

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 06/07/12
Par Caroline LABOULLE**

GRANULOMETRIE ET EXEMPLES D'IMPACTS EN FABRICATION

Membres du jury :

Président : Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université Lille 2

Assesseur(s) : Madame Marie-Pierre FLAMENT, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie, Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Régis DAVID, Responsable Transposition Industrielle, Laboratoires ETHYPHARM



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

En préambule à cette thèse, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

Je tiens à remercier sincèrement Madame Gayot, qui, en tant que Directrice de Thèse, s'est toujours montrée à l'écoute. Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans sa patience et les discussions que nous avons eues et qui m'ont permis de progresser dans mon travail.

Mes remerciements s'adressent également aux laboratoires Ethypharm, plus particulièrement à Monsieur Jacques-Antoine Boutry, Responsable Développement Industriel, qui m'a permis d'utiliser les données des projets sur lesquels j'avais travaillé durant mon stage. Je remercie également Monsieur Régis David, Responsable Transposition Industrielle, pour sa disponibilité et son aide tout au long de ce processus.

Je n'oublie pas mes parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de cette thèse. Merci à tous et à toutes.

Table des matières

I.	Introduction.....	5
II.	Granulométrie	8
1.	Définition.....	8
2.	Les techniques d'analyse granulométrique	11
a.	Généralités	11
b.	Microscope.....	12
c.	Le tamisage.....	14
d.	Granulométrie laser	15
III.	Montage de microgranules en turbine conventionnelle	21
1.	Généralités sur les turbines.....	21
2.	Principe de montage des microgranules en turbine conventionnelle	22
3.	Exemple : montage de microgranules de Kétoprofène	25
a.	Généralités	25
b.	Microgranules de Kétoprofène fabriqués par les laboratoires Ethypharm	26
c.	Etude du principe actif : le kétoprofène.....	28
d.	Conclusion	34
IV.	Mélange et Compression	36
1.	Mélanges	36
a.	Généralités	36
b.	Mélange randomisé et mélange ordonné.....	37
c.	Qualité du mélange et granulométrie.....	37
1.	Compression.....	41
a.	Granulométrie et compression : exemple des comprimés de buprénorphine.....	42
b.	Comprimés de Buprénorphine fabriqués par les laboratoires Ethypharm	47
c.	Etude du principe actif : le chlorhydrate de buprénorphine.....	49
b.	Conclusion	55
V.	Conclusion	56
	Bibliographie	57

Liste des figures

FIGURE 1 D'APRES LA PHARMACOPEE EUROPEENNE 7.0 : MESURES COURANTES DE LA TAILLE DES PARTICULES	13
FIGURE 2 SCHEMA D'UN GRANULOMETRE LASER.....	17
FIGURE 3 EXEMPLE DE RESULTAT OBTENU PAR GRANULOMETRIE LASER	19
FIGURE 4: PHOTOGRAPHIE DES CRISTAUX DE KETOPROFENE OBSERVES AU MICROSCOPE OPTIQUE (GROSSISSEMENT 200) :.....	26
FIGURE 5 PHOTOGRAPHIE DES MICROGRANULES DE KETOPROFENE APRES MONTAGE OBSERVES AU MICROSCOPE :	27
FIGURE 6 RESULTAT DE VALIDATION OBTENU POUR UNE PRESSION DE 4 BARS ET 20% DE VIBRATIONS.....	29
FIGURE 7 COURBE DE REGRESSION LINEAIRE ENTRE LA D90/D10 ET LE TAUX DE DECHETS DE KETOPROFENE....	33
FIGURE 8 SCHEMA D'UN CYCLE DE COMPRESSION.....	41
FIGURE 9: PHOTOGRAPHIE DES CRISTAUX DE BUPRENORPHINE OBSERVES AU MICROSCOPE OPTIQUE (GROSSISSEMENT 50).....	43
FIGURE 10 DIAGRAMME DE DIFFRACTION D'ECHANTILLONS DE BUPRENORPHINE	50
FIGURE 11 EXEMPLE D'ANALYSE D'UN ECHANTILLON DE BUPRENORPHINE PAR GRANULOMETRE LASER EN VOIE HUMIDE.....	52
FIGURE 12 APPARITION DE L'IMPURETE B EN FONCTION DE LA D90 (DOSAGE A 0.4 MG).....	53
FIGURE 13 TOTAL DES IMPURETES ET D90 (DOSAGE A 0.4 MG).....	53
FIGURE 14 RELATION ENTRE LA TAILLE DES PARTICULES (D90) ET L'UNIFORMITE DE DOSAGE POUR LES COMPRIMES DE 0.4 MG ET 1 MG.....	54

Liste des tableaux

TABLEAU 1 DIAMETRES EQUIVALENTS.....	10
TABLEAU 2 SPECIFICATIONS DE DISSOLUTION DES MICROGRANULES DE KETOPROFENE.....	28
TABLEAU 3 CRITERES D'ACCEPTATION POUR LA VALIDATION DE LA METHODE D'ANALYSE DU KETOPROFENE	29
TABLEAU 4 RESULTATS DE LA CORRELATION ENTRE LE TAUX DE DECHETS DE KETOPROFENE ET LE RAPPORT D90/D10.....	32
TABLEAU 5 RESULTAT DE DISSOLUTION DES LOTS DE KETOPROFENE.....	35
TABLEAU 6 SPECIFICATIONS A LIBERATION DE LA BUPRENORPHINE POUR TOUS LES DOSAGES.....	48
TABLEAU 7 SPECIFICATIONS A PEREMPTION DES COMPRIMES DE BUPRENORPHINE	49

I. Introduction

L'utilisation des poudres est très répandue dans le domaine pharmaceutique, en effet la fabrication des médicaments sous forme solide se fait principalement à partir de mélange de poudre (principe actif et excipients). E. Doelker a montré que l'utilisation de ces poudres est conditionnée par leurs caractéristiques primaires telles que la structure cristalline, la taille et la forme des particules constituantes. La connaissance des propriétés des matières premières utilisées lors du développement des formes solides devient indispensable pour la mise au point d'une formulation et d'un procédé de fabrication fiable.

Il est conventionnel de considérer les poudres comme étant des systèmes particulières que l'on peut classer en deux catégories différentes selon le comportement général du système (TRAINEL, 8):

- **Les poudres à écoulement libre** : Ces poudres s'écoulent très facilement et ne posent aucun problème de mottage. Par contre, chaque particule d'une telle poudre a une forte mobilité individuelle. Les mélanges composés avec ces poudres ont donc une forte tendance à ségréger.
- **Les poudres cohésives** : Ces poudres possèdent de fortes liaisons interparticulaires devant leur poids tels que les forces de Van Der Waals, les forces électrostatiques... Ces liaisons peuvent entraîner la formation d'agglomérats. Si de telles poudres posent des problèmes d'écoulement ou de stockage, les mélanges qu'elles composent n'ont pas de fortes tendances à ségréger.

Ces deux comportements types sont influencés par les caractéristiques des matières premières et par les conditions opératoires. Les caractéristiques les plus importantes pouvant influencer ces comportements sont les suivantes (GUYOT, 2 ; GILLARD, 13 ; 23):

- **Densité particulaire et distribution granulométrique** : la masse d'une particule est proportionnelle à son volume (donc à sa taille) et à sa densité. D'après la relation ci-dessous, plus les poudres ont des masses (m exprimée en grammes) importantes, plus la gravité ou pesanteur (g exprimée en mètres par seconde) a un effet prononcé avec une résultante des forces de gravité (F) élevée:

$$\vec{F} = m \cdot g$$

Avec $m = \rho \cdot V$ ρ étant la masse volumique ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) et V le volume (cm^3)

Si les poudres ont des densités et/ou des tailles différentes, la gravité n'aura pas le même effet sur toutes les particules et l'écoulement sera perturbé.

- **Forme et propriétés de surface des particules** : les particules quasiment sphériques, qui sont par exemple produites par enrobage ou atomisation, ont un meilleur écoulement que des particules de formes irrégulières. Des particules rugueuses ont une mobilité moins importante que des particules plus lisses.
- **Friabilité des particules** : la formation de fines peut fortement influencer la cohésion d'un système particulaire. Les fines peuvent augmenter la cohésion du système ce qui amène à un mauvais écoulement. Elles sont aussi responsables de démixage.
- **La présence de charges électrostatiques** : Des phénomènes électrostatiques peuvent apparaître à la suite de frictions interparticulaires ou de frictions avec la paroi de l'équipement. Ces forces électrostatiques sont d'autant plus importantes devant les forces de gravité que les particules mises en jeu sont de petite taille. Il apparaît également que des particules de charge opposée auront un effet stabilisant sur le mélange quand des particules de même charge accéléreront le phénomène de ségrégation. Quoiqu'il en soit, la taille des particules reste un paramètre prépondérant du point de vue des charges électrostatiques puisque l'électricité est un phénomène de surface. Or, plus un solide est divisé, plus sa surface est grande donc plus les contacts interparticulaires seront nombreux et susceptibles de générer de l'électricité statique.

La connaissance de la taille, densité, forme, état de surface, teneur en eau et friabilité des particules est donc indispensable pour mettre au point une forme galénique et/ou une méthode de fabrication appropriée. Cette étude propose de voir l'impact de la granulométrie sur des procédés de fabrication à travers des exemples.

Dans une première partie, les techniques d'analyse granulométrique seront décrites. La mise au point d'une méthode d'analyse granulométrique fiable est indispensable avant toute étude portant sur les caractéristiques des poudres.

Ensuite, la seconde partie sera dédiée à l'application de ces connaissances dans différents procédés de fabrication. La granulométrie sera étudiée dans le cadre de la fabrication de microgranules en turbine conventionnelle. Un exemple tiré de notre expérience chez les laboratoires Ethypharm, illustrera le propos. A travers cet exemple, nous verrons les complications liées aux différences entre les lots de matières premières. Ensuite nous verrons l'importance de la granulométrie lors d'une opération de mélange. Enfin, le dernier chapitre sera dédié à la compression, nous verrons les différents impacts de la granulométrie sur la fabrication d'un comprimé notamment sur l'uniformité de teneur et la stabilité.

II. Granulométrie

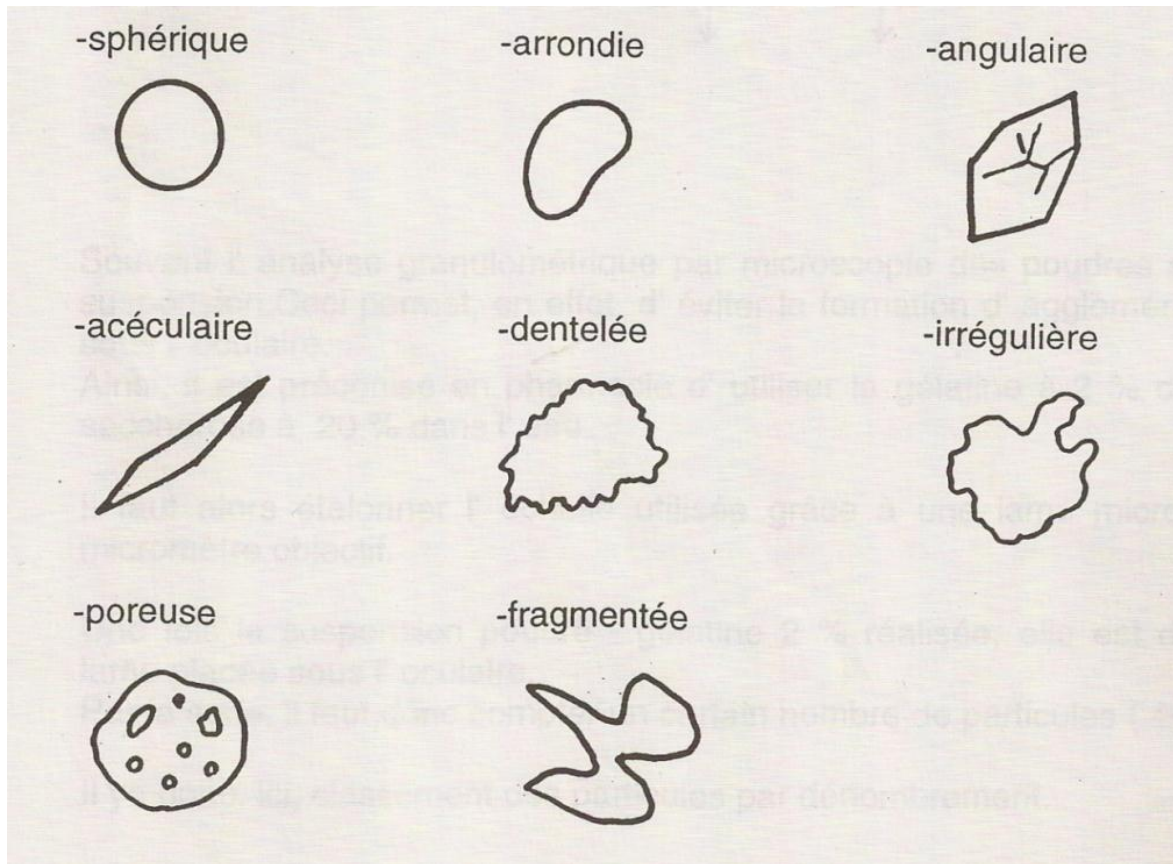
1. Définition

D'après la définition de l'AFNOR, la granulométrie est une science qui a pour objet la mesure de la taille et de la forme des particules élémentaires qui constituent les ensembles de grains de substances diverses, telles que farines, poudres, sables, etc. Elle est définie par la répartition statistique des particules qui composent la poudre en fonction de leurs dimensions. C'est une caractéristique fondamentale, en relation directe avec toutes les opérations unitaires de broyage, séparation, mélange et transfert (7). La granulométrie joue aussi un rôle important sur la vitesse de dissolution in vitro et in vivo (GILLARD (13)). D'après la loi de Noyes et Whitney, la vitesse de dissolution est proportionnelle à la surface offerte à la dissolution or plus un solide est divisé, plus sa surface est grande.

$$\frac{dm}{dt} = kd.S.(Cs - C)$$

- dm/dt : vitesse de dissolution
- kd : constante de dissolution intrinsèque
- S : surface
- Cs : solubilité du principe actif
- C : concentration du principe actif à l'instant t dans le milieu de dissolution

La forme des particules est souvent difficile à définir, les particules ayant rarement des formes sphériques ou régulières. Les formes les plus courantes sont les suivantes :



La taille des particules est toujours exprimée par un diamètre. Pour une sphère il existe une définition non ambiguë de diamètre. Mais pour les particules ayant des formes variées, les diamètres utilisés sont les diamètres de sphères équivalentes (equivalent spherical diameter ESD, en anglais). Un diamètre équivalent correspond au diamètre de sphères identiques d'une poudre imaginaire qui mesuré par la même technique présenterait la même valeur que la poudre analysée. Il existe différents diamètres équivalents :

Tableau 1 Diamètres équivalents

Nom		définition	expression
D_v	Diamètre en volume	Diamètre de la sphère qui aurait le même volume que la particule considérée. Ce diamètre est le plus utilisé.	$Dv = \sqrt{\frac{S}{\pi}}$ Avec S : surface
D_s	Diamètre en surface	Diamètre de la sphère qui aurait la même surface que la particule considérée	$Ds = \sqrt[3]{\frac{V \times 6}{\pi}}$ Avec V : volume
D_{st}	Diamètre de Stokes	Diamètre d'une sphère qui aurait la même vitesse terminale de chute que la particule considérée. Cette vitesse est déterminée par sédimentation de la particule dans un milieu gazeux ou liquide	$Dst = \sqrt{\frac{v \times 18\eta}{g \times \Delta d}}$ Avec v : vitesse de la particule (m/s) η : viscosité du milieu (Pa) Δd : différence de densité entre la particule et le milieu (kg/m ³) g : gravité (m/s ²)
D_t	Diamètre de taille	Diamètre de la sphère qui passerait au travers du même tamis que la particule considérée	NA

Les principales techniques d'analyses granulométriques utilisées sont :

- La microscopie (optique et / ou électronique) : indispensable dans un premier temps car elle permet de se faire une idée la forme et de la répartition granulométrique globale.
- La méthode des tamis : méthode rapide et simple pour des poudres pas trop fines (> 90 μm)
- La granulométrie laser : méthode de mesure pour les poudres même très fines

Ces différentes méthodes seront détaillées ci-après. Pour des formes irrégulières, le résultat obtenu est influencé par la méthode de mesure utilisée.

