

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE

Présentée pour obtenir le Grade de

MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par

KOULOUGHLI FATMA

et

LEKADIR ANIA

Thème

**ETUDE COMPARATIVE ENTRE DEUX PROCÉDÉS DE
GRANULATION PAR VOIE HUMIDE : GRANULATION DANS LE
MÉLANGEUR-GRANULATEUR ET GRANULATION DANS LE LIT
D'AIR FLUIDISÉ
ET LEURS INFLUENCES SUR LA DISSOLUTION**

Soutenu le 18/09/2013, devant le jury composé de :

Mr Zaid Ahmed
Mme Belmahdi Lila
Mme Fernane Farida
Melle Tazouirt Saidia

prof - UMBB
MAA - UMMTO
MCA - UMMTO
MAA - UMMTO

Président
Rapporteur
Examinatrice
Examinatrice

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté afin d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements et notre gratitude à :

-  *Notre promotrice **M^{me} L.Belmahdi**, pour son aide, sa patience et sa gentillesse infinie pendant toute la durée de la réalisation de ce mémoire.*
-  *Notre président de jury **M^r A.Zaid**, d'avoir accepté de présider notre aimable jury.*
-  *Nos examinateurs : **M^{me} F. Fernane** et **M^{me} S.Tazouirt** pour leurs gentillesse et avoir aimablement examiné ce travail.*
-  *Nos remerciements s'adressent aussi à l'ensemble du personnel du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité Pharmal et de l'atelier de production.*
-  *Nous remercions vivement **M^{elle} Chekoufi Naima**, pour son aide précieuse afin d'aboutir à ce travail.*
-  *Sans oublier Monsieur **Chaibi Saïd** pour sa considérable contribution pour réaliser ce mémoire.*

Au terme de ce travail, nous aimerons exprimer notre profonde reconnaissance à tous ceux, qui par leurs aides, ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

- *A mes très chers parents pour leur amour, leur patience et leur énorme soutien.*
- *A mon mari Aziz qui me donne toujours l'énergie d'avancer dans la bonne direction.*
- *A mes frères et sœurs : Mohamed, Djamel, Kamel, Samia, Sonia, Abd Eslam.*
- *A mes tantes et mes oncles pour leur soutien et encouragement.*
- *A toutes la famille Kouloughli et Laamri et les cousins et les cousines.*
- *A mes très chères amies Hayat, Fatima, Naïma, Siham, Nacira, Saïda, Lamia, Amel ; Amina, Nassima, Hanane, Messouda, Razika, hadjira et ma binôme Ania et sa famille.*
- *A toute la promo de chimie pharmaceutique 2013.*
- *A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*

Fatma

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents pour leur amour, leur patience et leur énorme soutien.

Mon très cher frère Yahia, sa femme Djamila et ses enfants : Célia, Liza, Alicia, et Sami

Ma très chère Sœur Zahoua, son mari Mustafa et ses enfants Yanis et Lyna

Mon très cher frère Mahdi, sa femme Fetta, et sa petite fille Sarah

A toute ma grande famille

Mon future mari Lounes qui m'a soutenu tous au long de ce travail

Toutes mes amies : Lydia, Fatiha, Nabila, Sonia, Naïma, Sabrina, Hadjira, Kahina, Sabiha, Chahinas, Dalila, Radia, Sadjia et Louiza, Mon binôme Fatma et sa famille

A la promotion de chimie pharmaceutique 2013.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Ania

Liste des abréviations

C.R.D. : Centre de Recherche et Développement.

PA : Principe actif.

G-I : gastro-intestinale.

EP : Pharmacopée européenne.

USP : United states pharmacopeia.

JP : Pharmacopée japonaise.

FDA: Food and Drug administration.

PH : Potentiel d'hydrogène.

DCI : Dénomination commune internationale

® : Marque déposée.

Glossaire

In vitro : Phénomènes observés au laboratoire, en dehors de l'organisme.

In vivo : Phénomène observés dans l'organisme.

Pharmacopée : c'est un recueil de normes admises au niveau international, portant sur l'activité et la pureté des produits pharmaceutique qui entrent dans le commerce international.

polymorphisme :

Le polymorphisme est un phénomène pour lequel un produit actif peut cristalliser en plusieurs systèmes cristallins distincts. Pour une température et une pression donnée une seule forme cristalline est stable, les autres sont instables et appelées métastables, elles évoluent plus au moins rapidement vers les formes stables.

Les solvates et les hydrates :

Pendant la cristallisation, l'eau et les molécules de solvant peuvent se combiner aux produits actifs en formant des liaisons plus au moins stables, en donnant des solvates, et si le milieu est aqueux des hydrates.

Liste des figures

Figure.1. les procédés du remplissage des capsules	7
Figure.2. processus de libération du Principe actif incorporée dans la gélule.....	8
Figure.3. Granulateur à tambour rotatif.....	12
Figure.4. mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement	13
Figure.5. Mécanismes de granulation.....	14
Figure.6. Le principe de granulation à lit d'air fluidisé ;.....	15
Figure.7. Mécanismes de croissance lors de la granulation en lit fluidis.....	15
Figure.8. phénomènes mis en jeu lors de la croissance des particules en lit fluidisé	16
Figure.9. Les étapes de formulation du grain du sulpuren® 50mg dans le collette.....	34
Figure.10. Les étapes de formulation du grain du sulpuren® 50mg dans le lit d'air fluidisé.....	36
Figure.11. Spectre du sulpiride analysé.....	41
Figure.12. Spectre de référence du sulpiride.....	41
Figure.13. Spectre d'analyse du lactose monohydrate par IR	42
Figure.14. Spectre de référence du lactose monohydrate.....	42
Figure.15. Spectre d'identification du talc par spectrophotométrie IR.....	44
Figure.16. distribution granulométrique du grain (1,2, 3) réalisé dans lit d'air fluidisé.....	46
Figure.17. distribution granulométrique du grain (1',2',3') réaliser dans le mélangeur-granulateur.....	47

Liste des tableaux

Tableau.1 : les différentes formes galéniques de médicaments, classées selon leur mode d'administration et leur mode d'action.....	4
Tableau.2 : Les avantages et inconvénients de la forme gélule.....	5
Tableau.3 : Les facteurs qui influencent la dissolution des médicaments.....	19
Tableau.4 : Structure et propriétés du sulpiride.....	24
Tableau.5 : Les excipients entrant dans la fabrication du sulpuren® 50 mg.....	25
Tableau.6 : L'échelle exprimant la solubilité d'une substance.....	26
Tableau.7 : Les critères d'acceptation des résultats de dissolution.....	40
Tableau.8 : Résultats du contrôle des caractéristiques du sulpiride.....	41
Tableau.9 : Résultats des essais réalisés sur le sulpiride.....	42
Tableau.10 : Résultats des caractéristiques macroscopiques du lactose monohydrate.....	42
Tableau.11 : Les résultats des essais réalisés sur lactose monohydrate.....	43
Tableau .12 : Résultats de contrôle physico-chimique d'eau purifiée	43
Tableau.13 : Résultats du contrôle physico-chimique du méthyle cellulose	43
Tableau.14 : Résultats du contrôle physico-chimique du stéarate de magnésium.	44
Tableau.15 : Résultats du contrôle des caractéristiques macroscopiques du talc.....	44
Tableau .16 : Résultat d'identification de talc par spectrophotométrie IR.....	44
Tableau.17 : Résultats du contrôle des gélules vides	45
Tableau.18 : Résultats du contrôle d'humidité résiduelle du grain.....	45
Tableau.19 : Résultats de Contrôle du grain.....	45
Tableau.20 : Résultats du contrôle des caractéristiques, d'épaisseur, d'identification, poids moyen et de temps de délitement du Sulpuren®.....	48
Tableau .21 : Résultats de dosage du Sulpuren®.....	49
Tableau.22 : Résultats de dissolution du Sulpuren®.....	50

INTRODUCTION GENERALE.....	1
-----------------------------------	----------

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

CHAPITRE 1 : NOTIONS GENERALES.....	2
--	----------

1. Généralité sur les médicaments	2
1.1. Définition d'un médicament	2
1.2. Composition d'un médicament.....	2
1.3. Les différentes formes galéniques et leur mode d'action	4
2. La forme galénique étudiée : la gélule.....	5
2.1. Définition de la gélule	5
2.2. Avantages et inconvénients	5
2.3. Procédé de fabrication.....	6
2.3.1. Fabrication de l'enveloppe.....	6
2.3.1.1. Composition de l'enveloppe.....	6
2.3.1.2. Fabrication proprement dite	6
2.3.2. Remplissages des enveloppes	6
2.3.2.1. Préparation du mélange	6
2.3.2.2. Répartition du mélange.....	6
2.4. Processus de libération des principes actifs incorporés dans des gélule.....	8

CHAPITRE 2 : GRANULATION.....	10
--------------------------------------	-----------

2.1. Définition de la granulation	10
2.2. Intérêt de la granulation	10
2.3. Différentes méthodes de granulation	10
2.3.1. Granulation par voie sèche	10

2.3.2. Granulation par voie humide.....	11
2.3.2.1. Définition	11
2.3.2.2. Etapes de granulation humide.....	11
2.3.2.3. Techniques de granulation par voie humide.....	12
A. Plateau tournant ou assiette granulatrice	12
B. Tambour rotatif	12
C. Mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement.....	12
a. Appareillage.....	13
b. Mécanismes de croissance	13
D. Lit d'air fluidisé.....	14
a. Définition.....	14
b. Principe.....	14
c. Phénomènes mis en jeu lors de la croissance des particules.....	16
CHAPITRE 3 : DISSOLUTION.....	17
3.1. Définitions	17
3.2. Place des essais de dissolution	17
3.3. Facteurs influençant la dissolution du médicament	18
3.4. Appareils de dissolution	20
3.4.1. Appareil à palettes tournantes	20
3.4.2. Appareil à panier tournant	20
3.4.3. Appareil à cylindre réciproques	20
3.4.4. Appareil à flux continu	20
3.5. Conditions opératoires.....	20
3.6. Interprétation des cinétiques de dissolution	21

3.6.1. Définition de la cinétique de dissolution.....	21
3.6.2. Normes de dissolution.....	21
3.6.3. Modélisation des cinétiques de dissolution.....	21
3.6.3.1. Modèle de d'ordre zéro.....	21
3.6.3.2. Modèle de premier ordre.....	22
3.6.3.3. Modèle Higuchi.....	22
3.6.3.4. Fonction de distribution RRSBW ou de Weibull.....	22
3.6.4. Approche modèle indépendante.....	22
3.6.4.1. Le temps de dissolution.....	22
3.6.4.2. Comparaison des profils de dissolution.....	23

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE 4 : MATERIELS ET METHODES

1. Matériels.....	24
1.1. Matières premières	24
1.2. Réactifs de laboratoire	25
1.3. Équipements	25
2. Méthodes	26
2.1. Contrôle physicochimique des matières premières.....	26
2.1.1. Sulpiride.....	26
2.1.2. Excipients	29
2.1.2.1. Lactose monohydrate	29
2.1.2.2. Eau purifiée.....	29
2.1.2.3. Méthyle cellulose	30
2.1.2.4. Stéarate de magnésium.....	31
2.1.2.5. Talc.....	32
2.1.3. Contrôle des gélules vides.....	32

2.2. Processus de fabrication du sulpuren®.....	33
2.2.1. Instructions de fabrication.....	33
2.2.2. Préparation du granulé.....	33
A. Procédé de fabrication dans le mélangeur-granulateur.....	34
B. Procède de fabrication dans le lit d'air fluidisé.....	36
2.2.3. Mise en gélule	37
2.2.4. Conditionnent.....	37
2.3. Contrôle du produit fini (Sulpuren®).....	37
2.3.1. Caractères macroscopiques.....	37
2.3.2. Identification	38
2.3.3. Poids moyen	38
2.3.4. Dosage	38
2.3.5. Temps de désagregation.....	39
2.3.6. Dissolution.....	39

CHAPITRE.5: RESULTATS ET DISCUSSIONS

1.1. Contrôle physico-chimique des matières premières	41
1.1.1. Principe actif : Sulpiride.....	41
1.1.2. Excipients.....	42
1.1.2.1. Lactose monohydrate.....	42
1.1.2.2. L'eau purifiée.....	43
1.1.2.3. Méthyle cellulose.....	43
1.1.2.4. Contrôle de Stéarate de magnésium.....	44

1.1.2.5. Talc.....	44
1.1.3. Articles de conditionnement (gélules vides).....	45
1.1.4. Contrôle du grain.....	45
1.1.4.1. Ecoulement et Tassement.....	45
1.1.4.2. Distribution granulométrique	46
■ Distribution granulométrique du grain réalisé dans lit d'air fluidisé.....	46
■ Distribution granulométrique du grain réalisé dans le mélangeur-granulateur.....	47
1.5. Contrôle du produit fini (Sulpuren®).....	48
1.5.1. Contrôle macroscopique	48
1.5.2. Epaisseur.....	48
1.5.3. Identification par réaction au sulfate de cuivre.....	48
1.5.4. Identification par UV.....	48
1.5.5. Poids moyen.....	48
1.5.6. Temps de délitement.....	48
1.5.7. Dosage.....	49
1.5.8. Dissolution.....	49
CONCLUSION GENERALE	53

Annexes

La granulation est un procédé d'agglomération de particules de poudres cristallisées ou amorphes, visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que la taille des particules initiales. Les particules y sont liées par des liaisons intermoléculaires diverses : force de Van Der Waals, liaison hydrogène. Ces agglomérats peuvent se former soit par granulation sèche ou par granulation humide, cette dernière est très utile dans le domaine pharmaceutique.

Toute technique de granulation humide repose sur la mise en mouvement et l'agitation des particules, suivies de l'introduction du liquide liant. Ainsi, les principaux appareils utilisés dans ce domaine sont, à l'origine, des dispositifs de mélange des poudres. Bien qu'en principe, toutes les techniques d'agitation puissent être utilisées pour la granulation humide, certaines d'entre elles se sont répandues davantage que d'autres. Ces techniques se différencient principalement par le mode de mise en contact des particules.

Deux types de systèmes fermés seront envisagés pour la granulation humide à proprement dite : les lits fluidisés ou les mélangeurs à taux de cisaillement élevé. Notre étude consistera en une étude comparative entre ces deux systèmes, dans le but de connaître leurs influences sur la dissolution, en prenant des gélules de *sulpuren*[®] 50mg comme traceur, ceci après le constat de problèmes de non-conformité de plusieurs lots au niveau du département de production des formes sèches, unité PHARMAL, du groupe pharmaceutique SAIDAL de Dar EL Beida.

Ce document présente, dans une première partie, une étude bibliographique se décomposant en plusieurs parties. La première partie sera consacrée aux généralités sur les médicaments et sur la forme étudiée: gélule. Par la suite, la synthèse sera orientée ensuite sur une partie plus pratique concernant la granulation et ces différentes méthodes et techniques. La troisième partie s'intéressera à la dissolution, son importance et les paramètres qui peuvent l'influencer. La partie expérimentale de ce travail sera ensuite présentée : après un bref descriptif des matériels et méthodes utilisés, les étapes relatives à la formation du grain dans les deux procédés de granulation seront détaillées. Les résultats obtenus seront ensuite traités dans le but de mettre en évidence les intérêts et les limites de chaque procédé de granulation. Enfin, la dissolution va être étudiée pour comprendre quel est le procédé qui donne une meilleure dissolution des gélules de *sulpuren*[®] 50 mg.

1. Généralités sur les médicaments

Introduction :

Jusqu'au vingtième siècle, les médicaments ont été découverts le plus souvent par le fruit du hasard ou de l'empirisme. De nos jours, pour la majorité, ils sont le résultat d'un long processus de recherche et de développement utilisant les dernières connaissances scientifiques et médicales pour créer des milliers de molécules naturelles ou de synthèse.

1.1. Définition d'un médicament :

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques[1].

1.2. Composition d'un médicament :

✚ Principe actif (substance active):

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques [2].

✚ Excipient(s) :

Tout composant neutre autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication.

La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

Véhicule : dans les préparations liquides, vecteur du (ou des) principe(s) actif(s). Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent une consistance liquide véhiculant les principes actifs.

Base : dans les préparations solides et semi-solides, vecteur du (ou des) principe(s) actif(s), composé d'un ou plusieurs excipients.

Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux, ce qui s'explique, d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être les auxiliaires, et entre part, par la variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Ceux-ci sont de trois sortes. Il leur est demandé :

- De faciliter l'administration des principes actifs : c'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, etc., mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade ;
- D'améliorer l'efficacité du principe actif : c'est le cas d'un excipient pour pommades qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité ;
- D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée ; c'est le cas des conservateurs : antiseptiques, antifongiques, anti oxygène, etc. et aussi des acides, bases et tampons [3].

1.3. Les différentes formes galéniques et leur mode d'action

Une forme galénique peut être définie comme une association d'un ou plusieurs principes actifs avec des excipients, le tout conditionné pour être délivré au public. Les formes galéniques peuvent être classées selon leur voie d'administration et leur mode d'action, comme le montre le tableau suivant :

Tableau.1 : les différentes formes galéniques de médicaments, classées selon leur mode d'administration et leur mode d'action [4]

Chapitre 1 : Notions Générales

MODE D'ADMINISTRATION		FORME GALÉNIQUE	ACTION
VOIE ORALE (À AVALER)		Formes solides : cachets, capsules, comprimés, gélules, granulés, paquets, pastilles, pâtes officinales, pilules, poudres, sachets, tablettes Formes liquides : émulsions, potions, sirops, suspensions, solutions buvables...	Générale Local au cours du trajet
VOIE PARENTÉRALE	Voie intradermique (ID)	Formes liquides : émulsions, solutions, suspensions Les formes solides : implants	Générale ou locale
	Voie sous-cutanée (SC)		
	Voie intramusculaire (IM)		
	Voie intraveineuse (IV)		
	Voie intra-artérielle (IA)		
	Voie intrarachidienne (IR)		
	Voie intracardiaque (IC)		
VOIE TRANSMUQUEUSE	Muqueuse buccale	comprimés (des petites tailles), pastilles, pâtes, tablettes.	Locale
	Muqueuse bucco-pharyngée (bouche+arrière gorge)	Les bains de bouche, les collutoires, les gargarismes	Locale
	Muqueuse perlinguale.	Comprimés ou glossettes, granules et globules homéopathique, solutions	Générale
	Muqueuse oculaire.	Collyres, inserts, pommades ophtalmiques.	Locale
	Muqueuse auriculaire.	Bains auriculaires, gouttes auriculaires, les pommades.	Locale
	Muqueuse nasale.	Pommades nasales, poudres à inhaler.	Locale
	Muqueuse pulmonaire.	Les inhalations : Particules : ■ de $\phi > 30\mu$ (nez, pharynx, larynx); ■ de 20 à 30 μ (trachée) ; ■ de 10 à 20 μ (bronches et bronchioles) ; ■ de 3 à 5 μ (bronchioles terminales) ; ■ < 3 μ (canal alvéolaire, alvéoles pulmonaire).	Locale
	Muqueuse rectale.	Capsules rectales, les lavements, les mousses rectales, les pommades, les solutions à usage rectal, les suppositoires.	Générale ou locale
	Muqueuse vaginale.	Les comprimés vaginaux ou ovules secs, les mousses gynécologiques, ovules.	Locale
	Muqueuse urétrale.	Les crayons urétraux, les bougies	Locale
VOIE CUTANÉE		Les mousses, les pommades, Préparation liquides : Lotions, solutions, émulsion Formes adhésives cutanées : Dispositifs transdermiques, emplâtres, timbres	Locale ou générale

2. La forme galénique étudiée : la gélule

Les formes destinées à la voie orale représentent le plus fort pourcentage des formes Pharmaceutiques. Elles se répartissent entre les gélules et les comprimés. La gélule est une Très ancienne présentation médicamenteuse.

