle présente une proportion en excès de polyvidone à une concentration de 7.14%.

II.Evaluation "in process" de la granulation humide

Au cours de la granulation in situ, nous avons évalué les différentes étapes de la production de granulés. Les résultats ont été consignés dans *le tableau V*.

Tableau V: Les résultats des contrôles réalisés en cours de fabrication sur les granulés

Étapes	Paramètres évalués	Résultats
Mélange des poudres	<i>Homogénéité</i>	Coloration homogène Absence de grumeaux Absence de colmatage aux parois du mélangeur-granulateur
Humidification ou mouillage	<i>Mode d'incorporation du liquide de mouillage</i>	Absence d'un système d'incorporation
Granulation	<i>Tailles des granulés</i>	Granulométrie hétérogène sous forme de mottes de grain
Calibrage humide	<i>Réduction de la taille des mottes de grain</i>	Non effectué
Séchage	<i>Température de séchage</i>	50°C
	<i>Séchage de la masse granulée</i>	Prise en masse Séchage irrégulier, inégal Allongement du temps de séchage
	<i>Humidité résiduelle (Norme 1 – 2 %)</i>	HR : 1.70%

A l'issu de cette évaluation, nous avons noté des irrégularités :

- ✓ formation de mottes de grain ;
- ✓ absence de calibrage humide avant le séchage ;
- ✓ prise en masse et séchage irrégulier et inégal ;
- ✓ allongement du temps de séchage.

III.Evaluation "in process" des granulés avant l'étape de la compression

Tableau VI: Les résultats des contrôles réalisés sur les granulés avant l'étape de la compression

Etapes	Paramètres évalués	Résultats
Analyse granulométrique des granulés	Taille des grains	Non effectué
Calibrage des granulés		Poudre de granulé de taille régulière avec présence de poudre fine
Lubrification des granulés	Humidité résiduelle (Norme 1 – 2 %)	HR : 1.20 %

Les granulés séchés ont été calibrés au granulateur rotatif sans avoir effectué une analyse de la distribution granulométrique au préalable. Le calibrage nous a permis d'obtenir des grains dont la dimension, la taille est fonction de la maille utilisée (1.56 mm) et une poudre fine. La poudre fine et les granulés forment un système binaire qui favorise une meilleure comprimabilité et un bon écoulement dans la chambre de compression. Cependant ce pourcentage de poudre fine ne doit pas être **supérieur à 20%** pour une bonne compression. La détermination de la valeur de poudre fine est donc un point critique non négligeable au niveau de la compression.

IV.Evaluation des comprimés réalisés à partir des granulés obtenus par la voie humide

IV.1 Les essais galéniques

IV.1.1 Contrôle macroscopique des comprimés

Les comprimés obtenus (*figure 27*) ont présenté les caractéristiques suivantes :

- homogénéité de la coloration blanche à la surface et à l'intérieur des comprimés ;
- surface lisse et brillante des comprimés ;
- absence de tâches sur la surface des comprimés.



Figure 27: Comprimés à la sortie de la presse rotative

IV.1.2 Uniformité de masses

Tableau VII: Uniformité de masses sur un échantillon de 20 comprimés de la formule

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse (mg)	356.1	350.6	347.1	340.7	353.9	337.2	351.8	348.5	345.3	345.8
Comprimés	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Masse (mg)	343.9	344.7	356.2	351.1	351.9	351.3	344.1	346.9	344.6	349.3
Moyenne (mg)	6961 mg/ 20 = 348.05 mg									
Ecart type	$\delta = 17.4025$ mg									
Intervalle de confiance IC _{0.05}	Valeur mini = 337.2 mg					Valeur maxi = 356.2 mg				
	IC _{95%} = { 330.6 mg – 365.4 mg }									

Au risque $\alpha = 0,05$, aucun comprimé est en dehors de l'intervalle de confiance ou limites de contrôle : *le lot de comprimés est acceptable.*

IV.1.3 Test de contrôle de l'épaisseur

Tableau VIII: Contrôle des épaisseurs des comprimés sur un échantillon de 10 comprimés de la formule