La granulométrie peut être modifiée par l'humidité. Il est donc important de contrôler l'humidité des matières premières avant leur mise en œuvre et/ou de travailler dans des conditions d'hygrométrie contrôlées si nécessaire. La granulométrie peut être modulée par

broyage ou par la maîtrise du procédé de synthèse ou de production de la matière. La maîtrise des paramètres des broyeurs, des cristalliseurs, des séparateurs est nécessaire pour la maîtrise de la granulométrie.

2. Les techniques d'analyse granulométrique

a. Généralités

Une mesure de la distribution de taille des particules est effectuée dans le but de relier cette analyse à une propriété ou un comportement de la poudre. Lors du choix d'une méthode de mesure de la distribution de taille des particules, l'application finale doit être toujours prise en compte. Ainsi, par exemple, il importe de savoir si la poudre sera utilisée sèche ou dispersée dans un liquide. Cependant les différentes méthodes de mesure de distribution de taille des particules ont souvent des limites d'utilisation.

Les particules constitutives d'une poudre font l'objet d'une distribution de taille qui peut être unimodale ou bimodale. Pour limiter le nombre de classes granulométriques, une distribution avec des classes en progression géométrique est préférée. La moyenne d'une distribution est une mesure de la tendance centrale. Parmi les tendances centrales les plus utilisées on trouve ainsi le mode, la médiane et la moyenne. Le mode est le diamètre le plus fréquent dans une distribution ; il correspond au maximum de la courbe de fréquence. La médiane représente la valeur d'où la fréquence totale des valeurs au-dessus et au-dessous est identique (autrement dit, on trouve le même nombre ou volume total de particules au-dessous de la médiane, ainsi qu'au-dessus). La moyenne doit quant à elle être calculée et elle détermine le point où les moments de la distribution sont égaux. Pour une distribution normale, le mode, la moyenne et la médiane coïncident ; alors qu'ils diffèrent dans le cas d'une distribution non-normale.

Les méthodes d'analyse granulométrique doivent être développées de façon à être :

- reproductibles
- couvrir un large spectre granulométrique
- rapides

- peu onéreuses
- utiliser peu de produit

b. Microscope

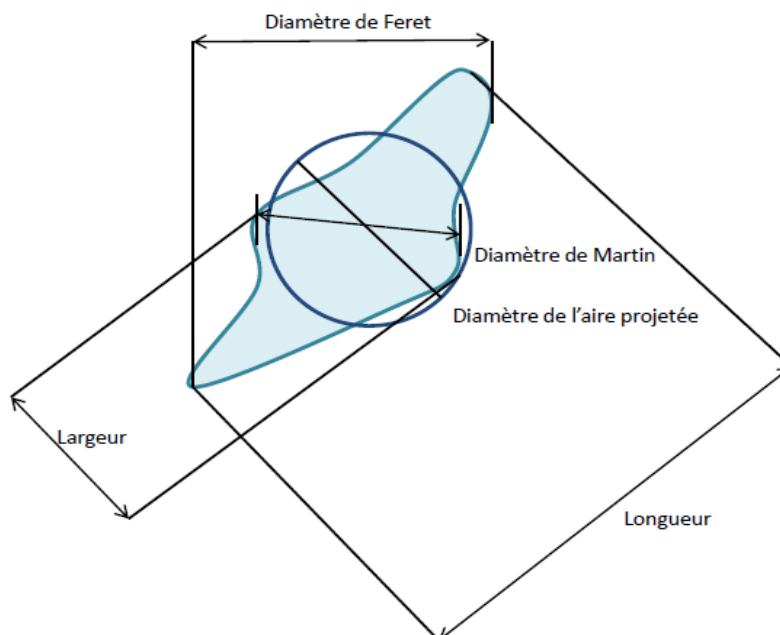
Cette technique fondamentale est décrite à la Pharmacopée 7ème édition (chapitre 2.9.37). C'est la seule méthode qui permet d'analyser la morphologie des particules de façon directe. Cependant, avant de la mettre en œuvre, il faut d'abord définir quel diamètre on va mesurer (cf figure 1):

- Diamètre de Martin : diamètre au point qui divise une particule orientée de façon aléatoire en 2 aires projetées égales
- Diamètre de Féret : Distance entre deux tangentes parallèles à des côtés opposés de la particule
- Longueur : plus grande dimension de bord à bord d'une particule orientée parallèlement à l'échelle oculaire.
- Largeur : plus grande dimension mesurée perpendiculairement à la longueur

Cette méthode mesure une répartition granulométrique en nombre réalisée sur au moins 400 particules. Couplée à un logiciel d'analyse d'image beaucoup de données peuvent être obtenues et traitées à partir de ces observations microscopiques. On peut notamment calculer différents facteurs de forme caractérisant ainsi la particule :

- *Facteur de sphéricité* = $\frac{\text{superficie de la sphère de même volume}}{\text{superficie réelle de la particule}}$
- *Facteur de Heywood* = $\frac{\text{surface réelle de la particule}}{\text{diamètre projeté}^2}$
- *Facteur d'élongation* = $\frac{\text{Largeur de la particule}}{\text{Longueur de la particule}}$

Figure 1 D'après la Pharmacopée Européenne 7.0 : Mesures courantes de la taille des particules



Il est à noter qu'avant toute observation microscopique, une préparation rigoureuse de l'échantillon à analyser est nécessaire. En effet pour que l'analyse microscopique soit efficace, certaines conditions doivent être remplies (F. MAYNE 8) :

- Individualité des particules
- Visibilité
- Immobilité
- Absence de structure étrangère
- Homogénéité de taille ou d'orientation des particules

L'échantillon de poudre analysé au microscope doit subir une préparation avant l'analyse pour permettre l'individualisation des particules constituantes. L'étalement ou l'écrasement d'un tas de poudre à sec à l'aide d'une spatule ou d'une lamelle, ne sont qu'exceptionnellement valables (particules non fragiles et isodiamétriques). Dans la majorité des cas, l'analyse se fera en phase liquide à l'aide d'un milieu désagglomérant dans lequel la poudre est insoluble. Cette technique d'analyse est très utilisée dans le domaine des essais limites de taille pour les préparations oculaires ou parentérales qui doivent être exemptes de toutes particules visibles (l'œil humain peut détecter des particules jusqu'à 50 μm).

C'est une méthode longue qui ne saurait s'appliquer à des échantillons nombreux mais elle a l'avantage de permettre l'observation directe de la forme des particules. L'analyse microscopique est indispensable dans les premières phases du développement ou quand un doute quant à la qualité de la matière première survient car c'est la seule méthode d'analyse directe qui existe. Dans ce cas, l'échantillon analysé est comparé à l'échantillon de référence conservé par le laboratoire de contrôle qualité.

c. Le tamisage

Le tamisage est l'une des plus anciennes méthodes d'analyse granulométrique et aussi l'une des plus largement utilisées lorsqu'il s'agit d'analyser la taille de particules supérieures à 90 μm en général : c'est en effet une technique peu coûteuse utilisée dans beaucoup de domaines autres que la pharmacie comme la géologie. Cette technique est décrite dans la Pharmacopée Européenne 7.0 (25, chapitres 2.1.14 Tamis et 2.9.12 Classification granulométrique des poudres par tamisage). Elle permet de mesurer le diamètre de taille (D_t) des particules. La technique consiste à diviser en fractions, à l'aide d'une colonne de tamis, la matière ou une partie adéquate de celle-ci constituant un échantillon parfaitement représentatif. La séparation idéale n'est cependant jamais réalisée puisque :

- Les ouvertures de tamis ne sont pas égales mais sont distribuées autour d'une moyenne
- La forme carrée des mailles de tamis influence les distributions granulométriques mesurées, à l'exception du cas où toutes les particules sont parfaitement sphériques
- La morphologie des grains conditionne la séparation par cette analyse
- L'opération de tamisage est limitée dans le temps.

Même si cette technique est très répandue et peu coûteuse, elle ne convient pas pour tous les produits, surtout lorsque leur structure est hétérogène (masses volumiques différentes au sein d'un même produit, présence d'aspérités) ou si les particules sont de forme lamellaire ou fibreuse. D'autre part, en dessous de 90 microns, les particules ont tendance à s'agglomérer, la répartition granulométrique devient aléatoire. Cette méthode

d'analyse est donc généralement bien adaptée aux produits comportant au moins 80% de particules de taille supérieure à 90 micromètres.

Principe du tamisage :

D'après la pharmacopée Européenne (25, 2.9.38 Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique). Le tamisage doit être conduit dans des conditions n'entraînant ni absorption ni déperdition d'humidité par l'échantillon.

Les tamis analytiques sont constitués d'une toile tissée à ouverture (maille) de forme sensiblement carrée. Cette toile est fixée à la base d'un cadre cylindrique ouvert. Pour cette analyse, il est recommandé d'utiliser au moins sept tamis pour couvrir une gamme granulométrique suffisamment étendue. Après avoir pesé individuellement chaque tamis, ceux-ci sont empilés les uns sur les autres par ordre décroissant de finesse, puis la poudre à analyser est placée sur le tamis supérieur. Cette colonne est ensuite soumise à agitation pendant une durée déterminée. Le mode d'agitation est standardisé (25). La fréquence quant à elle doit être définie selon la méthode décrite à la pharmacopée (chapitre 2.9.38). Après agitation de la colonne de tamis, on pèse de nouveau précisément chaque tamis. L'essai donne le pourcentage en masse de particules comprises dans chaque intervalle granulométrique.

Il est recommandé par la Pharmacopée Européenne d'utiliser des tamis en progression géométrique de raison $\sqrt{2}$. La suite de tamis la plus couramment utilisée étant la suivante : 1000 μm , 710 μm ; 500 μm , 350 μm , 250 μm , 180 μm , 125 μm et 90 μm .

d. Granulométrie laser

Principe du granulomètre laser

La granulométrie laser est une technique créée dans les années 1970. C'est une technique de choix pour mesurer des objets dont la taille est comprise approximativement entre 100 nm et 1000 μm . Cette méthode dans la Pharmacopée Européenne 7.0 dans le chapitre « 2.9.31 Analyse de la taille des particules par diffraction laser ». Le granulomètre

laser permet de déterminer la distribution granulométrique d'objets dispersés au sens large (dispersion solide / air, solide / liquide ou liquide / liquide). En pratique elle permet de mesurer le diamètre en volume (D_v) de particules solides ou éventuellement de gouttelettes émulsionnées. La dispersion des échantillons est assurée par l'un des modules associés au banc laser, à savoir soit un module pour voie liquide qui assure en continu l'agitation de l'émulsion ou de la suspension, soit le module pour voie sèche qui permet la dispersion dans l'air de poudre sèche. Le mode de dispersion doit être adapté à la poudre à analyser afin de ne pas modifier la répartition granulométrique (en cassant les particules ou en provoquant leur agglomération). Dans cette étude le granulomètre laser est un Mastersizer 2000, il permet de mesurer des particules :

- De 0.02 à 2000 μm en voie liquide
- De 0.2 à 2000 μm en voie sèche

La mesure de si petits objets est rendu possible par leur propriété particulière à dévier un faisceau lumineux de type laser (phénomènes de diffraction, diffusion et réflexion). L'appareil applique ensuite un modèle mathématique afin de rendre des résultats corrects, il convient de choisir convenablement le modèle mathématique appliqué qui se base sur deux théories principales :

- **La théorie de Fraunhofer** qui doit être utilisée si les particules sont de taille élevée par rapport à la longueur d'onde. L'absorption et la diffusion ne sont pas considérées devant le phénomène de diffraction largement prédominant. Dans cette théorie, les particules sont donc considérées comme étant des particules sphériques, opaques et non poreuses. Cette théorie appliquée à de très fines particules peut engendrer des erreurs sur la mesure de la taille. Ainsi la présence de populations réellement absentes ou un décalage de la distribution granulométrique vers les grosses particules sont les principales conséquences d'utilisation de ce modèle et définissent ses limites d'utilisation.
- **La théorie de Mie** doit être utilisée si les particules sont transparentes, le plus souvent leur taille est proche voire plus petites que la longueur d'onde utilisée. Cependant cette théorie s'applique aussi dans le cas de grosses particules lorsque celles-ci sont transparentes. Cette théorie tient compte tant de la diffraction que de la diffusion de la lumière autour de la particule

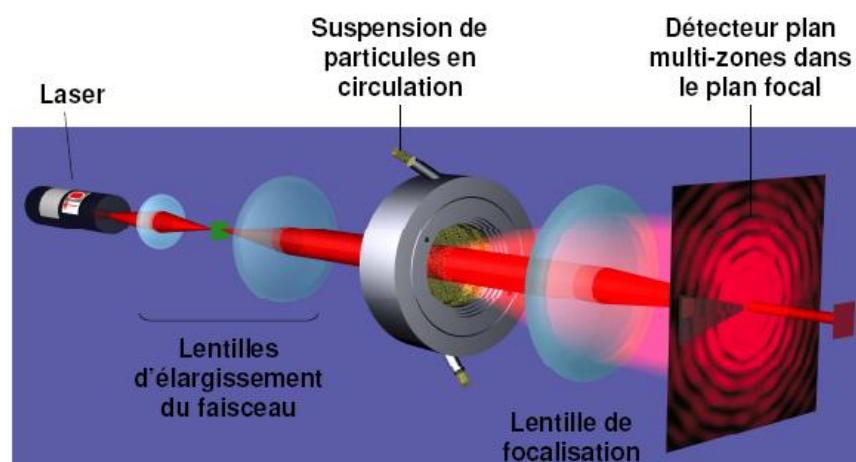
dans son milieu. Il est alors possible de corréler la taille des particules à la façon dont elles dévient la lumière, en considérant ces particules comme sphériques et en connaissant leurs propriétés optiques (indice de réfraction et d'absorption). Cette théorie est plus complexe et ne saurait s'appliquer à une poudre composée de plusieurs phases ou si l'indice de réfraction est inconnu.