2.1. Définition de la gélule :

Les capsules à enveloppe dure ou gélules sont des préparations de consistance solide, de forme et capacités variables, contenant généralement une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives. Constituées de deux parties cylindriques, ouvertes à l'extrémité et dont le fond est hémisphérique. Une des deux parties, «la coiffe», a un diamètre légèrement plus large que «le corps» qui est destiné à contenir le ou les principes actifs et les excipients, Après le remplissage du corps, la coiffe est placée sur ce dernier de sorte à donner lieu à une forme pharmaceutique [2], [5].

2.2. Avantages et inconvénients :

Tableau.2 : Les avantages et inconvénients de la forme gélule [6], [7].

Avantages	Inconvénients
➤ Une mise au point simple; ➤ la répartition de doses individuelles précises; ➤ Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable ➤ Faciles à transporter ➤ Faciles à administrer ➤ Protégées de l'air et de la lumière ; ➤ Obtention des gélules à action prolongée ; ➤ Possibilité d'enrobages gastro-résistants ; ➤ Nombre d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles et la mise au point ; ➤ Libération facile des principes actifs dans le tube digestif ; ➤ Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson ; ➤ A l'officine, la forme gélule est facilement réalisée ; ➤ Possibilité d'introduire des liquides grâce à des enveloppes spéciales.	➤ Ne sont pas fractionnables ; ➤ On peut ouvrir une gélule et y mettre un autre produit ; ➤ Les gélules reviennent plus chères que les comprimés ; ➤ Conservation à l'abri de l'humidité ; ➤ Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation) ; ➤ Il faut les absorber avec de l'eau en position assise ➤ Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés.

2.3. Procédé de fabrication

Comporte deux étapes.

2.3.1. Fabrication de l'enveloppe

2.3.1.1. Composition de l'enveloppe

C'est pratiquement de la gélatine pure avec une faible teneur en eau (12 à 15% environ) avec en plus éventuellement un opacifiant (oxyde de titane en générale), des colorants et des conservateurs autorisés [3].

2.3.1.2. Fabrication proprement dite

La fabrication des enveloppes se fait par le procédé du trempage. Elle réclame des conditions très strictes de températures, d'humidité.

Deux chaînes parallèles, l'une pour les corps, l'autre pour les coiffes, constituées de rangées successives de broches, sont trempées dans un bac contenant le mélange gélatineux. Les broches ressortent du bain recouvertes d'une fine couche de gélatine. La solidification de la gélatine commence à l'air libre et se poursuit dans un courant d'air de température et d'humidité déterminée. Les coquilles séchées, sont ensuite découpées à la longueur voulue puis démoulées, permettant ainsi l'emboîtement des deux parties [8].

2.3.2. Remplissages des enveloppes

2.3.2.1. Préparation du mélange

Il peut s'agir de poudres ou de granulés enrobés ou non enrobés; il est très important que la poudre ou le granulé à répartir présente une bonne fluidité pour assurer un remplissage rapide et régulier, cependant la fluidité peut être améliorée par addition de lubrifiants ou par granulation; aussi la granulométrie doit être adaptée à chaque appareil de remplissage et à chaque taille de gélules et la grosseur des particules doit être aussi régulière que possible [3].

2.3.2.2. Répartition du mélange

a. A l'officine

Une fois la poudre simple ou composée préparée, le remplissage se fait sur des appareils manuels ou géluliers. En général, ils sont constitués par une plaque perforée, destinée à recevoir les parties inférieures des enveloppes, les bords de celles-ci affleurant exactement au niveau supérieur des plaques. Le remplissage se fait ensuite soit par arasage, soit par compresse-doseur. L'opération de répartition terminée, un système qui varie d'un appareil à l'autre permet de soulever légèrement les demi-capsules pleines. Il suffit d'emboîter alors les demi-capsules supérieures [2].

b. En milieu industriel :

Dans l'industrie, il est nécessaire de les placer dans des conditions strictes d'humidité relative: 45 à 50% et de température : 20 à 22°C, ceci à cause des enveloppes et de la fluidité de la poudre ou du granulé qui varie avec l'humidité. Il existe plusieurs types de machines

industrielles pour le remplissage des capsules. D'une façon générale, elles réalisent successivement les opérations suivantes [3] :

- ✚ Alimentation de la machine en enveloppes vides ;
- ✚ Ouverture des enveloppes : Les enveloppes arrivent convenablement orientées devant des orifices qui ne laissent passer que la cupule de plus faible diamètre. Celle-ci est séparée de l'autre par aspiration ;
- ✚ Remplissage : on peut citer ici cinq procédés différents de répartition volumétrique des poudres schématisés dans la figure.3.
 - **Compresso-doseurs**: le principe est le même que celui qui est utilisé à l'officine pour le remplissage des cachets. C'est le procédé actuellement le plus utilisé,
 - **Arasage** : les demi-capsules inférieures réparties sur des plateaux à alvéoles passent sous un sabot distributeur,
 - **Arasage et tassement ou bourrage alternés** : c'est une amélioration du précédent, l'ajustement du dosage se fait par réglage de la marche des pistons,
 - **Vis sans fin** : chaque déplacement d'une vis sans fin, placée à la partie inférieure de la réserve de poudre, entraîne un volume déterminé de celle-ci. Le volume déversé dans les capsules est en fonction de l'angle de rotation de la vis. L'addition de diluant n'est pas nécessaire dans ce cas, mais on peut avoir intérêt à ajouter un lubrifiant.
 - **Dosage en alvéoles** : le dosage de la poudre peut se faire par arasage et bourrage dans les alvéoles d'un disque qui, en tournant, vient déverser leur contenu dans les demi-capsules. Une variante consiste à remplir les alvéoles par aspiration de la poudre. Le déversement dans les demi-capsules se fait ensuite avec de l'air comprimé,
- ✚ Fermeture des gélules.
- ✚ Ejection des gélules pleines hors des alvéoles à l'aide de poussoir ou d'air comprimé.

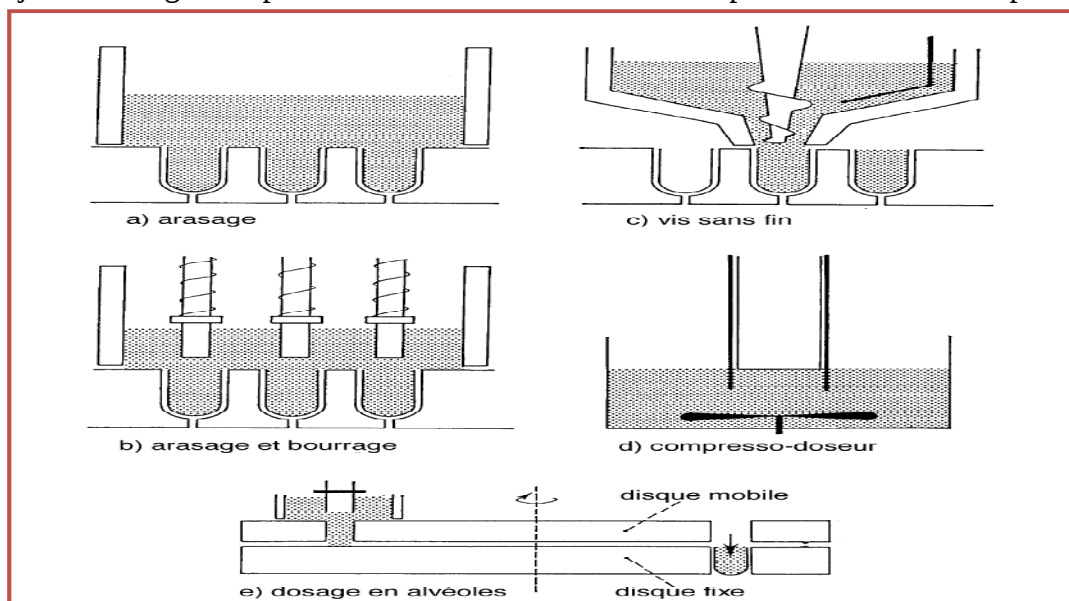


Figure.1. les procédés de remplissage des capsules [3]

2.4. Processus de libération des principes actifs incorporés dans des gélules

Les étapes de libération du principe actif à partir de la gélule après son administration sont:

- la première étape qui dure environ une minute et demie, consiste en la diffusion du milieu à travers la paroi gélatineuse. Ce phénomène qui est indépendant de la nature du contenu de la capsule, aboutit à la rupture de l'enveloppe et au départ d'une ou plusieurs bulles d'air.
- La solubilisation de la gélatine se poursuit tandis que le liquide pénètre par capillarité dans la poudre.
- Après quelques minutes il ne subsiste qu'une masse agglomérée, qui peut rester dans cet état ou dans certaines conditions, il subit une dispersion en particules primaires. L'importance du phénomène de dissolution dépend alors du stade atteint en raison de la surface exposée.
- Enfin dans le cas de principes actifs peu solubles, cette étape conditionne la vitesse d'absorption [8]. (Figure.2.)

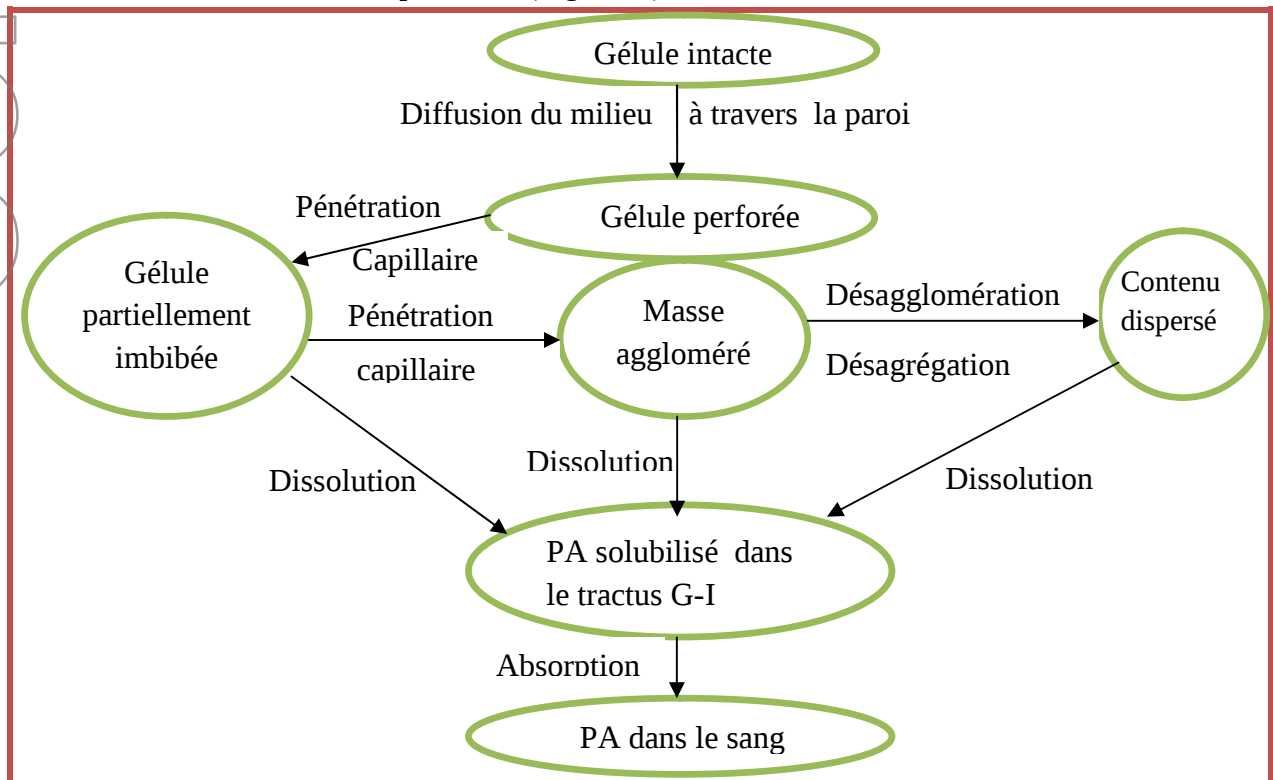


Figure.2. processus de libération du Principe actif incorporée dans la gélule

Conclusion:

Une forme pharmaceutique est une présentation dans laquelle les substances médicamenteuses sont amenées, par des opérations unitaires, à faciliter l'administration et à assurer l'activité du médicament.

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure préfabriquée à base de gélatine, constituée d'un ou de plusieurs principes actifs, additionnés de substances auxiliaires appelées excipients.

Elle est l'une des formes les plus utilisées à cause de la diversité des avantages qu'elle apporte (Faciles à administrer, libération facile des principes actifs dans le tube digestif...etc.).

Introduction

L'agglomération des particules est un procédé très ancien qui remonte à l'antiquité, il est désormais utilisé dans de nombreux domaines d'application telle que l'industrie pharmaceutique.

2.1. Définition de la granulation

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides, plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains.

Cette opération intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut aussi être utilisé directement soit sous formes multi doses, soit réparti en doses unitaires tels que gélules, sachets ou paquets [3].

2.2. Intérêt de la granulation

La maîtrise du processus d'agglomération est un enjeu technologique majeur dont les principaux avantages comprennent entre autres [9]:

- ✚ Réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions, les risques d'inhalation et d'explosion.
- ✚ Amélioration des propriétés d'écoulement du solide permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaires.
- ✚ Augmentation de la densité apparente des grains (facilité de stockage, de transport, de manutention...).
- ✚ Minimisation des phénomènes de ségrégation des particules d'un mélange.
- ✚ Meilleure cohésion au cours de la compression.
- ✚ Possibilité de pelliculage.

2.3. Différentes méthodes de granulation

Plusieurs méthodes d'accroissement de taille de particules existent. Elles peuvent être classées en trois catégories.

- ✚ La granulation humide.
- ✚ La granulation sèche.
- ✚ Autres techniques de granulation : atomisation, frittage.

Parmi ces méthodes, la granulation sèche et la granulation humide sont les plus répandues dans l'industrie pharmaceutique [10] [11].

2.3.1. Granulation par voie sèche :

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni la température de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. 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 [3].

La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression et le broyage-tamissage.

✚ **Compression.** Celle-ci est réalisée à l'aide de presses :

- **Presses à comprimer :** ce sont des machines à comprimer alternative. On choisit pour cela des machines très puissantes capables de faire de gros comprimés très durs appelés « briquettes ». C'est la technique classique pour la voie sèche [3].
- **Presses à cylindres :** L'appareil utilisé ou compacteur comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, mis par un moteur puissant et tournant en sens inverse. La poudre est amenée par une vis qui l'oblige à passer entre les deux cylindres qui la transforment en une plaque très dure. Le rendement du compactage est supérieur à celui du briquetage [3].

✚ **Broyage-tamissage**

Les briquettes ou les plaques sont concassées et le grain obtenu tamisé [3].

2.3.2. Granulation par voie humide

La granulation humide est un procédé d'agglomération très largement répandu dans le Monde industriel.

2.3.2.1. Définition:

il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associées à l'addition d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion [12].

2.3.2.2. Etapes de granulation humide

La granulation par voie humide est la plus courante en industrie pharmaceutique; elle comporte plusieurs étapes qui nécessitent plusieurs équipements :

✚ **Humidification ou mouillage :**

La poudre ou mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage. Ceci est réalisé dans un des mélangeurs- malaxeurs. Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur avec ou sans précautions particulières ou bien avec un système de pulvérisation. Les liquides de mouillage sont généralement composés d'un solvant et d'une substance possédant des propriétés agglutinantes appelée liant. L'ensemble se présente sous forme d'une solution ou d'une pseudo solution [3].

✚ **Granulation proprement dite :**

Cette opération s'effectue au moyen de « granulateurs » dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée [3].

✚ **Séchage :**

Cette étape intervient après le mouillage et le malaxage des poudres. Le liquide de mouillage est alors évaporé, laissant les dépôts de liant sous forme de ponts solides. Les appareils les plus utilisés sont les séchoirs à lit fluidisé et les étuves à palataux [9].

Calibrage

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire de procéder à un calibrage qui permet en un temps de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux. On utilise des tamis de formes variées, ou des cribles constitués par des plaques métalliques percées de trous régulièrement répartis sur toute leur surface. [8]

■ **Lubrification :** Le principe consiste à ajouter un lubrifiant pour avoir une meilleure aptitude à l'écoulement. [8]

2.3.2.3. Techniques de granulation par voie humide.

Toute technique de granulation humide repose sur la mise en mouvement et l'agitation des particules, suivies de l'introduction du liquide liant. Ces techniques se différencient principalement par le mode de mise en contact des particules :

- agitation pneumatique ; c'est le cas des lits fluidisés.
- agitation par rotation des parois : assiette tournante et tambour rotatif.
- agitation par mobile mécanique : mélangeur-granulateur.