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Epaisseur (mm)	4.5	4.5	4.5	4.5	4.6	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5
Epaisseur moyenne (mm)	45.2 mm / 10 = 4.52 mm									
Ecart-type	$\delta = 0.042$ mm									
Norme de conformité	Valeur mini = 4.5mm valeur maxi = 4.6 mm									
	N = {4.4 mm – 4.6 mm}									

La norme de conformité de l'épaisseur des comprimés étant de 4.4 mm - 4.6 mm : *les comprimés sont acceptables.*

IV.1.4 Résistante à la rupture

Tableau IX: Dureté sur un échantillon de 10 comprimés de la formule

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureté (Kp)	4.8	5.1	5.3	5.4	5.9	4.8	6.4	6.4	6.8	6.2
Dureté (N)	47.1	50	52	53	57.9	47.1	62.8	62.8	66.7	60.8
Dureté moyenne Dm	Moyenne = 560.2 N / 10 = 56.02 N									
Ecart type	$\delta = 7.095$ N									
Norme de conformité	Valeur mini = 4.8 Kp Valeur mini = 47.1 N									
	Valeur maxi = 6.8 Kp Valeur maxi = 66.7 N Dm > 40N									

La dureté moyenne **Dm > 40N**. Les comprimés du lot présentent *une dureté acceptable.*

IV.1.5 Friabilité

Tableau X: Indice de friabilité sur un échantillon de 10 comprimés de la formule

Masses	Masse initiale (Mi) de 10 comprimés avant effritement (g)	Masse finale (Mf) de 10 comprimés après effritement (g)	Indice de friabilité F (%) $M_i - M_f / M_i \times 100$
Résultats	3.518	3.511	0,20
Norme de conformité	F (%) < 1%		

L'indice de friabilité est inférieur à 1% : *le lot est acceptable.*

IV.2 L'essai biogalénique

- **Test de désagréation**

Le temps de délitement du dernier comprimé non enrobé sur les six (6) utilisés pour le test était de 11 minutes 07 secondes. La norme étant de **Temps ≤ 15 minutes**, *le lot est acceptable.*

- **Uniformité de teneur**

La teneur en métronidazole des comprimés n'a pas pu être vérifiée au cours de notre étude. Notre travail s'étant limité à la zone de production (atelier de pesée, de granulation, de mélange et de compression).

DISCUSSION

I. Effets des paramètres de formulation et des conditions opératoires sur la granulation humide

I.1 La formulation

I.1.1 Effet de la quantité de liant ajouté

I.1.1.1 Point critique observé

Utilisation du polyvidone K₃₀ à la concentration de **7.14%** supérieure à la norme d'utilisation recommandée de **2-5%**.

I.1.1.2 Interprétation

Le polyvidone K₃₀ est un liant polyvalent le plus couramment utilisé en granulation humide. Il est très soluble dans l'eau. Le polyvidone K₃₀ est généralement utilisé sous forme de solution. Il peut être ajouté aux mélanges sous forme sèche puis granulé in situ comme décrit dans notre étude. Ce procédé peut produire en certains endroits des points de haute viscosité lors de la phase de mouillage qui peuvent s'opposer à la bonne distribution du polyvidone K₃₀ au sein de la masse. Cela peut entraîner une dissolution incomplète de ce dernier. C'est pourquoi la méthode par l'ajout de liant à sec nécessite généralement une concentration plus élevée de polyvidone pour obtenir le même effet de liaison de la solution. Cependant, une concentration trop importante peut ralentir la libération du principe actif et entraîner un effet matriciel à éviter [7][8][16].

Il est donc nécessaire de mettre en place des plans d'expériences pour chaque méthode d'ajout du liant (à sec ou sous forme de solution) pour évaluer les quantités exactes de polyvidone K₃₀ nécessaires pour la formule appliquée.

I.1.2 Effet du volume du liquide de mouillage sur la taille des granulés pendant la granulation humide

I.1.2.1 Point critique observé

Utilisation d'une quantité importante de liquide de mouillage à un volume de 14 L lors de la granulation in situ par voie humide. Cette quantité est en excès dans la formulation.

I.1.2.2 Interprétation

Lors de la granulation humide in situ, le phénomène de surmouillage par un excès d'eau (14 L) a conduit à la formation de mottes de grain. Typiquement, la granulation est induite par une phase liquide (l'eau déminéralisée comme liquide de mouillage) et par conséquent une plus grande quantité de liquide entraîne une plus grande granulation.