Ainsi l'angle de diffraction est inversement proportionnel à la taille des particules et la quantité de lumière déviée est proportionnelle à la taille :

- Les grosses particules diffractent de fortes quantités de lumière sur des petits angles.
- Les petites particules diffractent de très faibles quantités de lumière qui s'évalent de façon décroissante de 0° à des angles plus larges.

L'intensité de la lumière absorbée par l'échantillon est fonction de sa concentration, elle est définie par l'obscurité. L'obscurité dépend de la méthode choisie (sèche ou humide). Elle ne doit pas être trop faible sinon les résultats risquent de ne pas être représentatifs ni trop élevée (souvent $< 35\%$). L'intensité de la lumière déviée enregistrée par chacun des détecteurs permet de constituer une image de diffraction en 2 dimensions qui est ensuite analysée à l'aide de modèle(s) mathématique(s) implantés dans le logiciel du granulomètre utilisé. De cette analyse ressort la distribution granulométrique en volume de l'échantillon.

Figure 2 Schéma d'un granulomètre laser



Pour réaliser une mesure de taille au moyen du granulomètre laser, il est impératif que les particules passant devant le faisceau laser soient individualisées et donc bien

dispersées. Les modules de dispersion ont pour rôle d'assurer par des moyens mécaniques (pression, agitation, vibrations) la dispersion de l'échantillon.

Parallèlement, afin de réaliser une mesure correcte, il est également impératif que le manipulateur s'assure de réaliser une prise représentative de l'échantillon à mesurer, de ne pas faire de sélection de l'échantillon et de bien homogénéiser le prélèvement (en particulier dans le cas des suspensions).

Lors de l'utilisation d'un granulomètre laser, il faut toujours garder en mémoire les hypothèses des théories mises en œuvre, notamment que les particules sont assimilées à des sphères (ce qui n'est en réalité pas souvent le cas) pour éviter les erreurs d'interprétation. Par ailleurs, de manière à valider les résultats obtenus, il est préférable de les comparer à des observations en microscopie optique ou électronique quand cela est possible.

Expression des résultats

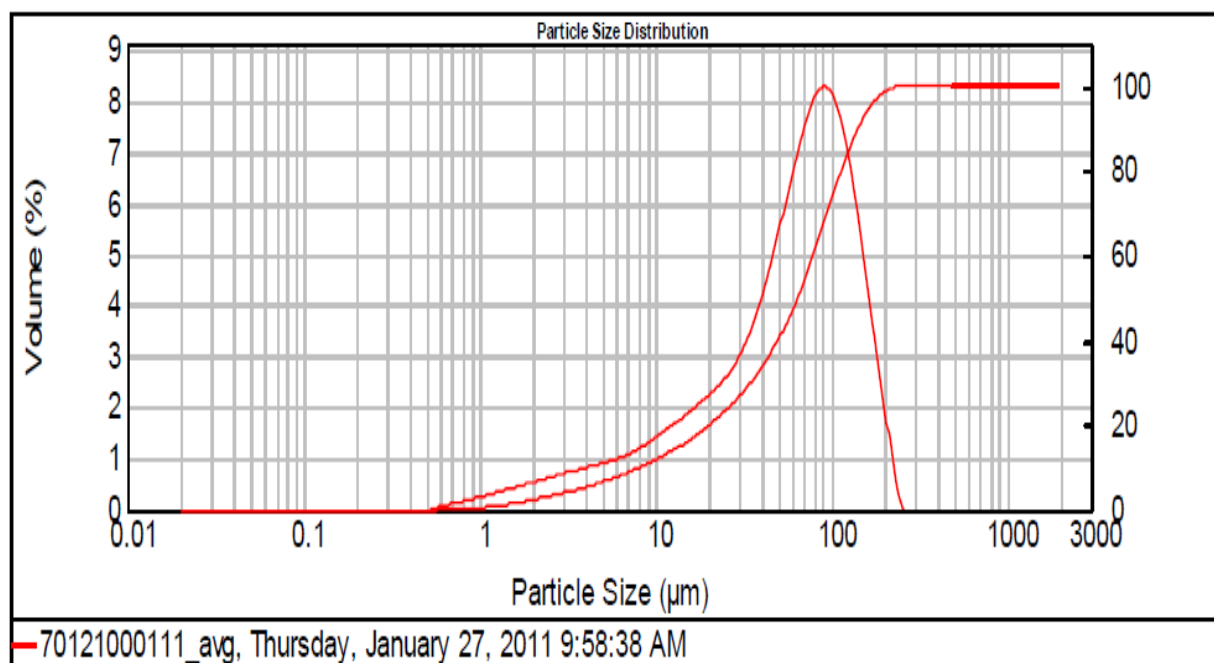
Il est préférable de ne rendre le résultat qu'après avoir effectué trois mesures d'un même échantillon.

Les résultats peuvent être rendus sous forme de nombreux paramètres calculés. Le rapport d'analyse par défaut mentionne:

- L'ensemble de la distribution granulométrique, exprimée en volume (%) en fonction des classes de taille (D_v = diamètre d'une sphère équivalent à la particule) sur une échelle de 0.02 μm à 2000 μm .
- Le $D_v(10)$, $D_v(50)$ et $D_v(90)$ qui correspondent respectivement aux diamètres en dessous desquels se situe 10, 50 et 90% du volume des particules.
- Le $D_v[4,3]$ correspond au diamètre moyen en volume.
- Le span, défini comme $[D_v(90) - D_v(10)] / D_v(50)$, donne une indication sur la largeur de la distribution granulométrique.
- L'uniformité est une déviation par rapport à la médiane, donne également une indication sur la largeur de la distribution granulométrique.
- La surface spécifique, qui n'est ici pas une réelle mesure mais plutôt une extrapolation basée sur le diamètre moyen et sur la masse volumique.

Figure 3 Exemple de résultat obtenu par granulométrie laser

Particle Name: Fraunhofer	Accessory Name: Hydro 2000S (A)	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 0.000	Absorption: 0	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 19.07 %
Dispersant Name: Silicone oil	Dispersant RI: 1.396	Residual: 0.422 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0509 %Vol	Span : 2.109	Uniformity: 0.652	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.354 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 16.954 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 70.216 um	
d(0.1): 8.099 um	d(0.5): 63.622 um	d(0.9): 142.250 um	



Parmi les autres valeurs calculées lors de l'analyse, le mode (sommet du pic) est particulièrement utile dans le cas d'une distribution bimodale : dans ce cas, le $D_v(50)$ perd son sens car il se situe au milieu de deux pics. Les modes suivent avec précision le déplacement de chaque pic individuel (utilisés au cours d'un broyage par exemple).

Une monographie concernant l'analyse de la taille des particules par diffraction laser est décrite à la Pharmacopée 7.0 (Méthode 2.9.31, 25). Selon la Pharmacopée Européenne la répétabilité accessible avec la méthode par diffraction laser dépend principalement des caractéristiques du matériel tandis que la répétabilité requise est fonction de l'objectif de la mesure. Il est impossible de spécifier ici des limites d'application obligatoire, car la répétabilité (préparation différente de l'échantillon) peut sensiblement varier d'une substance à l'autre. Néanmoins, il est de bonne pratique de considérer, pour la répétabilité, des critères d'acceptation tels que (n=6) :

- $D_v(10) : CV \leq 15\%$
- $D_v(50) : CV \leq 10\%$
- $D_v(90) : CV \leq 15\%$

Pour des particules dont la taille est inférieure à 10 μm , ces valeurs sont à multiplier par deux.

III. Montage de microgranules en turbine conventionnelle

1. Généralités sur les turbines

Les turbines sont des machines composées d'un tambour mis en rotation autour d'un axe horizontal ou vertical selon le modèle de turbine. L'intérieur de ce tambour peut être « plein » ou « perforé ». Les turbines perforées sont plus récentes que les turbines conventionnelles, leur tambour est perforé de trous soit sur une partie soit sur sa totalité, ces perforations permettent de mieux laisser passer l'air ce qui permet un séchage amélioré par rapport aux turbines conventionnelles. Pour celles-ci, un système d'extraction d'air et de chauffage est ajouté à l'extérieur. Un système de brassage annexe peut également être adapté, il assure une meilleure circulation de la poudre, des microgranules ou des comprimés à l'intérieur de la turbine. L'utilisation de cette technologie dans un procédé de fabrication nécessite la maîtrise de certains paramètres qui sont critiques (4, 28, 33) :

- La température de la masse en rotation
- La vitesse de rotation
- Les quantités mises en œuvre
- Le temps de séchage
- Le temps de pulvérisation
- Le débit de pulvérisation
- Le débit d'extraction d'air
- La durée des cycles
- Le nombre de cycles

La déviation de ces paramètres peut influencer sur le déroulement du procédé de fabrication et poser des problèmes de qualité avec un produit non conforme à la fin. Pourtant ces paramètres ne sont pas les seuls à entrer en jeu. En effet ce procédé est régi par les forces de pesanteur et les forces centrifuges mises en jeu qui sont liées à la granulométrie et à la densité des poudres et microgranules de neutres utilisés (12, 29). La

mouillabilité des poudres est également importante. Cette mouillabilité est liée à l'état de surface des particules (porosité) et à leur composition.

Les turbines sont utilisées dans divers procédés tels que :

- La dragéification
- Le pelliculage
- Le montage de microgranules

2. Principe de montage des microgranules en turbine conventionnelle

Pour fabriquer des microgranules en turbine, il faut un support sur lequel le principe actif va venir se fixer. Le plus souvent, il s'agit de microgranules d'excipients composés de sucrose et d'amidon, de taille comprise en 400 μm et 1400 μm , appelés « neutres ». Ces neutres sont introduits dans la turbine. Dans un premier, ils sont amenés dans un intervalle de température défini grâce au système de chauffage. Le choix de l'intervalle de température dépend de la composition de la solution liante. La rotation du tambour permet la mise en mouvement des particules. Le brassage en continu est amélioré par un système de brassage annexe qui se compose d'un bras munis de pales, celui-ci doit être positionné avec précision. C'est ce mouvement de rotation qui donne une forme sphérique aux microgranules et permet la densification de la poudre. Selon le taux de remplissage et la vitesse de rotation, le lit de microgranules formera avec l'axe horizontal de la turbine un angle de repos dynamique plus ou moins important. Les microgranules passent tout au long du montage de la zone neutre à la zone de pulvérisation et / ou de poudrage (4, 27).

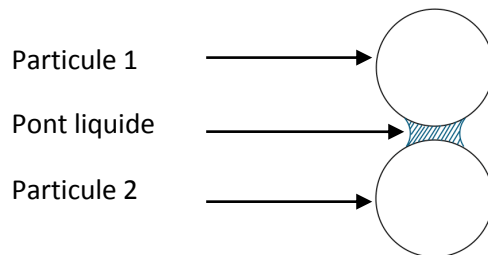
Le montage des microgranules se fait grâce à une succession de cycles comprenant les étapes suivantes (12, 29):

- 1) Répartition homogène de la solution liante par pulvérisation sur la masse en mouvement à l'aide d'un système de pulvérisation composé d'un bras muni de plusieurs buses de pulvérisation dont le débit est défini.
- 2) Poudrage du principe actif par un système de poudrage mécanique. Le principe actif va absorber l'humidité et venir s'agglomérer autour des noyaux.

- 3) Séchage pour éliminer toute trace de solvant
- 4) Tamisages tous les n cycles pour éliminer les agglomérats de principe actif non fixés autour des neutres.

Ces cycles aboutissent à la formation de microgranules composés d'un noyau entouré par plusieurs couches de principe actif. Deux phénomènes principaux interviennent dans la formation de ces microgranules (M. TRAISNEL, J. ABECASSIS, A. GAYOT (12)) :

- Un phénomène statique de collage des particules par un film de solution liante. Cette agglomération est causée par la formation de ponts liquides entre les particules. Le nombre et la solidité de ces ponts dépendent de la mouillabilité et de la surface de la poudre mais aussi de la composition de la solution liante et de la tension superficielle (20, 29, 32).