A. Plateau tournant ou assiette granulatrice

Ce type d'appareil fonctionne, en général, en mode continu. Il permet d'effectuer une granulation par roulement en même temps qu'une classification par ségrégation centrifuge des granulés [13] [14] [15].

B. Tambour rotatif

La granulation en tambour rotatif est une technique largement utilisée dans le domaine pharmaceutique [15].

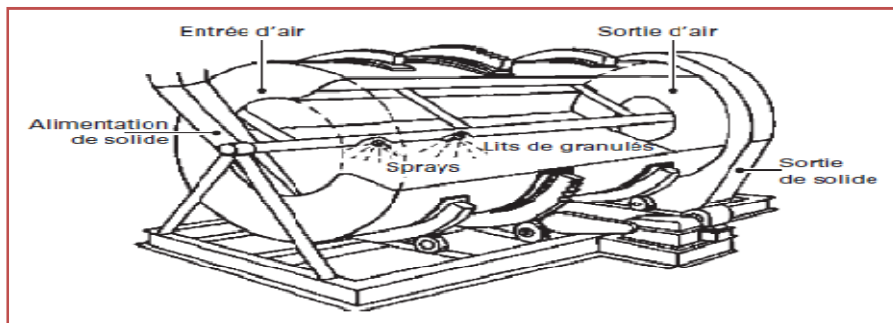


Figure.3. Granulateur à tambour rotatif.

C. Mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement

Les granulateurs à fort taux de cisaillement utilisent une action mécanique pour assurer le mélange de la poudre par un effet de cisaillement. Dans la majorité des cas, cette action est induite par le mouvement d'un mobile d'agitation composé d'un ensemble de pales rotatives à axe horizontal ou vertical. Dans certains cas, on utilise une plaque tournante à haute vitesse de révolution placée au fond de la cuve d'agitation. Outre un mélangeage efficace, le cisaillement permet de densifier les particules et de leur donner une forme sphérique. Comparée à la granulation en lit fluidisé, cette technique permet donc d'obtenir des granulés plus compacts et de forme plus régulière [16].

a. Appareillage: (Figure.4.)

Granulateur à taux de cisaillement élevé est constitué des éléments suivants :

- cuve fixe ;
- éléments mobiles (émoteur, pale d'agitation) qui sont mis en mouvement pour mélanger le contenu de la cuve ;
- couvercle de la cuve ou se fixe les éléments d'agitation

Les géométries des cuves et les éléments mobiles sont très variés [17].

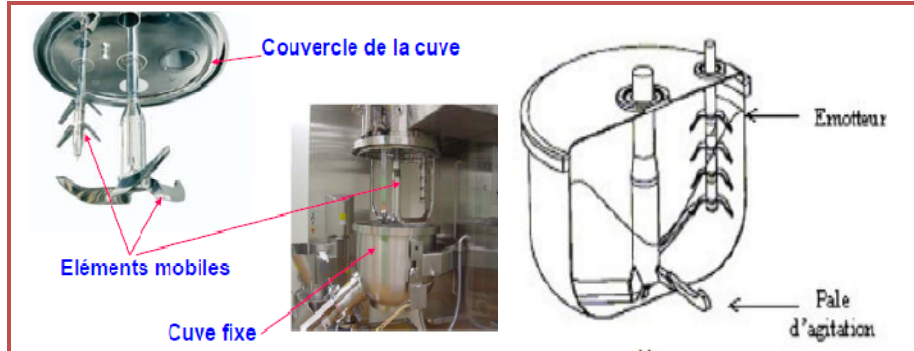


Figure .4. mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement.

b. Mécanismes de croissance

La granulation à fort taux de cisaillement est décrite traditionnellement par cinq mécanismes simultanés présentés sur la figure 5 a [18] [19] [20] :

- ✚ **Nucléation** : ce mécanisme résulte du rassemblement de particules élémentaires humides par attraction capillaire pour former des amas d'agrégats peu résistants appelés « **nucléi** » ;
- ✚ **Recouvrement en surface par effet boule de neige**: les granulés déjà formés jouent le rôle d'amorces et collectent des nucléi ou des particules élémentaires mouillées. Ce mécanisme conduit à une diminution conséquente du nombre de particules fines sans pour autant augmenter la population des granulés ;
- ✚ **Transfert par fragmentation-enrobage** : La fragmentation des granulés mène à la formation des fragments qui peuvent alors être redistribués sur les autres granulés;
- ✚ **Transfert par abrasion** : Une partie des grains élémentaires est transférée de certains granulés vers d'autres par abrasion. Ce mécanisme ne conduit pas à une variation de taille ni de nombre des granulés ;
- ✚ **Coalescence** : ce mécanisme conduit à la formation d'espèces de taille importante par fusion de deux ou de plusieurs granulés.

Un inconvénient de cette vision traditionnelle est le rôle insuffisant accordé au liquide et à sa distribution au sein du milieu granulaire. Or, ce sont les interactions physico-chimiques qui sont à l'origine de la formation des granulés.

Ainsi, dans une approche plus récente l'accent a été mis sur le mouillage des grains et sur la qualité de dispersion de la phase liquide Cette approche propose trois mécanismes principaux (figure 5 b) [18] [19] [20] :

- mouillage-nucléation** : durant cette phase, le liquide de granulation est amené au contact des particules pour former des nucléi ;
- croissance/densification** : les particules mouillées ou les nucléi s'associent entre eux pour former des granulés qui croissent et se consolident sous l'effet du cisaillement ;
- rupture/attrition** : les granulés se brisent sous l'effet des contraintes mécaniques induites par l'agitation ou suite aux chocs avec d'autres granulés.

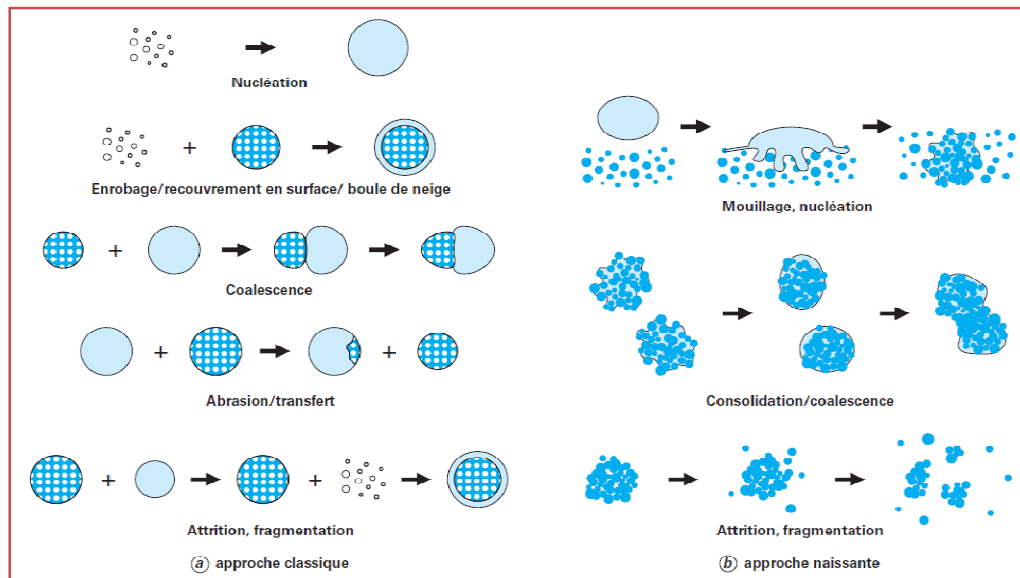


Figure.5.Mécanismes de granulation.

D. Lit d'air fluidisé

a. Définition de granulation dans le lit d'air fluidisé

La granulation des particules en lit d'air fluidisé est un procédé de mise en contact de trois phases : solide, liquide et gaz. C'est un procédé complexe qui rassemble des étapes simultanées et compétitives telles que le mélange, la pulvérisation, le mouillage, le séchage, etc. L'essor industriel qu'a connu cette technique est notamment dû aux avantages offerts par la fluidisation et, en particulier, les transferts de matière et de chaleur très intenses et le mélange parfait du solide dans le contacteur [16].

b. Principe

Le principe de l'opération est relativement simple : les particules solides sont mises en suspension dans le lit par un courant d'air chaud et une solution contenant le liant est injectée au sein de celui-ci. La chaleur nécessaire pour évaporer le solvant est apportée par l'air de fluidisation. Cette technique a l'avantage de réaliser plusieurs opérations telles que le mouillage, le mélange et le séchage dans le même appareil. (figure.6)

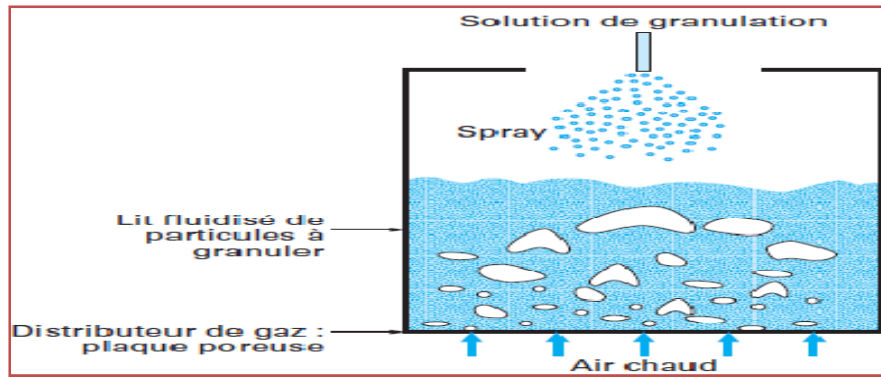


Figure.6.Le principe de granulation dans le lit d'air fluidisé.

La croissance des particules se fait par deux mécanismes qui peuvent coexister (figure.7) :

- ✚ **Le recouvrement en surface** qui se produit lorsque les particules mouillées sont séchées avant qu'une collision avec d'autres particules n'ait lieu, ou lorsque les forces exercées par le milieu fluidisé parviennent à rompre les liaisons entre les particules ;
- ✚ **Le second est l'agglomération** qui résulte de la coalescence des particules mouillées. Lors de l'évaporation, les ponts liquides se transforment en ponts solides pour former des agglomérats. La prédominance d'un mécanisme par rapport à l'autre dépend de l'interaction des forces exercées sur les particules présentes dans le système. Ces forces peuvent être divisées en deux familles : les forces de liaison et les forces de rupture. Les forces de liaison sont conditionnées par les phénomènes locaux qui se déroulent à la surface du solide. Ces phénomènes dépendent des propriétés physico-chimiques des matériaux, autrement dit, de la nature du solide et de celle du liquide utilisés. Les forces de rupture induites par le milieu fluidisé dépendent des paramètres de procédés à savoir, la vitesse de fluidisation, la géométrie du contacteur, le système de pulvérisation, etc.

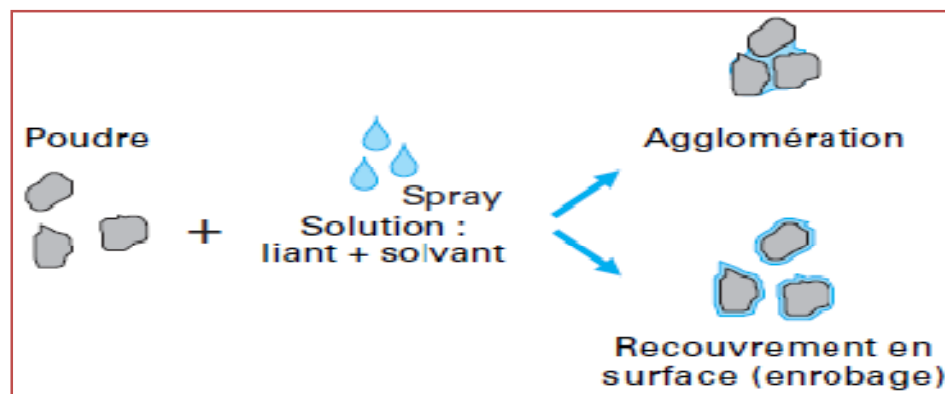


Figure.7.Mécanismes de croissance lors de la granulation en lit fluidisé.

c. Phénomènes mis en jeu lors de la croissance des particules [21], [22]

D'une manière générale, le processus d'agglomération en lit fluidisé est conditionné par les étapes élémentaires consécutives et compétitives suivantes :

- mélange des particules ;
- dispersion du liquide (atomisation) ;
- évaporation partielle du solvant de la surface des particules ;
- mouillage ;
- agglomération ;
- fragmentation ;
- séchage.

Les différents phénomènes mis en jeu lors de la croissance des particules en lit fluidisé sont schématisés dans la figure.8:

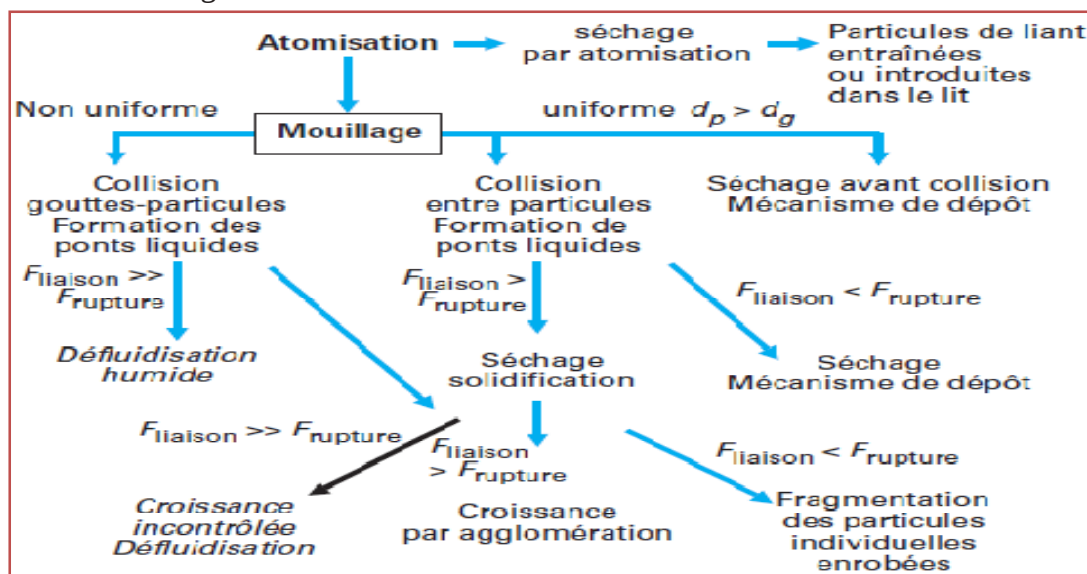


Figure.8.phénomènes mis en jeu lors de la croissance des particules en lit fluidisé.

Conclusion :

La granulation humide est une technique de mise en forme des poudres largement utilisée dans de nombreux secteurs industriels : pharmaceutique, agroalimentaire, métallurgie et sidérurgie, chimie minérale, détergents, engrais, cosmétique, etc.

Le choix d'une technique de granulation humide doit se faire en fonction des propriétés physiques du produit à granuler et des propriétés attendues du produit final.

Introduction :

A l'exception de l'administration par voie parentérale et de l'administration orale de solutions, toutes les formes pharmaceutiques doivent se dissoudre ou libérer le principe actif dans le milieu environnant le site d'administration, afin qu'il soit absorbé. Les étapes de la mise en solution peuvent être résumées par la libération à partir de la forme galénique puis la dissolution du PA. Cette phase biopharmaceutique, première étape entre le moment de l'administration du PA et celui de l'obtention de l'effet, est primordiale car elle précède l'absorption et peut la limiter si elle est insuffisante.

3.1. Définitions :

Dissolution:

La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide, liquide ou gazeux dans un solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution [23].

Vitesse de dissolution :

La vitesse de dissolution est la quantité d'une substance médicamenteuse qui passe en solution par unité de temps [24].

Essais de dissolution :

L'essai de dissolution est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, Le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents [25].

3.2. Place des essais de dissolution

Demandé à plusieurs stades du développement du médicament :

En préformulation :

Plusieurs propriétés fondamentales sont étudiées en préformulation (solubilité, vitesse de dissolution, stabilité). Il est important de connaître la vitesse de dissolution d'un principe actif dans le cas des principes actifs très faiblement solubles pour envisager des solutions permettant de la modifier [23].

En développement :

Au stade de la formulation galénique l'essai de dissolution est utilisé dans :

- études comparatives de la dissolution de plusieurs formes permettent d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération de PA est complète à partir de sa forme galénique.
- l'établissement de profils de dissolutions est indispensable comme guide de la formulation des formes solides et pour la mise en évidence du degré de pertinence de l'essai de dissolution [23].

En contrôle de routine

- L'essai de dissolution est destiné au contrôle de la forme pharmaceutique solide.
- Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de production et de la conformité du produit fini avec les lots précédents.
- après fixation de normes de dissolution strictes, il permet d'assurer la reproductibilité inter lot.
- Ce contrôle de qualité prend un intérêt prédictif supplémentaire lorsque des corrélations in vitro/ in vivo ont été établies, c'est-à-dire lorsque les variations de dissolution ont une répercussion définie sur la biodisponibilité [23].

3.3. Facteurs influençant la dissolution du médicament

Pour mieux comprendre les facteurs qui peuvent influencer la dissolution du PA, Noyes-Whitney exprime la vitesse de dissolution selon l'équation.1[26] [27].

$$\frac{dM}{dt} = K S (C_s - C_t) \quad \text{éq.1}$$

dM/dt : la vitesse de dissolution.

S : surface d'échange entre le principe actif non dissous et le solvant.

C_s : concentration du PA dans la couche de solvant entourant le PA non dissous.

C_t : concentration du PA au temps t dans le volume totale du solvant.

K : constante de vitesse de dissolution est égale à D/h.

D : coefficient de diffusion du PA dissous dans le solvant.

h : épaisseur de la couche de solvant entourant le PA.

