



Année Universitaire : 2016-2017

**Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**Amélioration de la formulation des dragées de
l'ibuprofène 400 mg**

Présenté par:

Mlle. SEBBANI Manal

Encadré par:

- ✓ Pr. BOUKIR Abdellatif (FST- Fès)
- ✓ Mr. ZERHLOUL Redouane (LAPROPHAN- Casablanca)

Soutenu Le 15 juin 2017 devant le jury composé de:

- Pr. BOUKIR Abdellatif
- Pr. OUAZZANI CHAHDI Fouad
- Pr. KANDRI RODI Youssef

Stage effectué à LAPROPHAN (Casablanca)

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

Introduction	1
---------------------------	----------

Partie théorique

Chapitre I : Présentation de LAPROPHAN	2
---	----------

A- Historique	3
----------------------------	----------

B-Organigramme	4
-----------------------------	----------

C-Produits	4
-------------------------	----------

Chapitre II : Les comprimés	6
--	----------

A- Généralités	6
-----------------------------	----------

<i>1. Historique</i>	<i>7</i>
----------------------------	----------

<i>2. Avantages et inconvénients</i>	<i>7</i>
--	----------

<i>3. Classification</i>	<i>8</i>
--------------------------------	----------

B-Principe actif	8
-------------------------------	----------

C- Excipient	9
---------------------------	----------

<i>1. Excipients communément utilisés dans les formes sèches</i>	<i>9</i>
--	----------

<i>2. Excipients sous formes matricielles</i>	<i>11</i>
---	-----------

<i>2.1 Définition</i>	<i>11</i>
-----------------------------	-----------

<i>2.2 Principe</i>	<i>11</i>
---------------------------	-----------

<i>2.3 Différents types de matrices</i>	<i>12</i>
---	-----------

D- Processus de fabrication des comprimés	14
--	-----------

1. Mélange.....	15
1.1 Test d'écoulement.....	15
1.2 Test d'aptitude au tassement	16
1.3 Test de comprimabilité	17
2. Compression directe.....	17
3. Granulation	17
3.1 Granulation sèche.....	18
3.2 Granulation humide.....	18
4. Compression.....	19
5. Pelliculage	21
E- Contrôles physiques des comprimés.....	21
1. Contrôles de la matière première	21
2. Contrôles en cours de fabrication	21
2.1 Dosage de l'humidité résiduelle après granulation par voie humide.....	21
2.2 Contrôle de la fluidité de grain	22
3. Contrôles des comprimés terminés.....	22
3.1 Uniformité de masse	22
3.2 Résistance à la rupture des comprimés (dureté)	22
3.3 Friabilité des comprimés non enrobés	22
3.4 Désagrégation des comprimés.....	23
3.5 Contrôle de la disponibilité in vitro : la dissolution	23
F- Biodisponibilité des comprimés	24
1. Généralités	24
2. Les facteurs physicochimiques influençant la biodisponibilité des comprimés	26
Partie pratique: Etude des dragées de l'ibuprofène 400 mg	
A-Introduction.....	28
B- Pharmacologie.....	28
C- Problématique.....	29

D- Objectif	29
E- Propriétés physico-chimiques des dragées de l'ibuprofène 400mg	30
1. <i>Contrôle de la matière première</i>	30
1.1 <i>Identification du principe actif par spectrométrie IR</i>	30
1.2 <i>Dosage des substances apparentées par HPLC</i>	31
2. <i>Contrôle du produit fini par HPLC: dragées de l'ibuprofène 400mg</i>	36
F- Propriétés physico-mécaniques des dragées de l'ibuprofène	39
1. <i>Test d'écoulement</i>	39
2. <i>Aptitude au tassement</i>	39
G- Fabrication des dragées à base de l'ibuprofène à 400 mg au sein de LAPROPHAN	40
1. <i>Formulation des dragées à base de l'ibuprofène</i>	40
2- <i>Environnement de fabrication</i>	40
3- <i>Logigramme des étapes de fabrication</i>	41
H- Mode opératoire	42
1. <i>Matière première</i>	42
2- <i>Fabrication proprement dite</i>	43
3. <i>Contrôles</i>	45
3.1 <i>Humidité résiduelle</i>	45
3.2 <i>Ecoulement</i>	45
3.3 <i>Aptitude au tassement</i>	46
3.4 <i>Masse</i>	46
3.5 <i>Dureté (résistance à la rupture)</i>	46
3.6 <i>Friabilité</i>	46
3.7 <i>Désagrégation</i>	47
I- Résultats et discussion	47
1. <i>Lot 1</i>	47
1.1 <i>Formulation du lot 1</i>	47

1.2	Test d'humidité résiduelle après granulation.....	47
1.3	Test d'écoulement sur le mélange final.....	48
1.4	Test de tassement sur le mélange final	48
1.5	Le contrôle en cours de production, de l'aspect, de la masse, de la dureté, de la friabilité et de la désintégration pour le lot 1.....	48
1.6	Solution concernant la fabrication du lot 1.....	49
1.7	Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et la désintégration après retraitement du mélange final	49
1.8	Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 1	50
1.9	Aspect après pelliculage.....	51
1.10	Conclusion concernant le lot 1.....	51
2.	Lot 2.....	51
2.1	Formulation du lot 2.....	51
2.2	Humidité résiduelle après granulation.....	51
2.3	Test d'écoulement sur le mélange final	52
2.4	Test de tassement sur le mélange final	52
2.5	Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité et la désintégration pour le lot 2	52
2.6	Solution concernant la fabrication du lot 2.....	53
2.7	Contrôle de l'aspect, de la masse, de la dureté, de la friabilité et de la désintégration pour le lot 2 après retraitement du mélange final.....	53
2.8	Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 2	54
2.9	Aspect après pelliculage.....	54
2.10	Conclusion concernant le lot 2.....	54
3.	Lot 3	55
3.1	Formulation optimale.....	55
3.2	Test d'humidité résiduelle après granulation.....	55
3.3	Test d'écoulement sur le mélange final	55
3.4	Test de tassement sur le mélange final	55
3.5	Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité et la désagrégation	55
3.6	Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3	57
3.7	Aspect après pelliculage.....	57
3.8	Conclusion concernant la formulation optimale	57
	Conclusion.....	58
	Références bibliographiques.....	59

Remerciements

A mon encadrant pédagogique,

Monsieur BOUKIR Abdellatif

Professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès.

« Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de mon travail. Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre accueil et vos conseils lors de la réalisation de mon travail »

Aux membres du jury,

Monsieur OUAZZANI CHAHDI Fouad

Monsieur KANDRI RODI Youssef

Professeurs à la faculté des sciences et techniques de Fès.

« Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce mémoire, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance »

Au maître de stage,

Monsieur ZEGHLOUL Redouane,

Adjoint de chef de laboratoire des analyses physico-chimiques au sein de LAPROPHAN.

« Vous m'avez orienté dans l'élaboration de ce mémoire de part votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide »

A l'ensemble du personnel de l'industrie pharmaceutique LAPROPHAN

Dédicaces

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à:

A Dieu le plus puissant

« Qui m'a donnée: la santé, la force, le courage, la croyance, le soutien pour être là aujourd'hui entrain de vous présenter Ce modeste travail »

A Mes chers parents

« Qui m'ont aidé par leur extrême affection, leur soutien inconditionnel et leurs conseils avisés à avancer dans mes études et dans ma vie »

A Mes sœurs

« Pour leur bonne humeur contagieuse et leur présence dans les moments difficiles »

A Ma grande famille

« En témoignage de mon respect et de mon amour »

A Mes amis

« En souvenir des agréables moments partagés »

Liste des figures

Partie théorique

Chapitre II : Les comprimés

Figure 1 : Représentation d'une matrice inerte.....	12
Figure 2 : Représentation d'une matrice hydrophile.....	13
Figure 3 : Schéma de l'entonnoir d'écoulement décrit à la pharmacopée européenne.....	15
Figure 4 : Schéma de volumétre de tassage décrit à la pharmacopée Européenne....	16
Figure 5 : Graphe représentant la vitesse de séchage en fonction du temps.....	18
Figure 6 : Machine à comprimer rotative.....	20
Figure 7 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative.....	20
Figure 8 : Comprimés plat (a) avec chanfrein (b), bombé (c) et sécables (d et e).....	20
Figure 9 : Appareil de test de friabilité des comprimés.....	23
Figure 10 : Appareil de test de désagrégation des comprimés.....	23
Figure 11 : Appareil de test de dissolution.....	24
Figure 12 : Évolution du principe actif dans l'organisme.....	24
Figure 13 : Concentration sanguine en fonction du temps.....	25
Figure 14 : Concentration sanguine en fonction du temps.....	26

Partie pratique: Etude des dragées de l'ibuprofène 400mg

Figure15 : Spectre IR de l'ibuprofène.....	30
Figure16 : Chromatogramme de la solution témoin (a) des substances apparentées.....	33
Figure 17 : Chromatogramme de la solution témoin (b) de substances apparentées.....	33
Figure 18 : Chromatogramme de la solution témoin (c) des substances apparentées.....	34
Figure 19 : Chromatogramme de la solution Essai des substances apparentées.....	35
Figure 20 : Chromatogramme de la solution de référence.....	37
Figure 21 : Chromatogramme de la solution analysée.....	38
Figure 22 : Logigramme des étapes de fabrication des dragées de l'ibuprofène.....	41

Liste des tableaux

Partie pratique: Etude des dragées de l'ibuprofène 400mg

Tableau 1 : Principales bandes IR caractéristiques de l'ibuprofène pur.....31

Tableau 2: Résultats de conformité du système (solution témoin a) des substances apparentées33

Tableau 3 : Résultats de conformité du système (solution témoin b) des substances apparentées.....34

Tableau 4 : Résultats de conformité du système (solution témoin c) des substances apparentées.....34

Tableau 5 : Résultats de mesures (temps de rétention et surface) de la solution essai des substances apparentées.....35

Tableau 6 : Résultats de mesures de la solution de référence du dosage de l'ibuprofène.....37

Tableau 7 : Résultats de mesures lors du dosage de l'ibuprofène38

Tableau 8 : Aptitude au tassement de l'ibuprofène.....39

Tableau 9 : Les composants des dragées de l'ibuprofène.....40

Tableau 10 : Paramètres de compression.....44

Tableau 11 : Paramètres de pelliculage.....45

Tableau 12 : Formulation du lot 1.....	47
Tableau 13 : Aptitude au tassement du lot 1.....	48
Tableau 14 : Contrôle de la masse et de la dureté après 1h de compression.....	48
Tableau 15 : Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement.....	49
Tableau 16 : Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 1.....	50
Tableau 17 : Formulation du lot 2.....	51
Tableau 18 : Test de tassement du lot 2.....	52
Tableau 19 : Contrôle de la masse et de la dureté après 2h de compression.....	52
Tableau 20 : Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement.....	53
Tableau 21 : Contrôle de la masse moyenne du lot 2 pelliculage.....	54
Tableau 22 : Formulation optimale lot 3.....	55
Tableau 23 : Test de tassement sur le mélange final.....	55
Tableau 24 : Contrôle de la masse et la dureté pour le lot 3.....	56
Tableau 25 : Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3.....	57

Abréviation

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

COX : La cyclo-oxygénase

CP : Comprimé

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

HR : Humidité résiduelle

LE : Limite d'exclusion

P.A : Principe actif

PVP : Polyvinyl pyrrolidone

SCR : Substance chimique de référence

dc/dl : La variation de la concentration sanguine en fonction de la longueur du compartiment

Kc : Constante de vitesse de transfert du principe actif

Introduction

La fabrication des produits anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme les dragées de l'ibuprofène 400 mg, occupe une place non négligeable dans les diverses activités pharmaco industrielles du laboratoire **LAPROPHAN**. Par ailleurs l'exercice de cette activité pilote ne passe pas sans problème.

Le but de notre travail est de :

- Identifier, analyser, remédier les problèmes de fabrication de ce produit phare tout en proposant des solutions adéquates et efficaces.
- Accomplir à la fois un travail de prospection et d'investigation aussi bien qu'au niveau production et laboratoire des analyses physico-chimiques de **LAPROPHAN** afin de concevoir une formulation qui satisfera les exigences des normes de production.

Ainsi, le présent travail est réparti en deux parties : théorique et pratique.

- La partie théorique est subdivisée en deux chapitres, dont le premier a été consacré à la présentation de la firme **LAPROPHAN**. Le second traite les différentes étapes de fabrication des comprimés à savoir: le mélange, la granulation sèche et humide, et la compressions, ainsi que le pelliculage. Des essais pharmacotechniques des comprimés ont été aussi abordés.
- Dans la partie pratique, nous avons étudié les problèmes de fabrication des dragées de l'ibuprofène 400 mg en se basant sur les réponses des essais pharmacotechniques renseignant ainsi sur la qualité technologique de la formulation.

Au cours de cette étude nous étions confrontés au problème de collage des dragées de l'ibuprofène. Les deux paramètres ciblés sont : le liant (povidone) et le lubrifiant (stéarates de magnésium) en essayant d'optimiser le pouvoir liant et lubrifiant pour la détermination d'un taux optimal.

Le mémoire se termine par une conclusion résumant les solutions essentielles lors de la fabrication des dragées de l'ibuprofène 400 mg.

Partie théorique

CHAPITRE I : Présentation de LAPROPHAN



A. Historique

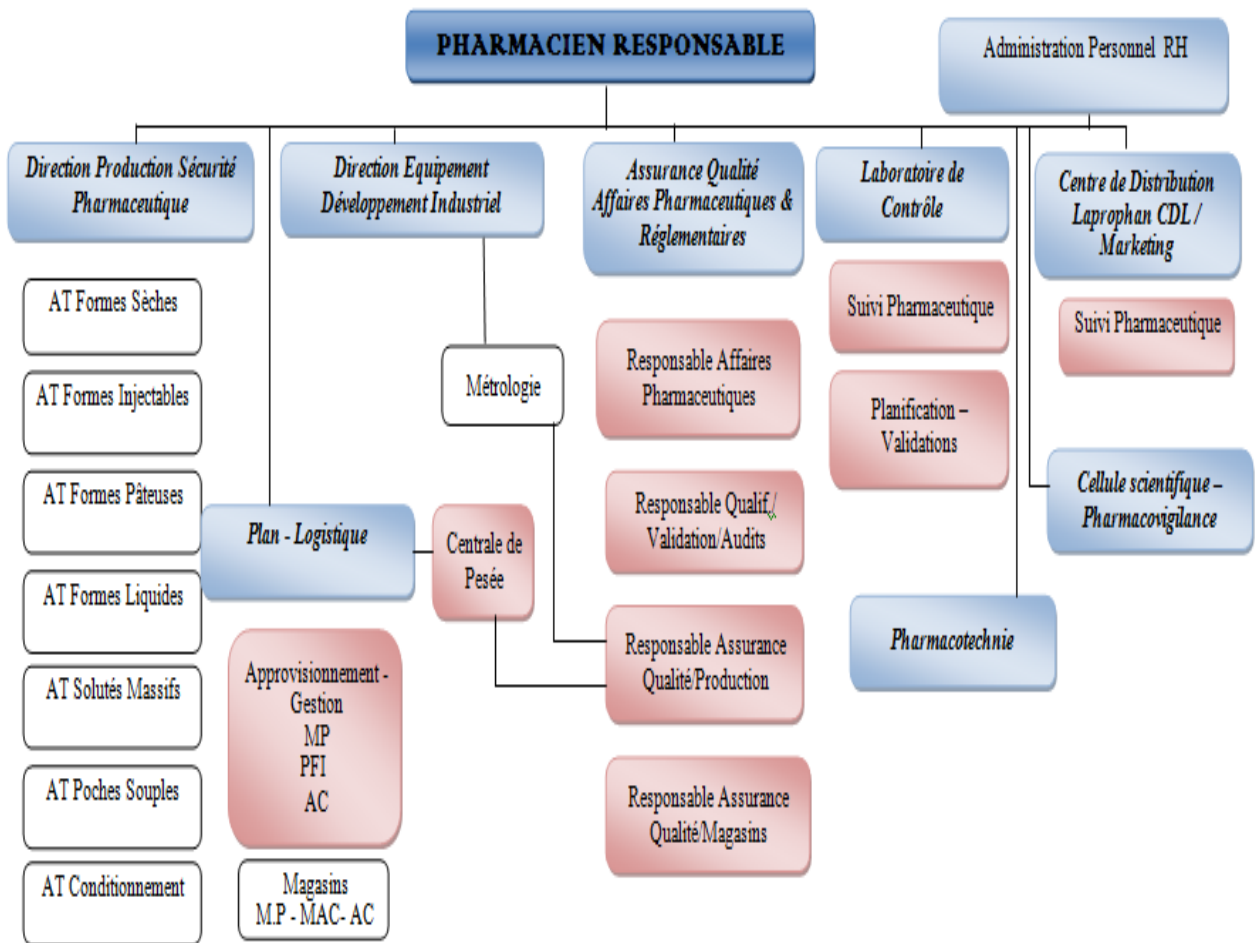
Le laboratoire de produits pharmaceutiques d'Afrique du Nord a été créé en 1949 avec une usine de 23 000 m² en superficie sous la direction du pharmacien biologiste Mr BENNIS Abderrahim depuis 1962, il est devenu le leader du secteur pharmaceutique au niveau national.