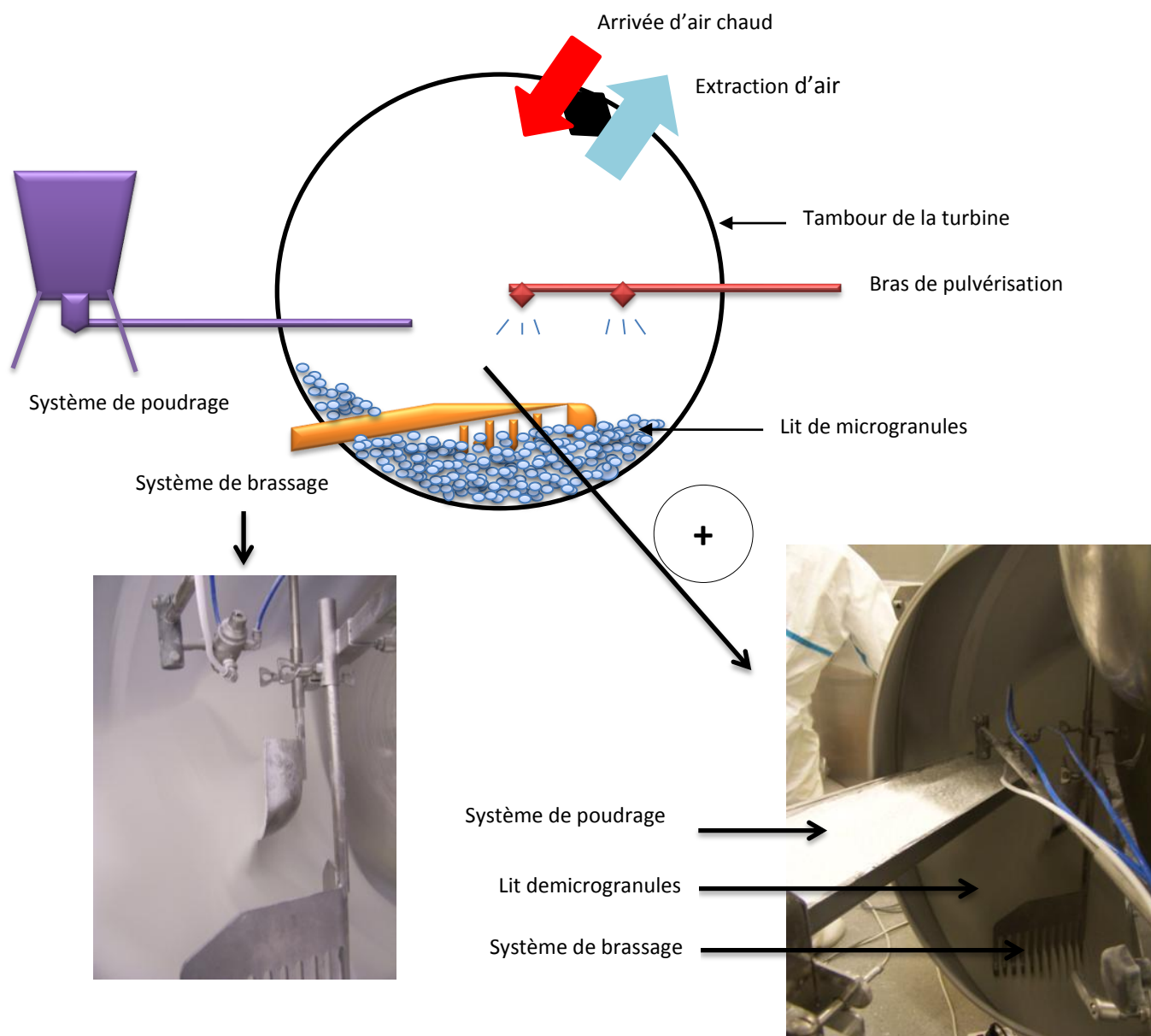
La pression dans un liquide est plus faible que la pression atmosphérique. Cette différence de pression engendre une attraction entre les deux objets ce qui tend à les maintenir ensemble.

La tension superficielle est une force existant au niveau de toute interface entre deux milieux différents. Elle correspond à l'énergie de surface des particules et se mesure en joules par mètre carré. Cette tension de surface contribue à la cohésion particulaire. En effet, le système constitué par les particules de poudre de principe actif tend à minimiser la surface de contact entre les deux milieux.

Au moment du séchage, les ponts solides interparticulaires remplacent les ponts liquides fixant ainsi la couche de principe actif autour du noyau.

- Un phénomène dynamique de compactage : les microgranules suivent une trajectoire ascendante grâce à la force centrifuge jusqu'au moment où la

force de pesanteur devient prépondérante. Les microgranules humides retombent alors en roulant et s'enrobent de poudre de principe actif qui se compacte autour du noyau.



Ce procédé de fabrication a l'avantage de pouvoir fixer une forte quantité de principe actif qui peut atteindre 90% (4, 29).

3. Exemple : montage de microgranules de Kétoprofène

Les données de cette étude sont issues de résultats réels et sont le fruit d'une étude menée au sein des laboratoires Ethypharm.

a. Généralités

Le kétoprofène appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les indications de forme à libération prolongée sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique au long cours (VIDAL 2012 (32)) :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique) ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

La forme comprimé à libération immédiate est quant à elle utilisée pour le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites ;
- arthrites microcristallines ;
- arthroses ;
- lombalgies ;
- radiculalgies ;
- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

Le kétoprofène, est le mélange racémique de l'acide (RS)-2-(3)benzoylphényl)propionique. L'énantiomère R est appelé dexkétoprofène. Le kétoprofène un acide faible dont le pKa est égal à 5,94.

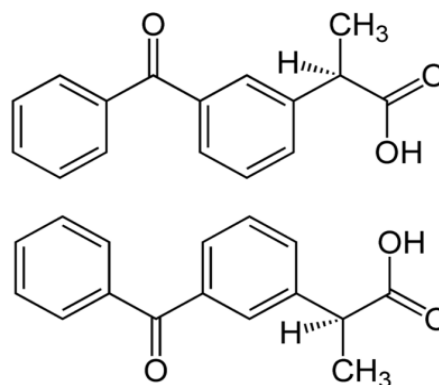
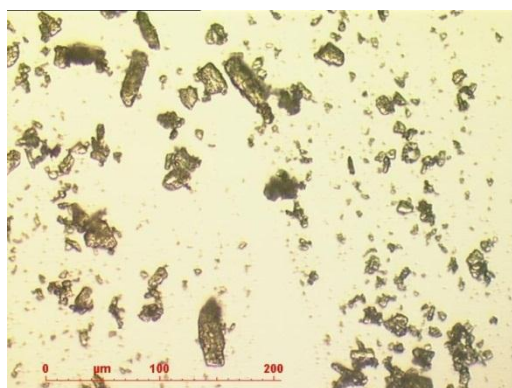


Figure 4: Photographie des cristaux de kétoprofène observés au microscope optique (grossissement 200) :



Le kétoprofène se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline, inodore. A ce jour, il n'y a aucun polymorphisme connu.

b. Microgranules de Kétoprofène fabriqués par les laboratoires Ethypharm

Forme médicamenteuse fabriquée

Ethypharm produit des microgranules pelliculés à libération prolongée de kétoprofène. Ces microgranules sont mis en gélule dont 2 dosages sont disponibles : 100 et 200 mg.

Principaux paramètres pour le montage des microgranules de kétoprofène

Le procédé de fabrication des microgranules de Kétoprofène comprend les étapes suivantes :

1) Montage des microgranules de kétoprofène :

- Taille des neutres : 400 à 600 µm
- Température de masse ; 20 – 25°C
- Quantité de solution liante: 37 kg
- 3 tamisages au cours du montage avec des grilles 500 µm, 1000 µm et 1180 µm en fonction de l'avancée du montage pour éliminer les fines.
- 1 tamisage avec une grille de 1250 µm à la fin pour éliminer les granules de taille trop importante

Pour rappel, l'étape de montage consiste à fixer le principe actif sur les microgranules neutres en apportant celui-ci par poudrage et en le fixant par pulvérisation de la dispersion aqueuse, selon les conditions décrites dans le dossier de fabrication. Lors de cette étape,

33kg de neutres et 100kg de kétoprofène sont mis en œuvre, la teneur totale en principe actif est donc de 75%. A la fin du montage, plus de 97% des microgranules doivent avoir une taille comprise entre 710 μm et 1180 μm dont au moins 75% se situent entre 850 μm et 1000 μm pour que le lot soit conforme.

Figure 5 Photographie des microgranules de kétoprofène après montage observés au microscope :



2) Pelliculage

Suite à l'étape de montage, les microgranules sont enrobés en pulvérisant la suspension de pelliculage qui est un mélange d'Eudragit de type RS et RD sur les microgranules actifs.

3) Lubrification de la masse de microgranules.

La masse de microgranules de kétoprofène est lubrifiée par mélange avec du talc.

4) Mise en gélule

Il est à noter qu'au départ la spécification granulométrique du cahier des charges du fournisseur de kétoprofène était une D_{90} inférieure à 25 μm .

La taille des microgranules après montage fait elle aussi l'objet des spécifications granulométriques qui sont importantes pour garantir un profil de dissolution conforme. En effet, les microgranules de kétoprofène subissent un pelliculage dit fonctionnel après le

montage qui doit permettre une libération prolongée du principe actif sur 24h. Ce profil de dissolution fait partie des tests libératoires du produit final avec pour spécifications :

Tableau 2 Spécifications de dissolution des microgranules de kétoprofène

Temps de dissolution	2H	6H	12H	24H
Spécifications (%)	15-35	45-70	70-95	≥ 80

Problématique rencontrée par Ethypharm

Lors du montage en turbine conventionnelle, un fort taux de déchets composés d'agglomérats de principe actif non fixés a été constaté sur les lots produits fin 2010. Pour des lots de 140 kg, ce taux a atteint jusqu'à 37kg et était régulièrement au-dessus de 10 kg.

c. Etude du principe actif : le kétoprofène

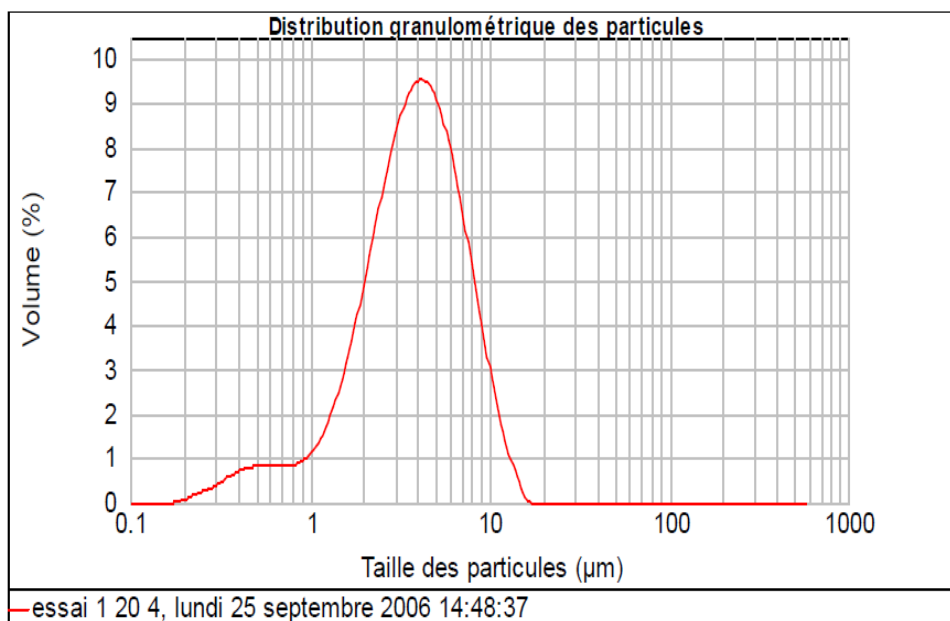
Suite aux forts taux de déchets de kétoprofène constatés à la fin du montage en production, une investigation sur la qualité de la matière première a été menée.

La poudre de kétoprofène est analysée au granulomètre laser Mastersizer 2000 (Malvern) avec un module en voie sèche SIROCCO 2000S permettant de mesurer des tailles de particules comprises entre 200 nm et 2 mm.

Les conditions opératoires sont les suivantes :

- Pression : 4 bars
- Taux de vibrations : 20%
- Indice de réfraction : 1.52
- Mode de calcul : normal – sensibilité améliorée

Figure 6 Résultat de validation obtenu pour une pression de 4 bars et 20% de vibrations



Cette méthode a été validée par le CRITT (Centre Régional d’Innovation et de Transfert de Technologie). La validation de cette méthode repose sur le contrôle de deux critères : fidélité et robustesse.

Les modes opératoires et critères d’acceptations sont les suivants :

- fidélité : 6 mesures consécutives par 2 opérateurs différents et sur 3 jours différents, soit 18 au total.
- robustesse : variation de la pression : 2, 3 et 4 bars. 3 mesures par niveau de pression, soit 9 au total.

Tableau 3 Critères d'acceptation pour la validation de la méthode d'analyse du kétoprofène

Critère étudié	Critère d'acceptation		
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
Fidélité	≤15%	≤10%	≤15%
Robustesse	≤15%	≤10%	≤15%

Ces critères d’acceptation sont conformes à la Pharmacopée Européenne (2.9.31 Laser).

Ci-dessous les résultats de validation :

TEST FIDELITE (18 mesures)

Indice de réfraction	1,52
Taux de vibration	20 %
Pression	4 bars
Mode de calcul	standard - poudres fines sensibilité améliorée
Temps de mesure	12 s
Temps de bruit de fond	12 s
Nbre de balayage mesure	12000
Nbre de balayage bruit de fond	12000

Date	Opérateur	d(0,1) en μm	d(0,5) en μm	d(0,9) en μm
25/09/2006	VCH	1,411	3,884	9,060
		1,407	3,881	9,197
		1,413	3,888	9,634
	JDE	1,379	3,801	8,024
		1,426	3,933	9,482
		1,396	3,855	8,989
26/09/2006	VCH	1,321	3,730	8,454
		1,353	3,773	8,733
		1,381	3,822	8,929
	JDE	1,407	3,908	9,696
		1,394	3,873	9,365
		1,382	3,833	9,410
27/09/2006	VCH	1,407	3,814	8,946
		1,339	3,692	8,084
		1,356	3,732	8,443
	JDE	1,348	3,682	8,676
		1,384	3,795	8,878
		1,370	3,772	9,216
Coefficient de variation (%)		2,102739745	1,943991181	5,465867172
Limite max (%)		15	10	15
Acceptable (O/N)		O	O	O

Les résultats obtenus sont dans les limites d'acceptation, la méthode est donc fidèle.