Le tableau 3 résume Les différents facteurs influençant la dissolution des médicaments.
[26] [27]

Tableau.3 : Les facteurs qui influencent la dissolution des médicaments

1- Facteurs physico-chimiques			
1.1-Taille des particules			
Une diminution de la taille des particules augmente la surface d'échange entre le principe actif non dissous et le solvant, et favorise la dissolution et l'absorption.			
1.2- Solubilité du PA La vitesse de dissolution est proportionnelle à la différence entre la concentration de PA à la saturation 'C _s ' et sa concentration au temps t 'C _t ' - Elle est influencé par les :	Modifications de PH	font varier la solubilité en augmentant ou diminuant la concentration de la forme ionisée.	
	Modification de T°	La solubilité est proportionnelle à la T°, l'augmentation de la T° favorise l'augmentation de la solubilité. dans la plupart des cas	
	Vitesse d'agitation	Le rapport entre l'intensité de l'agitation et le taux de dissolution varie considérablement au type d'agitation utilisé et au degré d'écoulement laminaire ou turbulent dans le système	
	Modifications de l'état chimique	Formation des sels	a pour but de transformer un PA, acide ou base, peu ionisée et peu hydrosoluble, en un sel ionisé plus hydrosoluble
		Formation d'esters	d'une façon générale, les esters retardent la dissolution
	Modifications de l'état physique	Etat cristallin ou amorphe	Généralement les substances amorphes sont plus solubles que les cristaux.
		Polymorphisme	les formes métastables sont généralement plus solubles.
		Les solvates et les hydrates	Les propriétés physiques de ces produits peuvent être très différentes de celles de la forme anhydre.
2- Facteurs technologiques et les facteurs de formulation			
2.1-Force de compression et porosité de la masse du comprimé	D'une façon générale, la diminution de la porosité due à une augmentation de la force de compression, augmente le temps de délitement et ralentit la dissolution, mais il semble qu'il y ait une zone de porosité optimale pour permettre au liquide de pénétrer.		
2.2-Type de machine à comprimer	La force appliquée pendant la compression se trouve mieux répartie dans le comprimé obtenu avec une machine rotative, travaillant avec les deux poinçons inférieur et supérieur, que dans le cas d'une machine alternative qui produit des comprimés moins homogène, présentant des zones plus dures sur la face correspondante au poinçon supérieur.		
2.3-Méthode de Fabrication	Compression Directe	C'est les excipients utilisés pour favoriser l'écoulement qui nuiront parfois à la rapidité du délitement.	
	Granulation	Le mode et les conditions de granulation influence la dureté et la porosité du grain pour la compression.	
2.4-Nature et mode d'incorporation des excipients	La méthode d'adjonction de l'agent désagrégeant est importante en phase externe. Il permettra une désagrégation rapide du comprimé, le choix des excipients influe aussi sur la dissolution.		

3.4. Appareils de dissolution

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physico-chimiques de la forme pharmaceutique considérée. Compte tenu de la nécessité de disposer d'un contrôle qualité fiable et reproductible, les autorités d'enregistrement ont progressivement standardisé quatre appareils selon les pharmacopées (USP, EP, JP) [11] :

3.4.1. Appareil à palettes tournantes (Annexe1)

L'appareil à palette est souvent le mieux adapté dans le cas des formes orales solides

Il se compose des éléments suivants :

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique.
- Un agitateur constitué par une tige à l'extrémité inférieure de laquelle est fixée une palette [11].

3.4.2. Appareil à panier tournant. (Annexe1)

Il a les mêmes éléments que celui à palette sauf que l'agitateur est constitué par une tige verticale à l'extrémité inférieure de laquelle est fixé un panier cylindrique, le milieu de dissolution est stationnaire, alors que la forme pharmaceutique est agitée à cause de la rotation du panier dans lequel elle est emprisonnée. L'appareil à panier est préconisé pour les gélules.

3.4.3. Appareil à cylindre réciproques (Annexe 1)

Cet appareil correspond à une amélioration de l'appareil de désagréation, il a été plus particulièrement développé pour étudier la dissolution des formes multi particulières à libération prolongée et pour simuler les variations de pH rencontrées au niveau du tractus gastro- intestinal [11] .

4.3.4. Appareil à flux continu (Annexe 1)

L'appareil est composé des éléments suivants : un réservoir et une pompe assurant la circulation du milieu de dissolution ; une cellule à flux continu ; un bain d'eau thermostaté permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C.

Cet appareil est destiné à étudier les formes à libération modifiée et les formes multi particulières, elle permet de simuler les différents milieux du tractus et le renouvellement permanent du solvant qui assure le respect des conditions *sink* pour les PA très peu solubles .

3.5. Conditions opératoires

Un grand nombre d'éléments des appareils ou des conditions opératoires liées à la méthode peuvent influencer les résultats.

Les paramètres de dissolution liés aux conditions opératoires et spécifique de produit à étudier devront être définis et contrôlés :

- nombre de formes testées : en contrôle, L'essai est effectué sur au moins avec 6 unités de chaque forme ou lot à étudier ;
- Température : elle correspond à la T° corporelle soit $37 \pm 0,5$ °C ;
- Vitesse de rotation (paniers, palettes), vitesse d'amplitude (cylindres), débit (cellule) : ils sont en fonction de la méthode et de la forme pharmaceutique étudiée.
- volume de milieu de dissolution : 500, 900, 1000 ml

- milieu de dissolution : il doit permettre la dissolution de PA et le maintien des conditions sink [11].

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition de milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques du ou (des) PA (s) et excipient(s). Le pH de milieu de dissolution est habituellement compris entre 1 et 7,6.

L'eau distillée n'est pas recommandée car elles présentent des propriétés dissolvantes qui peuvent être très différentes de celles des liquides physiologiques vis-à-vis d'un certain nombre de substances. Les solutions tampons sont largement utilisées, depuis les solutions acides (pH=1,2) préparées ou moyens d'acide chlorhydrique dilué additionné du chlorure de sodium pour simuler le milieu gastrique jusqu'aux solutions alcalines (pH compris entre 6,5 et 8) utilisées pour simuler le pH intestinal, On passant par des solutions tampons de pH intermédiaires (entre 4 et 6) qui correspondent au pH duodénal [11].

3.6. Interprétation des cinétiques de dissolution

3.6.1. Définition de la cinétique de dissolution

La cinétique de dissolution conduit à la détermination, en fonction du temps des pourcentages de PA dissous. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentages cumulés en fonction du temps et tendent vers 100% [23].

3.6.2. Normes de dissolution

En contrôle qualité, les résultats obtenus lors de l'essai de dissolution permettent de définir la conformité du lot fabriqué en comparant le pourcentage dissous obtenus pour des temps bien définis par rapport aux normes fixées. Les critères d'acceptation on fonction des formes sont décrits dans les pharmacopées.

Le test de dissolution in vitro étant effectué sur une unité conduisant à la destruction de la forme, afin d'apprécier la variabilité à l'intérieur d'un même lot de fabrication, l'essai est répéter au minimum six fois.

Dans le cas des formes à libération immédiate, un seul point est utilisé, généralement 30 ou 60 min. Dans les cas où la dissolution est plus lente ou PA peu soluble, les normes de dissolution sont fixées à partir de deux points (par ex : 30 et 90 min).

Pour les formes à libération modifiée, la cinétique de dissolution est caractérisée par trois points, au début, au milieu et en fin de cinétique afin de s'assurer que le profil de libération est conforme à celui validé lors du développement [23].

3.6.3. Modélisation des cinétiques de dissolution

Des modèles mathématiques plus ou moins complexes permettant d'expliquer le comportement de la forme pharmaceutique et de comparer entre eux différents profils ont été proposés [10]. Nous mentionnons ci-dessous les plus utilisés.

3.6.3.1. Modèle de d'ordre zéro

La dissolution du PA à partir de formes pharmaceutiques qui ne se désagrègent pas et libèrent le produit sur une grande période de temps peut être représentée par un modèle linéaire. Celui-ci sous-entend que la surface ne change pas et que les conditions d'équilibres ne sont pas obtenues. Il s'applique pour des formes à libération modifiée de type matrices avec des principes actifs peu solubles, des formes enrobées et des systèmes osmotiques [23].

$$Q=kt$$

éq.2

Avec **Q** : pourcentage dissous au temps **t** ;
k : constante de dissolution d'ordre zéro.

3.6.3.2. Modèle de premier ordre

Proposé par Wagner pour les formes dont la libération est dépendante du pH, il peut s'appliquer dans certains cas aux formes « conventionnelles ».

$$Q=100(1-e^{-kt})$$

éq.3

Avec **Q** : pourcentage dissous au temps **t** ;
k : constante de dissolution de premier ordre.

3.6.3.3. Modèle Higuchi

Ce modèle est applicable si la diffusion est le seul mécanisme responsable de la libération du PA. La loi d'Higuchi a été initialement établie pour décrire la libération du PA à partir de matrice insoluble.

$$Q=kt^{1/2}$$

éq.4

3.6.3.4. Fonction de distribution RRSBW ou de Weibull

Ce modèle est une méthodologie fondée sur l'analyse globale du processus de dissolution sans hypothèse préalable sur le nombre et la nature des mécanismes mis en jeux [23].

$$Q=Q_{\max} (1- e^{-\left(\frac{T}{T_d \beta}\right)})$$

éq.5

Q : pourcentage dissous au temps **t** ;
Q max : pourcentage maximum de PA dans la forme ;
t : temps de prélèvement ;
t₀ : temps de latence ;
T : variable de temps réduit de **t₀**, (**T=t-t₀**) ;
Td : paramètre de RRSBW (temps pour dissoudre 63,2%) ;
β: facteur de sigmoïté.

3.6.4. Approche modèle indépendant :

3.6.4.1. Le temps de dissolution :

Il représente le temps nécessaire pour qu'un pourcentage défini du PA contenu dans la forme galénique soit dissous. Les constantes les plus fréquemment utilisées sont T10%, T50% et T90%. Il est calculé par interpolation entre deux points à partir des résultats expérimentaux.

3.6.4.2. Comparaison des profils de dissolution

Les résultats des tests de dissolution ont essentiellement une valeur relative et/ou comparative. Les méthodes de comparaisons sont nombreuses et peuvent être classées dans les catégories

- les méthodes statistiques qui utilisent une analyse de variance ou un test de student ;
- les méthodes modèles dépendantes qui comparent les paramètres (i.e. constante de vitesse) issus des modélisations ;
- les méthodes modèles indépendants.

Le test de comparaison mathématique modèle indépendant, le test de comparaison f1 et f2 qui a été adopté par la FDA et l'EMA comme critère pour mettre en évidence la similarité entre deux profils *in vitro*. Il est inclus dans les différentes directives publiées par les autorités. Ce test nécessite le calcul de deux fonctions f1 et f2.

f1 est la fonction de relative différence qui est la différence de pourcentage entre deux courbes à chaque point, c'est-à-dire une mesure de l'erreur relative entre deux courbes étudiées. La fonction de similarité f2 permet de comparer l'allure des profils.

$$F_1 = \frac{\sum_t^n (R_t - T_t)}{\sum_t^n R_t} \times 100$$

$$F_2 = 50 \times \log \left(\left(1 + \frac{1}{n} \sum_t^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \times 100 \right) \quad \text{éq.6}$$

Avec : n, nombre de points de prélèvements ;

Rt, dissolution au temps T de la référence ;

Tt, dissolution au temps t de la forme à tester.

La valeur de f1 doit être proche de zéro et la valeur de f2 proche de 100% pour que deux profils puissent être considérés comme équivalents, en général des valeurs de f1 inférieures à 15 et f2 supérieures à 50 sont les limites fixées pour conclure à l'équivalence entre deux profils [23]

Conclusion

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous. La vitesse de dissolution dépend des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché.

Le test de dissolution *in vitro* consiste à suivre l'évolution chronologique des quantités du PA dissoutes dans des conditions fixées, en général monographies, mais dans le cas contraire ou le protocole de dissolution n'est pas mentionné dans aucune pharmacopée, une mise au point de ce protocole s'impose.

L'essai de dissolution vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution.

Introduction

Notre étude a été réalisée au niveau de l'atelier de la production des formes sèches, et dans le laboratoire de contrôle qualité de l'unité PHARMAL du groupe pharmaceutique SAIDAL de Dar EL Beïda, certains tests ont été réalisés au niveau du centre de recherche et développement (CRD) et d'autres au niveau du Laboratoire des Matériaux Minéraux et Composites (LMMC) de l'université de Bouverdes, dans le but d'étudier l'influence de deux procédés de granulation humide (le lit d'air fluidisé et le mélangeur-granulateur avec séchage à l'étuve) sur la dissolution d'un médicament générique qui est le sulpuren® 50 mg.

Ce chapitre est divisé en deux parties, la première s'intéresse aux matériels et méthodes utilisés, dans laquelle nous avons commencé par le contrôle physico-chimique des matières premières, suivi des étapes de formation du grain par les deux procédés, enfin nous avons terminé par le contrôle du produit fini.

La deuxième partie est consacrée aux résultats obtenus et à la mise en évidence des intérêts et limites des 2 procédés de granulation.

1. Matériels

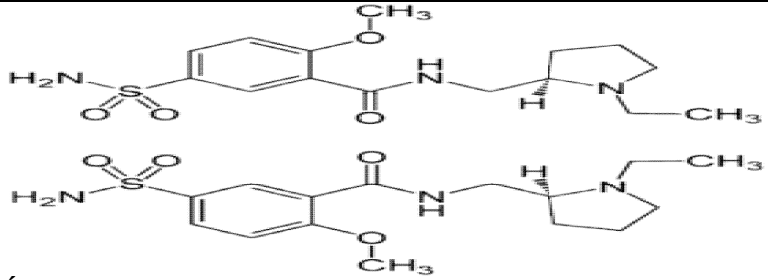
1.1. Matières premières

Les matières premières (sulpiride et les excipients) sont d'origine chinoise, distribuées par le fournisseur « MAFMLAB »

1.1.1. Principe actif : Sulpiride

La structure chimique et les propriétés du sulpiride sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau.4 : Structure et propriétés du sulpiride.

Structure chimique	 Énantionères R (en haut) et S (en bas) du sulpiride
Identification	Nom IUPAC : (RS)-5-(aminosulfonyl)-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl) methyl]-2-methoxybenzamide
Formule brute	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ S [Isomères]
Masse molaire	341,426 ± 0,02 g/mol
T° fusion	178 °C
PKa	9.12

1.1.2. Excipients

Tableau.5: les excipients entrant dans la fabrication du **sulpuren®** 50 mg.

Excipient	Catégorie	Rôle
Lactose monohydrate	Diluant	Est utilisée pour diluer le PA si la dose unitaire est faible. Il est aussi employé pour le rôle absorbant à soustraire partiellement le PA à l'humidité atmosphérique.
Méthyle cellulose	Liant	Il permet de lier les particules entre elles et d'augmenter la densité apparente.
Eau purifiée	Solvant	Il permet de lier les particules entre elles.
Talc	Lubrifiant	Son rôle est d'améliorer la fluidité de la poudre, ainsi que le glissement des particules pour faciliter le remplissage des gélules
Stéarate de magnésium		

1.1.3. Articles de conditionnement : Gélules vides

1.2. Réactifs de laboratoire

Tous les réactifs utilisés sont de qualité analytique ou pour chromatographie et sont:

- L'eau purifiée
- Acétone
- Ether
- Butanol
- Ammoniaque concentrée
- Sulfate de zinc
- sulfate de cuivre
- Acide chlorhydrique (HCl) [Sigma-aldrich]
- Acide sulfurique dilué (H_2SO_4)
- méthanol(CH_3OH) [Sigma-aldrich]
- Acide acétique dilué R [GPR rectapur]
- Ethanol(C_2H_5OH) à 96% [Sigma-aldrich]
- Ether exempte de peroxyde
- Editate de sodium
- Hydroxyde de potassium (KOH)
- Les indicateurs colorés : Solution de bleu de bromothymol, Solution de Phénophtaléine Solution d'amidon et Poudre mordons noire.

1.3. Équipements (voir annexe 2)

Les équipements de production, du contrôle physico-chimique et pharmaco-technique utilisé au cours de notre travail sont :

1.3.1. Les équipements de la production du **sulpuren®** :

- Mélangeur-granulateur « **Gral 600** »
- Etuve de séchage à plateaux « **Osla** »
- Lit d'air fluidisé « **Glatt** »
- Machine à calibrer « **Frewitt** »

➤ Géluleuse

« Zanasi 40 e »

1.3.2. Equipements de contrôle :

➤ Balance de précision(1)

« Sartorius cp 224 se ce »

➤ Balance de précision(2)

« Sartorius »

➤ Conductimètre

« Nesch »

➤ Four à moufle

« Carbolte »

➤ pH-mètre

« Mettler Toledo »

➤ Dessiccateur IR

« Sartarius »

➤ Etuve à séchage

« Ecocell 55 »

➤ Hotte

« Crumair »

➤ Hotte

« Captair »

➤ Fusiomètre

« Electrothermal »

➤ Spectrophotométrie d'adsorption dans l'IR
spectrum 2 »

« Perkin Elmer Model

➤ Appareil de tassement

« Erweka »

➤ Granulomètre lyser

« Mastersizer »

➤ Entonnoir d'écoulement normalisé

➤ Appareil de désagregation

« Erwekan zt31à 1pisten »

➤ Spectrophotométrie uv dichromatiques
spectrometr Lambda 25 »

« Perkin Elmer uv/vis

➤ Dissolu test

« Sotax »

2. Méthodes

2.1. Contrôle physicochimique des matières premières

2.1.1. Sulpiride

2.1.1.1. Caractères macroscopiques

A. Aspect

Analyse effectuée par simple examen à l'œil nu de la substance.

B. Solubilité

Pour réaliser ce test, nous nous sommes basés sur l'échelle de solubilité exprimée dans la pharmacopée 6^{ème} édition.

Tableau.6: l'échelle exprimant la solubilité d'une substance.

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en ml / g de substance
-très soluble	<1
-facilement soluble	De 1à10
- soluble	De 10 à 30
-assez soluble	De 30 à 100
-peu soluble	De 100 à 1000
-très peu soluble	De 1000 à 10000
-pratiquement insoluble	> 10000

Mode opératoire :

- Solubilité dans l'eau purifiée :
Dissolvez 0,01g de sulpiride dans 100ml de l'eau purifiée.
- Solubilité dans l'éthanol à 96% :
Dans 10 ml d'éthanol, dissolvez 0,1g de sulpiride.

2.1.1.2. Identification

Les procédés analytiques, n'ont pas pour objet de permettre la confirmation absolue de la structure ou de la composition chimique du produit. Ils doivent permettre de vérifier, avec un niveau d'assurance acceptable, que le produit est conforme à la description figurant sur l'étiquette.