Cependant, un taux de granulation accru est également observé lorsque le rapport liquide-solide augmente jusqu'à un point de saturation qui constitue l'optimum recherché. Si le rapport liquide-solide devient trop élevé ($S > 1$), un phénomène appelé **surmouillage** peut se produire : le granulé est mis en suspension dans le liquide. Dans ce cas, la granulation entraîne la formation de mottes ou de pâte qui peut colmater les grilles du granulateur.

Clairement, cette situation doit être évitée, car un traitement supplémentaire lors de la fabrication de comprimés devient difficile. La saturation des granulés, qui peut être définie comme le rapport entre le volume de liquide et le volume granulo-interstitiel, augmente lorsque davantage de liquide est ajouté. Une saturation plus élevée est directement liée à une taille de granule plus grande[2] [17].

Il est donc nécessaire de mettre en place des plans d'expériences pour évaluer la quantité exacte d'eau déminéralisée nécessaire pour la formule appliquée.

I.2 Le mode opératoire

I.2.1 Homogénéité du lit de poudre à l'étape de mélange

I.2.1.1 Point critique observé

Le contrôle de l'homogénéité du mélange de poudres s'est fait par un simple examen visuel.

I.2.1.2 Interprétation

Dans le cas de mélange de poudres de couleurs différentes, le contrôle visuel donne une idée du degré d'homogénéité. Cependant lorsque les poudres sont de même coloration il est nécessaire de prélever des échantillons de même taille à différents niveaux du mélange pour déterminer la dose thérapeutique du principe actif dans chaque prélèvement. Cette étape est particulièrement importante car de la qualité du mélange dépend l'homogénéité de la répartition et la teneur en principe actif[1].

I.2.2 Mode d'incorporation du liquide de mouillage

I.2.2.1 Point critique observé

Absence d'un système de distribution du liquide de mouillage.

I.2.2.2 Interprétation

Le procédé d'addition de liquide de mouillage s'est révélé influencer grandement les propriétés du produit granulaire résultant. L'addition de liquide sans un système d'incorporation entraîne une distribution non homogène au cours de la granulation. Si le liquide est ajouté très rapidement c'est-à-dire qu'il est déversé, on observe des régions du lit de poudre où la concentration en liquide est élevée, ce qui entraîne **une surhumidification de ses zones**. Cette surhumidification conduirait à la formation locale de gros granulés ou de gros morceaux : plus l'addition du liquide de mouillage est rapide, plus les granulés sont de grandes tailles au fil du temps. Si l'addition de liquide se fait de façon progressive c'est-à-dire ajout à un débit faible et constant par un système, on aura une distribution plus uniforme.

Le système d'incorporation permet une répartition homogène à un débit constant du liquide de mouillage lors de l'étape d'humidification afin de permettre la formation des grains de granulométrie homogène. Chaque état de formation du granulé correspond à un degré de saturation en eau. L'augmentation progressive et constante du degré de saturation ($0 < S < 1$) permet une croissance régulière et rapide des granulés jusqu'à l'état capillaire ($S < 1$) où tous les ponts liquides sont réunis au sein du granulé [2].

I.2.3 Aspect des granulés après l'étape de granulation humide

I.2.3.1 Point critique observé

La granulométrie est très hétérogène sous forme de mottes de grain.

I.2.3.2 Interprétation

La concentration élevée de polyvidone, un excès de liquide de mouillage ont conduit à un effet de surmouillage entraînant la formation de boules ou mottes. Les mottes de grains sont à éviter car rendent difficile le séchage qui ne sera pas régulier. Cela a pour conséquence l'allongement du temps de séchage et les manipulations du mélange afin d'uniformiser la tailles des mottes afin de mieux répartir ces derniers dans la cuve du séchoir à lit air fluidisé pour un meilleur séchage.

Ainsi, lorsque le polyvidone est ajouté au mélange de poudres à sec pour être granulé in situ, le volume de liquide de mouillage peut être utilisé en petite quantité pour éviter la formation de mottes ou de pâte au cours de la granulation [7] [8].