TEST ROBUSTESSE (9 mesures)

Indice de refraction	1,52	
taux de vibration	20 %	
pression	2, 3 et 4 bars	
Mode de calcul	standard - poudres fines sensibilité améliorée	
temps de mesure	12 s	
temps de bruit de fond	12 s	
nbre de balayage mesure	12000	
nbre de balayage bruit de fond	12000	

Pression (bars)	d(0,1) en μm	d(0,5) en μm	d(0,9) en μm
4	1,304	3,601	8,037
	1,340	3,679	8,318
	1,331	3,659	8,448
moyenne (μm)	1,325	3,646	8,268

Pression (bars)	d(0,1) en μm	d(0,5) en μm	d(0,9) en μm
3	1,426	3,881	8,328
	1,406	3,850	8,076
	1,489	4,075	9,674
moyenne (μm)	1,440	3,935	8,693
différence relative par rapport aux essais à 4 bars (%)	8,70	7,93	5,14
Limite max (%)	15	10	15
Acceptable (O/N)	O	O	O

Pression (bars)	d(0,1) en μm	d(0,5) en μm	d(0,9) en μm
2	1,843	4,717	13,463
	1,801	4,799	13,748
	1,750	4,589	11,284
moyenne (μm)	1,798	4,702	12,832
différence relative par rapport aux essais à 4 bars (%)	35,70	28,94	55,20
Limite max (%)	15	10	15
Acceptable (O/N)	N	N	N

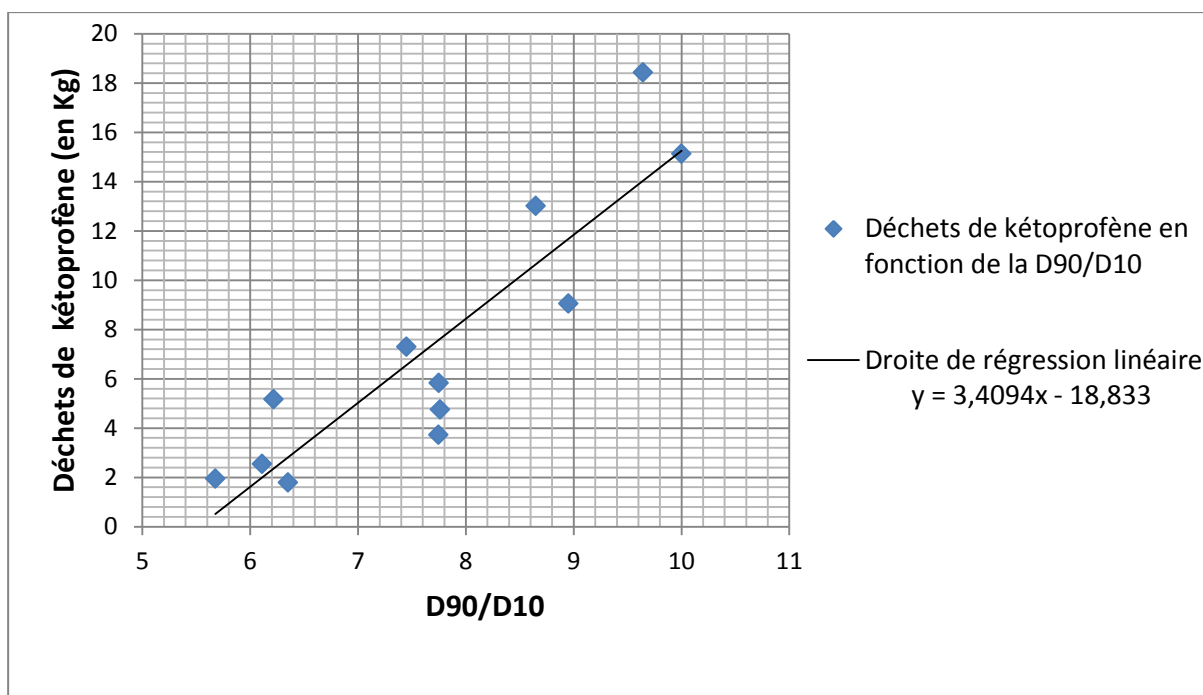
D'après ces résultats, la méthode d'analyse est robuste pour une pression de 3 bars mais elle ne l'est plus pour une pression de 2 bars.

Le tableau 4 reprend les résultats des analyses granulométriques ainsi que les taux des déchets de kétoprofène pour chaque lot produit en 2010. Le rapport D_{90}/D_{10} a été calculé. Le rapport D_{90}/D_{10} permet de mesurer la dispersion granulométrique d'une poudre ou des grains, plus ce rapport est faible plus les particules constituantes sont de taille homogène et plus ce rapport est élevé plus la différence de taille entre les particules est importante.

Tableau 4 Résultats de la corrélation entre le taux de déchets de kétoprofène et le rapport D_{90}/D_{10}

Calcul du coefficient de corrélation entre D_{90}/D_{10} et les taux de déchets constatés en production						
N° de lot de kétoprofène (matière première)	D10	D90	X= D_{90}/D_{10}	Y= Déchets / lot de microgranules produit	Moyenne des déchets	écart-type déchets
A	3,320	18,854	6,218	5,17	4,65	1,01
				3,48		
				5,29		
B	1,987	12,140	6,111	2,55	2,55	NA
C	1,913	12,152	6,352	1,8	1,8	NA
D	1,985	11,265	5,676	1,95	1,95	NA
E	2,065	15,996	7,746	3,73	4,86	2,67
				2,95		
				7,91		
F	2,311	17,551	7,448	7,3	7,77	0,66
				8,24		
G	2,351	18,219	7,749	5,83	4,16	1,43
				2,45		
				4,61		
				3,73		
H	2,100	16,300	7,762	4,75	7,21	2,64
				6,89		
				10		
I	2,000	17,300	8,65	13,02	15,66	3,73
				18,3		
J	1,956	17,512	8,951	9,05	11,53	2,34
				11,83		
				13,7		
K	1,924	16,448	9,642	18,43	21,52	2,32
				24,38		
				22,35		
				22,39		
				23,9		
				19,57		
19,61						
L	1,800	18,000	10	15,13	16	3,68
				11,49		
				19,8		
				18,3		
Coefficient de corrélation D_{90}/D_{10} et déchets de production			0,89			

Figure 7 Courbe de régression linéaire entre la D90/D10 et le taux de déchets de kétoprofène



Ces résultats montrent que plus la D_{90}/D_{10} est basse plus le taux de déchets de kétoprofène est faible. La corrélation entre le taux de déchets et le rapport D_{90}/D_{10} est de 0,89. La corrélation est un outil statistique qui permet de mesurer le lien qui existe entre 2 variables x et y. Ce coefficient r_p est égal au rapport de la covariance sur le produit des écarts types de x et y :

$$r_p = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}$$

Dans le cadre de cette étude, le coefficient de corrélation est égal à 0,89, le rapport D_{90}/D_{10} et le taux de déchets de kétoprofène sont donc fortement corrélés.

L'explication du lien entre la granulométrie et le taux de déchets en production est due à la sensibilité du procédé de fabrication à la taille des particules. En effet, comme expliqué précédemment la force centrifuge et la force de pesanteur sont déterminantes dans la formation des microgranules. Or ces forces, sont proportionnelles à la masse des particules : plus les particules ont des masses importantes plus les forces de pesanteur et centrifuges sont élevées.

Dans la littérature, Wei Chen and al. (32) décrivent la vitesse des particules au sein de la turbine, cette vitesse dépend de plusieurs facteurs dont le diamètre des particules. L'équation de Rayleigh donne une estimation de la vitesse de ces particules à l'intérieur de la turbine :

$$V = k. R. \omega^{1/3} . \left(\frac{g}{d}\right)^{1/6}$$

Où :

K = constante

R= diamètre du tambour de la turbine

ω = vitesse angulaire du tambour

g= gravité

d = diamètre de la particule

Le poudrage d'une poudre hétérogène peut donc avoir un impact négatif sur le montage des microgranules puisque la vitesse et le trajet des fines particules et des plus grosses seront différents. Il faut ajouter à ce mécanisme, le phénomène de ségrégation qui peut se produire du fait des vibrations générées par la turbine entraînant les fines particules vers le fond du tambour. Les fines particules se retrouvent ainsi les unes avec les autres et vont avoir tendance à s'agglomérer du fait de leur forte tension de surface.

d. Conclusion

Cette étude montre l'importance de la granulométrie dans la fabrication de microgranules suivant un procédé de fabrication en turbine. Elle met en évidence l'importance du cahier des charges et des spécifications choisies. Dans ce cas, il s'avère qu'un rapport D_{90}/D_{10} inférieur à 8 et une D_{90} inférieure à $25\mu\text{m}$ sont nécessaires pour assurer la maîtrise du procédé de fabrication en limitant les pertes de principe actif. Comme le montre le tableau 5, le contrôle de la granulométrie des microgranules en cours de fabrication a permis d'avoir des lots conformes à libération malgré les pertes parfois importantes de kétoprofène durant l'étape de montage.

Tableau 5 Résultat de dissolution des lots de kétoprofène

N° de lot de kétoprofène (matière première)	X= D90/D10	Moyenne des déchets	Y= Déchets / lot de microgranules produit	Spécifications de dissolution	Dissolution à 2h	Dissolution à 6h	Dissolution à 12h	Dissolution à 24h
					15% -35%	45% - 70%	70%– 95%	>80%
A	6,218	4,65	5,17	A1	27	60	82	94
			3,48	A2	27	56	76	91
			5,29	A3	31	64	85	98
B	6,111	2,55	2,55	B1	25	59	85	97
C	6,352	1,8	1,8	C1	20	50	78	98
D	5,676	1,95	1,95	D1	26	63	88	100
E	7,746	4,86	3,73	E1	25	58	82	96
			2,95	E2	27	61	83	94
			7,91	E3	30	62	82	95
F	7,448	7,77	7,3	F1	24	56	82	96
			8,24	F2	29	65	87	97
G	7,749	4,16	5,83	G1	21	49	72	89
			2,45	G2	24	59	85	94
			4,61	G3	27	62	84	95
			3,73	G4	27	62	87	99
H	7,762	7,21	4,75	H1	22	53	80	96
			6,89	H2	22	55	81	96
			10	H3	22	54	81	97
I	8,65	15,66	13,02	I1	24	57	82	96
			18,3	I2	24	59	86	100
J	8,951	11,53	9,05	J1	22	53	80	96
			11,83	J2	21	53	80	97
			13,7	J3	28	63	86	87
K	9,642	21,52	18,43	K1	29	67	91	99
			24,38	K2	29	66	89	100
			22,35	K3	27	61	86	96
			22,39	K4	28	65	89	98
			23,9	K5	23	56	81	94
			19,57	K6	29	67	92	101
			19,61	K7	29	66	91	99
L	10	16	15,13	L1	30	65	86	96
			11,49	L2	29	65	88	97
			19,8	L3	27	61	85	98
			18,3	L4	30	66	89	98

* Le milieu de dissolution contient du dihydrogénophosphate de potassium (KH₂PO₄) et du phosphate disodique (Na₂HPO₄). Le pH est de 6.9.

Ce rapport D₉₀/D₁₀ n'est cependant valable que pour la méthode d'analyse granulométrique appliquée. Il convient donc de travailler avec le fournisseur afin de traduire cette corrélation selon la méthode d'analyse de celui-ci pour adapter ce rapport.

IV. Mélange et Compression

1. Mélanges

a. Généralités

Lors de la fabrication d'un médicament, le mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un ou des excipients est une opération dont la qualité du résultat est nécessaire et indispensable à l'obtention d'un médicament. C'est souvent la première étape critique d'un procédé de fabrication après la pesée. En effet pour que la forme pharmaceutique obtenue à partir du mélange présente une activité thérapeutique correcte, une des conditions indispensables est l'homogénéité du mélange. L'obtention d'un tel mélange dépend particulièrement des poudres à mélanger dont les caractéristiques les plus importantes à prendre en compte sont:

- La granulométrie
- La densité
- La proportion de chaque constituant

D'autre part, il faut que cet état d'homogénéité se conserve au cours du temps, du transport, de l'alimentation des machines lors de la fabrication de la forme galénique. Si ces caractéristiques sont trop différentes, un phénomène de démixage peut avoir lieu.

Il existe 2 types de mélanges, dont les interactions entre les particules sont tout à fait différentes, qui sont décrits dans la littérature par HERSEY, LACEY, WILLIAMS, POOL et al. (15, 17,18, 21). Il s'agit des mélanges randomisés et des mélanges ordonnés, tous deux ayant un haut degré d'homogénéité et de stabilité.

b. Mélange randomisé et mélange ordonné

Le mélange randomisé correspond à un mélange où les particules ont une distribution au hasard. Le mélange est dit randomisé lorsque la probabilité de trouver une particule d'un des constituants est la même en tout point du mélange (MERLE et POURCELOT, 5). La taille des particules des constituants du mélange, leurs proportions et leurs masses volumiques ont une importance primordiale dans l'homogénéité des mélanges (WILLIAMS, 17, 18).

Il est classique d'admettre que le comportement d'un mélange randomisé est dominé par les forces de pesanteur lorsque la taille des particules est supérieure à 100 μm .

Le mélange ordonné est un mélange dans lequel les fines particules se fixent sur les particules de plus grosse taille. Cette liaison se fait grâce à des forces d'attraction électrostatique présentes à la surface des particules et des forces de Van Der Waals. Très souvent pour obtenir un tel mélange, il faut d'une part que les composants du mélange aient des tailles différentes. Il est coutume d'admettre qu'il faut un rapport de 10 entre la taille des particules, et d'autre part que leurs proportions soient différentes, les grosses particules étant largement majoritaires (23). Le principe de ce mélange est, par exemple, largement mis en œuvre pour la préparation des poudres pour inhalation où le principe actif constitué de très fines particules vient se fixer sur des particules d'excipients (souvent du lactose) qui lui sert de transporteur.

Mais en réalité, un mélange n'est jamais complètement ordonné ou randomisé. Les 2 types de mélange coexistent toujours même si l'un d'eux est prédominant.

c. Qualité du mélange et granulométrie

Etape préliminaire : l'échantillonnage

Avant toute analyse, quelque soit la méthode qui sera utilisée, il convient de préparer des échantillons représentatifs de la poudre à analyser.