La société a commencé d'abord par l'importation et la distribution des médicaments à partir de 1962 la fabrication des produits sous licence a donné à la société et à ses cadres l'expérience nécessaire permettant la fabrication de ses propres produits ce qui à partir de l'année 1966 début de fabrication des produits **LAPROPHAN** et ensuite pouvoir faire de l'exportation.

En 1998 la société a été primée par le prix qualité qui a été décerné par le ministère du commerce de l'industrie et l'artisanat en collaboration avec la confédération du patronat marocain et fédération des chambres d'industries et du commerce.

De plus, **LAPROPHAN.SA.** a lancé en exploitation depuis février 2004 son nouveau Centre de Distribution intelligent doté des nouvelles technologies de l'information et de logistique. Cet investissement, étalé sur une superficie de 13 000 m² et d'une valeur estimée à plus de 10 millions de Dollars USD, a pour principal objectif l'amélioration de la qualité de service relative à la distribution des produits pharmaceutiques au niveau national et international ^[1].

B. Organigramme



C. Produits

La gamme **LAPROPHAN** développée et mise au point dans le cadre de la société filiale de recherches et d'applications galéniques, en liaison avec les universités et hôpitaux marocains et étrangers, autorise **LAPROPHAN S.A.** à répondre à la majorité des demandes thérapeutiques. Le nombre des spécialités fabriquées représente à ce jour :

- plus de 75 spécialités fabriquées propres à la gamme **LAPROPHAN** soit plus de 62 DCI différentes, plus de 167 formes et 206 présentations différentes.
- 26 spécialités fabriquées sous licence de grands laboratoires internationaux : Novartis (ex Sandoz), BMS et sa filiale UPSA, Merck Liplha, BAXTER, MEDA, SANOFI-AVENTIS.....

De ce fait, en dix ans, les unités totales fabriquées par **LAPROPHAN** ont plus que doublé. Quant aux unités fabriquées et vendues aux différentes formations hospitalières du Ministère de la Santé et de la Défense Nationale, elles atteignent aujourd'hui une progression de plus de 300%. Des taux évocateurs d'une prééminence de **LAPROPHAN** sur le marché général du médicament au Maroc avec près de 80% de ses produits à la fabrication ^[1].

Les formes galéniques

Comprimés effervescents

Comprimés et Dragées

Gélules

Sachets

Ampoules Buvables

Ampoules Injectables

CHAPITRE II : Les comprimés

A. Généralités

La Pharmacopée européenne définit les comprimés comme des préparations solides qui contiennent chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ^[4].

Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale. Néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents, par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation).



1- Historique

Cette forme pharmaceutique est assez récente; C'est en 1843 que l'anglais Brockedon fit breveter la première presse à comprimés et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux USA par Remington et elle a remplacée progressivement la forme pilule. L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du siècle dernier. La première édition de la pharmacopée qui en fait mention est celle de 1937. Actuellement environ la moitié des médicaments est administrée sous cette forme.

2-Avantages et inconvénients

Les comprimés présentent à la fois des avantages et des inconvénients :

➤ **Les avantages:**

- **Emploi facile:** les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.
- **Dosage précis** par unité de prise.
- **Milieu sec et condensé** : favorable à une bonne conservation.
- **Pour les principes actifs peu solubles** : forme particulièrement intéressante.
- **Fabrication industrielle à grande échelle** d'où prix de revient peu élevé.
- **La saveur désagréable des principes actifs**, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage.
- **Les comprimés à couches multiples** permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilité ^[2].

➤ **Les Inconvénients:**

- **Le comprimé constitue une forme concentrée**, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestive.
- **La mise au point est délicate:** si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.
- **Les principes actifs liquides**, s'ils ne sont pas en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés ^[2].

3-Classification

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en : comprimés non enrobés, comprimés enrobés et comprimés spéciaux à libération non conventionnelles.

- **Comprimés non enrobés** : comprimés à couche unique ou multiple, disposées parallèlement ou concentriquement, résultant d'une compression unique ou successive.
- **Comprimés enrobés** : comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de substances diverses.
 - Si l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince : comprimés pelliculés
- **Comprimés spéciaux à libération non conventionnelle** :
 - **comprimés effervescents** : comprimés non enrobés, comprenant des principes actifs et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent en présence d'eau en libérant du CO₂ destinés à être dissous ou dispersés dans de l'eau avant administration.
 - **Comprimés solubles**: comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dissous dans de l'eau avant administration.
 - **Comprimés dispersibles** : comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène (finesse dispersion < 710 µm)
 - **Comprimés orodispersibles** : comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.
Remarque : l'absorption n'est pas sublinguale mais gastro-intestinale.
 - **Lyophilisats oraux** : préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersée (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

B. Principe actif

Les principes actifs utilisés dans les comprimés doivent présenter, autant que possible des caractéristiques physico-chimiques et organoleptiques compatibles avec la formulation et la fabrication de cette forme galénique.

Les cas où il n'y a quasiment pas ou peu d'excipients à rajouter au principe actif sont, bien entendu, assez rares mais plus l'étude des caractéristiques propres au principe actif aura été faite avec précision, plus leurs choix se fera facilement. Dans la pratique, la grande majorité

des principes actifs nécessitent un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont:

- délitement facile,
- cohésion entre les graines suffisante ^[2].

C. Excipient

Le rôle premier des excipients est de permettre la mise en forme du principe actif. Leur choix se fera à l'issue d'une série d'essais réalisés par le formulateur. Les testes principaux concernant les formes sèches sont : test d'écoulement, test de tassement, test d'aptitude à la compression, profil granulométrique, etc.

Les propriétés des excipients influenceront directement sur les propriétés de la forme galénique obtenue, comme son profil de libération ou sa dureté dans le cas des comprimés.

Les excipients sont souvent présentés comme des substances inertes vis-à-vis du principe actif. Cette inertie est cependant toute relative et de nombreuses interactions ont été notées entre le principe actif et excipient ou même entre différents excipients. A titre d'exemple, on peut citer l'interaction bien connue existant entre l'amidon et le stéarate de magnésium, l'emploi de ce lubrifiant étant de ce lubrifiant étant fortement déconseillé en présence d'amidon car il fait chuter la dureté des comprimés obtenus. La compatibilité entre les différents composants d'une formule devra donc être absolument vérifiée sous peine de s'exposer à de sérieux problèmes.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories : excipients communément utilisés dans les formes sèches et excipients sous formes matricielles ^[2].

1. Excipients communément utilisés dans les formes sèches

- **Diluants** : Les diluants complètent le volume de la matière active généralement insuffisante pour réaliser la forme galénique.
- **Liants ou agglutinants** : Leur rôle est d'améliorer ou d'obtenir la cohésion des particules entre elles. Ils sont utilisés en compression et en granulation humide ou sèche. Lorsqu'ils sont utilisés en compression, ils permettent de diminuer les forces de compression des comprimés.

Quantité utilisé : **5 à 10 %**

- **Agents de désagrégation** : Leur rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la biodisponibilité du principe actif. Ils sont incorporés dans le mélange pendant la granulation ou avant la compression.

Le choix de l'agent de désagrégation se fera en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé. Pour un diluant insoluble, on n'utilise pas d'agent de désagrégation soluble car on a alors une mauvaise désagrégation. Pour un diluant soluble, on utilisera de la même manière un agent de désagrégation soluble.

Quantité utilisée : **2 à 5 %**

- **Lubrifiants** : Il existe deux grandes familles de lubrifiants :
 - Les lubrifiants d'écoulement qui améliorent la fluidité du grain ou de la poudre. Ils sont régulateurs d'écoulement ;
 - Les lubrifiants antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. Ils sont aussi des agents anti grippage.

En général ils sont intégrés dans le mélange avant compression. Comme ils sont pour la plupart de nature hydrophobe, ils ralentissent la désagrégation des comprimés lorsqu'ils sont incorporés en phase externe de granulation.

Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.

Quantité utilisée : **0,5 à 2 %**

- **Adjuvants divers**

- **Mouillants** : Ce sont des tensioactifs utilisés pour compenser les propriétés hydrofuges de certaines substances auxiliaires. Ils permettent d'augmenter la vitesse de dissolution de la matière active.
- **Conservateurs** : La liste des conservateurs autorisés est citée dans la pharmacopée. Cette liste comporte deux types de conservateurs : les antioxydants et les antiseptiques.
- **Aromatisants** : Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.
- **Les colorants** : Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents.

- **Agents d'enrobage (dragéification ou pelliculage)** : la composition d'un liquide de pelliculage type est la suivante :

- **Polymères filmogènes** : Ce sont des polymères constitués d'unités répétitives (monomères), qui sont reliées entre elles par des liaisons covalentes. Ils sont des polymères cellulosiques, vinyliques, et acryliques.
- **plastifiants**: Ce sont des molécules organiques de faible masse moléculaire, capables de modifier les propriétés physiques du polymère pour le rendre plus flexible et donc plus apte au pelliculage.
- **substances de charges**: les principaux sont les lubrifiants qui Ils permettent d'éviter les phénomènes de collage et d'agglomération. Exp : Talc, le stéarate de Mg
- **pigments** : Ils donnent au comprimé un bel aspect brillant, protègent le principe contre la lumière. Exp : Bleu patenté, jaune de quinoléine, érythrosine, Oxyde de Fer rouge, noir, brun, jaune, dioxyde de titane....
- **Tensioactifs** : Ils améliorent la mouillabilité .Ils peuvent aussi faciliter la solubilisation d'un composant de l'enrobage. Exp : Polysorbates 80 ou 60.
- **solvant(s)** : Ces solvants peuvent être organiques (alcool, acétone, chlorure de méthylène) ou aqueux (l'eau) ^[2].

2. Excipients sous formes matricielles

2.1 Définition

Dans cette forme, le principe actif est dispersé dans un excipient qui, après compression ou montage par enrobage, a la propriété de former une matrice ou squelette qui freine la vitesse de libération de l'élément actif.

Les formes pharmaceutiques sont le comprimé et le sphéroïde.

2.2 Principe

La matrice comporte de fins canalicules où se trouve emprisonnée le P.A. L'opération de libération du P.A hors de la matrice pour se diviser en trois phases :

- Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice ;
- Dissolution du P.A par ces liquides ;
- Diffusion de la solution de P.A de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux.

Une vitesse globale de la diffusion du P.A peut être déduite par la loi de NOYES et WHITNEY :

$$V = K (C_m - C) \frac{a}{Ml}$$

V : vitesse de dissolution dans les liquides digestifs

a : quantité de P.A contenu dans l'unité

M : quantité de matrice sans P.A

l : longueur moyenne des canalicules de la matrice

C_m : solubilité du P.A dans les liquides digestifs

C : concentration en P.A du liquide qui pénètre dans la matrice

K : constante de diffusion des liquides entrant et sortant de la matrice.

2.3 Différents types de matrices

Matrices inertes : structures fibreuses constituées par des substances non métabolisables libérant de par leur hydratation progressive, le ou les P.A. La libération du P.A est indépendante de la composition des sucs digestifs et du pH.

Au final, la matrice, débarrassée des P.A est rejetée, intact dans les selles. On note 2 types de matrices inertes : les minérales et les plastiques.

Composition :

- Matrices minérales : polyvidone ou cellulose et phosphate calcique ou silicate de magnésium insolubles une fois hydratées.
- Matrices plastiques : dérivés acryliques ou vinyliques.

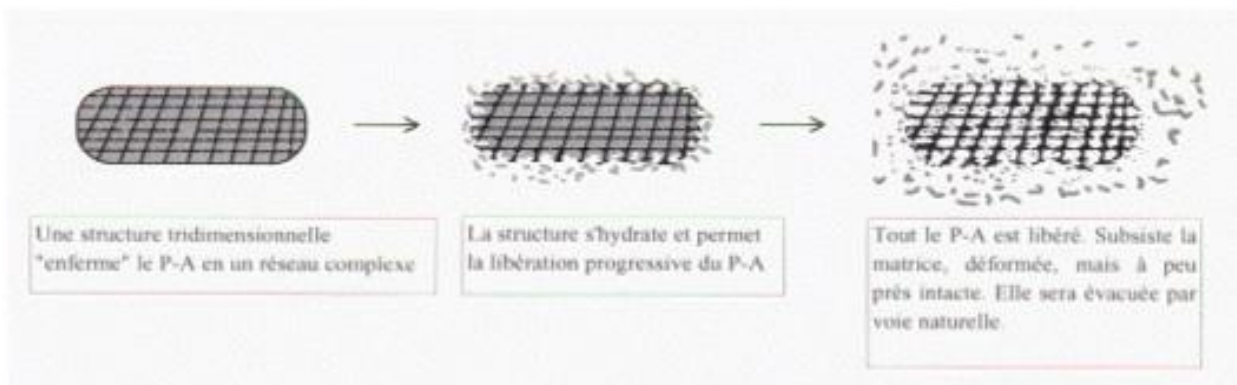


Figure1 : Représentation d'une matrice inerte

Matrices hydrophiles : Ces matrices sont formées à l'aide de polymères hydrophiles, très visqueux et non digestible. Après granulation humide ou montage par enrobage avec le principe actif, ils forment après séchage un gel sec.

Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution.



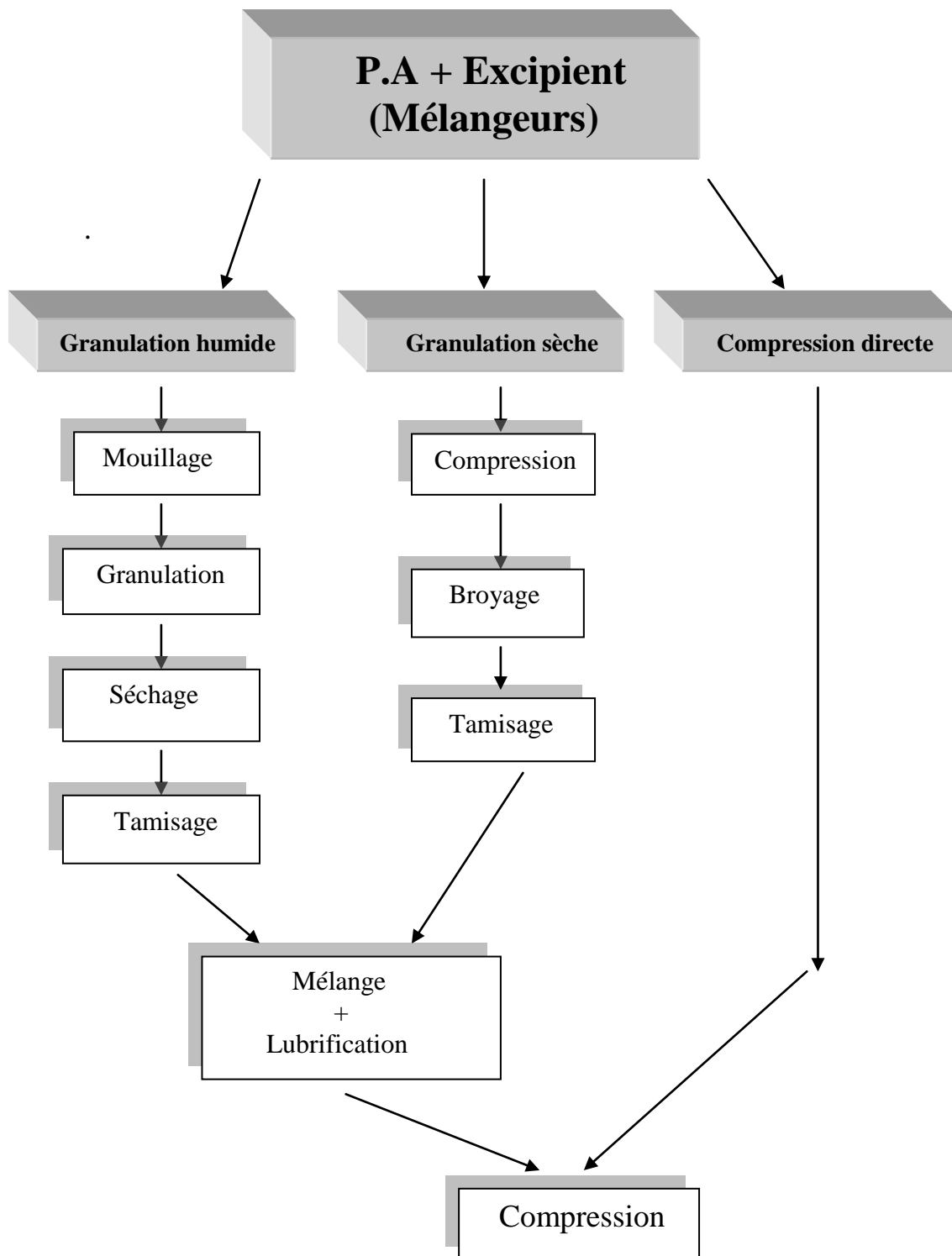
Figure 2 : Représentation d'une matrice hydrophile

Le choix des excipients est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des incompatibilités possibles, du mode d'administration désiré.