Il est donc nécessaire de mettre en place des plans d'expériences pour évaluer la quantité exacte d'eau déminéralisée nécessaire pour la formule appliquée.

I.2.4 Séchage de la masse granulée au séchoir à lit air fluidisé

I.2.4.1 Points critiques observés

- ✓ présence de mottes ;
- ✓ allongement du temps de séchage ;
- ✓ prise en masse des mottes de grain au cours du séchage ;
- ✓ séchage irrégulier et inégal des mottes de grain ;
- ✓ absence du contrôle de la granulométrie de la poudre de granulés après le séchage.

I.2.4.2 Interprétation

A la fin de la granulation humide, le calibrage humide nécessaire pour démasser ou casser les mottes de grain obtenu n'a pas été effectué avant le passage à la phase de séchage. Cette étape a pour but d'augmenter la surface spécifique entre les grains et l'air chaud pour un séchage homogène et un temps de séchage court. Au début du séchage, la vitesse minimale de fluidisation permettant de mettre en mouvement les mottes de grain est insuffisante : les mottes ne sont pas mises en suspension et restent au fond de la cuve du séchoir.

Lors de la mise en régime, la température de l'air de séchage augmente (phase I), l'eau à la surface des mottes encore au fond de la cuve s'évapore et on observe une solidification de la surface des mottes qui entraîne une prise en masse de ses dernières. Lorsque la température de l'air atteint 50°C (la température seuil) on a un plateau correspondant à la période d'évaporation constante (phase II). On assiste à une migration de l'eau par capillarité de l'intérieur vers l'extérieur des mottes. Cependant la surface étant solidifiée, l'eau n'y arrive pas afin d'être éliminé par évaporation ; on a une présence d'humidité à l'intérieure des mottes avec une surface sèche : **le séchage est hétérogène.**

Afin d'obtenir un séchage homogène, nous avons effectué le démassage ou démottage manuellement à intervalles réguliers tout au long du séchage, ce qui a eu pour conséquence l'allongement du temps de séchage.

Le dosage de l'humidité résiduelle effectué après l'étape de séchage de la granulation par voie humide nous a montré un taux d'humidité résiduel de 1.70 % entrant dans l'intervalle du taux d'humidité optimum pour le métronidazole (**1 – 2 %**). Cette valeur permet d'éviter la dégradation du principe actif et de conserver les propriétés de compressibilité des granulés. Ils auront donc une bonne coulabilité dans la chambre de compression avec une absence de friabilité pour une cohésion suffisante des comprimés, une absence de grippage dans la matrice et de collage aux poinçons des comprimés.

Le calibrage de la masse granulée sec a été effectué sur un granulateur rotatif avant l'étape de lubrification afin d'obtenir des granulés de taille régulière pour un meilleur écoulement lors de la compression à la presse à comprimer rotative.

Aucun contrôle granulométrique de la poudre de granulés n'a été effectué pour confirmer l'homogénéité et l'uniformité de la taille des granulés utilisés ainsi que le pourcentage acceptable de poudre fine présent. La distribution granulométrique est un contrôle essentiel qui permet de connaître la valeur de la taille de granulé optimale et du pourcentage de poudre fine produit.

Il est d'une importance primordiale d'effectuer cette analyse granulométrique afin d'améliorer et optimiser la compression sans courir le risque de dégrader les poinçons, les matrices des presses rotatives et éviter la présence de métal dans les comprimés.

II. Contrôles galéniques et biogaléniques des comprimés obtenus à partir des granulés

II.1 Uniformité de masse

Les masses des comprimés de métronidazole sont conformes à l'intervalle de confiance calculée à partir des écarts limites en pourcentage de la masse moyenne des comprimés inscrit à la pharmacopée. La polyvidone K₃₀ fournit une cohésion pour une meilleure coulabilité et adhérence des granulés lors de la compression.

II.2 Dureté ou résistance à la rupture

Les comprimés de métronidazole obtenus ont une bonne dureté moyenne supérieure à 40 N conformément aux normes internationales. Cette bonne dureté est due aux propriétés liantes de la polyvidone K₃₀ qui donne des granulés plus durs. La dureté des comprimés est un paramètre important car a une influence sur le délitement.