La première condition d'un bon échantillonnage est la constitution d'un bon prélèvement réalisé si toutes les parties du lot ont autant chance d'être prélevées

(TRAISNEL, MAYNE, 8, 9). Il existe différents types de prélèvements, il convient donc de choisir la méthode la mieux adaptée :

- Prélèvement simple au hasard : celui-ci est possible si le lot est supposé homogène ou mieux qu'aucune hétérogénéité n'ait été au préalable mise en évidence. Il s'applique particulièrement à un lot formé d'unités de conditionnement
- Prélèvement systématique : ce type de prélèvement consiste à fixer une loi à laquelle devra obéir le numéro des unités à prélever ou les lieux de prélèvement. Cette méthode de prélèvement est notamment utilisée pour les contrôles en cours de fabrication. Cette méthode de prélèvement est utilisée pour les contrôles en cours de fabrication (aussi appelés IPC : In Process Control). L'opérateur doit réaliser des prélèvements à des intervalles de temps définis dans le dossier de fabrication afin de réaliser des contrôles (masse, dureté et épaisseur pour les comprimés) et de s'assurer du bon déroulement des opérations de production.
- Prélèvement stratifié au hasard : si une hétérogénéité est suspectée, ce mode de prélèvement est le plus efficace. Il consiste à diviser le lot en groupes ou en strates de x sous-groupes ; dans chaque groupe, on prélève au hasard un sous-groupe. On peut aussi prélever un échantillon proportionnel en masse à chaque strate et les différents échantillons de chaque de chaque strate sont ensuite regroupés en un échantillon global. Cette méthode est utilisée pour contrôler les matières premières stockées en fût ou les mélanges de poudre ou de grains au cours de fabrication. Un plan de prélèvement indique alors les lieux et le nombre d'échantillons à prélever. Ces prélèvements sont réalisés à l'aide d'une canne de prélèvement équipée d'une sonde.

Le nombre et la taille des échantillons dépendent de la taille du lot et du dosage de la forme pharmaceutique.

Dans un second temps, il faut subdiviser l'échantillon primaire qui est souvent volumineux et le préparer pour l'analyse. La préparation des échantillons va différer selon la méthode d'analyse qui lui sera appliquée. Cette étape est critique et conditionne la recevabilité des résultats qui seront obtenus.

Homogénéité du mélange

L'homogénéité d'un mélange est une valeur statistique. En pratique, l'écart-type est utilisé pour estimer cette homogénéité (21, 26):

$$(1) \quad \sigma_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

- $(x - \bar{x})$: différence entre les teneurs individuelles et la teneur moyenne en principe actif
- N : Nombre d'échantillons

Pour un mélange randomisé, la distribution obéit aux lois de probabilité. Ainsi, l'écart-type d'un mélange binaire est calculé en appliquant la loi de Poisson (2, 5):

$$(2) \quad \sigma = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$$

- p : pourcentage de principe actif
- q : pourcentage de l'excipient (1-p)
- n : nombre de particules de l'échantillon

q et p sont imposés, σ est défini à l'avance. Souvent, les échantillons doivent se situer dans une limite de 3σ autour de la moyenne qui inclut 99.7% des résultats. La variation de la teneur autorisée par la Pharmacopée Européenne par rapport à la teneur moyenne étant de +/- 15%, l'écart-type toléré est donc de 0.0225. Le nombre de particules n que doit contenir un échantillon pour être dans les limites peut alors être calculé.

L'inconvénient de cette équation est qu'elle ne peut être utilisée que dans le cas où les poudres sont de même taille et monodimensionnelles.

POOL, TAYLOR et WALL (21), en faisant intervenir la répartition granulométrique, définissent l'écart-type théorique selon la formule :

$$(3) \quad \sigma = \frac{xy/W}{x \sum f_i w_i y + y \sum f_i w_i x}$$

Avec :

- σ : Ecart-type
- x, y : proportions en poids des constituants dans le mélange
- W : poids de l'échantillon
- $\sum f_i w_i x$ et $\sum f_i w_i y$: moyennes pondérées du poids d'une particule de chacun des constituants.

Grâce à ces équations, et en considérant qu'un échantillon représente une unité de prise, une relation entre la granulométrie, la taille de l'échantillon et l'uniformité de teneur peut être établie:

- Equation (2) : plus la teneur en principe actif est faible, plus le nombre de particules constituant l'échantillon doit être élevé. Des particules de trop grande taille ne permettront pas d'avoir le nombre voulu de particules au sein d'un échantillon pour assurer une homogénéité conforme du mélange et à fortiori des comprimés.
- Equation (3) : l'écart-type diminue quand la masse de l'échantillon W augmente et/ou quand les moyennes pondérées du poids des particules constituantes augmentent. Or les moyennes pondérées du poids des particules seront plus élevées si les particules sont de plus grande taille.

Pour augmenter l'homogénéité du mélange, il y a plusieurs possibilités. Soit une augmentation de la taille de l'échantillon (donc de la taille du comprimé) qui permettrait d'augmenter le nombre de particules présentes dans l'échantillon. La quantité de principe actif par unité de prise étant fixe, il faut augmenter la quantité d'excipient. Si ce n'est pas possible, dans le cas des gélules où la taille est imposée par exemple, la seule façon d'augmenter le nombre de particules présentes dans l'échantillon est de diminuer la granulométrie du principe et/ou des excipients.

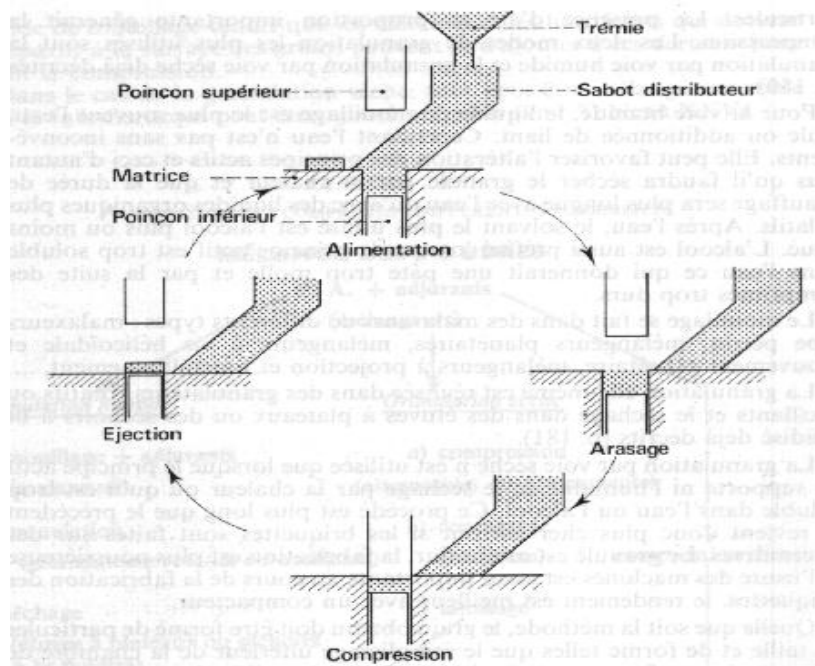
Ainsi, l'homogénéité du mélange est améliorée et par conséquent le risque d'avoir des comprimés non conformes en terme d'uniformité de teneur diminue.

1. Compression

Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus courante car elle est simple d'utilisation pour le patient. C'est une forme solide, unitaire qui est obtenue par compression d'un lit de poudre. La compression est un procédé répandu qui est utilisé dans divers secteurs industriels comme la métallurgie, l'agroalimentaire, la cosmétique et la pharmacie. Ce procédé donne de très bons rendements et permet des cadences élevées de production pouvant aller pour les compresseuses actuelles jusqu'à 300 000 comprimés/heure. La compression se fait à l'aide de machines à comprimer alternatives ou rotatives. Les premières machines furent fabriquées aux USA par Remington en 1875. On distingue 4 phases dans le cycle de compression (7, 13):

- Le remplissage de la matrice
- L'arasement (et recyclage de l'excès de poudre)
- La compression (parfois précédée d'une pré-compression)
- L'éjection

Figure 8 Schéma d'un cycle de compression



a. Granulométrie et compression : exemple des comprimés de buprénorphine

D'après le VIDAL 2012 (31):

« La buprénorphine est un agoniste partiel des opioïdes et antagoniste des récepteurs des opioïdes. Elle est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ainsi que dans le traitement de certaines douleurs.

Il existe deux Princeps aux indications thérapeutiques différentes pour les comprimés de buprénorphine:

- Le Temgesic® utilisé comme antalgique dosé à 0,2 mg
- Le Subutex® utilisé comme traitement substitutif aux opiacés dosé à 0,4 mg, 2 mg ou 8 mg. »

Les comprimés de Subutex® sous les dosages 0.4 mg, 2mg et 8mg existent depuis 2005 en générique. En 2008, de nouveaux dosages du médicament générique à 1, 4 et 6 mg sont venus enrichir la gamme thérapeutique.

Posologie et règles de délivrance

La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. La posologie moyenne d'entretien est de 8 mg/jour, mais, chez certains patients, une augmentation jusqu'à 16 mg/jour sera nécessaire. La posologie maximale est de 16 mg/jour.

La buprénorphine est classée dans la liste I des substances vénéneuses, elle est soumise pour partie aux règles de délivrance des stupéfiants. Comme pour les stupéfiants : elle doit être prescrite sur une ordonnance sécurisée. La durée de prescription ne peut excéder 28 jours et la délivrance est fractionnée par 7 jours de traitement.

Pharmacocinétique

La buprénorphine est administrée sous forme de comprimés sublinguaux qui est la seule forme pharmaceutique permettant d'avoir une biodisponibilité satisfaisante qui se situe

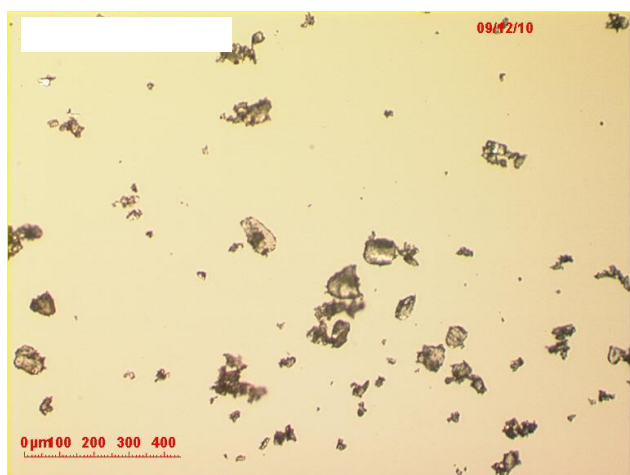
entre 15 et 30 %. En effet, la buprénorphine subit un fort effet de premier passage hépatique dans le foie et dans l'intestin grêle (elle subit une réaction de phase I dans les microsomes hépatiques). Cette biotransformation est réalisée par le système des cytochromes P450 (superfamille d'enzymes ayant des propriétés oxydo-réductrices et qui possède un maximum d'absorption à 450 nm), plus précisément par les cytochromes 3A4. Ces enzymes vont donc servir de catalyseur à une réaction d'oxydation mettant en jeu les mono-oxygénases et les réductases des cytochromes.

La réaction d'oxydation que subit la buprénorphine au sein de ces microsomes est une N-désalkylation faisant intervenir la mono-oxygénase du cytochrome dont le schéma général de réaction est le suivant :



Monographie de la Pharmacopée Européenne

Figure 9: Photographie des cristaux de buprénorphine observés au microscope optique (grossissement 50)



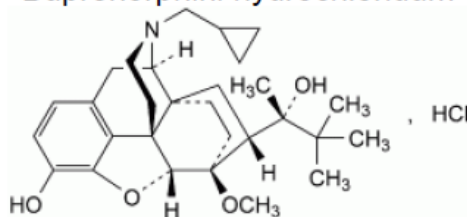
La buprénorphine $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche à presque blanche. Elle est obtenue par synthèse chimique à partir de la thébaïne (dérivé morphinique issu du pavot), la dernière étape consistant en une cristallisation. Ce sont les paramètres de l'étape de cristallisation ainsi que le matériel utilisé qui déterminent la granulométrie du principe actif.

La buprénorphine est très peu soluble dans l'eau, franchement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le cyclohexane. Elle a un pH compris entre 4 et 6. Les pK_a s de ces 2 fonctions OH sont respectivement de 8,42 et 9,83.

La buprénorphine fait l'objet d'une monographie la Pharmacopée Européenne :

BUPRÉNORPHINE (CHLORHYDRATE DE)

Buprenorphini hydrochloridum



C₂₅H₄₂ClNO₄

M 504,1

[53152-21-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2S)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]3,3-diméthylbutan-2-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : chlorhydrate de buprénorphine SCR.

B. 3 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de buprénorphine dans 5,0 mL de *méthanol R* et complétez, en agitant, à 25,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).

Acidité et alcalinité. A 10,0 mL de solution S ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : - 92 à - 98 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de buprénorphine dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de buprénorphine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de buprénorphine pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A, B, F, G, H et J) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

— dimensions : l = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,

— phase stationnaire : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm),

— température : 30 °C.

Phase mobile :

— phase mobile A : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes de la solution suivante : dissolvez 5,44 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 4,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 5 pour cent V/V et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;

— phase mobile B : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 2	89	11
2 - 12	89 → 64	11 → 36
12 - 15	64 → 41	36 → 59
15 - 20	41 → 39	59 → 61

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 5 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la buprénorphine pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, F, G, H et J.

Rétention relative par rapport à la buprénorphine (temps de rétention = environ 8,5 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté J = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,27 ; impureté H = environ 1,33 ; impureté A = environ 1,40 ; impureté G = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus à la buprénorphine et à l'impureté J.

Limites :

- facteur de correction : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 0,3,
- impureté H : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
- impuretés A, B, F, J : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- impureté G : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- total : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
- limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 115-120 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de buprénorphine.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de buprénorphine dans un mélange de 5 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M et de 50 mL d'éthanol à 96 pour cent R. Titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 50,41 mg de C₂₈H₄₂ClNO₄.

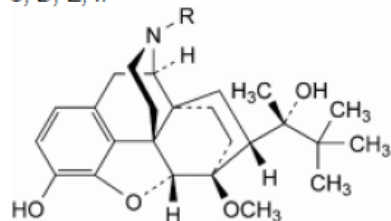
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

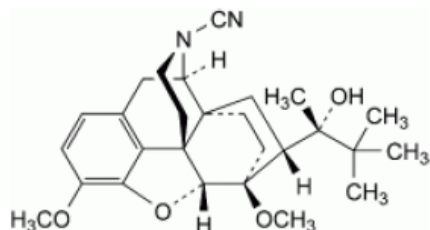
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, F, G, H, J.

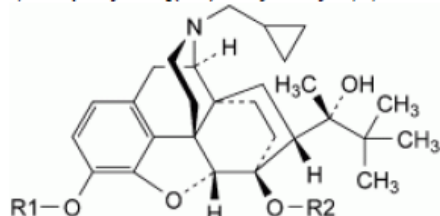
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : C, D, E, I.