Le choix de la proportion d'excipients à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, ... Un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients: un peu trop de liant retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable.

La mise au point d'une formule de comprimé est particulièrement délicate lorsque le poids du principe actif est tel que la marge pour l'addition des excipients est faible ^[2].

D. Processus de fabrication des comprimés



Remarque : Les principes actifs et excipients pour compression directe sont chers. Ils doivent présenter des propriétés physiques permettant leur compression directe et une

excellente qualité reproductible surtout sur le plan de l'écoulement et de l'aptitude à la compression.

1. Mélange

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

Un pré mélange correspond au mélange des matières présentes en faible quantité. Il permet à la fois une homogénéité de ces matières entre elles et une dilution.

Les caractéristiques du mélange à comprimer sont: l'écoulement, l'aptitude au tassement et la comprimabilité.

1.1 Test d'écoulement

Essai destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des solides divisés à s'écouler verticalement.

Pour réaliser cet essai il faut l'appareillage suivant :

- Entonnoir normalisé avec tige.
- 100 g échantillon en fonction de la densité.

L'aptitude à l'écoulement est exprimée en secondes et dixième de secondes pour 100 g.

Si $t > 10$ sec, il y a sûrement des irrégularités de répartition au niveau de la matrice pouvant entraîner des variations de masse des comprimés ^[3].

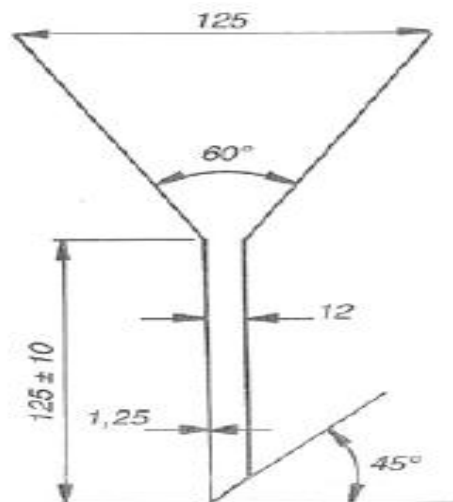


Figure 3 : schéma de l'entonnoir utilisé pour l'essai d'écoulement selon la pharmacopée européenne

1.2 Test d'aptitude au tassement

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet de sollicitations mécaniques. Le test décrit par la pharmacopée européenne consiste à étudier la densification des matériaux pulvérulents, placés dans une éprouvette, sous l'effet de «chutes» successives et normalisées. Il permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression. La mesure du volume vrac traduit la capacité des particules à s'organiser sous le seul effet de la pesanteur. Si l'arrangement spontané est «compact», les particules ont une mobilité suffisante pour bien s'organiser. Le test est réalisé à l'aide d'un volumétre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 ml.

100 grammes de poudre sont versés dans l'éprouvette, placée sur le plateau du volumétre. La séquence adoptée pour le nombre de «chutes » ou coups est la suivante : 0, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 100, 500. L'essai est réalisé trois fois. Les volumes sont notés V_0 (volume vrac), V_{10} (après 10 coups ou tassement), V_{20} (après 20 coups),..., et V_{500} (après 500 coups). On mesure la différence $V_{10} - V_{500}$ (ml) qui est une grandeur empirique très souvent utilisée dans le domaine pharmaceutique pour exprimer la réduction de volume subie par le matériau et estimer la qualité de l'écoulement.

Lorsque $V_0 - V_{500} > 20$ ml: mauvais écoulement et donc une phase de tassement importante pendant le cycle de compression. En effet, une telle différence traduit la présence persistante d'air entre les particules [2].

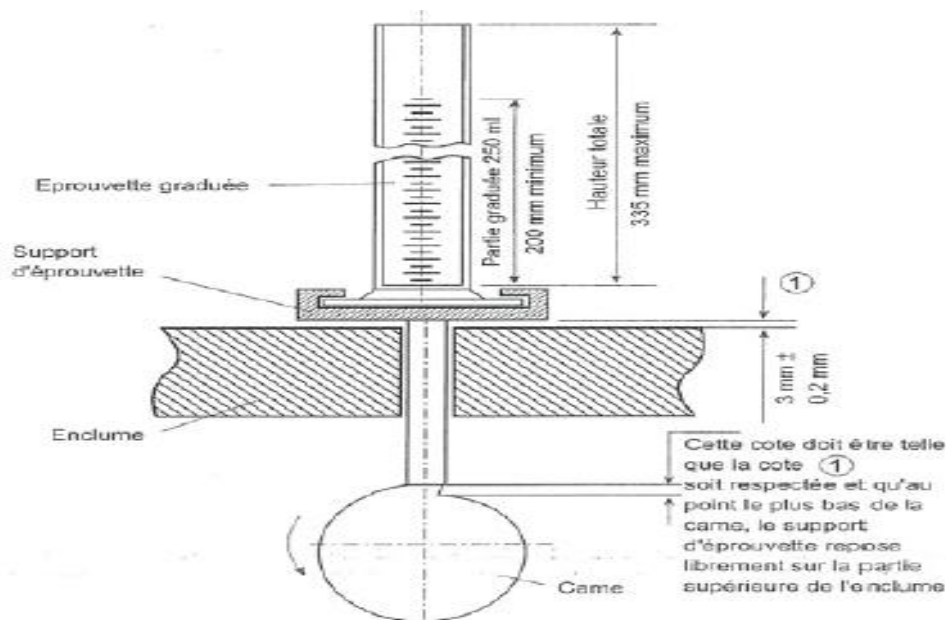


Figure 4: schéma de volumétre de tassage décrit selon la pharmacopée Européenne

1.3 Test de comprimabilité

Ce test s'applique aussi bien à un principe actif seul ou mélangé à un excipient de compression directe qu'à un grain préparé par granulation humide ou par toute autre technique.

Le mélange étudié alimentant la machine, il faut rechercher l'enfoncement minimum permettant d'obtenir une colonne suffisamment dense pour présenter l'aspect extérieur d'un comprimé, mais de dureté nulle c'est-à-dire s'écrasant entre les doigts. Cette mesure doit être faite dans des conditions bien standardisées.

Les valeurs d'enfoncement F ont été étudiées pour un grand nombre de principes actifs, excipients de compression directe, adjuvants de compression et mélanges. Le constat est le suivant : pour une chambre de compression de 1 cm de profondeur et en utilisant des poinçons de 1 cm³ de surface, si F exprimé en 1/100 mm est supérieur à 400, il est difficile d'obtenir des comprimés dans des conditions normales de fabrication ^[2].

2. Compression directe

Le terme «compression directe » est utilisé pour définir le processus par lequel les comprimés sont obtenus directement par compression de mélange de poudres de principe (s) actif (s) et d'excipients appropriés. Une granulation sèche ou humide préalable n'est pas nécessaire. Cette technique est de ce fait plus simple car elle nécessite moins d'étapes ^[2].

3. Granulation

La granulation est une opération qui a pour but de transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins poreux. Les particules composant chaque agglomérat ou grain sont liées entre elles de façon à laisser à l'agglomérat une certaine porosité.

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice en laissant le moins d'air possible entre les particules. En effet la présence de l'air en proportion importante gênerait la compression.

Le but de la granulation est de :

- assurer un bon écoulement du mélange dans la chambre de compression afin d'obtenir une fourchette de poids acceptable pour les comprimés
- garantir une biodisponibilité adéquate du principe actif.
- garantir la reproductibilité des caractéristiques du grain, une fois le mode de granulation choisi.

3.1 Granulation sèche

La granulation sèche utilise la technique de compression directe, associée à une technique de broyage. Cette technique est utilisée pour les produits sensibles à l'humidité ou incompatible avec les solvants et ne pouvant subir une compression directe.

3.2 Granulation humide.

a) Principe

Par la voie humide, le liquide de mouillage le plus souvent l'eau, seule ou additionnée de liant. Cependant, l'eau n'est pas sans inconvénients. Il peut favoriser l'altération des principes actifs et ceci d'autant plus qu'il faudra sécher le granulé par la chaleur et que la durée de chauffage sera plus longue avec l'eau qu'avec des liquides organiques plus volatils.

Le choix du solvant sera donc effectué en fonction des solubilités du produit. Néanmoins, les dangers liés à l'emploi des solvants organiques (explosion, sécurité de l'opérateur), et dans une moindre mesure des solutions hydroalcooliques incitent à préférer l'eau comme solvant quand son usage est compatible avec le produit, même si les phases de séchage peuvent être plus longues.

b) Le séchage

Le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement le solvant, généralement l'eau, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son passage en compression ou en conditionnement primaire.

Pour chaque type de granulé, un taux optimal d'humidité est défini :

- Si l'humidité est trop faible (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante.
- Si l'humidité est trop forte, il y aura collage du grain sur les poinçons.

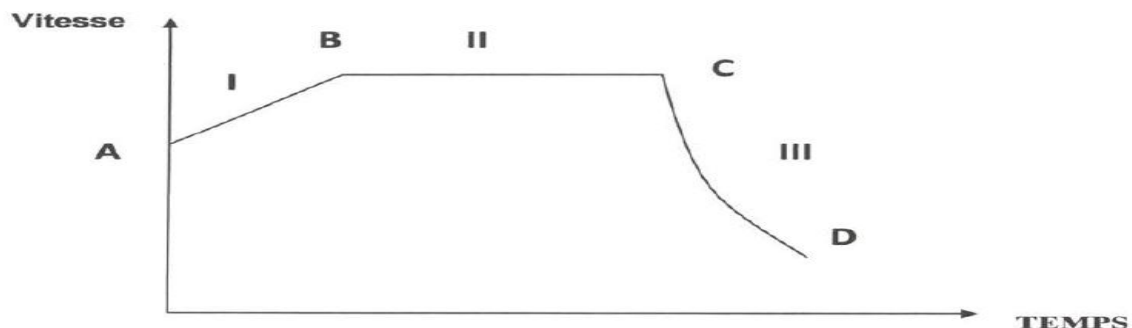


Figure 5 : Graphe représentant la vitesse de séchage en fonction du temps

Phase I (AB): Mise en régime: montée en température de l'air de séchage.

Phase II (BC) : Période d'évaporation constante: équilibre entre évaporation et migration.

La température est constante

Phase III (CD) : Période migration. La température augmente.

c) Calibrage

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées et uniformes, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux et de sélectionner la taille désaérée. Il peut être précédé par un léger broyage pour réduire la taille des grains ^[2].

4. Compression

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

a) Principe

La compression peut être divisée en quatre phases :

- Distribution du mélange de poudre : le poinçon supérieur est en position haute et le poinçon inférieur est abaissé. La position de ce dernier est réglée manuellement grâce à un système de vie, de façon à obtenir la masse exacte de poudre dans la chambre de compression, qui est donc remplie de la quantité exacte de poudre exacte.
- Elimination de l'excès de poudre par arasage : les poinçons ne changent pas de position, mais le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre en excès dans la matrice.
- Compression proprement dite : la position du poinçon inférieur ne change pas, tandis que le poinçon supérieur s'abaisse puissamment et comprime le mélange de poudre.
- Ejection : le poinçon supérieur s'élève pour revenir à sa position initiale. Le poinçon inférieur s'élève également afin d'éjecter le comprimé de la matrice. Le sabot revient à sa position de départ en poussant le comprimé vers un conduit d'évacuation. Simultanément, il remplit de nouveau la chambre de compression pour le comprimé suivant.

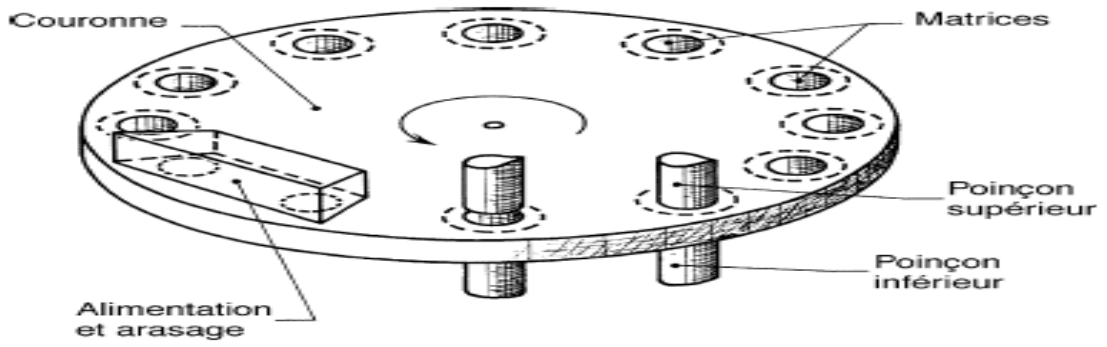


Figure 6 : Machine à comprimer rotative

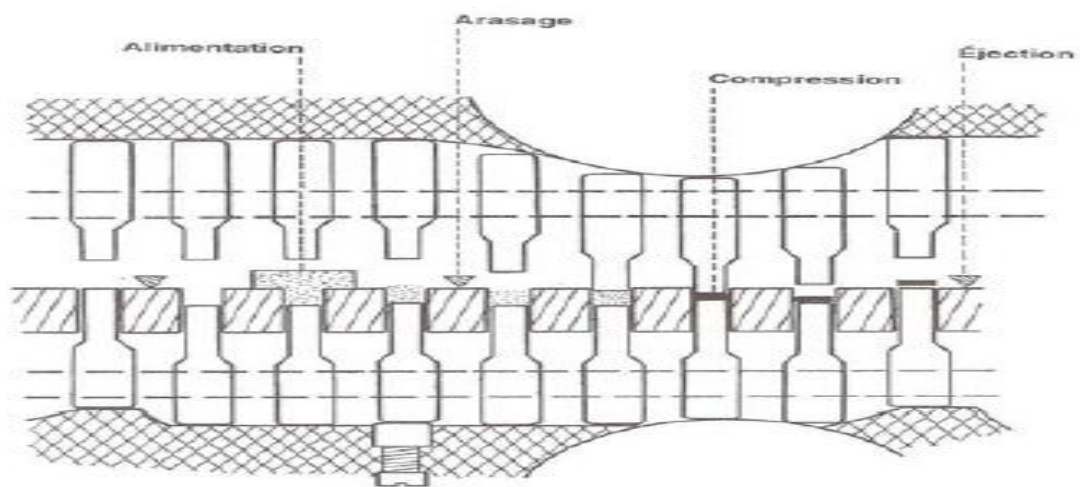


Figure 7: Déplacement des poinçons dans une machine rotative

Remarque :

Les comprimés obtenus sont de formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds, les matrices étant alors cylindriques et de diamètre variable selon la masse unitaire, mais ils peuvent être ovales, carrés... Selon la forme des poinçons ^[2].