II.3 Test de friabilité

Les comprimés de métronidazole ont un taux d'effritement inférieur à 1%. Ils sont donc aptes pour un possible enrobage ou pelliculage, à l'étape de conditionnement primaire et au transport.

II.4 Test de désagrégation

Les comprimés de métronidazole ont un temps de désagrégation de 11 minutes 07 secondes, inférieure à 15 minutes. Le résultat du test de délitement fait ressortir clairement une bonne cohésion et comprimabilité des granulés.

Remarque générale

Nous observons que malgré les étapes de granulation par la voie humide présentant de nombreux points critiques négatifs, l'opération de compression à la presse rotative s'est déroulée sans difficultés majeures aboutissant à des comprimés de métronidazole acceptables sur le plan galénique.

Cependant l'absence des résultats de l'analyse sur l'uniformité de teneur (dosage du métronidazole) ne nous permet pas d'établir une conformité définitive des comprimés.

CONCLUSION

Notre étude s'est intéressée à l'évaluation du processus de granulation par la voie humide incluse dans un procédé de fabrication industrielle de comprimés à base de métronidazole. Cette évaluation répond à un processus d'amélioration continue des procédés de fabrication en milieu industriel pharmaceutique. Une analyse de la formule galénique et du mode opératoire a conduit à l'identification de points critiques suivants :

- ✓ La présence en excès du liant (polyvidone K₃₀) et de la solution de mouillage (eau déminéralisée) dans la formulation,
- ✓ L'absence d'un système d'incorporation du liquide de mouillage à l'étape d'humidification lors de la granulation humide pour une meilleure répartition du liquide de mouillage(eau déminéralisée),
- ✓ La formation de mottes de grains à la fin de la granulation humide,
- ✓ La prise en masse et le séchage irrégulier des mottes de grains,
- ✓ L'allongement du temps de séchage des mottes de grains,
- ✓ L'absence de contrôle granulométrique après l'étape de séchage.

En outre des essais pharmacotechniques n'ont pas été réalisés aux étapes critiques pouvant avoir une action déviante sur la production. Malgré ces points critiques du processus de granulation par la voie humide, les comprimés obtenus ont présenté une bonne conformité galénique.

Dans l'objectif d'améliorer le procédé de fabrication, il est essentiel de mettre en place des plans d'expériences axés sur la formulation et le mode opératoire afin de déterminer de façon scientifique et reproductible les quantités exactes de polyvidone K₃₀ et d'eau déminéralisée nécessaires pour une granulation optimale sans :

- ✓ la formation de mottes de grains ;
- ✓ la prise en masse des mottes de grains lors du séchage ;
- ✓ l'allongement du temps de séchage ;
- ✓ le risque de dénaturer le principe actif.

PERSPECTIVES

A l'issu de ce travail, se dégagent les perspectives suivantes :

- effectuer une analyse des risques qualité au cours du procédé de granulation par la voie humide,
- élaborer des essais pharmacotechniques à mettre en œuvre aux différentes étapes critiques du procédé de fabrication,
- élaborer et mettre en œuvre des plans d'expériences sur la formulation et le mode opératoire pour déterminer les quantités optimales de polyvidone et d'eau nécessaires en vue d'optimiser le processus de granulation par la voie humide.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations à faire à l'industrie pharmaceutique sont les suivantes :