A. Identification 1 : Point de fusion

principe

Le point de fusion d'une substance correspond à la température à laquelle la dernière particule solide, introduit dans un tube en colonne compacte, passe à l'état liquide.

Mode opératoire

- Régler le fusiomètre à une température supérieure à la température de fusion indiquée pour la substance à analyser. Dans un tube capillaire, nous avons introduit une quantité suffisante pour former une colonne compacte d'une hauteur de 4 à 6 mm.
- placer le tube capillaire dans l'appareil et en même temps l'observer, dès que la substance fond.
- lire la valeur correspond à ce passage, qui représente le point de fusion de la matière Analysée.

B. Identification 2: Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.

principe

L'absorption d'un rayonnement infrarouge (IR), correspond à une interaction des photons avec la molécule ou un groupement fonctionnel de la molécule, ce qui provoque une transition entre les états de vibration de la molécule.

Les spectrophotomètres infrarouges sont adaptés aux mesures de spectres dans la région de $4000-650\text{ cm}^{-1}$.

mode opératoire

- Nettoyer bien l'appareil avec l'acétone pour éviter tout type de contamination.
- placer la porte échantillon entre la source et le monochromateur.
- Lire par spectrométrie d'absorption.

2.1.1.3. Essai

Les essais limités doivent permettre de vérifier l'absence ou la très faible teneur (limite) d'impuretés de synthèse ou d'extraction dans les matières premières.

A. Perte à la dessiccation

+ Principe

La perte à la dessiccation, est la perte de masse à chaud exprimée en pourcentage (%), c'est -à-dire la perte d'eau libre contenu dans le produit après évaporation.

+ mode opératoire :

- régler la T° de l'étuve nécessaire qui est de 105°C pendant 1 h ;
- peser le bécher vide et imprimer la valeur (P_V) ;
- déposer 1g de sulpiride dans le bécher propre et peser la somme (matière+ bécher) (P_i) ;
- après 1h faire sortir la somme et la recouvrir par un papier aluminium et laisser refroidir ;
- peser la somme (P_F)

+ calcul :

$$Q\% = \frac{(P_i + P_V) - P_F}{P_i} \times 100\% \quad \text{éq.7}$$

Q % : quantité de matière qui reste après perte à la dessiccation (%)

P_V : poids du bécher vide(g)

P_i : poids du bécher avec la matière(g)

P_F : poids de bécher et la matière après perte à la dessiccation (g)

B. Cendres sulfuriques.

+ principe

Les cendres sulfuriques résultent de la calcination au contact de l'air après attaque par l'acide sulfurique.

+ mode opératoire

- prendre le pesé d'un creuset en platine vide (P_V) ;
- dans le creuset, introduire la prise d'essai (P_E), qui est de 1,0 g du sulpiride ;
- Humecter la substance avec un peu d'acide sulfurique ;
- chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'ait plus de dégagement des fumées blanches ;
- calciner jusqu'à l'incinération complète du résidu (4 heures) et on doit veiller à ce qu'il n'ait aucune émission de flamme lors du procédé ;
- peser le poids final après calcination (P_F) et calculer la masse du résidu.

+ calcul

$$S\% = \frac{P_F - P_V}{P_E} \times 100\% \quad \text{éq.8}$$

S% : quantité des cendres sulfuriques (%).

P_F : poids de creuset et cendre après incinération (g)

P_V : poids de creuset vide (g)

P_E : prise d'essai (g)

2.1.2. Excipients

2.1.2.1. Lactose monohydrate

A. Caractères macroscopiques

a. Aspect

Analyse effectuée par simple examen à l'œil nu de la substance.

b. Solubilité

Mode opératoire :

Dans l'eau :

Dissoudre 1g de lactose monohydrate dans 10 ml d'eau.

Dans l'éthanol :

Dissoudre 0,01 g de lactose monohydrate dans 100 ml dans l'éthanol à 96%.

B. Identification

a. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (voir sulpiride)

C. Essai

a. Absorbance dans l'uv-visible

Principe :

La spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible repose sur l'absorption du rayonnement par les molécules dans le domaine allant de 190 à 800 nm, ce qui correspond à λ du domaine d'ultraviolet (190- 400 nm) et au domaine du visible (400- 800 nm). Elle permet de déterminer, de manière indirecte, la concentration d'un soluté dans une solution en appliquant la loi de Beer-Lambert

Mode opératoire :

➤ **Solution à examiner (a):** Dissolvez 1,0 g de lactose monohydrate dans de l'eau R bouillante et complétez à 10, 0 ml avec le même solvant.

➤ **Solution à examiner (b):** Prélevez 1,0 ml de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 ml avec de l'eau R.

Région spectrale :

➤ 400 nm pour la solution à examiner (a)

➤ 210 à 220 nm pour la solution à examiner (b).

➤ 270 à 300 nm pour la solution à examiner (b).

b. Cendres sulfuriques (même principe que pour le sulpiride, déterminé sur 1,0 g de lactose monohydrate).

2.1.2.2. Eau purifiée

A. Caractères macroscopiques

a. L'aspect

L'aspect et la couleur sont déterminés à l'œil nu et la saveur par dégustation

B. Essais

a. Détermination de PH

principe :

La mesure de PH s'effectue grâce à un PH-mètre où l'électrode, est introduite dans un bêcher contenant l'eau purifiée, il indique la valeur de PH sur un écran afficheur.

mode opératoire

-  Rincer l'électrode du PH- mètre à l'eau purifiée
-  Plonger l'électrode dans un bêcher contenant l'eau purifiée à analyser
-  Lire la valeur de PH

b. La conductivité

Principe [34]

La conductivité électrique traduit la capacité d'une solution aqueuse à conduire le courant électrique, elle permet d'évaluer rapidement la minéralisation globale de l'eau, Elle est mesurée à l'aide d'un conductimètre.

Mode opératoire

-  Rincer l'électrode de verre à l'eau purifiée ;
-  Plonger l'électrode dans l'eau purifiée à analyser;
-  Lire la valeur de conductivité.

2.1.2.3. Méthyle cellulose

A. Caractères macroscopiques

a. Aspect

b. Solubilité

Mode opératoire :

-  Dans l'eau chaude :
Dissolvez 0.01g méthyle cellulose dans 100ml de l'eau chaude.
-  Dans l'eau purifiée froide :
Dissolvez 1g méthyle cellulose dans 100ml l'eau purifiée froide.

B. Identification

Mode opératoire

Dans un vase à précipiter introduisez 100 ml d'eau R et répartissez uniformément à la surface 1, 0 g de méthyle cellulose, Laissez reposer pendant 1 -2 min.

C. Essai

a. Perte à la dessiccation

Les mêmes étapes que pour le sulpiride, déterminé sur 1 g de méthyle cellulose.

2.1.2.4. Stéarate de magnésium

A. Caractères macroscopiques

- a. Aspect
- b. Solubilité

Mode opératoire

Dans 100 ml d'eau purifiée, introduit, 0,01 g de stéarate de magnésium.

A. Identification

a. Indice d'acide

Principe

L'indice d'acide IA est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres contenus dans 1 g de substance.

Mode opératoire :

• Solution S :

A 5,0 g de stéarate de magnésium, ajouter 50 ml d'éther exempt de peroxyde R et 20 ml d'acide nitrique diluée R, chauffez à reflux jusqu'à la dissolution.

• Détermination de l'indice d'acide :

On a dissous 0,2 g de résidus obtenus dans la préparation de la solution S dans 25 ml d'un mélange à volume égaux d'éthanol à 96% et d'éther. Le solvant doit être neutralisé ou préalable par du KOH (0,1 N) en présence de la phénolphthaléine. Après dissolution on titre par KOH 0,1 N jusqu'à apparition de la couleur rose.

Calcul :

$$I_A = \frac{5,710 \cdot n}{m} \quad \text{éq.10}$$

I_A : indice d'acide

m : prise d'essai en (g)

n : volume de KOH (ml)

B. Essai :

a. Dosage de Magnésium

Principe :

Les titrages complexométriques reposeront sur l'utilisation des solutions titrantes, qui réagiront avec la substance à doser. On utilise l'indicateur de fin de réaction qui produira une réaction appréciable à l'œil.

Mode opératoire :

- Dans une fiole conique de 250 ml, introduisez 0,5 g de stéarate de magnésium. Ajoutez 50 ml d'un mélange à volumes égaux de butanol R et d'éthanol R, 5 ml d'ammoniaque concentrée R, 3 ml de solution tampon chlorure

d'ammonium pH 10,0 R, 30,0 ml d'édétate de sodium 0,1 M et 15 mg de mélange composé au mordant noir 11 R (indicateur colorée).

- Chauffez à 45-50 °C jusqu'à dissolution et titrez par le sulfate de zinc 0,1 M Jusqu'à virage du bleu au violet.

✚ **Calcul :**

$$T = \frac{(V_E - V_B) \times F \times eq}{P_E} \quad \text{éq.11}$$

V_E : volume de sulfate de zinc consommé pour l'essai en (ml)

V_B : volume de sulfate de zinc consommé à blanc en (ml)

F : facteur d'erreur

eq : 2,431 mg (1ml d'édétate de sodium 0.1M correspond à 2.431mg de Mg)

P_E : prise d'essai (g)

b. Perte à la dessiccation

Les mêmes étapes que pour le sulpiride déterminées sur 1 g de stéarate de magnésium.

2.1.2.5. Talc

A. Caractères macroscopiques

a. Aspect

b. Solubilité

✚ **Mode opératoire:**

- Solubilité dans l'eau purifiée :

Dans une fiole de 100ml, dissolvez 0,001g de talc dans 100ml de l'eau purifiée.

B. Identification

a. Par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

2.1.3. Contrôle des gélules vides

A. Aspect macroscopique

B. Essais

a. Odeur

✚ **Principe**

L'essai s'effectue sur 10 gélules vides pour savoir s'il se développe une odeur quand il ya augmentation de la température.

✚ **Mode opératoire:**

Laisser 10 capsules en gélatine vide dans un flacon en verre étanche pendant 24 h à une température comprise entre 30 et 40°C.

b. Poids moyen

✚ Principe

Le calcul de la masse moyenne permet de vérifier l'accord entre la valeur de la masse réelle de la gélule et sa valeur théorique. L'essai qui sert à vérifier l'uniformité de masse consiste à peser individuellement des gélules prélevées au hasard, la teneur individuelle doit se situer dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

✚ mode opératoire :

- Peser 100 capsules en gélatine vides.
- Prenez la moyenne en subdivisant le poids trouvé par 100.
- Le poids moyen doit être dans l'intervalle [46,5-53,5] mg, poids théorique =50 mg

a. La perte à la dessiccation

✚ Mode opératoire

Déterminer l'humidité à l'étuve à 100°C, pendant 2h en opérant sur 1g de gélule.

d. Temps de désagrégation

✚ principe

L'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu aqueux et dans des conditions expérimentales bien définies.

✚ Mode opératoire :

Nous avons immergé successivement 6 gélules dans les tubes de délitement, et nous les avons mis dans un godé contenant 1000ml de l'eau purifiée, maintenu à une température de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, afin de déterminer le temps moyen de désagrégation des gélules.

2.2. Processus de fabrication du sulpuren®

2.2.1. Instructions de fabrication

Pour tout procédé de fabrication, la pesée des matières premières est la première étape à faire. Pour cela ces indications sont à respecter :

- vérifier la propreté du matériel et des locaux (flux laminaire, balances) avant toute opération de pesée
- Fermer les portes au moment des opérations de pesée
- Vérifier l'étiquetage des matières premières avant et après pesée
- Pesés des matières premières

2.2.2. Préparation du granulé

Il ya deux procédés de granulation humide :

- ✚ Granulation dans le lit d'air fluidisé (Glatt)
- ✚ Granulation dans le mélangeur-granulateur (collette)

A. Procédé de fabrication dans le mélangeur-granulateur :

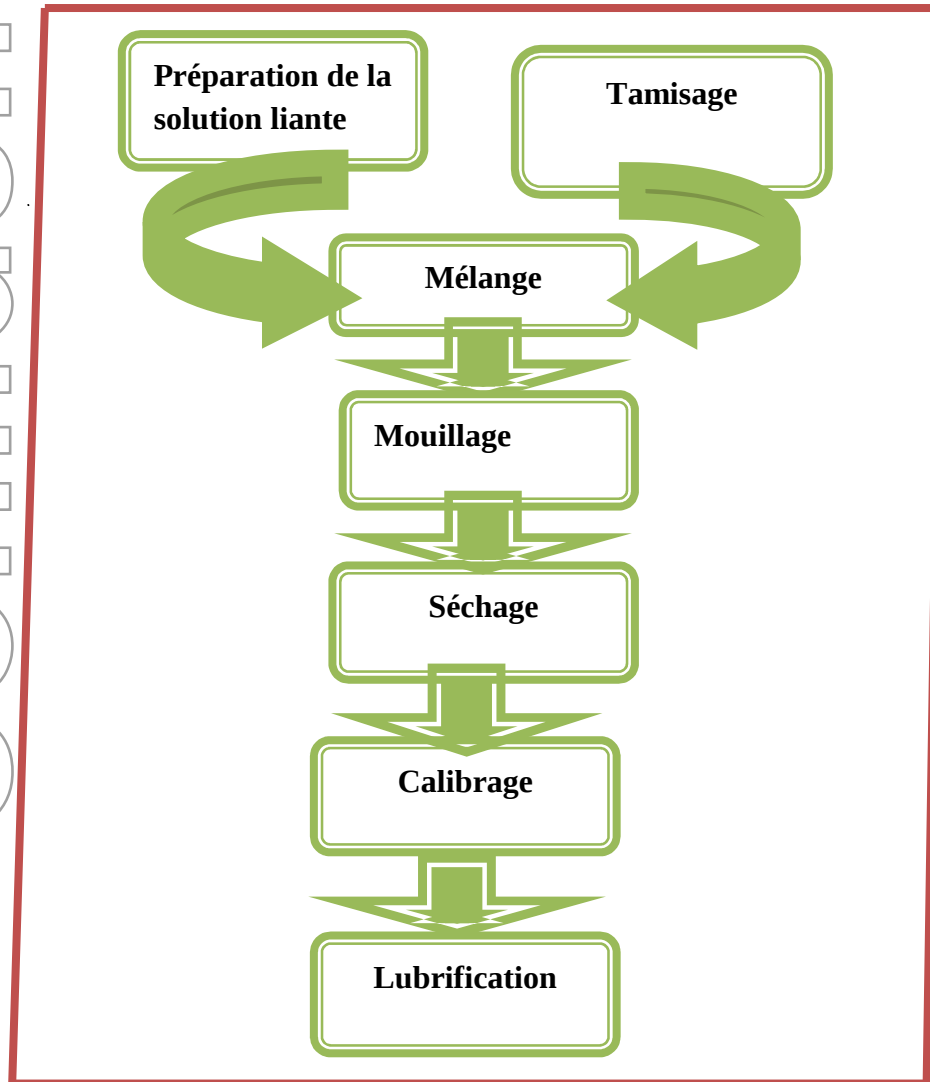


Figure.9.les étapes de formulation du grain du sulpuren® 50 mg dans le collette.

a. Préparation de la solution liante

- Dans un fut en inox dissoudre dans l'eau purifiée la quantité préconisée de méthyle cellulose.
- Agiter jusqu'à parfaite dissolution à l'aide d'un agitateur électrique

b. **Tamisage (préparation de la phase interne)** Tamisage est le passage du sulpiride et du lactose monohydrate à travers un tamis.

c. **Mélange des poudres**

Introduire dans un mélangeur-granulateur « collette » le sulpiride et le Lactose monohydrate.

d. **Mouillage et granulation**

- Incorporer la solution liante dans le collette contenant le mélange de poudres.
- Poursuivre le mouillage avec une quantité de l'eau purifiée.

e. Séchage à l'étuve

Répartir le grain sur les plateaux d'étuve a recouverts de papier blanc sans trop les chargés.

➤ Contrôle d'humidité résiduelle

Principe :

La mesure de l'humidité résiduelle peut être utilisée pour déterminer si le séchage a été suffisant.

Mode opératoire

Cinq grammes de l'échantillon à analyser sont répartis de façon uniforme sur une coupelle en aluminium déposée sur le porte plateau de la balance du dessiccateur infrarouge. Le produit est séché à 100°C jusqu'à obtention d'une masse constante (la perte de masse, directement lue en %, correspond à l'humidité résiduelle).

f. Calibrage du grain

Le granulé séché est calibré sur calibre oscillant à travers une grille de 0.8 mm de diamètre.

g. Lubrification du mélange final (incorporation de la phase externe)

Transférer la totalité du granulé calibré dans le mélangeur granulateur type collette, incorporer le stéarate de magnésium et le talc

h. Contrôle du grain

Le grain obtenu va subir des contrôles afin de préciser ses caractéristiques.

1) Écoulement

Principe :

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer l'aptitude des poudres et des granulés à s'écouler verticalement. La facilité d'écoulement d'un mélange de poudres ou d'un grain est importante.

Mode opératoire:

On fait passer 100g du grain à travers un entonnoir normalisé de diamètre de 12cm.

On chronomètre le temps de ce passage. L'essai est réalisé 3 fois et le temps doit être inférieur à 10 s d'après la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

2) Aptitude au tassement

Principe

L'essai du volume apparent est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents avant et après tassement, l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes.

Mode opératoire

Le test de tassement est réalisé à l'aide d'un voluménomètre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 ml, On verse 100 g de granulés dans l'éprouvette et on mesure le volume V_0 (volume vrac), le volume après 10 chutes (V_{10}) et le volume après 500 chutes (V_{500}).

✚ Calcul :

$$V_t = V_{10} - V_{500}$$

éq.12

V_t : volume après tassement (ml)

V₁₀ : volume des 10 chutes (ml)

V₅₀₀ : volume de 500 chutes (ml)

3) Distribution granulométrique

✚ Principe

La technique de diffraction de la lumière laser utilisée pour la détermination de la distribution de la taille des particules repose sur l'analyse du profil de diffraction obtenu lorsque des particules sont exposées à un faisceau de lumière monochromatique.

✚ Mode opératoire

Le produit à étudier, préalablement mis en suspension dans un courant d'air, circule à travers une cellule de verre à faces parallèles éclairée par un faisceau de lumière laser (633 et 466 nm).