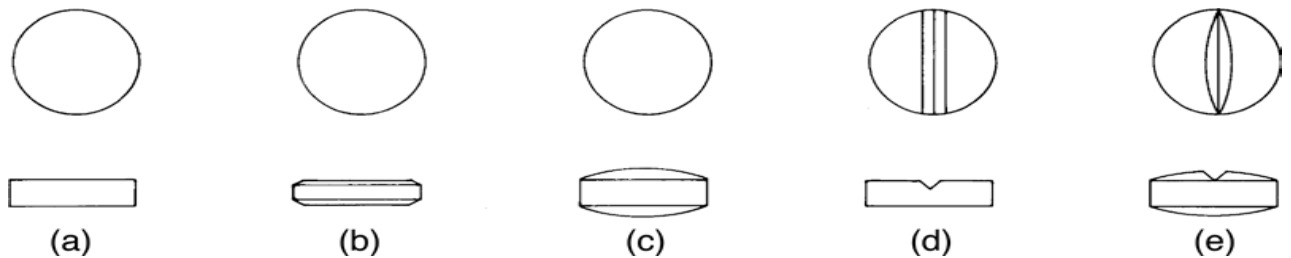


Figure 8: Comprimés plat (a) avec chanfrein (b), bombé (c) et sécables (d et e)

5. Pelliculage

Le pelliculage (dragéification ou enrobage) s'effectue en général en une seule étape, Cette technique consiste à enrober un matériau support avec des agents filmogènes. En séchant, ces agents forment une fine pellicule (quelques centaines de μm d'épaisseur) autour du noyau (comprimé nu). Le liquide de pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement et un courant d'air chaud les sèche.

E. Contrôles physiques des comprimés

Comme toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer d'abord sur les matières premières, puis sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et enfin sur les produits finis.

1. Contrôles de la matière première

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré ^[3].

2. Contrôles en cours de fabrication

Les contrôles sont effectués sur le grain et sur le comprimé en cours de compression.

2.1 Dosage de l'humidité résiduelle après granulation par voie humide

L'appareillage utilisé est un dessiccateur à infrarouge (15 min – 85°C).

Résultats :

- Si elle est trop élevée: l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal, et le comprimé collera à la matrice (grippage), et aux poinçons (collage).
- Si elle est trop faible: la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement (décalottage).

Le taux de l'humidité optimum varie d'un cas à l'autre, mais en général son ordre de grandeur est de 4 à 6 %

2.2 Contrôle de la fluidité de grain

Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression. Pour chaque fabrication, il faut se fixer des limites à ne pas dépasser.

De nombreux facteurs interviennent dans la fluidité d'un grain: forme, dimensions, densité, humidité, électricité statique, La vitesse d'écoulement peut être améliorée par addition d'un lubrifiant en poudre fine qui se répartit sur la surface externe du grain ^[3].

3. Contrôles des comprimés terminés

3.1 Uniformité de masses

Essai destiné à déterminer la masse unitaire des solides divisés.

Appareillage :

- Balance analytique.
- Mesure su 10 unités.

Résultats : Masses unitaires –moyenne – mini et maxi

3.2 Résistance à la rupture des comprimés (dureté)

Essai destiné à déterminer la résistance à la rupture des comprimés, mesuré par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

Appareillage :

- Un duromètre

Mesure sur 10 unités

Résultats : valeur moyenne, minimum et maximum

3.3 Friabilité des comprimés non enrobés

La friabilité est le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture.

Appareillage :

-Tambour rotatif : à chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre de tambour vers la paroi extérieure selon une trajectoire curviligne.

Vitesse de rotation 25 tours/ min.

Résultats : sur 20 comprimés, perte de masse < 1%



Figure 9 : Appareil de test de friabilité des comprimés

3.4 Désagrégation des comprimés

Essai destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans le temps présent.

Appareillage :

- Assemblage rigide de six tubes cylindriques pourvus d'un disque (un comprimé par tube entre le fond perforé et le disque).
- L'appareil est placé dans un vase cylindrique d'un litre d'eau à 37°C, un dispositif mécanique assure un mouvement vertical, alternatif et régulier.

Résultats : comprimés nus < 15 min.



Figure 10 : Appareil de test de désagrégation des comprimés

3.5 Contrôle de la disponibilité in vitro : la dissolution

Le test de désagrégation des comprimés est souvent insuffisant. En effet qui dit désagrégation ne dit pas forcément dissolution. Or pour être absorbé, un principe actif doit d'abord être dissous.

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des comprimés. On mesure le pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps, dans un liquide maintenu à 37°C [3].



Figure 11: Appareil de test de dissolution

F- Biodisponibilité des comprimés

1. Généralités

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Il faut de plus que la forme pharmaceutique envisagée libère le principe actif pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans des limites de vitesse déterminées. Dans le cas des comprimés, par exemple, il faut qu'il y ait non seulement délitement, mais aussi dissolution du principe actif à un niveau convenable du tube digestif puis absorption.

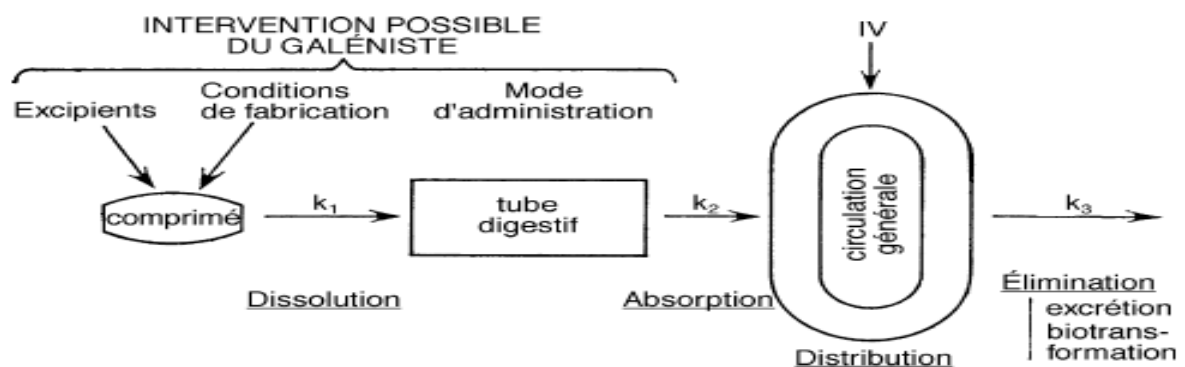


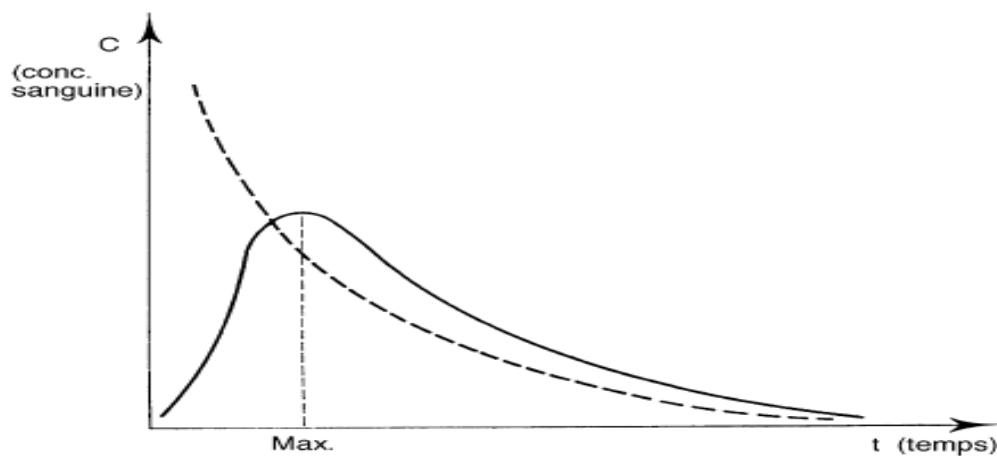
Figure 12 : Évolution du principe actif dans l'organisme

Il a été constaté que, pour différents produits, les changements d'effets étaient dues à des variations dans la taille des particules, la forme physique ou la nature du sel du principe actif, ou bien encore à la nature et à la proportion des excipients, à la qualité de l'enrobage, à l'agglomération des particules dans les comprimés et les capsules.....

La quantité de principe actif à chaque niveau et à chaque instant dépend de la dynamique de ces différentes opérations (dissolution, absorption, élimination...). C'est la pharmacocinétique

sur laquelle il n'y a pas à revenir ici, si ce n'est pour rappeler que dans l'organisme la plupart des transferts sont d'ordre 1 ($dc/dl = Kc$) et que pour clarifier les choses, on a recours à la notion de compartiments.

L'organisation de ces compartiments conduit à des modèles qui permettent de déterminer la répartition du principe actif à chaque instant dans les différentes parties de l'organisme. Ces modèles peuvent être comparés à des réservoirs reliés par des robinets à débit variable. Il est possible de régler certaines vitesses de transfert pour que la concentration en principe actif se maintienne à un certain niveau dans un compartiment donné. Très souvent, il s'agit de maintenir la concentration sanguine C à un certain niveau en relation directe avec l'activité thérapeutique.



**Figure 13: Concentration sanguine en fonction du temps. voie intraveineuse : ---- ;
voie orale : —**

Dans la courbe de concentration sanguine après administration orale, on distingue une partie ascendante qui correspond à la première période durant laquelle il y a interférence entre l'absorption et l'élimination et une partie descendante qui correspond à l'élimination (figure 13). Cette partie correspond à une réaction d'ordre 1 et donne une droite en coordonnées semi-logarithmiques (figure 14) dans les cas les plus simples ^[3].

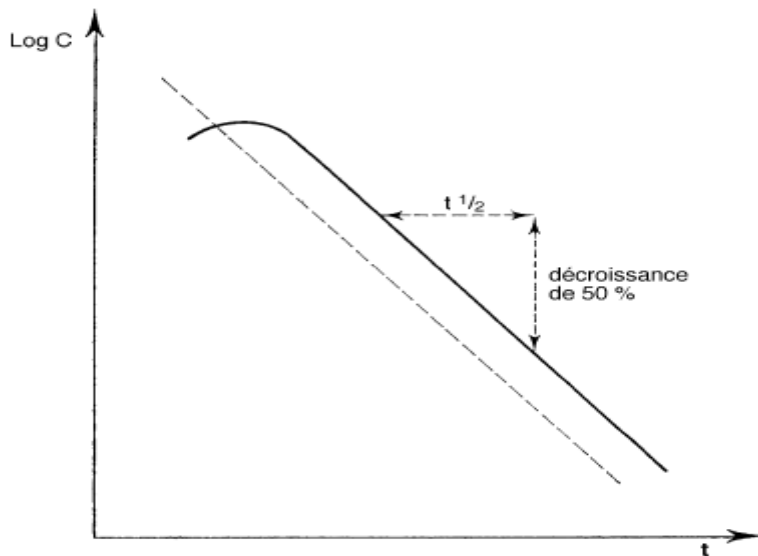


Figure 14 : Concentration sanguine en fonction du temps (coordonnées semi-logarithmiques). voie orale : — ; voie intraveineuse : --- ; $t_{1/2}$ =temps de demi-vie biologique.

2. Les facteurs physicochimiques influençant la biodisponibilité des comprimés

Ils interviennent surtout au niveau de la forme pharmaceutique. Pour être absorbé, le principe actif doit être dissous et d'après ce qui a été dit sur la dissolution, les facteurs qui interviennent sur la vitesse de dissolution d'un principe actif dépendent de ses caractères physicochimiques :

- surface des particules, donc degré de division ;
- forme cristalline ;
- nature du sel ou hydrate ;
- solubilité en fonction du pH.

À ceux-ci viennent s'ajouter ceux qui dépendent des excipients et du mode de fabrication de la forme pharmaceutique.

Les excipients selon leur nature et les proportions utilisées peuvent modifier d'une part la mouillabilité, donc la surface de contact solide-liquide, et d'autre part la dispersibilité du principe actif ^[3].

Partie pratique

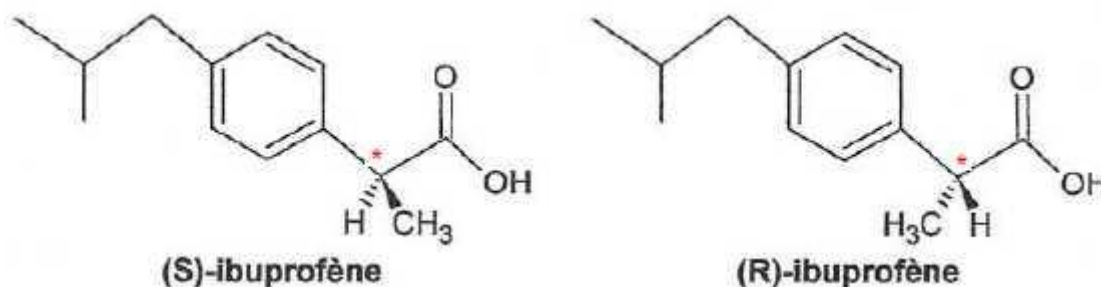
Etude des dragées de l'ibuprofène 400 mg



A-Introduction

L'ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide: (2S)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.

L'ibuprofène est un produit analgésique et anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui fluidifie le sang et traite les maux de tête, les douleurs musculaires et menstruelles, la fièvre et l'arthrite.



La molécule a été découverte par la société Boots Pure Drug Company dans les années 1960 et cette société a breveté une synthèse qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle.

- **Nomination chimique selon l'IUPAC :** Acide (2S)-2-[4-(2-phényl)méthylpropyl]propanoïque.
- **Masse molaire :** 206,3 g/mol
- **Formule :** C₁₃H₁₈O₂
- **Température de fusion :** 67 à 70°C
- **Aspect :** poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.
- **Solubilité :** pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène. L'ibuprofène se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins ^[4].

B- Pharmacologie

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il diminue la synthèse des prostaglandines via le blocage d'une enzyme appelée la cyclo-oxygénase (COX). Il existe deux isoformes de cette enzyme, la COX₁ et la COX₂, toutes deux impliquées dans la production des prostaglandines.

C'est le seul AINS arylpropionique porteur d'une chaîne latérale aliphatique constituée d'un motif tétracarboné ramifié (chaîne isobutyle). L'ibuprofène est caractérisé par une forte lipophilie ($\log P \approx 3,7$), permettant un franchissement facile des membranes biologiques. Cette lipophilie élevée explique aussi la forte affinité pour de nombreux tissus.

L'ibuprofène est un racemat, seule la forme S est active. La demi-vie de l'ibuprofène est d'environ 1.6 heures. L'élimination de l'ibuprofène et de ses métabolites se fait principalement par voie rénale.

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

L'élimination de l'ibuprofène est liée à 99 % à l'albumine plasmatique, il est éliminé par les urines sous forme métabolisée. L'élimination est totale en 24 heures.

Les effets indésirables de l'ibuprofène peuvent être constitués de céphalées, vertige, somnolence, Amblyopie réversible, dans de rares cas on observe une anémie hémolytique.

C- Problématique

Nous nous sommes proposés d'étudier et de prospector ces problèmes aux cours de la fabrication des dragées de l'ibuprofène au sein de **LAPROPHAN**.

Quelles sont les vrais problèmes qui entravent la production de ce produit au sein du laboratoire **LAPROPHAN** ?

Comment **LAPROPHAN** gère ces problèmes?

Quelles sont les solutions apportées en temps réels et à long terme?

D- Objectif

L'objectif de notre travail est d'identifier les problèmes issus lors de la fabrication des dragées de l'ibuprofène 400 mg et d'apporter des solutions alternatives en travaillant avec l'équipe de recherche et développement pour pouvoir élaborer une formulation optimale.

E- Propriétés physico-chimiques des dragées de l'ibuprofène 400mg

1. Contrôle de la matière première

1.1 Identification du principe actif par spectrométrie IR

L'identification de l'ibuprofène, a été effectuée par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR puis comparé avec l'ibuprofène SCR (Fig 15). Les résultats obtenus sont mentionnées dans le tableau suivant.