- intégrer un système de distribution du liquide de mouillage à un débit constant,
- effectuer un calibrage humide avant l'étape de séchage en cas de présence de mottes de grain pour une uniformisation des tailles des granulés afin de favoriser un séchage régulier,
- mettre en place le contrôle de la granulométrie des grains après le séchage afin de déterminer la taille optimale des granulés pour l'étape de compression et éliminer le surplus de poudre fine,
- optimiser la durée de vie des poinçons et des matrices par la mise en place d'un plan d'entretien ainsi qu'un changement après une période donnée d'utilisation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A Le Hir / J-C. Chaumeil / B. Brossard . (2009). *ABREGES de pharmacie : pharmacie galenique bonnes pratiques de fabrications des médicaments* (éd. 9e). ELSEVIER MASSON.
2. AD. Salam / MJ. Hounslow / JPK. Seville. (2007). *HANDBOOK OF POWDER TECHNOLOGY: granulation* (Vol. 11). Elsevier- Masson.
3. *Balances analytiques* . (s.d.). Récupéré sur OHAUS: <https://us.ohaus.com/en-US/PioneerAnalytical-20>
4. Baptiste, C. (2013, decembre 12). influence de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage sur la maitrise du procédé de granulation humide a fort taux de cisaillement . Poitiers, FRANCE.
5. BOUCHEMAL, K. (2017, 12 22). GENIE DES PROCEDES. *IMPACT DU PROCEDE DE FORMULATION* .
6. Boudiaf, Y. (2009, Avril 17). Etude de l'influence des parametres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide. NANCY, FRANCE.
7. Buhler, V. (2008). Kollidon : polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceuticals industry 9th revised edition (éd. 9th revised). (B. T. compagny, Éd.) Ludwigshafen, ALLEMAGNE.
8. Buhler, V. (2005). POLYVINYLPYRROLIDONE EXCIPIENTS FOR PHARMACEUTICALS: Polidone, Crospovidone and copovidone. ALLEMAGNE: SPRINGER.
9. CONSEIL DE L'EUROPE. (2013). *Pharmacopee Europeenne* (éd. 7e). conseil de l'Europe.
10. DIARRA, M. H. (2008, DECEMBRE 12). PROCEDE DE COMPACTAGE A ROULEAUX : ETUDE EXPERIMENTALE ET. Toulouse, France.
11. *DUROMETRE 5Y*. (s.d.). Récupéré sur www.fourni-labo.fr: <https://www.fourni-labo.fr/produit/durometre-5y>
12. GAUTHIER, X. (2003). COMPARAISON DE DEUX TECHNIQUES DE SECHAGE EN GRANULATION HUMIDE . NANCY.

13. GIRLY, K. (2007, 12 12). IMPACT DU CHANGEMENT DE PROCEDE DE GRANULATION HUMIDE SUR LES CARACTERISTIQUES PHARMACOTECHNIQUES DES GRAINS ET DES COMPRIMES Procédé monophasique versus procédé séquentiel . LIMOGES.
14. GUERIN, D. (2006, juin). LA GRANULATION HUMIDE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE: revue bibliographique sur les materiels, les methodes et les parametres de mise au point du procédé de granulation humide. Nantes, FRANCE.
15. Hede, P. D. (2006, Septembre). *ADVANCED GRANULATION THEORY AT PARTICLE LEVEL* , 1er, 64. Copenhagen: BOOKBOON The ebook compagny.
16. Hiroaki Masuda / Ko Higashitani / Hideto Yashida. (2006). *POWDER TECHNOLOGY HANDBOOK* (éd. 3e). Taylor and Francis group.
17. IMT. (2006). *Phi 41 Pharmacotechnie industrielle* (éd. 2e). IMT editions.
18. J-M Aiache / E. Beyssac / V. Hoffart / R. Renoux. (2008). *Collection Pharma1: INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT* (Vol. 5e EDITION). ELSEVIER MASSON.
19. John L. McGuire, Horst Hasskarl, Gerd Bode, Ingrid Klingmann, Manuel Zahn. (2007, 04 15). "Pharmaceuticals, General Survey" Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology". Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. .
20. KOFFI, A. (2015). LES EXCIPIENTS DES MEDICAMENTS - MASTER PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE . ABIDJAN.
21. KOFFI, A. (2015). rappels sur quelques fondamentaux de la compression. Abidjan, COTE D'IVOIRE.
22. *MARCHE PHARMACEUTIQUE :Chiffre d'affaires du marché pharmaceutique mondial de 2001 à 2016-statistiques*. (2017, Décembre 2017). Récupéré sur STATISTA: le portail de statistiques: <https://fr.statista.com/statistiques/564968/marche-pharmaceutique-chiffre-d-affaires-mondial/>
23. Nnanga Nga, O. M. (2016, aout-septembre). Évaluation Qualitative des Comprimés d'Albendazole, de Mebendazole et de Praziquantel Commercialisés dans les Circuits Formel et Informel de la Ville de Yaoundé , 17 , 6. (h. s. diseases, Éd.) Yaoundé, CAMEROUN.
24. Parikh, D. M. (1997). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology* (Vol. 81). Maryland: atlantic pharmaceuticals services inc.