B. Procédé de fabrication dans le lit d'air fluidisé

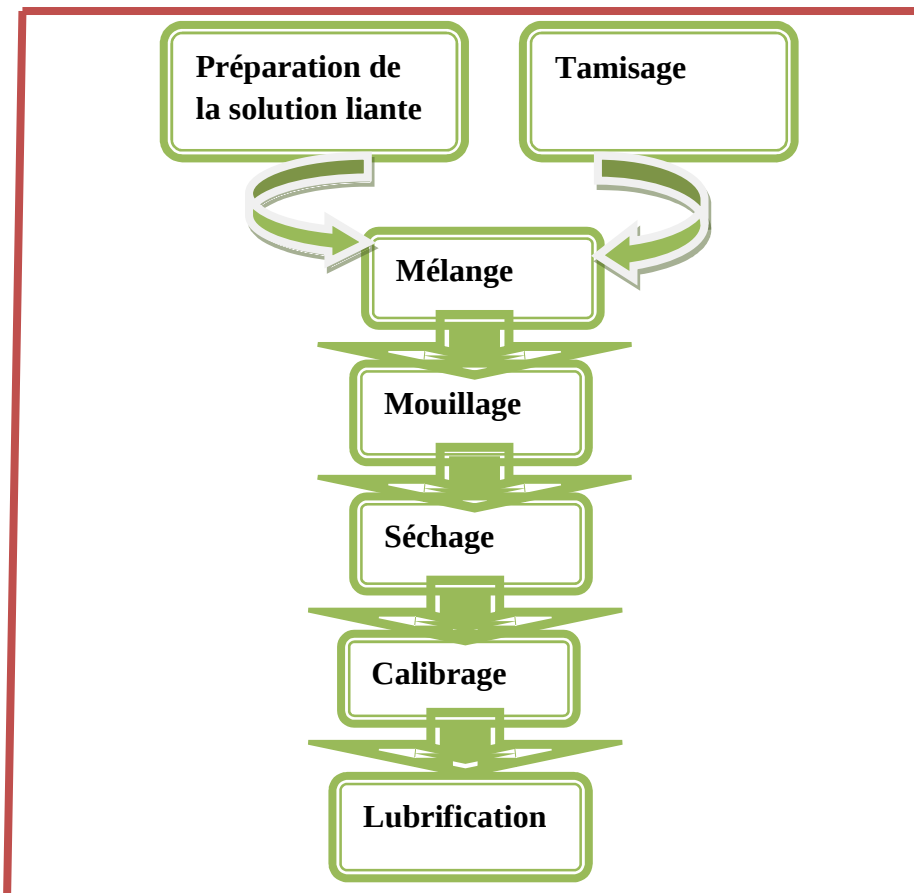


Figure.10. Les étapes de production du sulpuren[®] 50 mg dans le lit d'air fluidisé.

a. Préparation de la solution liante.

b. Préparation de la phase interne.

c. Mélange à sec des poudres :

Introduire dans la cuve du lit d'air fluidisé, Préalablement chauffé :

Le Sulpiride et le lactose monohydrate.

d. Mouillage et granulation

Incorporer la solution liante préparée dans le lit fluidisé à l'aide de la pompe.

Le mouillage s'effectue par pulvérisation.

e. Séchage au lit d'air fluidisé

- **Contrôle d'humidité résiduelle du granulé** (même mode opératoire que pour le 1^{ère} procédé)

f. Calibrage du grain

Le granulé séché est calibré sur une grille dont l'ouverture de maille est de 0,8mm de diamètre à l'aide du calibre oscillant

g. Lubrification et mélange final

Le stéarate de magnésium et le talc sont incorporés aux grains.

h. Contrôle de grain (les mêmes contrôles que pour le mélangeur-granulateur)

2.2.3. Mise en gélule

La mise en gélule est effectuée sur machine alternative équipée de 6 doseurs, où sont placés des gélules blanches opaques de taille N°3 (avec impression du nom du produit sur la gélule et logo Saidal), réglée pour avoir un poids moyen de 120mg.

2.2.4. Conditionnement

A. Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire est réalisé sous plaquettes thermoformées.

B. Conditionnement secondaire

Conditionnement réalisé pour la présentation de 30 gélules en boîte de carton.

c. Conditionnement tertiaire

Coulissage de 108 boîtes dans la caisse carton

2.3. Contrôle du produit fini (Sulpuren®)

2.3.1. Caractères macroscopiques

2.3.1.1. Aspect de la gélule

Les gélules doivent être contrôlées visuellement pour détecter tout incident de fermeture, de casse ou d'inhomogénéité de couleur.

2.3.1.2. Taille des gélules

La taille des gélules est mesurée par pied à coulisse.

2.3.2. Identification

2.3.2.1. Identification du sulpiride par réaction au sulfate de cuivre

Dans une fiole, verser le contenu de 5 gélules, ajouter 10 ml de méthanol. Filtrer, au filtrat ajouter 2 ml de solution de sulfate de cuivre à 1% dans le méthanol.

2.3.2.2. Identification du sulpiride par spectrophotométrie UV

La solution servant au dosage (voir dosage) doit présenter un maximum d'absorption à $291 \text{ nm} \pm 2$ et un minimum d'absorption à $266 \pm 3 \text{ nm}$.

2.3.3. Poids moyen

Peser individuellement 10 capsules, de façon exacte, en veillant à préserver l'identité de chaque capsule. Vider chaque capsule de son contenu par un moyen approprié. Peser individuellement les enveloppes vides, de façon exacte et calculez la masse nette du contenu de chaque capsule en soustrayant la masse de l'enveloppe de la masse brute de la capsule. Calculer la teneur en substance active du contenu de chaque capsule à partir de la masse individuelle du contenu des capsules.

2.3.4. Dosage

Il consiste à préparer deux solutions: la solution essai et La solution étalon.

➤ Essai

Peser un poids, exactement connu, voisin de 0.300 g. placer la prise d'essai dans une fiole jaugée de 100 ml et compléter avec une solution aqueuse d'acide acétique à 10 ml/100 ml.

Agiter pendant 15 minutes. Filtrer, diluer 5 ml du filtrat dans une solution d'acide acétique à 10 ml/ 100 ml.

➤ Standard :

Dissoudre dans une fiole de 100 ml une quantité de sulpiride, exactement connue voisine de 0.125 g. Compléter avec une solution d'acide acétique à 100 ml.

Agiter, prélever 5 ml de la solution précédente et compléter à 100 ml.

🔧 Lecture :

Mesurer les absorbances de chaque solution préparée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé à 291nm, en utilisant une solution d'acide acétique à 10 ml/ 100ml comme blanc.

🔧 Calcul :

$$T = \frac{DO_E}{D_T} \times \frac{Pe_T}{Pe_E} \times PM$$

éq.13

T : titre (mg)

DO_E : Absorbance de l'essai

D_T : Absorbance du témoin

Pe_T : prise d'essai du témoin (mg)

P_{eE} : prise d'essai de l'essai (mg)

PM : poids moyen théorique 120 mg/ gélule

2.3.5. Temps de désagréation

Cet essai se fait sur six gélules prélevées sur chaque lot de fabrication. On place une gélule dans chaque tube, on met le dispositif dans l'eau. On agite les tubes horizontalement et verticalement, pour simuler le mouvement de l'estomac.

2.3.6. Dissolution

✚ Principe :

Cet essai a pour but de déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés ou gélules à laisser passer, en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution.

Ce test consiste à créer des conditions analogues, à celles observées au niveau gastro-intestinal pour illustrer le comportement du médicament étudié.

✚ Appareillage :

L'essai de dissolution est réalisé avec un appareil à panier (voir annexe).

✚ Mode opératoire :

➤ Nettoyage d'équipement :

Le nettoyage du panier et les vases de dissolution avec l'eau distillé est important pour éviter tout type de contamination qui influence les résultats.

➤ Préparation du milieu de dissolution :

- Préparer le milieu de dissolution avec une solution d'acide chlorhydrique (0,1 N) du PH 1,2 comme suit :

$$\begin{array}{lcl} 1\text{L milieu du HCL (0,1N)} & \longrightarrow & 8.6 \text{ ml (12N HCL)} \\ 6\text{L} & \longrightarrow & X \end{array} \quad \left. \vphantom{\begin{array}{lcl} 1\text{L milieu du HCL (0,1N)} \\ 6\text{L} \end{array}} \right\} X = 51,60 \text{ ml HCL 12 N}$$

- Agiter bien le milieu sur un agitateur magnétique pour assurer une bonne homogénéisation.

✚ Conditions opératoires

Les conditions opératoires de la dissolution sont choisies selon les limites décrites dans le dossier de validation de la dissolution du Sulpuren®.

- **Volume** : 900 ml d'HCL (0,1 N) et de PH 1,2.
- **Vitesse d'agitation** : 100 trs/ min.
- **Température du milieu** : $T^{\circ} = 37 \pm 0.5 \text{ C}^{\circ}$.
- **Temps de dissolution** : 60 min.

➤ Filtration :

Après terminaison du temps de dissolution (60min), on prélève un échantillon de chaque vase et on filtre.

➤ Lecture des résultats

- Pour lire les résultats, on a besoin de préparer une solution témoin avec 55,6 mg de sulpiride (pur à 99,94%) dissout dans un 1000 ml du milieu de dissolution.
- la lecture des résultats s'effectue par UV à une longueur d'onde de 292nm.

🔧 **Formule de calcul :**

$$T = \frac{DO_E}{DO_T} \times \frac{Pe_T}{Pe_E} \times \frac{900}{1000} \times \text{Titre} \quad \text{éq.14}$$

T : taux de principe actif libre dans le milieu (%)

Titre: teneur de principe actif dans le témoin (99,94)

DO_E : Absorbance de l'essai

DO_T : Absorbance de témoin

Pe_T : prise d'essai de témoin (mg)

Pe_E : prise d'essai de l'essai (mg)

🔍 **Interprétation des résultats de dissolution**

Sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau.7. Poursuivez l'essai jusqu'au 3e niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux S1 ou S2.

La grandeur Q est la quantité spécifiée de substance active passée en solution, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette ; les pourcentages (5%,15% et 25%) figurant dans le tableau se rapportent également à la teneur indiquée sur l'étiquette, de sorte qu'ils sont exprimés dans les mêmes termes que Q (dans notre cas Q=80% au bout de 60 min).

Tableau.7 : les critères d'acceptation de l'essai de dissolution.

Niveau	N ^{bre} d'essai	Critères d'acceptation
S1	6	Aucun des 6 unités n'est < Q+5 %
S2	6	La moyenne des 12 unités ≥ Q et aucune unité n'est < Q-15%
S3	12	La moyenne des 24 unités ≥ Q, max 2 unités peuvent être < Q-15% et aucune unité n'est < Q-25%

1. Résultats et discussions

1.1. Contrôle physico-chimique des matières premières

1.1.1. Principe actif : Sulpiride

1.1.1.1. Contrôle des caractéristiques macroscopiques

Tableau.8: Résultats du contrôle des caractéristiques du sulpiride.

Test	Résultat	Normes	Interprétation
A. Aspect	Poudre blanche cristalline	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme
B. Solubilité dans : l'eau l'éthanol à 96 %	insoluble Peu soluble	Pratiquement insoluble Peu soluble	Conforme

Les résultats d'analyse macroscopique basée sur l'aspect du sulpiride et de sa solubilité dans les différents solvants préconisés dans la monographie sont conformes.

1.1.1.2. Identification

A. Identification1: point de la fusion

L'analyse de point de fusion du sulpiride a donné une valeur de 178 C° incluse dans la norme [177 -181] C° donc le test est conforme.

B. Identification 2 : par spectrophotométrie IR

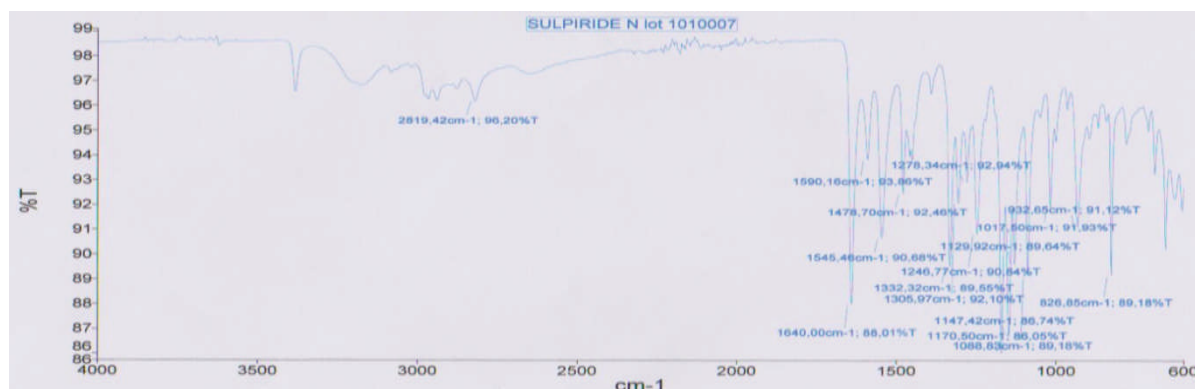


Figure.11. Spectre du sulpiride analysé.

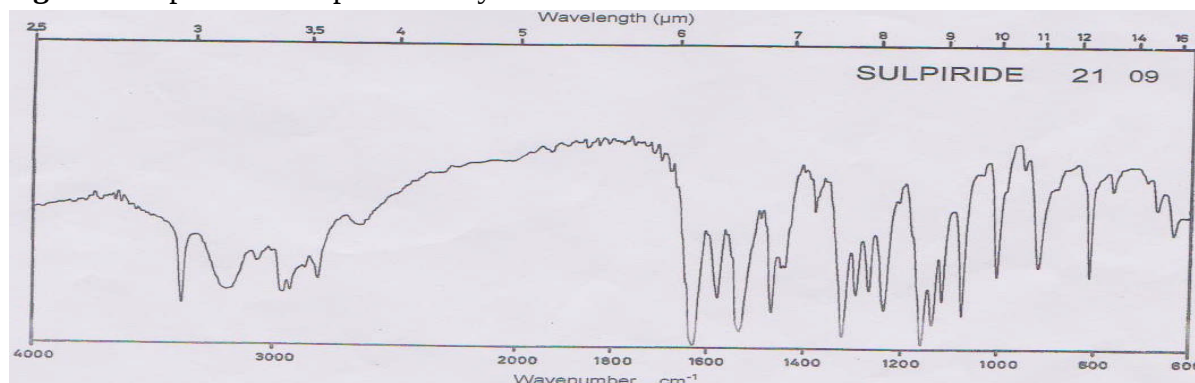


Figure.12. Spectre de référence du sulpiride.

Le spectre de sulpiride analysé est identique au spectre de référence donc le test est conforme.

1.1.1.3 Essais

Tableau.9: Résultats des essais réalisés sur le sulpiride.

Test	Résultats	Normes	Interprétation
A. Perte à la dessiccation(%)	$Q\% = \frac{(58,2815 + 1,0075) - 59,2880}{1,0075} \times 100 = 0,099$	≤ 0.5	Conforme
B. Cendres sulfuriques(%)	$S\% = \frac{27,3786 - 27,3785}{1,0497} \times 100 = 0,009$	≤ 0.1	Conforme

1.1.2. Excipients

1.1.2.1. Lactose monohydrate

A. Contrôle des caractéristiques organoleptiques du lactose monohydrate

Tableau.10 : les résultats des caractéristiques macroscopiques du lactose monohydrate.

Tests	Résultats	Normes	Interprétation
a. Aspect	Poudre cristalline blanche	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Conforme
b.Solubilité dans : -l'eau -l'alcool	soluble mais lentement pratiquement insoluble	soluble mais lentement pratiquement insoluble	Conforme

Les résultats du contrôle des caractéristiques macroscopiques sont conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée 6 édition.

B. Identification par spectrophotométrie IR

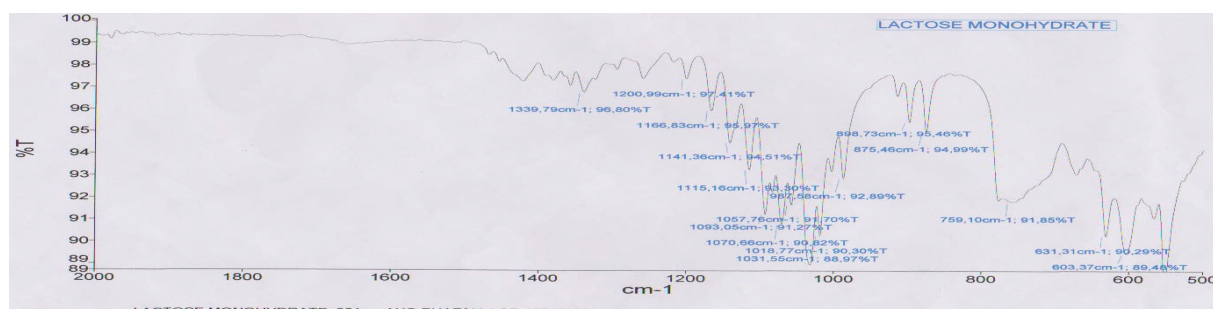


Figure.13.Spectre d'analyse du lactose monohydrate par IR.

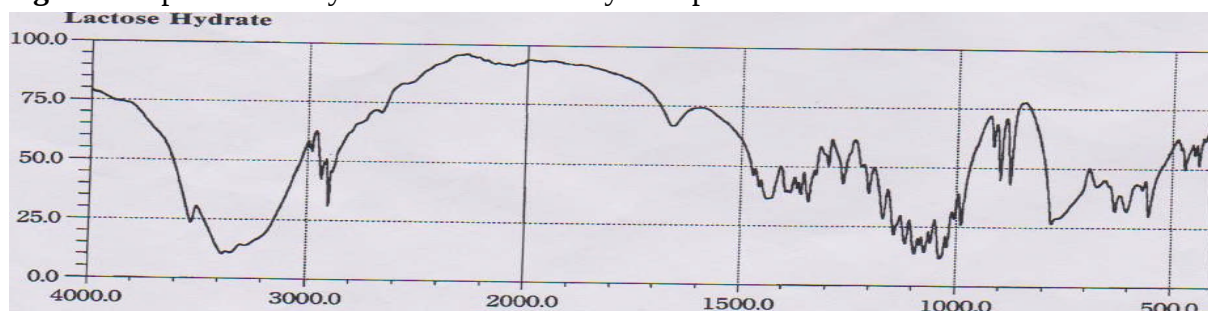


Figure.14.Spectre de référence du lactose monohydrate.