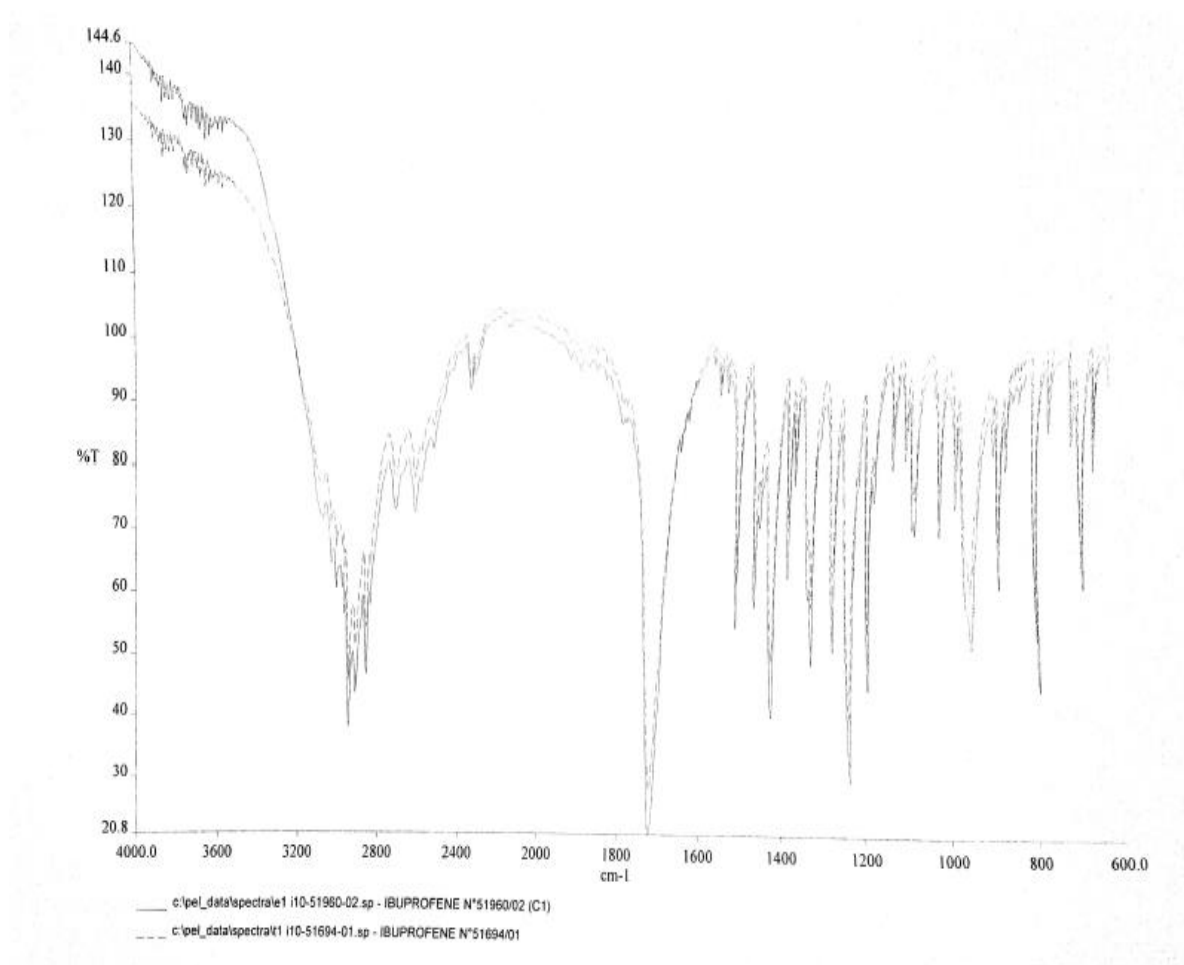


Figure 15: Spectre IR de l'ibuprofène

Résultat et interprétation :

Les bandes d'absorption IR caractéristiques de l'ibuprofène pur sont consignées dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Principales bandes IR caractéristiques de l'ibuprofène pur

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison et type de vibration
3600-2400	Vibration d'élongation de OH lié de l'acide carboxylique (large bande).
3090	Vibration d'élongation de C-H aromatique
3000- 2850	Vibration d'élongation antisymétrique et symétrique de CH ₃ , CH ₂ , CH ₁
1720	Vibration d'élongation de C=O de l'acide
1509	Vibration d'élongation de C-C aromatique
1420	Vibration d'élongation antisymétrique de C-C-OH
1269	Vibration d'élongation de C-O (COOH)
950	Vibration de déformation hors du plan de OH de l'acide carboxylique.
800	Vibration de déformation hors du plan de C-H aromatique.

En comparant les deux spectres IR de l'ibuprofène pur et SCR, Ces deux derniers présentent le même profil avec les mêmes données et sont donc identiques.

1.2 Dosage des substances apparentées par HPLC

Le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques fait l'objet d'une préoccupation essentielle des analystes de l'industrie pharmaceutique et fait mention d'une attente particulière des autorités de santé. Il s'agit de s'assurer non seulement de la qualité du produit fini, mais également de la matière première dont il est fabriqué.

a) Matériel et méthode

Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) sur phase inverse.

Recherche et dosage des impuretés suivants selon la pharmacopée européenne :

Impureté A : Acide (2R)-2-[3-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.

Impureté B : Acide (2R)-2-(4-butylphényl)propanoïque.

Impureté J : Acide (2R)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl] propanoïque.

Impureté N : Acide (2R)-2-(4-éthylphényl) propanoïque.

➤ **Conditions chromatographiques ^[4] :**

- Colonne : Licrospher RP 18 Merck (0,15 m x 4mm)

diamètre des particules 5µm

- Détection : UV à 214 nm

- Injection : 20 µL

- Débit : 2ml/min

- Phase mobile :

A : On mélange 0,5 volume d'acide phosphorique, 340 volumes d'acétonitrile et 659,5 volumes d'eau.

B : Acétonitrile

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 85	100	0
25 - 55	100 → 15	0 → 85
55 - 70	15	85

➤ **Préparation des solutions :**

- Solution à examiner : on dissout 0,50 g de l'ibuprofène dans 2 ml d'acétonitrile et on complète à 10 ml avec la phase mobile A.
- Solution témoin (a) : on prélève 1 ml de solution à examiner et on complète à 100 ml avec la phase mobile A. On prélève 1ml de cette solution, puis on complète à 10 ml avec la phase mobile A.
- Solution témoin (b) : on prélève 1 ml d'impureté B d'ibuprofène SCR et on complète à 10 ml avec de l'acétonitrile. On dissout 20 mg d'ibuprofène SCR dans 2 ml d'acétonitrile, on ajoute 1 ml de solution témoin (a) et on complète à 10 ml avec la phase mobile A.
- Solution témoin (c) : on dissout le contenu d'un flacon d'ibuprofène pour identification des pics SCR (mélange des impuretés A, J et N) dans 1 ml d'acétonitrile et on complète à 5 ml avec la phase mobile A ^[4].

b) Résultats et discussions :

Les figures (16, 17,18 et 19) ci-dessous présentent les chromatogrammes réalisés pour identifier les impuretés dans l'ibuprofène :

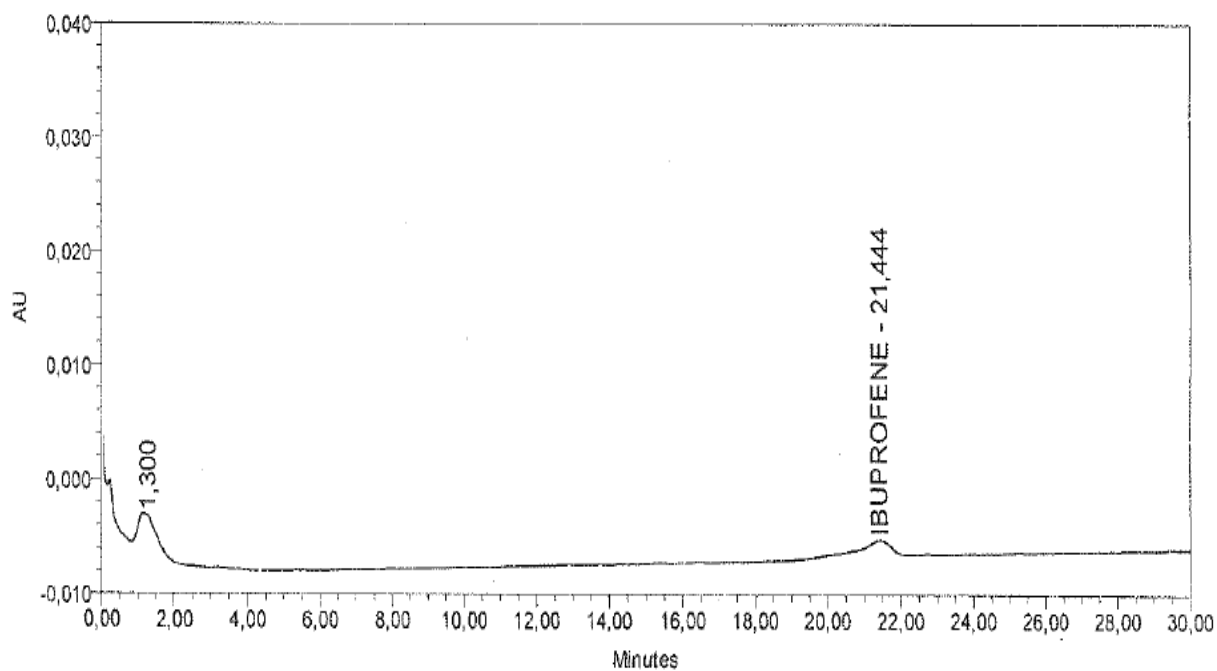


Figure16 : Chromatogramme de la solution témoin (a) des substances apparentées

Tableau 2 : Résultats de conformité du système (solution témoin a) des substances apparentées

Injection	Nom	Tr(min)	Surface	% Surface	Hauteur du pic	%Hauteur du pic
1		1,300	61862	54,67	2174	64,54
2	Ibuprofène	21,444	51097	45,67	1195	35,46

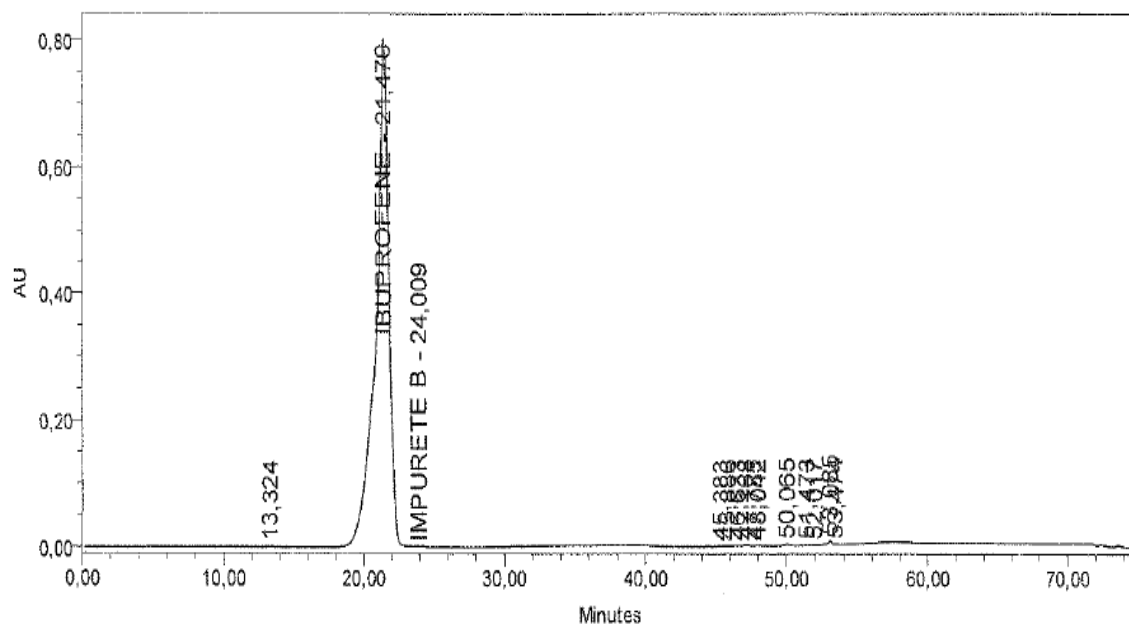


Figure 17 : Chromatogramme de la solution témoin (b) de substances apparentées

Tableau 3 : Résultats de conformité du système (solution témoin b) des substances apparentées

Injection	Nom	Tr (min)	Surface	%surface	Hauteur du pic	%Hauteur du pic
1		13,324	3967	0,01	201	0,02
2	Ibuprofène	21,470	51267920	99,23	800618	98,00
3	Impureté B	24,009	32028	0,06	797	0,10

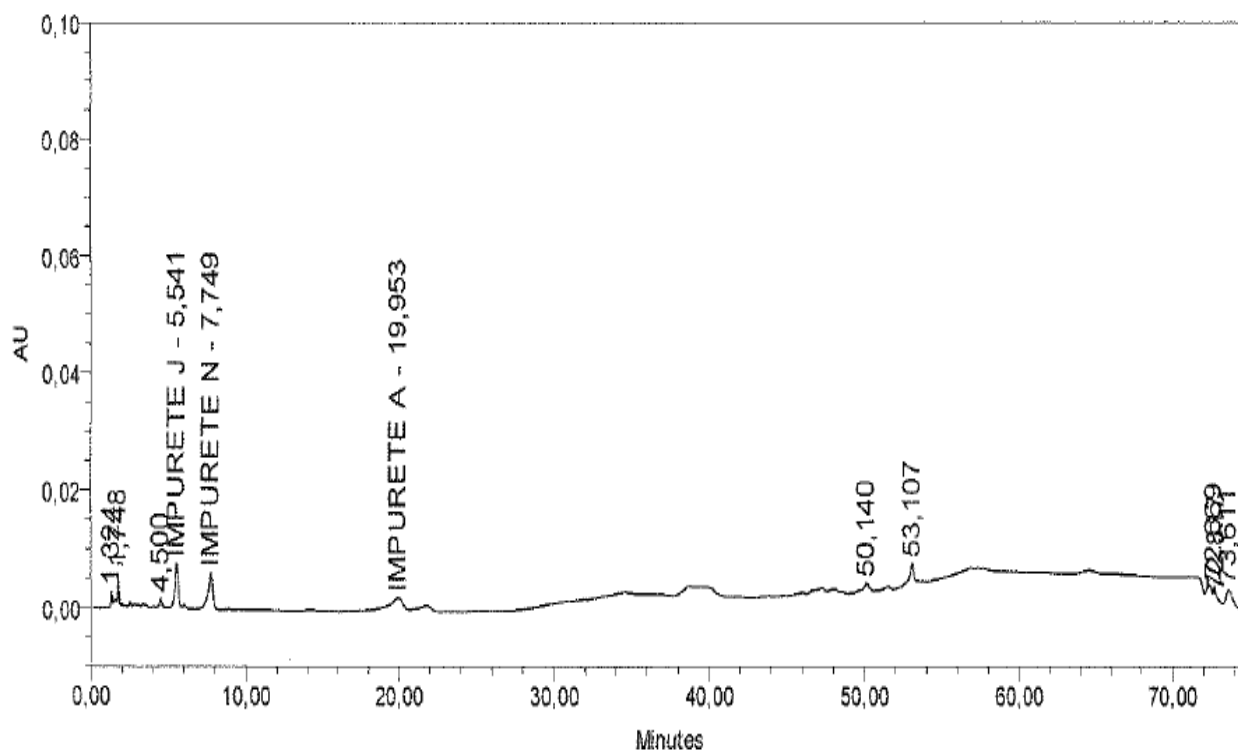


Figure18 : Chromatogramme de la solution témoin (c) des substances apparentées

Tableau 4: Résultats de conformité du système (solution témoin c) des substances apparentées

Injection	Nom	Tr (min)	Surface	% Surface	Hauteur du pic	% Hauteur du pic
1		1,324	30928	5,13	2804	7,90
2		1,748	40952	6,79	5617	15,84
3		4,500	17801	2,95	1620	4,57
4	Impureté J	5,541	111050	18,41	7488	21,11
5	Impureté N	7,749	132703	22,00	6205	17,50
6	Impureté A	19,953	53513	8,87	1597	4,50
7		50,140	23321	3,87	1221	3,44
		53,107	49358	8,18	3224	9,09