- A. R = CH₂-CH₂-CH=CH₂ : (2S)-2-[17-(but-3-ényl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol,
- B. R = H : (2S)-2-(4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl)-3,3-diméthylbutan-2-ol (norbuprénorphine),
- H. R = CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ : (2S)-2-[17-butyl-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol,

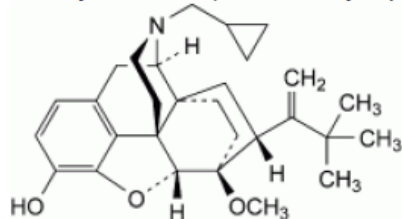


C. 4,5α-époxy-7α-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-3,6-diméthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-17-carbonitrile,

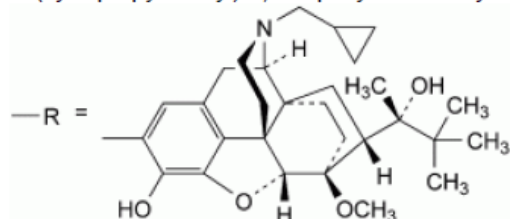


D. R1 = R2 = CH₃ : (2S)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol (3-O-méthylbuprénorphine),

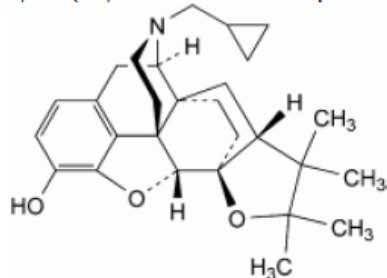
E. R1 = R2 = H : (2S)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,6-dihydroxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol (6-O-déméthylbuprénorphine),



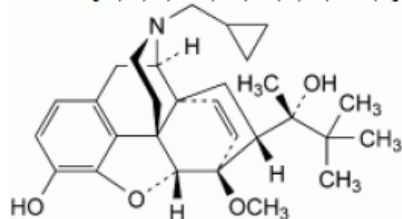
F. 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-6-méthoxy-7α-[1-(1,1-diméthyléthyl)éthényl]-6α,14-éthano-14α-morphinan-3-ol,



G. R-R : 17,17'-di(cyclopropylméthyl)-4,5α,4',5α'-diépoxy-7α,7α'-di-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,6'-diméthoxy-2,2'-bi(6α,14-éthano-14α-morphinan)-3,3'-diol (2,2'-bibuprénorphine),

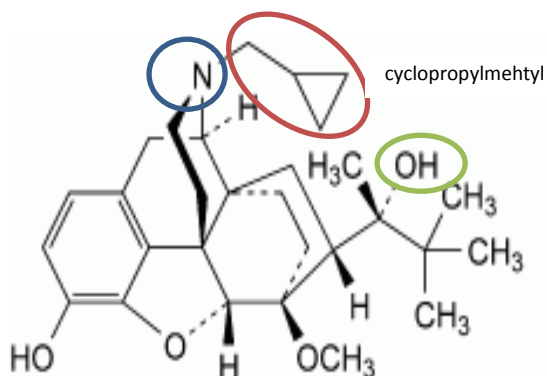


I. 17-(cyclopropylméthyl)-4'',4'',5'',5''-tétraméthyl-4'',5''-dihydro-(7βH)-6α,14-éthano-(5βH)-difurano[2',3',4',5':4,12,13,5;2'',3'':6,7]-14α-morphinan-3-ol,



J. (2S)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol.

L'acceptation de la matière première « buprénorphine » est faite après différents essais dont le dosage des impuretés A, B, F, J et H. Ces impuretés sont issues de la synthèse de la buprénorphine mais aussi de sa dégradation et doivent donc être présentes en très faibles quantités. Les impuretés A, B, F et J ne doivent pas excéder 0.2%, l'impureté G ne doit dépasser 0.15% et l'impureté H doit être inférieure à 0.25%.



La tension de cycle étant très élevée pour un cycle à 3 carbones, la fonction cyclopropylméthyl a tendance à s'ouvrir pour former un alcane sous l'action de l'hydrogène donnant ainsi l'impureté H. Cette chaîne alcane peut ensuite subir une déshydratation pour former un alcène : impureté A. L'impureté B est

issue d'une réaction oxydation conduisant à une N-désalkylation, cette oxydation se fait grâce à la réactivité de l'azote qui est Nucléophile. L'impureté F est issue d'une réaction de déshydratation d'un alcool ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH} \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$).

La buprénorphine doit donc être conservée à l'abri de l'humidité et de l'air dans des conditions de température inférieure à 25°C.

b. Comprimés de Buprénorphine fabriqués par les laboratoires Ethypharm

Forme médicamenteuse fabriquée

Ethypharm fabrique des comprimés sublinguaux génériques de Subutex dans les dosages 0.4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg et 8mg pour l'Europe et les 2 et 8 mg pour les Etats-Unis.

Procédé de fabrication

Les comprimés de buprénorphine sont réalisés à partir d'un mélange directement comprimé ensuite. Le principe actif est mélangé avec un excipient pour compression directe : le Granutab® fabriqué par Ehtypharm et qui fait l'objet d'un brevet. Le Granutab® est un mélange de différents excipients formant un grain, préparé en granulation humide.

Le Granutab® sert de diluant pour la buprénorphine, il possède des propriétés rhéologiques garantissant un bon remplissage de la matrice de compression et se comprime facilement. Le procédé de fabrication des comprimés de buprénorphine comprend les étapes suivantes :

- Pré-mélange
- Mélange
- Lubrification
- Compression

Les étapes de pré-mélange et de mélange assurent une répartition homogène du principe actif.

Ci-dessous, le tableau des spécifications de tolérance des impuretés de dégradation de la buprénorphine pour la libération du principe actif. Ces spécifications sont conformes à la Pharmacopée Européenne.

Tableau 6 Spécifications à libération de la buprénorphine pour tous les dosages

Impuretés	Spécifications à libération
Impureté B (Norbuprénorphine)	≤ 0.2%
13-Oxobuprenorphine	≤ 0.2%
Autres impuretés	≤ 0.2 %
Somme des impuretés	≤ 0.5%

Les spécifications à péremption pour les comprimés sont différentes. Une étude d'estimation de la toxicité basée sur la structure chimique de la buprénorphine et de ses impuretés de dégradation a été réalisée. Une commission d'experts a ensuite validé les spécifications retenues. Ces spécifications sont également différentes selon les pays et parfois selon les clients.

Les spécifications utilisées pour l'étude du principe actif sont les suivantes :

Tableau 7 Spécifications à péremption des comprimés de buprénorphine

Impuretés	Spécifications à péremption
Impureté B (Norbuprénorphine)	$\leq 1\%$
13-Oxobuprenorphine	$\leq 0.5\%$
Autres impuretés	$\leq 0.2\%$
Somme des impuretés	$\leq 2\%$

Problématique rencontrée pour la fabrication des comprimés de buprénorphine

La granulométrie de la matière première active est très importante pour la fabrication des comprimés de buprénorphine. Les spécifications granulométriques de la matière première active ne sont pas les mêmes entre les différents dosages et parfois entre les pays.

Des problèmes d'uniformité de dosage étant apparus pour les comprimés faiblement dosés ainsi que des problèmes d'instabilité, des études ont été menées sur le principe actif.

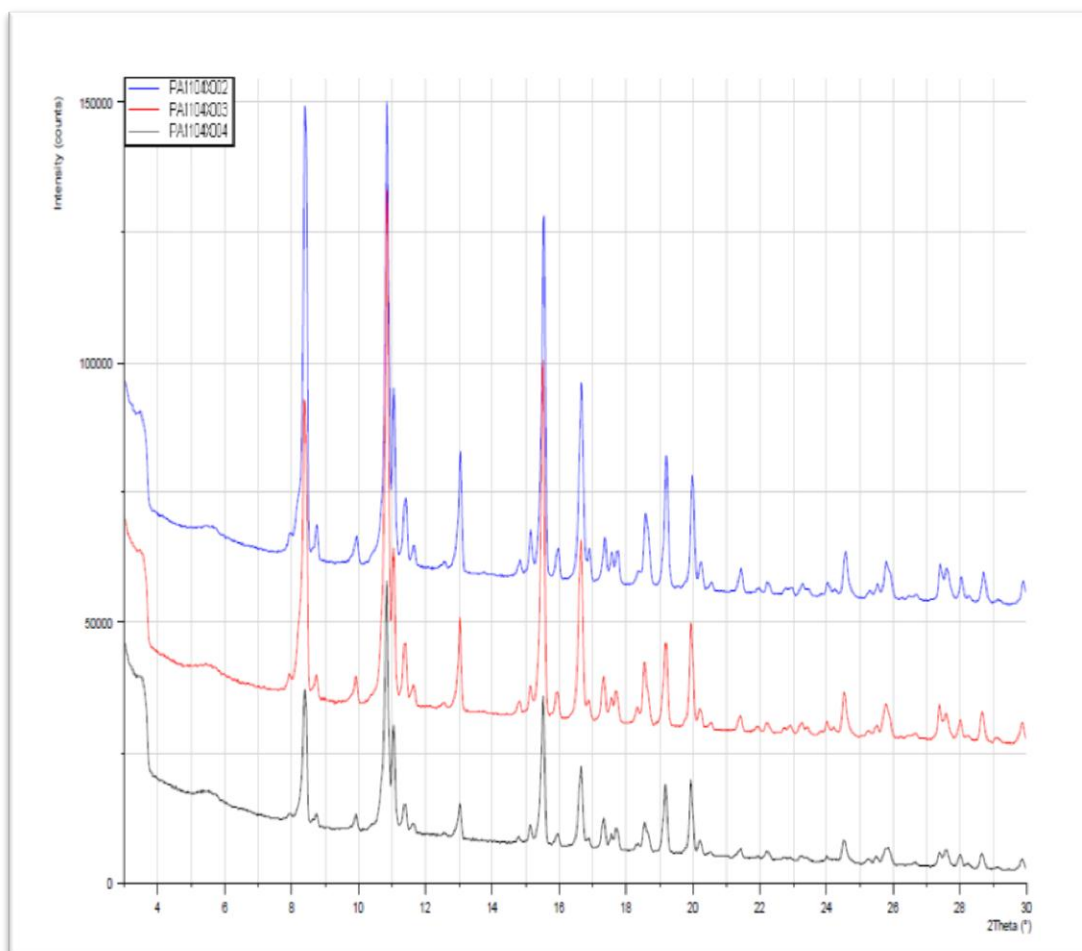
c. Etude du principe actif : le chlorhydrate de buprénorphine

a. Etude de la cristallographie par rayons X

Suite aux problèmes d'instabilité apparus sur des comprimés obtenus après broyage du principe actif, une recherche sur l'apparition d'éventuels polymorphes a été menée.

Une étude par cristallographie aux rayons X a été réalisée. L'objectif de ces analyses était de caractériser les cristaux de buprénorphine par diffraction des rayons X, et de comparer des échantillons de principe actif de différents fournisseurs soumis à différents traitements (broyage).

Figure 10 Diagramme de diffraction d'échantillons de buprénorphine



Les diagrammes de diffraction des échantillons sans broyage, sans broyage tamisé et avec broyage présentent des profils identiques.

Une différence dans les intensités des pics est observée, elle peut être attribuée aux différences de tailles de particules dans les différents lots (1, 19).

Aucun fond continu attribuable à la présence d'amorphe n'est constaté pour ces échantillons.

Ces analyses n'ont donc pas mis de polymorphisme en évidence, de plus dans la littérature, aucune études jusqu'à présent n'a pu démontrer que la buprénorphine possédait des polymorphes.

ii. Méthode d'analyse granulométrique

L'étude par cristallographie n'ayant pas démontrée la présence de polymorphe, des recherches sur une éventuelle relation entre la granulométrie, la stabilité et l'uniformité de teneur ont été menées.

Les analyses granulométriques utilisées sont effectuées par granulométrie laser en voie humide sur un Mastersizer 2000 de Malvern. La dispersion du principe actif s'effectue dans une huile minérale à l'aide d'un module Hydro 2000 S. Le modèle mathématique utilisé est celui de Fraunhofer.

Ci-après, un exemple de résultat d'une de ces analyses.

Figure 11 Exemple d'analyse d'un échantillon de buprénorphine par granulomètre laser en voie humide

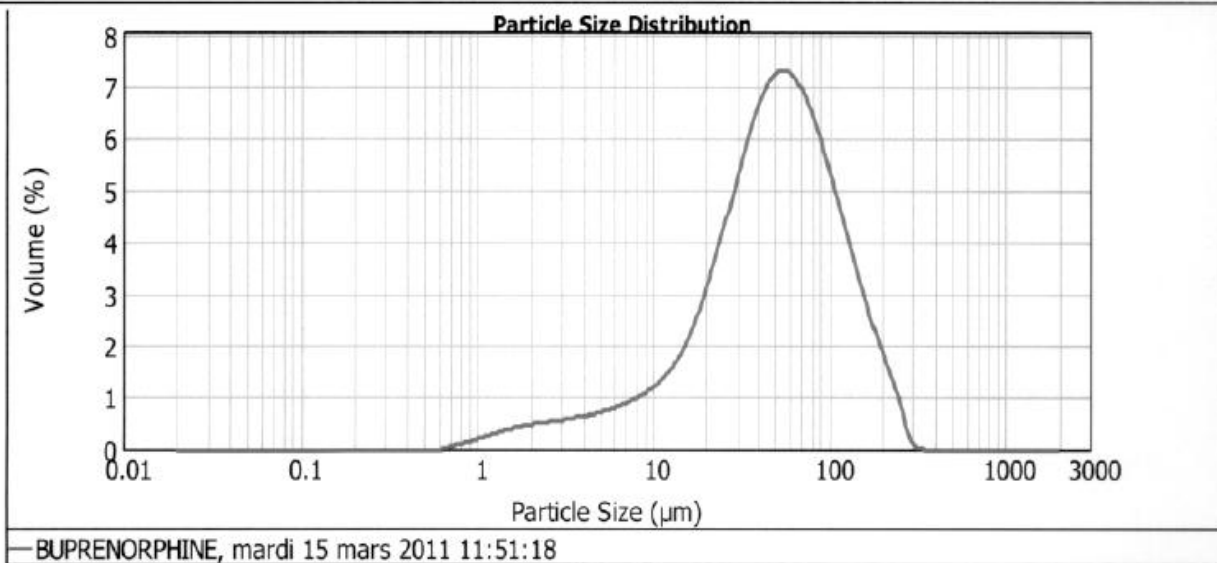
Result Analysis Report

Sample Name:
BUPRENORPHII

Particle Name: Fraunhofer	Accessory Name: Hydro 2000S (B)	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 0.000	Absorption: 0	Size range: 0.020 to 2000.000 μm	Obscuration: 6.05 %
Dispersant Name: Mineral oil	Dispersant RI: 1.400	Weighted Residual: 0.156 %	Result Emulation: Off