On remarque que les 2 spectres sont identiques donc le test est conforme.

C. Essais

Tableau.11: Les résultats des essais réalisés sur lactose monohydrate.

Test	Résultats	Normes	Interprétation
a.Absorbance dans l'uv-visible	à 400 nm : 0,025 pour (a), à [210-220] nm: 0,23pour (b) à [270-300] nm: 0,04(b)	à 400 nm : < 0,04 pour (a), à [210-220] nm:<0,25 pour (b) à [270-300] nm: <0, 07(b)	Conforme
b.Cendres sulfuriques(%)	$S\% = \frac{27,2309 - 27,2304}{1,003} \times 100$ =0,049	$\leq 0,1$	Conforme

Les résultats des essais sur le lactose monohydrate sont conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.2.2. L'eau purifiée

Tableau.12 : Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée.

TEST	Résultats	Normes	Interprétation
a. Aspect	Liquide limpide, incolore, inodore et insipide	Liquide limpide, incolore, inodore et insipide	Conforme
b.PH	6,64	5à 7	Conforme
c.Conductivité (µs/cm)	0.34	≤ 4.3	Conforme

Les résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée sont conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.2.3. Méthyle cellulose

Tableau .13 : Résultats du contrôle physico-chimique du méthyle cellulose.

Tests	Résultats	Normes	Interprétation
a.Aspect	poudre blanche	poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc- gris,	Conforme
b.Solubilité dans : Eau chaude Eau froide	Pratiquement insoluble solution colloïdale	Pratiquement insoluble une solution colloïdale	Conforme
A .Identification	La poudre s'agrége à la surface	La poudre s'agrége à la surface	Conforme
a.La perte à la dessiccation	$Q\% = \frac{(63,54 + 1,0408) - 64,5698}{1,0408} \times 100$ =1,05%	$\leq 10,0$	Conforme

Les résultats du contrôle physico-chimique de méthyle cellulose sont conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.2.4. Contrôle de Stéarate de magnésium

Tableau.14 : Résultats du contrôle physico-chimique du stéarate de magnésium.

Tests	Résultats	Normes	Interprétation
a. Aspect	poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher	poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher	Conforme
b.Solubilité dans l'eau	Pratiquement insoluble	Pratiquement insoluble	Conforme
a. l'indice d'acide	206,96	[195-210]	Conforme
a.Dosage de magnésium	T=4,4092%	[4%-5%]	Conforme
b.La perte à la dessiccation	pd = 5,6 %	≤6%	Conforme

Les résultats du contrôle physico-chimique de stéarate de magnésium sont conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.2.5. Talc

A. Caractéristiques macroscopiques

Tableau.15: Résultats du contrôle des caractéristiques macroscopiques du talc.

Tests	Résultats	Normes	Interprétation
a.Aspect	Poudre légère blanche	Poudre légère blanche	Conforme
b.Solubilité dans l'eau	Pratiquement insoluble	Pratiquement insoluble	Conforme

B. Identification par IR :

Tableau.16:Résultat d'identification du talc par spectrophotométrie IR.

Test	Résultats	normes	Interprétation
a.Identification par spectrophotométrie IR	bandes d'adsorption : [3673, 54/ 993, 03/667,34] cm ⁻¹ voir le spectre	Bandes d'absorption : à[3677 ± 2/1018 ± 2/669 ± 2]cm ⁻¹	Conforme

Le spectre suivant représente obtenue dans l'identification du talc par IR

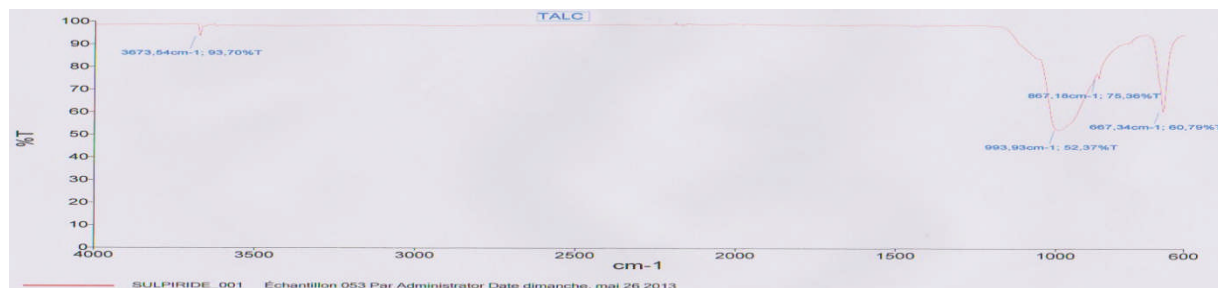


Figure. 15. Spectre d'identification du talc par spectrophotométrie IR.

Les résultats du contrôle physico-chimique du talc sont conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.1.3. Articles de conditionnement (gélules vides)

Tableau.17 : Résultats du contrôle des gélules vides.

Tests	Résultats	Normes	Interprétation
a.Aspect	gélule constituée de deux demis parties, de couleur blanc-opaque.	Gélule constituée de deux demis parties, de couleur blanc-opaque.	Conforme
a.Odeur	Aucune odeur	Aucune odeur	Conforme
b.Poids moyen (mg)	49,3	[46,5- 53,5]	Conforme
c. temps de désagrégation (mn)	7 mn	<15mn	Conforme

Les résultats du contrôle physico-chimique et pharmaco-technique des gélules vides sont conformes.

➔ Contrôle d'humidité résiduelle du grain

Les numéros 1,2, 3 sont donnés aux lots fabriqués dans le lit d'air fluidisé tandis que 1',2', 3' sont donnés aux lots fabriqués dans le mélangeurs-granulateur

Tableau.18: Résultats du contrôle d'humidité résiduelle du grain.

TEST	Lit d'air fluidisé	Mélangeur-granulateur
humidité résiduelle	1→0,33 2→0,22 3→0,25	1'→0,22 2'→0,34 3'→0,36
Norme	≤ 1%	
Interprétation	Conforme	

Les résultats de contrôle d'humidité résiduelle sur les grains fabriqués et séchés dans lit d'air fluidisé et ceux fabriqués dans le mélangeur-granulateur et séchés dans l'étuve sont conformes.

1.1.4. Contrôle du grain

1.1.4.1. Ecoulement et Tassement

Tableau.19 : Résultats du Contrôle du grain.

TEST		Lit d'air fluidisé			Mélangeur-granulateur		
a)Temps d'écoulement (s)	Résultats	1- 5,30 2- 9,60 3- 8,54			1'- 6,45 2'- 4,03 3'- 4,36		
	Norme	≤ 10 s					
	interprétation	Conforme					
b)Tassement (ml)	Résultats	1	V10	135	1'	V10	147
			V500	128		V500	128
			V10-500	18		V10-500	19
		2	V10	148	2'	V10	137
			V500	124		V500	132
			V10-500	15		V10-500	15
		3	V10	142	3'	V10	139
			V500	120		V500	135
			V10-V500	10		V10-V500	14
	Norme	V10-V500 ≤ 20 ml					
	interprétation	Conforme					

Les résultats du contrôle du grain concernant l'écoulement et le tassement sont conformes.

1.1.4.2. Distribution granulométrique

■ Distribution granulométrique du grain réalisé dans lit d'air fluidisé

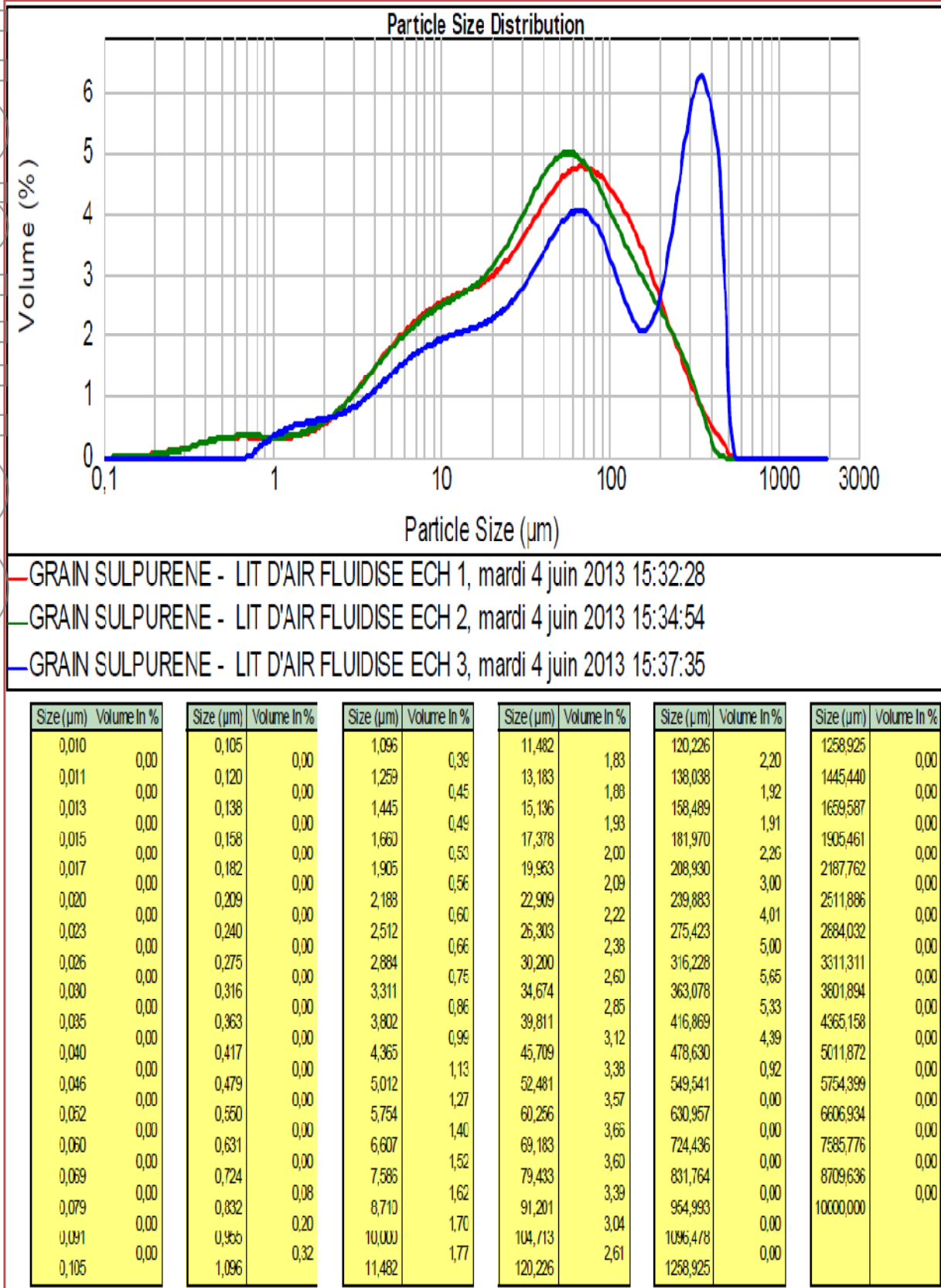


Figure.16. distribution granulométrique du grain (1,2, 3) réalisé dans lit d'air fluidisé.

➤ Distribution granulométrique du grain réalisé dans le mélangeur-granulateur

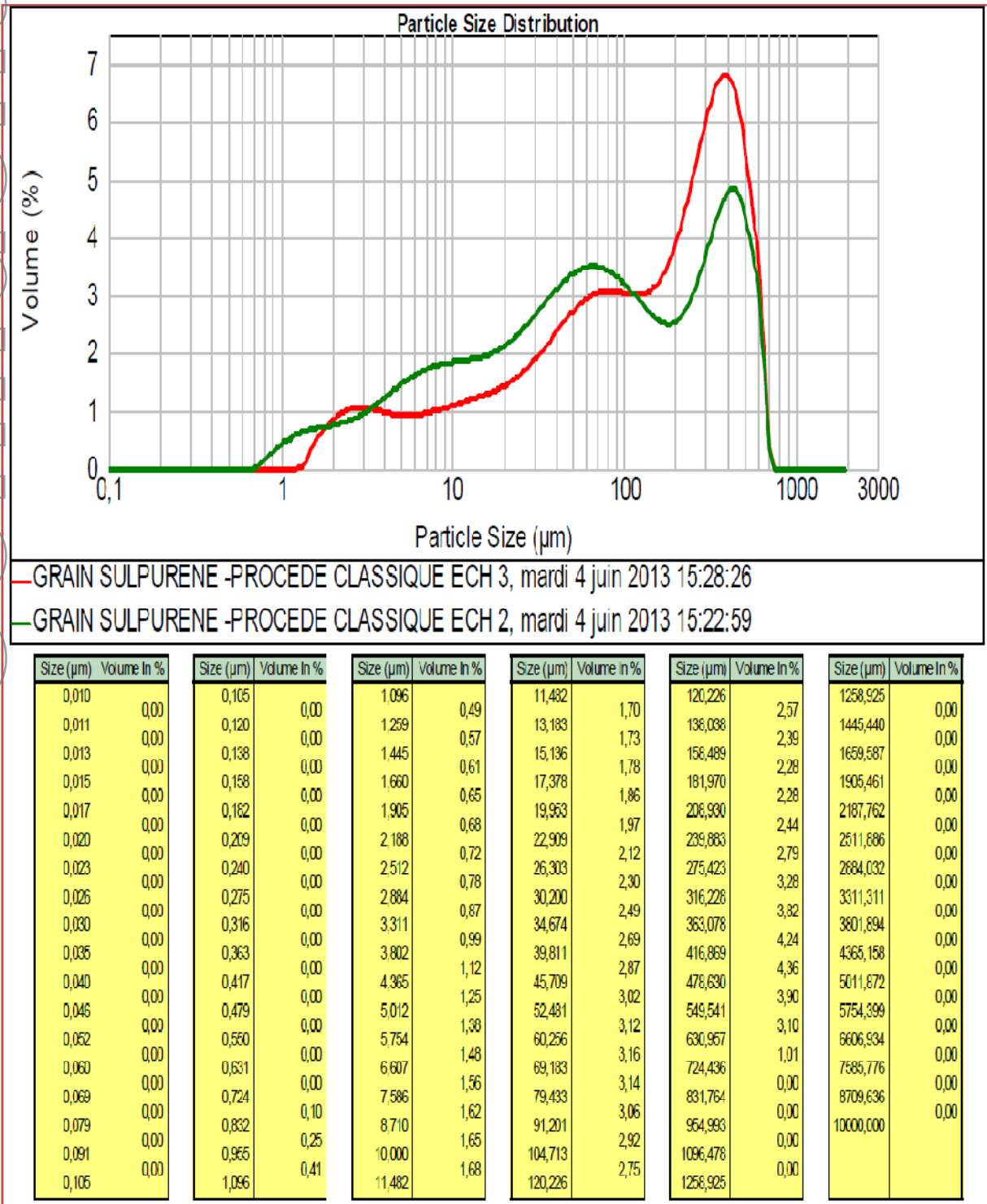


Figure.17. distribution granulométrique du grain (2',3') réalisé dans le mélangeur-granulateur.

L'analyse granulométrique a montré pour les grains réalisés dans le lit d'air fluidisé que les lots 1et 2 présentent des profils semblables avec un max autour de 70um.

Tandis que pour le lot 3, la courbe montre la présence de 2 populations de grains l'une est autour de 70um l'autre autour de 400um.

Pour les grains réalisés dans le mélangeurs-granulateur, on remarque également la présence de 2 population de grain l'une à un max de [70um-80um]. L'outre à 1 max de 400um.

1.5. Contrôle du produit fini (Sulpuren®)

Tableau.20 : Résultats du contrôle des caractéristiques du Sulpuren®.

TEST		Lit d'air fluidisé		Mélangeur- granulateur
1.5.1. Aspect des gélules	Résultats	1- gélule opaque rempli de granulés blancs. 2- idem. 3- idem.		1'- granulés blancs dans une gélule opaque. 2'- idem. 3'-idem.
	Norme	granulés blancs contenus dans des gélules blancs opaques		
	interprétation	Conforme		
1.5.2. Epaisseur (mm)	Résultats	1- 15,89 2- 15,82 3- 15,98	1'- 15,95 2'- 15,83 3'- 15,84	
	Norme	15,50-16,50		
	interprétation	Conforme		
1.5. 3.Identification Par réaction au sulfate de cuivre	Norme	1- précipité vert. 2- précipité vert. 3- précipité vert.	1'- précipité vert. 2'- précipité vert. 3'- précipité vert.	
	interprétation	précipité vert.		
	interprétation	Conforme		
1.5.4. Identification par UV	Résultats	Tous les spectres des échantillons présentent, un minimum de 226±2 nm et un maximum de 292± 2 nm	Tous les spectres des échantillons présentent un min de 226±2 nm et un max de 292± 2 nm	
	Norme	Présence d'un : max 292± 2 nm et un min 226±2 nm		
	interprétation	Conforme		
1.5.5. Poids moyen (mg)	Résultats	1- 124,4 2- 121,65 3- 120,5	1'- 126 2'- 119,1 3'- 123,3	
	Norme	108-132		
	interprétation	Conforme		
1.5.6. Temps de délitement (min)	Résultats	1- 8 2- 13 3- 11	1'- 10 2'- 7 3'- 6	
	Norme	15,50-16,50		
	interprétation	Conforme		

Le contrôle macroscopique du Sulpuren®, le poids moyen, le temps de délitement, l'identification, donnent des résultats conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

1.5.7. Dosage

Tableau.21: Résultats du dosage du Sulpuren®.

Essais	Masse d'essai (mg)	Masse de témoin (mg)	PM (mg)	DO de l'essai	DO du témoin	Teneur (%)
1	302	125	124,4	0,4188	0,4159	51,84
2	302,6	125	121,6	0,4424	0,4436	50,11
3	300,6	125,3	120,5	0,4684	0,4491	52,38
1'	301,6	125,4	120,25	0,471	0,469	49,78
2'	300,9	125,4	121,9	0,464	0,448	48,30
3'	301	125,3	123,45	0,4466	0,4412	52,01
Norme (mg)	47,5 - 52,5					
Interprétation	Conforme					

Le dosage a donné des résultats conformes aux normes prescrites dans le dossier technique du produit.