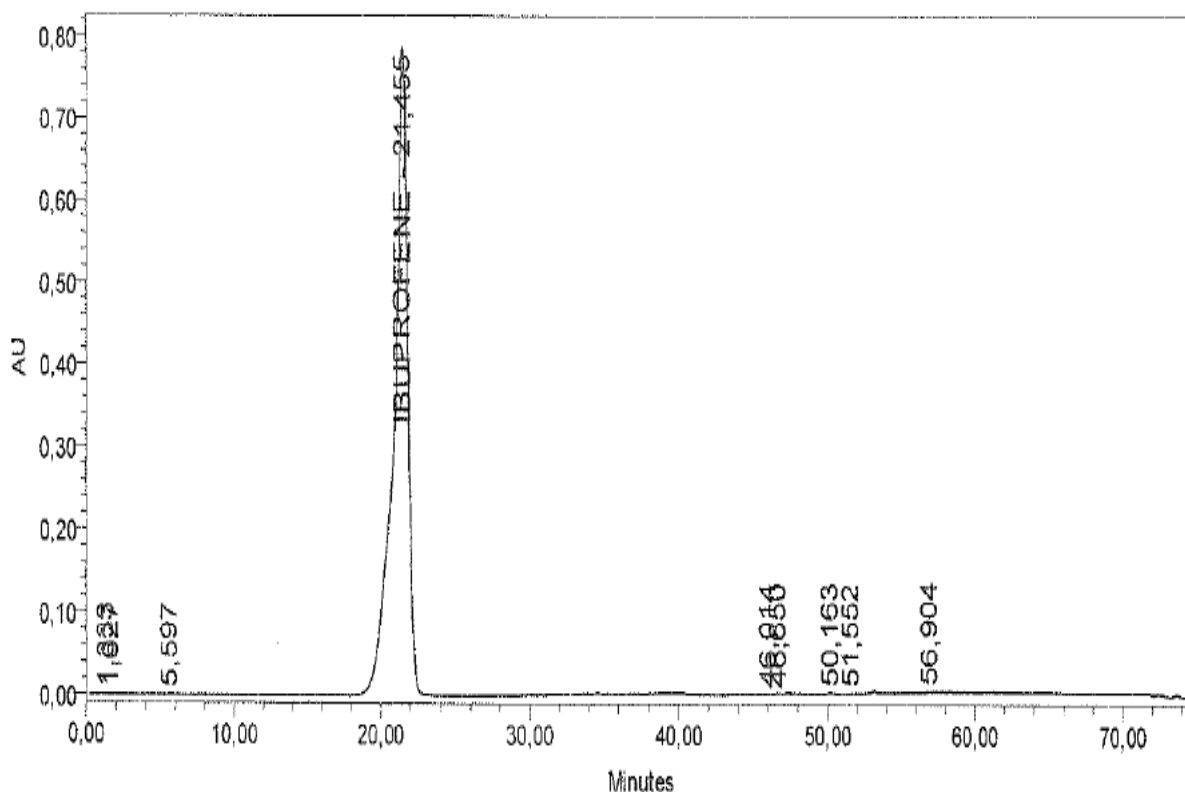


Figure 19 : Chromatogramme de la solution essai des substances apparentées

Tableau 5: Résultats de mesures (temps de rétention et surface) de la solution essai des substances apparentées

Injection	Nom	Tr (min)	Surface	% Surface	Hauteur du pic	% Hauteur du pic
1		1,627	406	0,00	79	0,01
2	Impureté J	5,597	5866	0,01	255	0,03
3	Ibuprofène	21,455	50076245	99,90	785995	99,67
4		46,014	3167	0,01	264	0,03
5		46,650	6632	0,01	293	0,04
6		50,163	14081	0,03	706	0,09
7		51,552	3350	0,01	319	0,04
8		56,904	12551	0,03	267	0,03

La limite d'exclusion (LE): 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Soit : $0,3 \times \text{Surface du témoin (a)}$

$$0,3 \times 51097 = 15329,1$$

de ce fait la limite d'exclusion LE est de l'ordre de 15329,1, ainsi toute impureté dont l'aire est inférieure à la limite d'exclusion n'est pas prise en considération.

Limite : D'après les chromatogrammes des solutions à examiner on trouve :

- Impuretés A, j et N : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
⇒ A et N non détectés et l'aire de pic de J est inférieure à LE ; exigence : $\leq 0,15\%$.
- Impuretés non spécifiées: pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenue avec la solution témoin (a).
⇒ Impuretés non spécifiées : 0% ; exigence : $\leq 0,05\%$
- Total : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
⇒ Total des impuretés : 0% ; (exigence : $\leq 0,2\%$).

La matière première contrôlée satisfait bien les normes de la pharmacopée Européenne et donc déclarée comme étant conforme.

2. Contrôle du produit fini par HPLC: dragées de l'ibuprofène 400mg

a) Matériel et méthode

➤ Conditions chromatographiques :

- Phase stationnaire : colonne lirospher RP 18 Merck (250 mm× 4 mm)
diamètre des particules 5µm
- Phase mobile : Acétonitrile – solution tampon pH 3 (60 – 40)
- Détection : UV 254 nm
- Débit : 1,5 ml/min
- Volume injecté : 20 microlitres
- Température : ambiante

➤ Préparation des solutions :

- Solution témoin pH 3 : on dissout 10 g d'acide chloracétique dans 900ml d'eau distillée. On ajuste à pH 3 avec de l'ammoniaque dilué et on complète à 1000ml avec de l'eau distillée, on filtre sur filtre millipore (0,45 micromètres).
- Solution de référence : dans une fiole jaugée de 50ml, on introduit une prise d'essai (PR) exactement pesée voisine de 0,100 g de l'ibuprofène de référence, on la dissout et on complète au volume avec la phase mobile.

- Solution à analyser : on pulvérise finement 10 noyaux. Dans une fiole jaugée de 100 ml, on introduit une prise d'essai (PX) de poudre correspond à environ la moitié du poids moyen des noyaux ($\frac{PM}{2}$). On ajoute la phase mobile jusqu'au trait de jauge. On agite magnétiquement pendant 30 min et on filtre ^[4].

b) Résultats et discussions :

L'analyse par HPLC de la solution de référence a été illustrée dans la figure 20, et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 5.

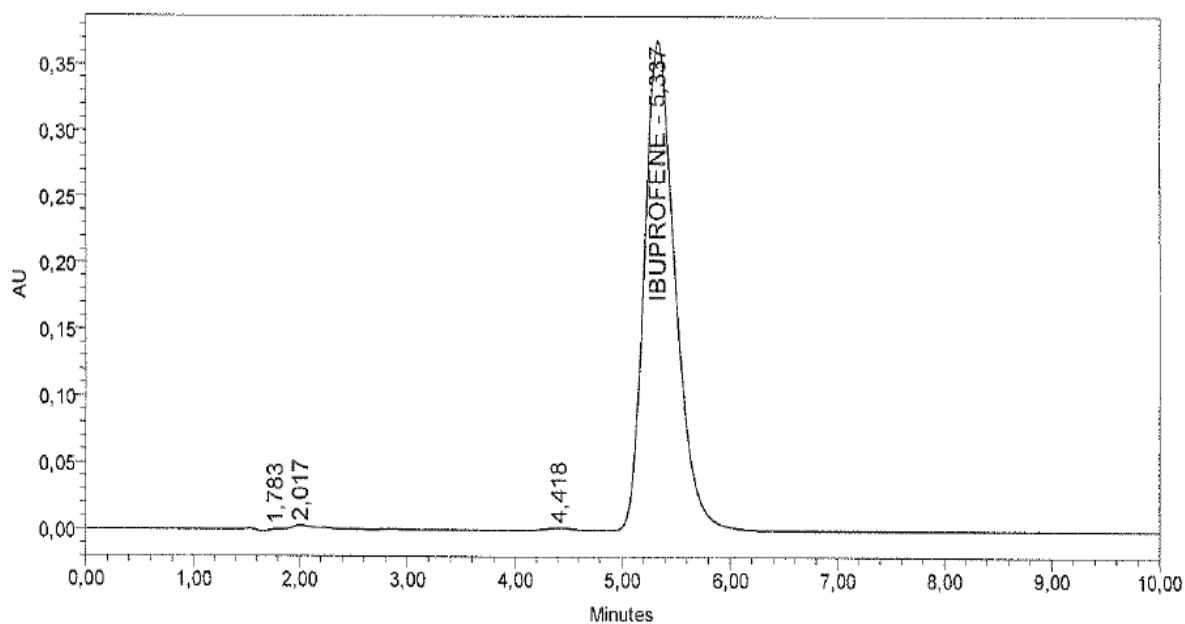


Figure 20: Chromatogramme de la solution de référence

Tableau 6 : Résultats de mesures de la solution de référence du dosage de l'ibuprofène

Injection	Nom	TR (min)	Surface	% surface	Hauteur du pic	% Hauteur du pic
1		1,783	8230	0,11	875	0,24
2		2,017	27389	0,38	2696	0,73
3		4,418	26328	0,36	1709	0,46
4	Ibuprofène	5,337	7188680	99,15	366392	98,58

La caractérisation de la solution à analyser de l'ibuprofène a été montrée par son chromatogramme (Fig 21) et dont les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 6.

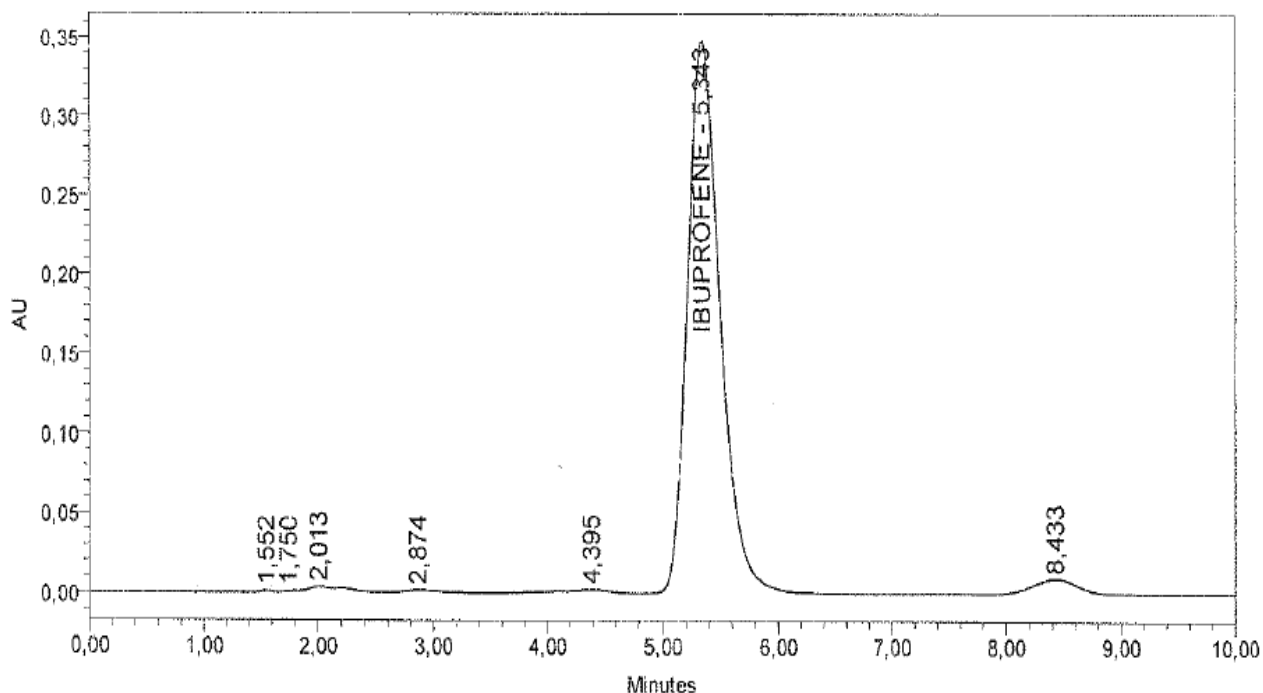


Figure 21: Chromatogramme de la solution analysée

Tableau 7: Résultats de mesures lors du dosage de l'ibuprofène

Injection	Nom	Tr (min)	Surface	% Surface	Hauteur du pic	%Hauteur du pic
1		1,552	5604	0,08	921	0,25
2		1,750	1226	0,02	174	0,05
3		2,013	14745	0,21	1865	0,51
4		2,874	18681	0,26	1251	0,34
5		4,395	20735	0,29	1483	0,41
6	Ibuprofène	5,343	6803643	95,83	347879	95,92
7		8,433	234821	3,31	9115	2,51

Détermination de la teneur en ibuprofène :

La teneur en ibuprofène exprimée en g par noyau de poids moyen PM est donnée par la formule suivante :

$$T_{\text{ibup}} = \frac{HX}{HR} \times \frac{PR}{PX} \times PM \times 2 \times \frac{Tr}{100}$$

T : teneur en ibuprofène

HR : la valeur moyenne de la hauteur du pic correspondant à l'ibuprofène de la solution de référence.

HX : la valeur moyenne de la hauteur du pic correspondant à l'ibuprofène de la solution à analyser.

PR : la prise d'essai de l'ibuprofène de référence en g

PX : la prise d'essai de poudre de noyau en g

PM : le poids moyen théorique : 0,315 g

Tr : Titre donné par le fournisseur.

Application numérique :

$$T_{\text{ibup}} = \frac{347879}{366392} \times \frac{0,100}{0,315} \times 0,630 \times 2 \times \frac{99,9}{100}$$

$$T_{\text{ibup}} = 0,380 \text{ g / noyau}$$

Théorique : 0,400 g/noyau

Normes : 0,380 g à 0,420 g /noyau.

Les résultats trouvés par les contrôles physico-chimiques effectués sur les dragées à base de l'ibuprofène (identification et dosage de l'ibuprofène) sont confrontés aux normes données par la pharmacopée Européenne, donc notre produit s'avère conforme.

F- Propriétés physico-mécaniques des dragées de l'ibuprofène

1. Test d'écoulement

On pèse 100 g d'ibuprofène et on note le temps d'écoulement. L'ibuprofène ne s'est pas écoulé.

2. Aptitude au tassement

Tableau 8 : Aptitude au tassement de l'ibuprofène

Paramètres	Volume (ml)
V ₀	193
V ₁₀	184
V ₅₀₀	154
V ₁₀ -V ₅₀₀	30
Norme	32
Aptitude au tassement	Passable

On constate d'après le tableau ci-dessus que l'ibuprofène n'est pas directement compressible. $V_{10}-V_{500} = 30 \text{ ml}$, le test de tassement d'ibuprofène ne satisfait pas non plus à l'exigence de la pharmacopée européenne (norme = 32 ml).

G-Fabrication des dragées à base de l'ibuprofène à 400 mg au sein de LAPROPHAN

1. Formulation des dragées à base de l'ibuprofène

Les différents composants des dragées de l'ibuprofène 400 mg (principe actif et les excipients) ainsi que leurs rôles sont représentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Les composants des dragées de l'ibuprofène

Composants	Fonctions
Ibuprofène	Principe actif
Amidon de maïs	Diluant
Polyvinyl pyrrolidone	Liant
Eau purifiée	solvant
AC-DI-SOL (croscarmellose sodique)	Désagrégant
Stéarate de magnésium.	Lubrifiant de compression
HPMC (hydroxypropylméthylcellulose)	Agent de viscosité
PEG (polyéthylène glycol)	Agent plastifiant
Dioxyde de titane	-Conservateur antioxydant - Colorant
Talc	Agent de densité (épaississant)
Siméthicone émulsion	Agent anti moussant
Lubrifiant à silice	Lubrifiant d'écoulement

2- Environnement de fabrication

Que ce soit pour les opérations de mouillage, de granulation, de compression ou de pelliculage les paramètres environnementaux sont les mêmes à savoir:

-L'humidité relative: (Limites: 30-65%).

-La température (Limites: 17-25°C).

-La pression différentielle :(Limites: ≥ 6 Pa).