25. Parikh, D. M. (2005). *HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL GRANULATION TECHNOLOGY* (éd. 2e). (N. C. Synthon Pharmaceuticals inc research triangle Park, Éd.) Taylor and Francis group.LLC.
26. Raymond C Rowe / Paul J Sheskey / Marian E Quinn. (2009). *HANDBOOK OF PHARMACEUTICALS EXCIPIENTS* (éd. 6e). the pharmaceutical press and the american pharmacists association APhA.
27. Robert H Perry / Don W Green. *perry's chemical engineers handbook* (éd. 8e). Mc Graw-Hill professional Hardcover.
28. TCHORELOFF, P. (s.d.). EXTENSOMETRIE ET LES PROPRIETES MECANIQUES DES COMPRIMES PHARMACEUTIQUES. (U. P. sud, Éd.) CHATEAU-MALABRY.
29. TITA-GOLDSTEIN, A. (2013, novembre 21). Mise en forme des poudres par compression :. Nancy.
30. UEMOA. (2010, Décembre 08). ANNEXE A LA DECISION N° 08 /2010/CM/UEMOA. GUIDE DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE HUMAIN DANS LES ETATS MEMBRES DE L'UEMOA , 84. Ouagadougou.
31. WEHRLE, P. (2012). PHARMACIE GALENIQUE: formulation et technologie pharmaceutique (éd. 2e). Paris, FRANCE: Maloine.
32. www.epmmagazine.com. (s.d.).
33. www.researchgate.net. (s.d.). le mécanisme de formation d'agglomérats et la croissance de granulés .
34. www.researchgate.net. (s.d.). le compactage au rouleau par le procédé de granulation sec .
35. Zámotný, P. (s.d.). *PRINCIPLES OF TABLET COMPRESSION* . (F. o. University of Chemistry and Technology Prague, Éd.)

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : La granulation par la voie humide est une opération pharmaceutique très utilisée dans la fabrication de diverses formes médicamenteuses en industrie pharmaceutique. Elle a pour but de transformer les particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus au moins poreux appelés granulés ou grains. Cette opération permet de préparer les poudres pharmaceutiques à la compression et s'intègre dans le procédé de fabrication des comprimés. En production industrielle, la granulation par la voie humide constitue une étape critique dont la maîtrise est indispensable. L'objectif général de notre travail a été d'évaluer le processus de granulation par la voie humide en milieu industriel. Une analyse de la formule et du mode opératoire employés lors du processus de fabrication nous a permis de mettre en évidence les points critiques et faire des propositions d'amélioration.

MATERIELS ET METHODES : Le processus de granulation par voie humide a utilisé les procédures générales, les procédures opérationnelles standards et le dossier de lot rédigés et validés par le département d'assurance qualité. Le matériel de production et d'analyse qualité utilisé en milieu industriel ont permis de formuler des comprimés nus, de réaliser des contrôles qualité des comprimés nus.

RESULTATS : L'analyse de la formule et du mode opératoire appliqués ont montré une proportion en excès du liant (polyvidone), de la solution de mouillage (eau déminéralisée) et l'absence d'un système d'incorporation de solution de mouillage. la granulation par la voie humide a conduit à la formation de mottes de grain. Le séchage de ces mottes a entraîné une prise en masse qui a eu comme conséquence l'allongement du temps de séchage. La réduction des mottes en granulés s'est faite au broyeur rotatif sans une analyse granulométrique définissant la taille optimale pour la compression. La compression des granulés a permis d'obtenir des comprimés acceptables après les contrôles galéniques et biogaléniques (le dosage du principe actif n'ayant pas été effectué).

CONCLUSION : A l'issu de notre travail, nous avons obtenu des comprimés acceptables. Cependant il est indispensable d'effectuer les contrôles a chaque étape critique afin d'éliminer voir réduire toute déviation. L'optimisation de la granulation par la voie humide nécessite la mise en place des plans d'expériences axés sur la formulation et le mode opératoire.

MOTS CLÉS : granulation humide, granulé, compression, comprimés.