1.5.8. Dissolution

Tableau.22 : Résultats de dissolution du Sulpuren®.

% dissout	1	2				3			1'				2'	3'	
		S1	S2	S3		S1	S2	S3		S1	S2	S3		S1	S1
G1	107.00	73.28	55.90	54.93	70.01	50.00	78.23	62.45	80.56	64.74	68.59	63.64	80.07	88.12	99.1
G2	103.02	74.10	99.67	61.16	55.78	62.34	80.54	67.09	67.12	60.63	76.81	62.34	74.64	85.23	98.12
G3	99.04	88.60	47.82	54.32	60.30	70.78	71.45	77.23	54.22	75.33	61.23	87.51	79.83	90.56	90.45
G4	87.33	77.89	51.05	59.17	54.90	81.35	67.12	56.23	61.78	64.19	63.47	70.73	76.39	98.45	97.67
G5	95.01	72.47	55.69	60.37	62.23	76.67	63.57	45.99	55.89	70.54	74.87	72.54	61.32	99.02	98.01
G6	86.16	57.21	99.23	55.19	51.43	68.51	81.03	78.65	78.34	59.56	76.55	66.80	71.11	86.55	87.09
% Moyen	96.26	73.92	68.22	57.52	60.77	68.28	73.66	64.60	66.33	65.81	70.25	70.60	74.22	91.32	95.07
% Moyen	96.26	71.07	59.15			71.00	65.47			68.03	72.41			91.32	95.07
		65.10				68.23				70.22					
Norme		80%													
Conf	Conf	Non conforme				Non conforme				Non conforme				Conf	Conf

Les résultats de la dissolution ont montré des différences significatives d'un lot à un autre.

Pour le lit d'air fluidisé :

Le lot (1) est conforme

Le lot (2) est non conforme car les pourcentages de dissolution des cinq gélules sont inférieures à 85% et la moyenne des six gélules est inférieure à 80%, alors on est passé à S2 est on a trouvé que les pourcentages de dissolution des cinq gélules sont inférieures à 65% et la moyenne des 12 gélules est inférieure à 80%, alors on est passé à S3 et on a trouvé que les teneurs de dissolution de deux gélules inférieure à 55% et ceux de dix gélules inférieures à 65% et que la moyenne des 24 gélules est inférieure à 80%.

Le lot (3) est aussi non conforme car en S1, S2 et 3 les teneurs de dissolution est en hors des normes.

Pour le mélangeur-granulateur :

Le lot (1') n'est pas conforme même après passage en S3.

Les lots (2') et (3') sont conformes.

2. Discussions générale :

L'influence de la qualité des matières premières est reconnue depuis longtemps : un médicament peut non seulement devenir inactif, mais il peut aussi s'avérer dangereux. La mesure de la vitesse de dissolution évalue à la fois les paramètres de l'état solide des matières premières et les procédés de fabrication, pour détecter si la qualité des MP est à l'origine des problèmes de dissolution du sulpuren[®].

On a réalisé toute une série d'essais sur le principe actif, excipients et gélules vides qui nous a donné des résultats conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne donc le problème de dissolution est loin de la qualité des MP.

Dans la deuxième partie, on a suivi les étapes de production du sulpuren[®] dans les deux procédés, pour voir quel est procédé qui donne des résultats fiables concernant la dissolution et quels sont les paramètres dans chaque procédé qui peuvent influencer la dissolution.

Les essais menés sur les gélules de sulpuren, font apparaître l'aspect, l'identification, et le dosage. Elles sont donc très majoritairement conformes, pour tous les lots étudiés avec une distribution granulométrique variable d'un lot à un autre mais la taille du grain de chaque lot est dans les normes (inférieures à 0,8 mm).

La mesure des temps de désagrégation n'a put mettre en évidence des différences significatives au niveau de l'influence de l'enveloppe de gélatine sur la libération in vitro donc le problème non figure pas au niveau de délitement.

Les essais menés sur les gélules du sulpuren mettent en avant l'importance de la formulation et du mode de séchage.

Les formulations (lot (1')) qui ont subi une lubrification de 5min au lieu des 3 min recommandées ont donné des résultats non conformes. Une lubrification étudiée semble donc être indispensable à une bonne dissolution.

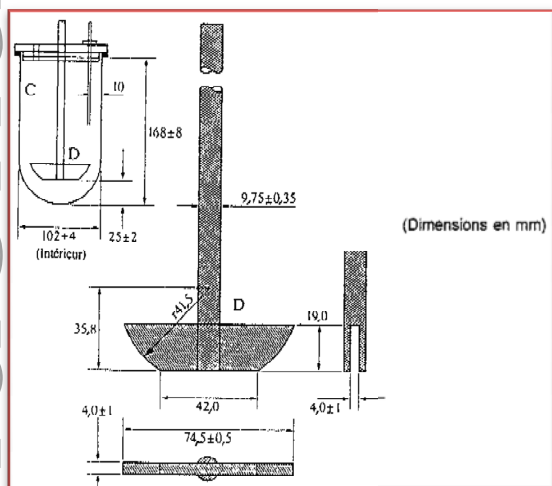
L'étude des gélules formulées en lit d'air fluidisé montre le rapport inversement proportionnel entre la température de séchage et la vitesse de dissolution. Les lots dont les particules sont les plus séchées à une température stable se dissolvent moins rapidement que les autres, sachant que la non-conformité des deux lots (2) et (3) est due au non contrôle des paramètres de l'appareil.

Les essais de dissolution permettent de donner une idée sur la qualité globale du médicament et sur les performances de mise à disposition du principe actif par la forme galénique. Elles montrent clairement l'influence de chaque procédé de fabrication des particules sur la vitesse de dissolution.

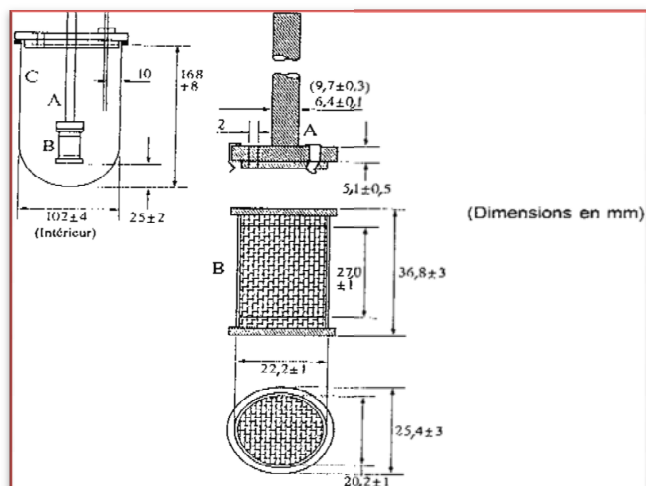
- [1] : Loi 85/05 du 16-02-1985 relatives à la Protection et à la Promotion de la Santé
art.170 et 171
- [2] **J.M.Aiache, E.Beyssac, J.M. Cardot, V.Hoffart,R.Renoux**, « initiation à la connaissance du médicament », 5^e édition, MASSON, 2008,
- [3] **A. Le Hir, J.-C. Chaumeil,D.Brossard**, « Pharmacie galénique », 9^e édition MASSON, 2009.
- [4] **B.Charpentier, A.Harlan, A.Haurd, L.Ridoux, C.Serge**, « guide du préparateur en pharmacie » MASSON, 2006,
- [5] **P.Wehrle**, «pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique», Edition MALOINE, 2007.
- [6] **E. Montagnac**, cours pharmacie galénique « formes pharmaceutiques », 2010-2011
- [7] **A. Le Hir**, «abrégé de la pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments»,8^e édition, MASSON, 2006.
- [8] **C. Abelli**, thèse de doctorat « génériques humanitaires : Intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules application à la tétracycline et à l'indométacine », université de Clermont, 1996.
- [9] **A-L.B.Camara**, thèse « extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse », 2005
- [10] **C.G .Barlow**, « Granulation of powders, Chemical Engineering», London, 1968.
- [11] **G.Betz, P. J. Bürgin, H; Leuenberge**, « Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration», International Journal of Pharmaceutics, 252 (1-2), 11-25, 2003.
- [12] **Y. Boudiaf** thèse doctorat « Etude de l'influence des paramètres Physicochimiques du liquide de mouillage Sur le procédé de granulation par voie humide », 2009.
- [13] **W.Pietsch**, « Size enlargement by agglomeration», Wiley, 1991.
- [14] **C.E.Capes**, « Particle size enlargement », Elsevier, 1980.
- [15] **B.Castel**, journal «Mise en forme des solides. Procédés et appareils », [J 3 382] Technique de l'Ingénieur, p. 1-22.

- [16] **K. Saleh, P.Guigon**, « Mise en œuvre des poudres – Techniques de granulation humide et liants », [j2254] dossier techniques de l'ingénieur, 2009.
- [17] **D. wouessi djewe**, cours pharmacie galénique « formes galéniques administrées par voies entérales », université Joseph Fourier de Grenoble, 2010/2011
- [18] **K.V.S.Sastr, D.W.Fuerstenau**, «Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization». Powder Technology, 7, 97-105, 1973.
- [19] **S.M. Iveson, J.D.Litster**, «Growth regime map for liquid-bound granules», AIChE J, 44, 1510-1518, 1998.
- [20] **S.M.Iveson, J.D.Litster** « Fundamental studies of granule consolidation Part 2: Quantifying the effects of particle and binder properties», Powder Technology, 99, 243-250, 1998.
- [21] **K. Saleh, P. A.D.Salman, M.J. Hounslow, J.P.K.Seville** « Guigon, Coating and Encapsulation Processes in Powder Technology», Handbook of powder technology, Granulation, Elsevier, Amsterdam, vol. 11, p. 323-375 2007.
- [22] **K.Saleh, R.Chérif, M. Hémati**, «Coating of solid particles in a fluidized bed», Influence of operating conditions on growth kinetics», Journal of Advanced Powder Technology, vol. 10, no3, p. 255-278 , 1999.
- [23] **P.Wehlée**, « Pharmacie galénique, Formulation et technologie pharmacologique », Masson, 2007.
- [24] OMS, séries de rapports techniques N° 536 « Biodisponibilité des médicaments : principes et problèmes », Genève, 1974
- [25] **J.F.Ivernois**, « Pharmacie galénique, Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides », 2007.
- [26] **J.M.Aiache, J.G.Besner, P.Buri, P.D.Lebanc, M.Lesne et collaborateurs**, « Traité de la biopharmacie et pharmacocinétique », VIGOT, 1997.
- [27] **J.M. Aiache, T.PH Devissaguet, A.M.Guyat-Merrmann**, « Biopharmacie », 2^e édition, Tech et doc, 1982.

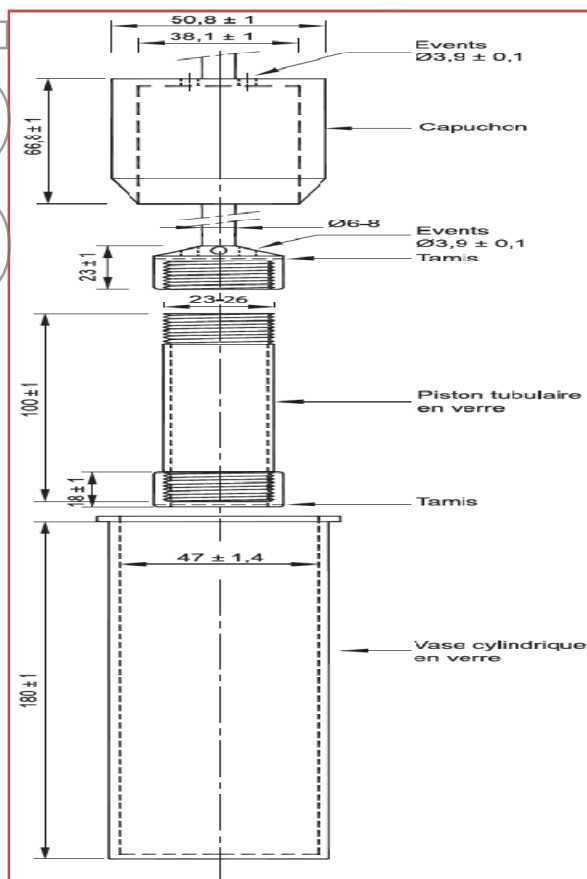
Annexe 1 : Appareils De Dissolution



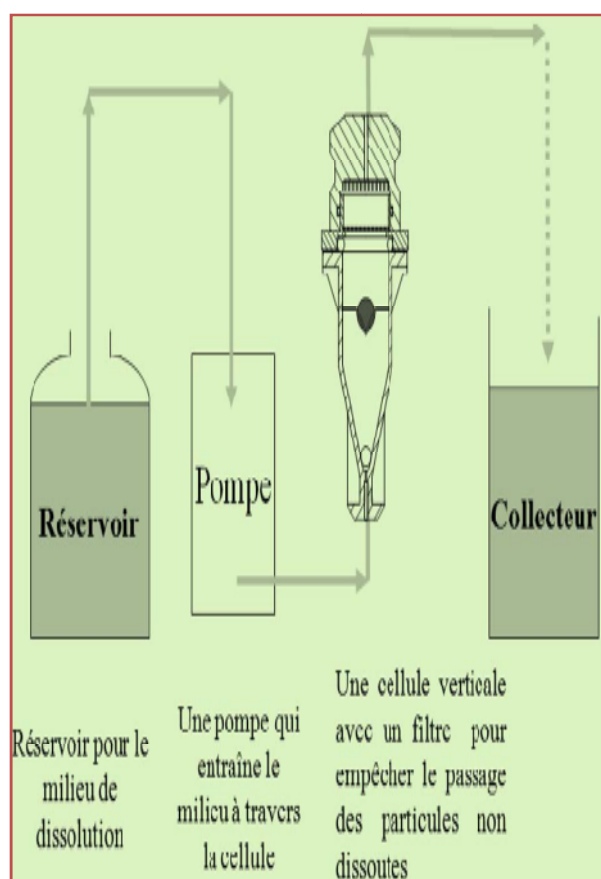
Appareil à palettes tournantes



Appareil à paniers tournants

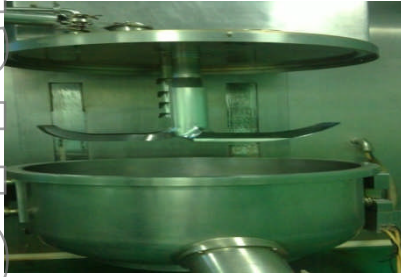


Appareil à cylindre réciprocques

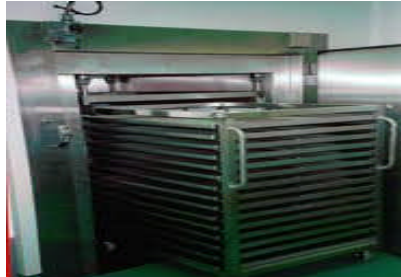


Appareil à flux continu

Annexe 2 : Equipements



Mélangeur-granulateur



Etuve de séchage



Machine de calibrage



Lit d'air fluidisé « Glatt »



géluleuse



Balance de précision (1)



Balance de précision (2)



Conductimètre



Four à moufle



PH-mètre



Dessiccateur IR



Etuve à séchage



Hotte(1)



Hotte(2)

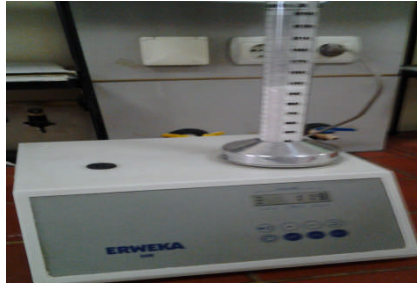


Fusiomètre

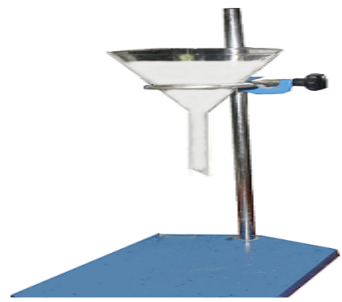
Annexe 2 : Equipements



**Spectrophotométrie
d'adsorption dans l'IR**



Appareil de tassement



Entonnoir normalisé



Granulomètre lyser



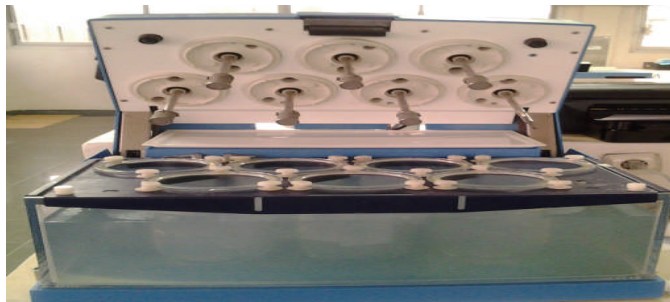
Appareil de désagrégation



Pied à coulisse



**Spectrophotométrie UV-VIS
dichromatiques**



Dissolu test à panier

Résumé :

Le projet que nous avons entrepris au sein du **SAIDAL (FILIALE PHARMAL)** a pour objectif l'étude comparative entre deux procédés de granulation par voie humide : granulation dans le mélangeur-granulateur avec séchage à l'étuve et granulation et séchage en lit d'air fluidisé et leur influence sur la dissolution.

En premier lieu, une étude d'orientation établie grâce à un contrôle physico-chimique sur les matières premières et approfondie ensuite, sur la granulation par voie humide, a mis en évidence, de l'influence de procédé de granulation : des grains ont été fabriqués à l'aide d'un lit d'air fluidisé et d'un mélangeur-granulateur, cette a été consacrée d'après à la mise en évidence de l'influence du procédé de séchage. Pour cela les grains fabriqués en lit d'air fluidisé ont été séchés par le même procédé et pour l'autre à l'aide d'une étuve à plateaux.

Les résultats de ces essais nous ont permis de conclure que :

- L'étape de lubrification, est très importante pour la formulation du grain par granulation par voie humide, elle joue sur le caractère d'hydrophobicité du grain, qui influencé énormément la dissolution
- La Température de séchage, est un autre facteur assez important. nous avons remarqué que plus la température de séchage augmente plus le grain est dur, et la dissolution faible.

Enfin la dernière partie propose une comparaison globale des deux procédés pour les deux produits finis avec des testes de routine, et le test de dissolution qui est l'un des objectifs de notre travail.