3- Logigramme des étapes de fabrication

Les comprimés d'Ibuprofène sont fabriqués par compression après granulation humide selon le logigramme suivant :

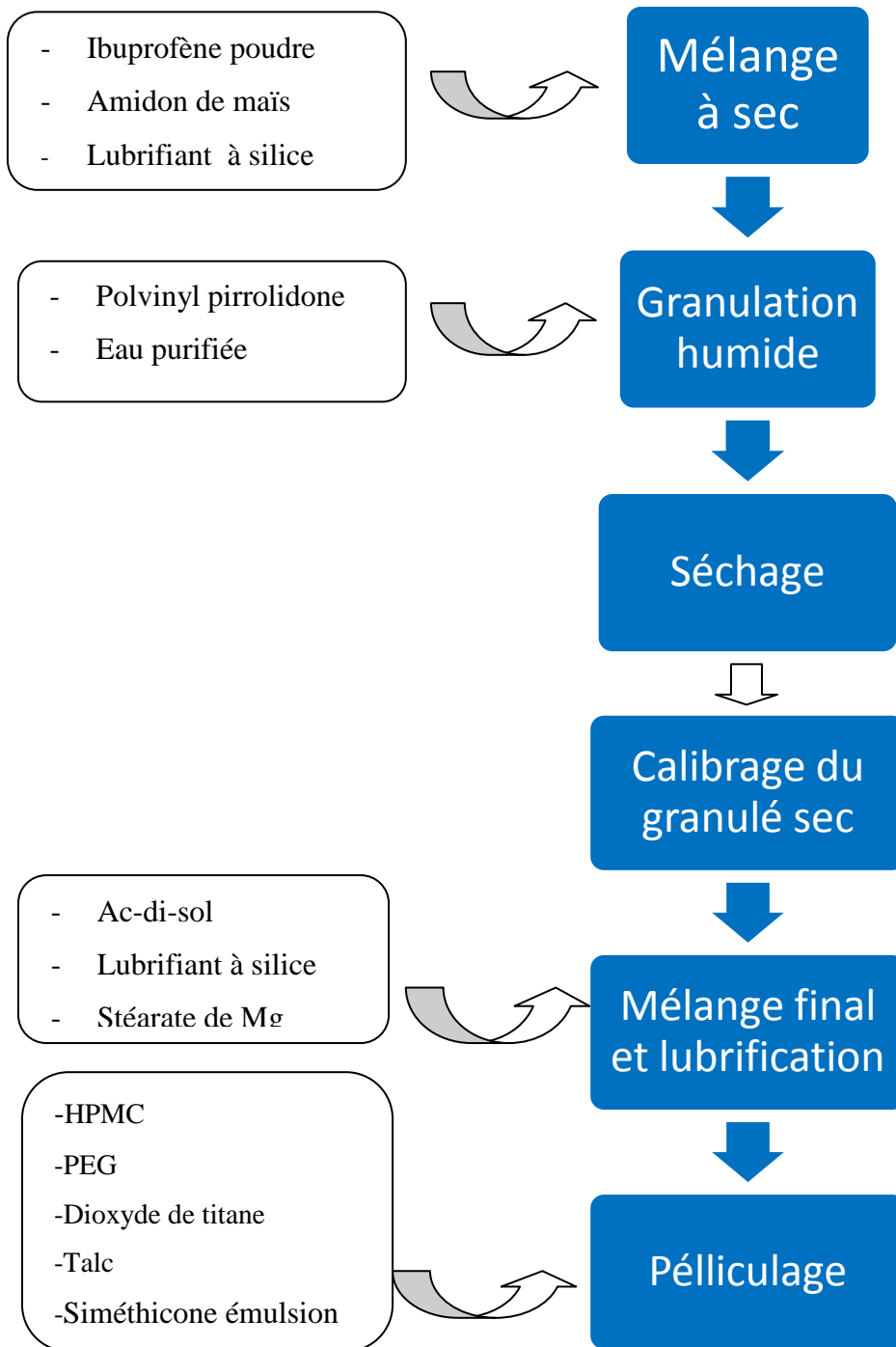


Figure 22 : Logigramme des étapes de fabrication des dragées de l'ibuprofène

H- Mode opératoire

Lors de notre stage au sein de **LAPROPHAN**, nous nous sommes intéressés à la fabrication des dragées d'ibuprofène, la prospection des problèmes et à l'élaboration d'une formule optimale. La comprimeuse utilisée est dotée de 36 stations, avec des poinçons de 12 mm de diamètres.

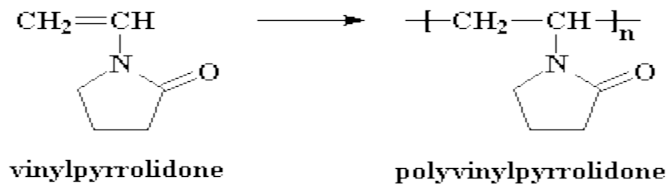
Pour fabriquer des lots de comprimés d'ibuprofène, nous sommes passés par l'étape de la granulation humide : Un mauvais écoulement de l'ibuprofène comme l'ont montré les tests d'écoulement et d'aptitude au tassement, nous laisse penser qu'il serait difficile de procéder à la compression directe.

Nous avons prospecté la fabrication des premiers lots en production, et nous proposerons une formulation optimale en collaboration avec l'équipe de recherche et développement. Pour avoir une approche concrète des problèmes lors de la fabrication, l'accent a été mis sur les étapes de contrôles, et c'est dans ce sens que nous avons d'abord testés l'humidité résiduelle après granulation. Pour prévoir le comportement de la poudre lors de la compression, des essais d'écoulements et de tassements ont été effectués. Enfin, nous avons procédé à des contrôles pharmaco-techniques qui concernent l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité ainsi que sur la désintégration des dragées.

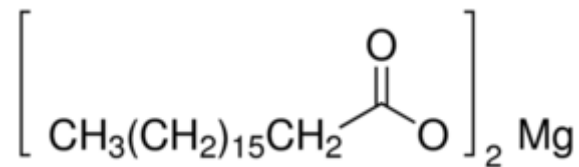
Nous avons opéré, en plus du principe actif qui est l'ibuprofène 400 mg, avec les stéarates de magnésium et la Polyvinyle pyrrolidone dont le rôle majeur est la résolution des problèmes liés à la fabrication de l'ibuprofène.

1. Matière première

- **L'ibuprofène** : l'ibuprofène utilisé par **LAPROPHAN** est sous forme d'une poudre blanche cristallisée, d'une faible odeur, ayant un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, il laisse une sensation brûlante dans la gorge.
- **Le polyvinyle pyrrolidone** : le polyvinyle pyrrolidone (pvp) se présente sous forme de poudre jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa masse moléculaire est généralement supérieure à 2500g/mol. Le PVP existe sous divers indices de viscosité (K25, K30, K50, K70, K90).



- **Le stéarate de magnésium** : c'est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras. Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher et pratiquement insoluble dans l'eau. C'est un agent lubrifiant, ajouté dans la formule juste avant la compression. Il permet de réduire la friction entre les particules lors de la compression, pour une meilleure transmission de la force de compression. Il permet aussi d'éviter que la poudre ne reste collée à la chambre ou au poinçon (agent anti-adhérent).



2- Fabrication proprement dite

Une fois les matières pesées, ces dernières sont acheminées vers la salle de granulation, commence alors par tamiser l'ibuprofène, le lubrifiant d'écoulement et l'amidon de maïs à travers une grille de 30 mèches. Le tamisage a pour but une homogénéisation du calibre des grains avant le mélange. Une fois tamisés ces composants sont alors mis dans le mélangeur granulateur et on procède à un mélange à sec pendant 5 min.

On effectue après un transfert de la solution de mouillage vers la salle de granulation. (La solution de mouillage est préparée préalablement dans la salle de préparation de la solution de mouillage, cette préparation se fait d'abord en introduisant en premier lieu de l'eau purifiée chauffée puis de dissoudre le povinyl pirrolidone en maintenant l'agitation afin d'éviter la formation de grumeaux. On maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une solution blanche pâteuse translucide, puis on divise la solution pâteuse en deux fractions égales dans deux contenants en inox). On met la première fraction de la solution de mouillage dans le mélangeur granulateur pendant 2min 30 secondes. Ensuite on ajoute la deuxième fraction de la solution de mouillage.

Après la granulation humide, on récupère le granulé humide dans la cuve du sécheur. Au cours de la granulation la température doit être de l'ordre de 55 degrés et la pression de l'ordre de 0.8 Bar. Le temps de séchage est de l'ordre de 40 min.

Après le séchage, on effectue un prélèvement du granulé sec et on vérifie l'humidité résiduelle (à 50°C pendant 15 min limités: < 2.0 %). Après l'étape de la granulation, on effectue le mélange finale, pour cela, on transfère les grains vers le mélangeur, on démarre le mélange pendant une minute, ensuite on fait tamiser à travers un tamis de 30 mèches la silice colloïdale et l'Ac-di-sol ainsi que le stéarate de magnésium. Puis on les introduit dans le mélangeur et on effectue le mélange final pendant 10 min.

Le mélange final est ensuite transporté vers la salle de compression, on effectue la compression sur la presse à comprimer (36 postes) avec poinçons ronds (12,5 mm) de diamètres.

On règle la machine « Presse à Comprimer » afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques bien déterminées. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau qui suit :

Tableau 10: Paramètres de compression

paramètres	Plage d'acceptation	Cible
Aspect (20 Cp).	Comprimés allongées de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts visuels de collage, sans ébrèchement.	Comprimés allongées de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts de collage, sans ébrèchement.
Uniformité de masse (20 Cp)	466 - 514 mg	490 mg
Friabilité (13 Cp)	≤1,0 %	≤1,0 %
Désagrégation (6Cp)	≤15 min	≤15 min
Dureté (10 Cp)	50-150 N	75 N

Après l'étape de compression, on procède à l'étape de pelliculage. La phase de pelliculage comporte l'étape de la préparation de la solution du pelliculage. La préparation de la solution de pelliculage se fait comme suit: on pèse une quantité d'eau purifiée chauffée dans un contenant en inox, sous agitation, on ajoute graduellement dans la cuve de préparation du polyéthylène glycol, siméthicone émulsion ensuite on ajoute de l'hydroxy-propyl-méthyl

Cellulose tout en maintenant une agitation continue, jusqu'à l'obtention d'une dispersion translucide. On transfère ensuite, la dispersion obtenue vers un homogénéisateur (Colloïde Mill) puis on met dans l'homogénéisateur du talc et du dioxyde de titane. La solution obtenue est alors transférée dans la salle de pelliculage ou on procèdera au pelliculage proprement dit.

Lors du pelliculage proprement dit, il sera procédé à l'introduction des comprimés nus dans la turbine de pelliculage. On règle la machine pour avoir les caractéristiques exposées ci-dessous:

Tableau 11: Paramètres de pelliculage

Paramètres de pelliculage	Critères d'acceptation
Aspect (20 comprimés).	Comprimés allongés de couleur brune chocolat et d'aspect lisses et brillant, sans défauts visuels.
Masse moyenne (20 comprimés).	9,5-10,5 g.

Ensuite, on calibre les 03 pistolets pour obtenir un débit d'environ 40 ml de solution/min/pistolet (Débit de pulvérisation total 115 ml/min). Après on effectuera un préchauffage des comprimés à une température d'air entrant de 55°C et l'opération de pelliculage peut démarrer.

3 .Contrôles

3.1 Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif. Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables, mais pour une détermination plus rapide on utilise des balances à humidité (dessiccateur).

L'humidité résiduelle (HR) est effectuée à 50 °C pendant 15min à l'aide d'un dessiccateur.

Critère d'acceptation: HR ≤2%.

3.2 Ecoulement

L'essai d'écoulement se déroule comme suit:

100 g de poudre ou de grains sont placés dans un entonnoir bouché à son extrémité. Sous l'entonnoir est placée une éprouvette graduée.

Au déclenchement du chronomètre, on laisse l'entonnoir se vider normalement et en totalité.

Le temps d'écoulement total du mélange est alors mesuré. Pour avoir une bonne coulabilité, le test doit s'effectuer en moins de 10 secondes.

Cet essai permet de savoir comment va se comporter le mélange lors de l'étape de compression (bon remplissage de la chambre, adhésion aux matériaux).

3.3 Aptitude au tassement

Le test d'aptitude au tassement consiste à placer 100 g de poudre ou de grains dans une éprouvette graduée. Celle-ci est placée sur un appareil reproduisant des tassements.

Le volume initial occupé par la poudre est mesuré ainsi que les différents volumes après 10, 50, 100, puis tous les 50 tassements jusqu'à 500 tassements.

Un mélange satisfait à l'essai de tassement si le volume relevé après 10 tassements moins le volume à 500 tassements est inférieur à 20 ml (bon remplissage de la matrice).

3.4 Masse

Des contrôles sont effectués à intervalles réguliers. L'uniformité de masse est effectuée sur 20 comprimés. On pèse 20 comprimés, la masse pour chaque comprimé doit se trouver entre: 466-514 mg. La valeur cible est de: 490mg.

3.5 Dureté (résistance à la rupture)

La dureté a été mesurée sur un appareil de type Hebbelien CF FE Ni 70. Le comprimé est placé à plat. Deux mâchoires se faisant face et se déplaçant l'une vers l'autre vont exercer une pression constante sur le comprimé jusqu'à sa cassure. C'est cette force qui va être mesurée (N) et qui va exprimer la dureté.

L'essai de dureté pour l'ibuprofène 400 est réalisé sur 10 comprimés. Les valeurs tolérées varient entre 50 et 150N, la dureté adéquate est de l'ordre de 75N.

3.6 Friabilité

La friabilité des comprimés se caractérise par l'altération, l'abrasion de la surface des comprimés, voir par la rupture de ces derniers par chocs mécaniques ou par attrition.

L'appareillage utilisé est un tambour rotatif (ou « cage à écureuil »). A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure. Ils roulent, glissent ou tombent donc sur la paroi ou les uns sur les autres.

Cet essai a pour but de s'assurer que les comprimés pourront supporter l'opération de pelliculage, le conditionnement et le transport sans être endommagés.

L'essai de friabilité pour l'ibuprofène s'effectue sur 13 comprimés, ils sont entraînés dans ce tambour pendant 10 minutes à une vitesse d'environ 25 tours/min.

Les comprimés sont pesés avant et après l'expérience (après dépoussiérage), la perte de masse maximale acceptable est de 1 %.

3.7 Désagrégation

L'essai de désagrégation se réalise sur 6 comprimés placés chacun dans un panier (et maintenus par des dispositifs anti-flottaison).

Ces paniers observent un mouvement vertical, alternatif et sont immergés dans une cuve contenant 1 litre d'eau distillée portée à 37 °C.

Pour satisfaire à cet essai, les comprimés d'ibuprofène à 400 mg doivent se déliter en moins de 15 minutes.

I- Résultats et discussions

1. Lot 1

Le lot numéro 1 a été fabriqué selon les directives du dossier de lot. (Comme le mentionne le mode opératoire).

1.1 Formulation du lot 1

Tableau 12 : Formulation du lot 1

Composants	Proportions (%)
Ibuprofène	81,74
Stéarate de magnésium	1,20
Polyvinyl pyrrolidone K30	3
Autres constituants	14,04

Les proportions des autres constituants n'ont pas pu être exposées et cela pour des raisons de confidentialité. Nous exposerons les proportions des stéarates de magnésium et de la Polyvinyl pyrrolidone pour leurs rôles majeurs et dans les problèmes et dans les solutions liées à la fabrication des comprimés de l'ibuprofène.

1.2 Test d'humidité résiduelle après granulation

Résultat obtenu sur le grain : HR=0.90% (HR ≤2% conforme).

Le temps de séchage est de 40 min.

1.3 Test d'écoulement sur le mélange final

Pour le lot 1 le test d'écoulement a donné le résultat suivant:
100 g de grain se sont écoulés en l'espace de 6 secondes le temps d'écoulement (6 secondes) est inférieur à 10 secondes ce qui est conforme à l'exigence de la pharmacopée.

1.4 Test de tassement sur le mélange final

Tableau 13 : Aptitude au tassement du lot 1

Paramètres	Volumes (ml)
V_0	156
V_{10}	147
V_{500}	136
$V_{10} - V_{500}$	11
Norme	< 20
Aptitude à l'écoulement	Bonne

On remarque que $V_{10} - V_{500}$ est égale à 11 ml (inférieur à 20 ml) et le mélange final satisfait donc à cet essai, ce qui est sensé assurer une bonne compression.

1.5 Le contrôle en cours de production, de l'aspect, de la masse, de la dureté, de la friabilité et de la désintégration pour le lot 1

➤ **Contrôle de l'aspect :** Après 1h du début de la compression, les comprimés obtenus par la comprimeuse ont les spécificités suivantes: comprimés brun chocolat, ronds, convexes, mais avec un défaut visuel de collage.

➤ **Contrôle de la masse et de la dureté**

Tableau 14 : Contrôle de la masse et de la dureté après 1h de compression

	Après 1 heure		
	Min	Max	Moyenne
Masse (g)	0,485	0,492	0,488
Dureté(N)	71	85	78

La masse moyenne est égale à 0,488, elle est conforme aux spécifications de la pharmacopée Européenne (0,466-0,51). La dureté est bonne aussi, de l'ordre de 78 N elle rentre elle aussi dans les limites (55-150).

➤ **Test de friabilité**

Lot 1 après 1h de compression :

- Masse avant test : 6,312g.
- Masse après test : 6,284g

La friabilité correspondant à 0,44 % (inférieur à 1 % : conforme).

➤ **Test de désintégration**

5min40 s (inférieur à 15 min : conforme).

1.6 Solution concernant la fabrication du lot 1

L'aspect est rendu non conforme par la présence d'un problème de collage des comprimés de l'ibuprofène. Comme mesure corrective les poinçons de la compresseuse seront lubrifiés et le mélange final retraité par ajout de 0.12% de stéarate de magnésium.

1.7 Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté et la désintégration après retraitement du mélange final

➤ **Aspect**

Après retraitement et ajout du stéarate de magnésium 2h du début de la compression, les comprimés obtenus par la compresseuse se présentent ainsi : Comprimés allongés de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts de collage.

➤ **Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement**

Tableau 15 : Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement

	Après ajout de 0.12% de stéarate de magnésium Après 2h			Fin de la compression		
	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>
<i>Masse (g)</i>	0,487	0,495	0,491	0,487	0,497	0,492
<i>Dureté(N)</i>	63	70	64.5	62	68	65

Les masses et les duretés entrent dans les limites acceptables, cependant nous notons une diminution de la dureté cela est sans doute du au traitement par le stéarate.

➤ **Test de friabilité**

- Lot 1 de magnésium après 2 heures de compression:
 - Masse avant test: 6,37 g.
 - Masse après test: 6,326 g.

La friabilité correspond à 0,69% (inférieur à 1 % : comprimés conformes).

- Lot 1 fin de la compression:
 - Masse avant test: 6,383 g.
 - Masse après test: 6,339g.

La friabilité correspond à 0,68 % (inférieur à 1 % : comprimés conformes).

On constate une augmentation de la friabilité ceci s'explique par le fait d'avoir rajouté du stéarate de magnésium.

➤ **Test de désagrégation**

- Lot 1 après ajout de stéarates de magnésium après 2 heures de compression: 5min55s (inférieur à 15 min: conforme).
- Lot 1 après ajout de stéarates de magnésium à la fin de compression: 5min53s (inférieur à 15 min donc conforme. (L'élévation du taux de désagrégation est due à la propriété hydrophobe du lubrifiant.

1.8 Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 1

Tableau 16 : Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 1

Temps (min)	Masse moyenne (g)	Conformité selon la Ph.Eu
Début	10,04	9,5 – 10,5 g (conforme)
30	10,08	9,5 – 10,5 g (conforme)
60	10,12	9,5 – 10,5 g (conforme)
90	10,11	9,5 – 10,5 g (conforme)
120	10,11	9,5 – 10,5 g (conforme)

1.9 Aspect après pelliculage

Comprimés allongées de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts de collage.

1.10 Conclusion concernant le lot 1

Suite au résultat obtenu, nous retenons que le problème émanant du processus de production de l'ibuprofène était lié à l'étape de compression. La température de fusion de l'ibuprofène pourrait être une piste appréciable dans la mesure où elle expliquerait le phénomène du collage (elle est relativement basse par rapport à la chaleur dégagée lors de la compression). Pour palier au problème du collage, il a été procédé à un retraitement du mélange. Après retraitement, les contrôles effectués sur la dureté, montre un fléchissement de cette dernière. Par contre on a relevé une augmentation de la friabilité ainsi qu'une augmentation du temps de désagrégation; cela peut être du aux propriétés hydrophobe du stéarate de magnésium.

2. Lot 2

2.1 Formulation du lot 2

Il a été question d'une nouvelle formulation en actualisant la quantité de stéarate et de remplacer le povidone qui fait office du liant par un povidone dont l'indice de viscosité est plus grand : le (K40). La substitution du povidone (K30) par le (K40) a un double avantage, celui de corriger la dureté, et d'augmenter la cohésion des grains prévenant ainsi le phénomène de collage.

Tableau 17 : Formulation du lot 2

Composants	Proportions (%)
Ibuprofène	81,74
Stéarate de magnésium	1,40
Polyvinilpirrolidone (povidone K40)	3
Autres constituants	13,86

2.2 Humidité résiduelle après granulation

- Résultat obtenu sur le grain : HR= 0,87% ($\leq 2\%$: conforme)
- Temps de séchage : 40 min

Les résultats obtenu suite au test de l'humidité résiduelle est satisfaisant, on constate que l'opération de séchage s'est déroulée dans les bonnes conditions.

2.3 Test d'écoulement sur le mélange final

Pour le lot 2 le test d'écoulement a donné le résultat suivant :
100g de grain se sont écoulés en l'espace de 7 secondes, le temps d'écoulement (8 secondes) est inférieur à 10 secondes ce qui est conforme à l'exigence de la pharmacopée.

2.4 Test de tassement sur le mélange final

Tableau 18 : Test de tassement du lot 2

Paramètres	Volumes (ml)
V_0	154
V_{10}	142
V_{500}	131
$V_{10} - V_{500}$	12
Aptitude à l'écoulement	Bonne

Le $V_0 - V_{500}$ devient inférieur à 20ml (12 ml). Le mélange prêt à comprimer est donc conforme à la Pharmacopée Européenne. Cependant l'aptitude au tassement est moins bonne que pour le lot 1 ceci peut être expliquée par une augmentation de l'indice de viscosité du liant.

2.5 Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité et la désintégration pour le lot 2

➤ Aspect :

Après 2h du début de la compression, les comprimés obtenus par la compresseuse se présentent ainsi : comprimés allongés de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts visuels de collage.

Bien que dans cette formule le povinyl pyrrolidone a été remplacé par un autre de plus haute viscosité, le problème de collage est réapparu.

➤ Contrôle de la masse et de la dureté pour le lot 2 :

Tableau 19 : Contrôle de la masse et de la dureté après 2h de compression

	Après 2 heures		
	Min	Max	Moyenne
Masse (g)	0,475	0,490	0,482
Dureté (N)	73	82	77,5

➤ **Test de friabilité**

Lot 2 : après 2h de compression

- Masse avant test : 6,253 g
- Masse après test : 6,234 g

La friabilité est de 0,30 %. Ceci est inférieure à 1% : conforme. On note aussi que les comprimés sont moins friables que le lot précédent et ceci peut être expliqué à travers la propriété du liant.

➤ **Test de désagrégation**

6 min 10 s. Conforme mais plus élevé que celui du premier lot ceci est du au agent liant et lubrifiant.

2.6 Solution concernant la fabrication du lot 2

Comme de lot précédent les poinçons de la compresseuse ont été lubrifiés, le mélange a été retraité par ajout de 0,25% de stéarates de magnésium.

2.7 Contrôle de l'aspect, de la masse, de la dureté, de la friabilité et de la désintégration pour le lot 2 après retraitement du mélange final

➤ **Aspect**

Comprimés allongées de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts de collage.

➤ **Contrôle de la masse et de la dureté**

Tableau 20 : Contrôle de la masse et de la dureté après retraitement

	Après 3h			Fin de la compression		
	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne
Masse (g)	0,479	0,492	0,485	0,482	0,489	0,485
Dureté (g)	69	76	72,5	70	77	73,5

La masse est acceptable en moyenne (0,485g), la dureté est conforme elle aussi (72 et 73,5 N)

➤ **Friabilité**

- Après 3 heures de compression :
 - Masse avant test : 6,279 g
 - Masse après test : 6,246 g

La friabilité correspondant à 0,52%. La friabilité est inférieure à 1% ce qui est conforme.

L'augmentation du taux de friabilité est due au retraitement par les stéarates de magnésium.

- Lot 2 fin de la compression
 - Masse avant test : 6,275g
 - Masse après test : 6,241g

La friabilité est correspondant à 0,54%. La friabilité est inférieure à 1% ce qui est conforme.

➤ **Test de désagrégation**

- Après 3 heures : 6min12s
- En fin de compression : 6min13s

Ce test entre dans les limites indiquées par la pharmacopée (inférieur à 15 min).

L'augmentation du temps de désagrégation est due à la propriété du lubrifiant.

2.8 Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 2

Tableau 21 : contrôle de la masse moyenne du lot 2 après pelliculage

Temps (min)	Masse moyenne (g)	Conformité selon la Ph. Eup
Début	10,06	9,5-10,5 (conforme)
30	10,10	9,5-10,5 (conforme)
60	10,12	9,5-10,5 (conforme)
90	10,13	9,5-10,5 (conforme)
120	10,13	9,5-10,5 (conforme)

2.9 Aspect après pelliculage

Comprimés allongés de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts visuels de collage.

2.10 Conclusion concernant le lot 2

Au cours de la fabrication du lot 2, la nouvelle formulation n'a pas été satisfaisante dans la mesure où le phénomène de collage est réapparu et cela malgré l'utilisation d'un liant dont l'indice de viscosité est plus élevé.

Le phénomène de collage qui s'est manifesté après 1h de retard par rapport au lot 1 nous laisse penser que l'ajout de ce nouveau liant a retardé le phénomène de collage de telle sorte que ce dernier a renforcé la cohésion entre les grains.

3. Lot 3 :

Nous décidons en vue d'optimiser notre formule d'augmenter la quantité de stéarate de magnésium et de polyvinyle pyrrolidone (K40).

3.1 Formulation optimale

Tableau 22 : Formulation optimale du lot 3

Composants	Proportions (%)
Ibuprofène	81,74
Stéarates de magnésium	1,8
Polyvinile pyrrolidone (K40)	3,5
Autres constituants	12,96

3.2 Test d'humidité résiduelle après granulation

Résultat obtenu sur le grain: HR= 0,89%

Le résultat obtenu suite au test de l'humidité résiduelle est satisfaisante.

3.3 Test d'écoulement sur le mélange final

100 g de grain se sont écoulés en l'espace de 7,6 s. (Résultat inférieur à 10 s : conforme).

3.4 Test de tassement sur le mélange final

Tableau 23 : Test de tassement sur le mélange final

Paramètres	Volumes (ml)
V_0	157
V_{10}	148
V_{500}	135
$V_{10} - V_{500}$	13
Aptitude à l'écoulement	Bonne

Le $V_{10} - V_{500}$ est inférieur à 20 ml (13ml). Le mélange prêt à comprimer est donc conforme à la Pharmacopée Européenne.

3.5 Contrôle de l'aspect, la masse, la dureté, la friabilité et la désagrégation

➤ L'aspect

Les comprimés produits, issues de cette formule présentent un aspect conforme aux normes : Comprimés allongées de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts visuels de collage.

➤ Contrôle de la masse et la dureté pour le lot 3

Tableau 24 : Contrôle de la masse et la dureté pour le lot 3

	Début			Milieu			Fin		
	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne
Masse (g)	0,471	0,477	0,474	0,470	0,479	0,474	0,473	0,480	0,476
Dureté (N)	82	95	88,5	83	97	90	85	94	89,5

On constate d'après les résultats obtenus que la masse est dans la limite acceptable (0,474 ; 0,476) cependant par rapport aux deux lots précédents nous notons une diminution de la masse. Nous pensons que cela est dû à la proportion plus importante du liant, engendrant ainsi un écoulement moins bon. La dureté aussi entre dans les limites acceptables (88,5 ; 90 ; 89,5) mais est plus élevée que celle constatée dans les deux premiers lots.

➤ Test de friabilité

- Au début :
 - masse avant test : 6,149g
 - masse après test : 6,131g

La friabilité correspond à 0,29% (conforme).

- Au milieu de la compression :
 - masse avant test : 6,161g
 - masse après test : 6,145g

La friabilité correspond à 0,27% (conforme).

- La fin de la compression :
 - masse avant test : 6,188g
 - masse après test : 6,169g

La friabilité correspond à 0,30% (conforme).

La friabilité a diminué par rapport à celle de deux lots précédents, cela dû à l'augmentation de la proportion du liant.

➤ **Temps de désagrégation**

- Au début de la compression :
6min 32 s (inférieur à 15 min =conforme)
- Au milieu de la compression :
6min28 s (inférieur à 15 min =conforme)
- A la fin de compression :
6min17 s (inférieur à 15 min =conforme)

Le temps de désagrégation est supérieur par rapport au 2 lots précédents, nous pensons que cela est dû aux propriétés des agents lubrifiants et liants.

3.6 *Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3*

Tableau 25 : Contrôle de la masse moyenne après pelliculage du lot 3

Temps	Masse moyenne (g)	Conformité selon la Ph.Eu
Début	10,01	9,5-10,5 (conforme)
30	10,03	9,5-10,5 (conforme)
60	10,05	9,5-10,5 (conforme)
90	10,07	9,5-10,5 (conforme)
120	10,07	9,5-10,5 (conforme)

3.7 *Aspect après pelliculage*

Comprimés allongées de couleur brun chocolat et d'aspect lisse et brillant, sans défauts de collage, sans ébrèchement.

3.8 *Conclusion concernant la formulation optimale*

La formulation 3 semble satisfaisante, les opérations de mélange, de granulation et de compression. Le rapport optimal entre le stéarate de magnésium et le povidone (K40) est de : 1,94 (3,5/1,8). Par ailleurs une augmentation de dureté ainsi qu'un prolongement de temps de désagrégation peut avoir des effets néfastes sur la biodisponibilité de l'ibuprofène.

Remarque : Pour les lots 1, 2 et 3, nous aurions voulu compléter nos investigations par des tests de dissolution et de stabilité, mais nous n'avons pas pu pour des raisons de confidentialité.

Conclusion

En somme nous pouvons dire que le stage effectué au sein de **LAPROPHAN**, nous a permis d'approcher les domaines de production mais aussi de formulation. Nous avons vu la complexité et l'importance des étapes de fabrication, et c'est durant l'étape de contrôle que nous avons vu surgir les problèmes : le problème majeur survenu lors de la fabrication était celui du collage.

Parmi les problèmes survenus au cours du process de la fabrication est celui de granulation due à la présence de l'humidité résiduelle, engendrant ainsi le phénomène de collage des dragées de l'ibuprofène au niveau de l'étape de compression.

Les problèmes d'ordre physico-chimiques liés principalement à la faiblesse de point de fusion de l'ibuprofène (70°C) par rapport à l'échauffement de la comprimeuse, engendrant ainsi le problème de collage.

Pour palier au problème de collage, un traitement par le stéarate de magnésium (lubrifiant) a été effectué, néanmoins un autre problème a surgi est celui de la dureté, nous permettant ainsi de reconsidérer la proportion et la viscosité du liant (povidone K40 au lieu de K 30).

L'action conjuguée du lubrifiant (stéarate de magnésium) et du liant (povidone K40) avec un taux de 1,944 (3,5/1,8) a été nécessaire pour l'éradication du problème de collage. Cependant il est nécessaire de surveiller aussi bien la dureté que le temps de désagrégation (ce dernier à tendance à s'augmenter) et ce constat n'est certainement pas en faveur d'une bonne biodisponibilité (effet) ; dont le test de dissolution non effectué.

Références bibliographiques

[1] www.laprophan.ma

[2] A. Le Hir ; J. Chaumeil ; D. Brossard. Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments (9 édition)

[3] Yves Rossetto (1998). Pharmacotechnie industrielle

[4] Pharmacopée Européenne ; neuvième édition, 2017



Stage effectué à : LAPROPHAN (Casablanca)

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom: SEBBANI Manal

Année Universitaire : 2016/2017

Titre: Amélioration de la formulation des dragées de l'ibuprofène 400 mg

Résumé

La fabrication industrielle des comprimés est une opération simple dans la forme mais assez complexe dans sa mise en œuvre.

Les excipients et les principes actifs sont mélangés, puis granulés (afin d'améliorer l'écoulement, l'étape de la granulation est préconisée pour les composés ne pouvant être compressés directement) en vue de subir un traitement via compression. Durant ces opérations plusieurs problèmes peuvent survenir, il s'agit d'apporter en temps réel des solutions appropriées et adéquates pour ne pas entraver le cycle de production. Les opérations de pesée et la granulation des dragées de l'ibuprofène 400 mg sont déroulées sans problèmes apparents, ce n'est qu'au cours de la compression que le problème du collage est survenu, ce dernier était lié à la propriété intrinsèque de l'ibuprofène à savoir, son point de fusion relativement bas, est favorisé par l'échauffement de la presse à comprimer, le traitement par ajout de lubrifiant a généré un autre problème, celui de la dureté.

L'étude a contribué à la mise au point d'une formule optimale en actualisant la proportion de lubrifiant et de liant, palliant ainsi les problèmes du collage.

Mots clés : AINS / Comprimés / Dragées de l'ibuprofène / Formulation optimale / Stéarate de magnésium / Povidone