Concentration: 0.0166 %Vol	Span : 2.503	Uniformity: 0.757	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.32 m^2/g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 18.757 μm	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 62.673 μm	Residual : 0.175

Background intégration	10000 secondes	Measurement intégration	10000 secondes
d(0.1): 10.641 μm		d(0.5): 49.142 μm	d(0.9): 133.668 μm

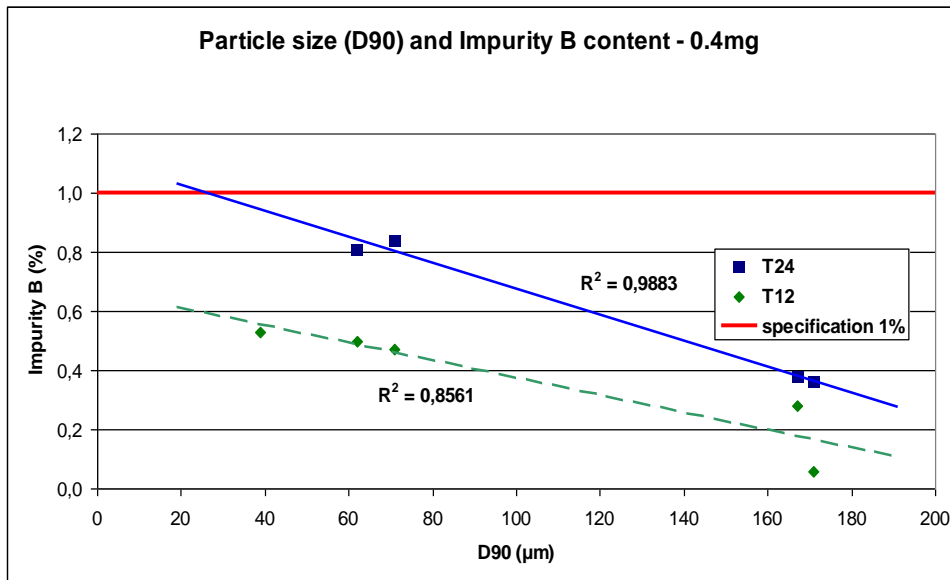


Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.17	7.096	0.70	50.238	5.51	355.656	0.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.21	7.962	0.77	56.368	5.47	399.052	0.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.25	8.934	0.85	63.246	5.31	447.744	0.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.416	0.29	10.024	0.96	70.963	5.04	502.377	0.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.32	11.247	1.10	79.621	4.68	563.677	0.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.35	12.619	1.27	89.337	4.26	632.456	0.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	0.37	14.159	1.50	100.237	3.82	709.627	0.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	0.39	15.887	1.78	112.468	3.35	796.214	0.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	0.40	17.825	2.13	126.191	2.90	893.367	0.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	0.42	20.000	2.52	141.589	2.44	1002.374	0.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	0.44	22.440	2.98	158.866	2.01	1124.683	0.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	0.46	25.179	3.48	178.250	1.59	1261.915	0.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	0.49	28.251	3.95	200.000	1.20	1415.892	0.00
0.089	0.00	0.632	0.03	4.477	0.52	31.698	4.43	224.404	0.87	1588.656	0.00
0.100	0.00	0.710	0.07	5.024	0.56	35.566	4.85	251.785	0.42	1782.502	0.00
0.112	0.00	0.796	0.09	5.637	0.60	39.905	5.19	282.508	0.06	2000.000	0.00
0.125	0.00	0.893	0.13	6.325	0.64	44.774	5.42	316.979	0.01		
0.142	0.00	1.002	0.17	7.096	0.70	50.238	5.42	355.656	0.01		

iii. Granulométrie et stabilité des comprimés de buprénorphine

L'étude des résultats granulométriques a mis en évidence une relation entre le pourcentage de l'impureté B (aussi appelée norbuprénorphine) et la granulométrie du principe actif :

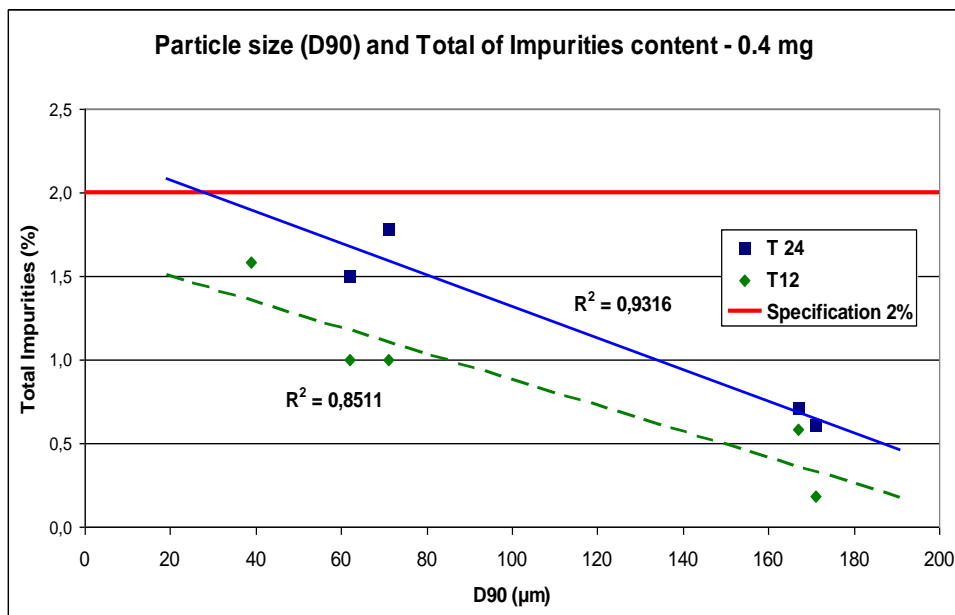
Figure 12 Apparition de l'impureté B en fonction de la D90 (dosage à 0.4 mg)



D'après le graphique ci-dessus (figure n°12), plus la D₉₀ est faible, plus la vitesse d'apparition de l'impureté B est importante.

Cette relation est également vraie pour les autres impuretés et leur total :

Figure 13 Total des impuretés et D90 (dosage à 0.4 mg)



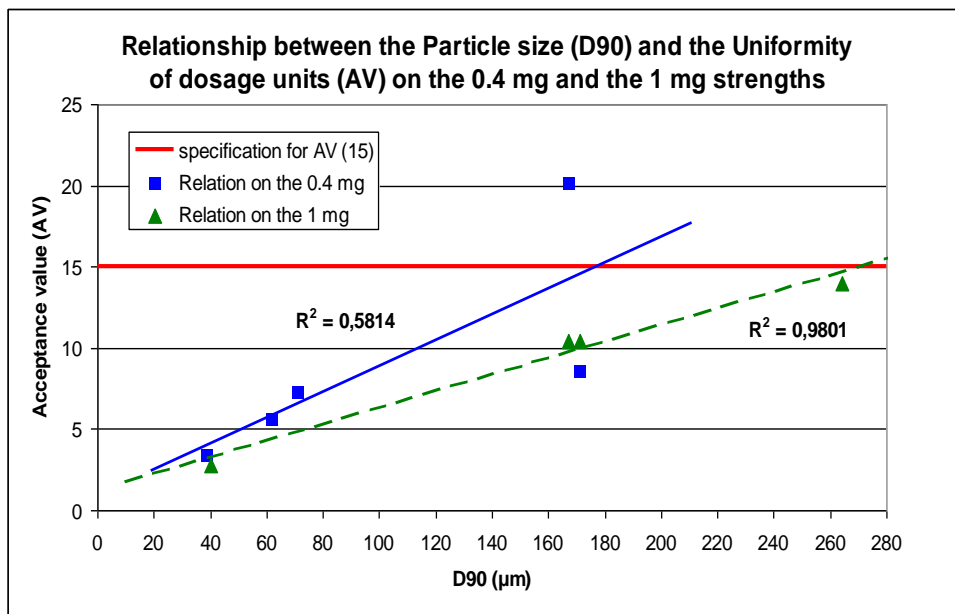
Pour rappel, la buprénorphine peut être oxydée en norbuprénorphine (impureté B) par une réaction de N-désalkylation. L'oxydation étant une réaction de surface, sa vitesse est donc proportionnelle à la surface spécifique de la buprénorphine. Or, plus une poudre est fine plus sa surface spécifique est grande. La granulométrie de la buprénorphine ne doit donc pas être trop fine afin de garantir une stabilité suffisante durant la durée de conservation du médicament.

iv. Granulométrie et uniformité de teneur

Pour les comprimés, l'uniformité de teneur est obligatoire si la teneur en principe actif est inférieure à 25mg ou à 25% (Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition 2.9.40 Uniformité des préparations unidoses). La valeur d'acceptation L1 de la Pharmacopée Européenne est de 15%. Cet essai est réalisé sur 10 comprimés, les teneurs individuelles doivent se situer entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

L'étude des résultats granulométriques a mis en évidence une relation entre les résultats d'uniformité de teneur et la granulométrie du principe actif :

Figure 14 Relation entre la taille des particules (D90) et l'uniformité de dosage pour les comprimés de 0.4 mg et 1 mg



D'après ce graphique, plus la D₉₀ est faible, plus la variation de l'uniformité de teneur est faible. En effet, quand la D₉₀ est élevée, des cristaux de principe actif peuvent avoir une teneur élevée en buprénorphine. Le dosage des comprimés faiblement dosés devient alors

difficile à atteindre. Pour rappel, il faut un nombre minimum de particules de poudre par dose unitaire pour assurer un dosage reproductible (cf § Qualité et homogénéité du mélange). Donc, le risque d'avoir des comprimés sur-dosés et une uniformité de teneur hors limite augmente avec la granulométrie du principe actif.

b. Conclusion

Pour les faibles dosages, surtout pour le 0.4 mg, une granulométrie trop grosse pose des problèmes d'uniformité de teneur : la présence de gros cristaux peut être responsable d'une variabilité de dosage des comprimés. Mais une granulométrie trop fine va provoquer une instabilité chimique avec une dégradation rapide du principe actif et un taux plus élevé d'impuretés.

Au vu de ces résultats, il a donc fallu définir de nouvelles spécifications en tenant compte de ces problèmes et trouver le compromis le mieux adapté en fonction des dosages. Il a donc été décidé d'avoir 3 grades granulométriques différents de matière première active pour garantir l'uniformité de teneur quelque soit le dosage avec la stabilité la plus importante ; la granulométrie la plus fine étant utilisée pour le plus faible dosage.

Cependant, la granulométrie souhaitée n'est pas toujours facile à obtenir.

Dans notre exemple, l'obtention de la granulométrie adéquate pour la buprénorphine semble difficile à obtenir et à maîtriser surtout pour le dosage à 0.4mg. La buprénorphine se présente sous forme d'une poudre cristalline qui supporte mal le broyage : le cristal a tendance à « exploser » lors du broyage ce qui est responsable de l'apparition de fines contribuant à l'instabilité du comprimé. L'idéal serait d'obtenir la granulométrie adéquate à la sortie de l'étape de cristallisation lors de la synthèse de la buprénorphine et de trouver un fournisseur capable de fournir une telle matière.

V. Conclusion

La qualité d'un médicament se conçoit dès le départ par le choix d'un procédé de fabrication et des matières premières mises en œuvre. Les caractéristiques de la matière première à considérer sont :

- composition chimique
- granulométrie
- densité

La granulométrie n'est pas une mesure absolue ; en effet, les résultats d'analyse sont obtenus le plus souvent par des méthodes de mesure indirectes (granulométrie laser). Il convient donc de garder à l'esprit que le résultat obtenu n'a de sens qu'avec la méthode d'analyse associée. Des résultats ne seront donc comparables que s'ils ont été analysés selon les mêmes modalités. Il est donc indispensable pour les industriels de développer des méthodes d'analyse granulométrique fidèles et robustes. Surtout si la granulométrie est un point critique du procédé de fabrication.

Les impacts de la granulométrie sont multiples, impacts sur le procédé de fabrication mais aussi sur le produit lui-même en fonction de la nature des poudres utilisées. Il est donc parfois nécessaire de faire des compromis sur les spécifications granulométriques entre la réalisation du procédé de fabrication et la stabilité du produit final. Ces spécifications doivent être censées et associées à une méthode d'analyse donnée correctement validée.

Mais, il ne faut pas oublier que même si la granulométrie est un point important, ce n'est pas le seul paramètre intervenant dans un procédé de fabrication, une bonne connaissance des machines et des propriétés du mélange est indispensable pour définir les points critiques qui seront à contrôler durant la fabrication.

Bibliographie

1. A. Bērziņš, K. Krūkle, A. Actiņš, and J.P. Kreišmanis
The relative stability of xylazine hydrochloride polymorphous forms
Pharmaceutical Development and Technology, 2010; 15(2): 217–222
2. A. Delacourte, B. Devise, C. Merle, J.C. Guyot
Facteurs influençant la rhéologie des poudres
Galenica 6, Poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides), p.155-172, 1984
3. A.M. Railkar and J. B. Schwartz
The Effects of Formulation Factors on the Moist Granulation Technique for Controlled-Release Tablets
Drug Development and Industrial Pharmacy, 27(9), 2001, p. 893–898
4. A. Nastruzzi, R. Cortesi¹, E. Esposito, A. Genovesi², A. Spadoni, C. Vecchio, E. Menegatti
Influence of Formulation and Process Parameters on Pellet Production by Powder Layering Technique
AAPS PharmSciTech, 2000; 1 (2) article 9
5. C. Merle, Y. Pourcelot
Le mélange des poudres
Galenica 6, Poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides), p.239-264, 1984
6. E. Fichana, A. J. Marchut, P. H. Ohlsson, Shih-Ying Chang, O. Lyngberg, J. Dougherty, S.Kiang, H. Stamato, B. Chaudhuri, and F. Muzzio
Experimental and model-based approaches to studying mixing in coating pans
Pharmaceutical Development and Technology, 2009, p. 173–184

7. E. Fichtnera, A. Rasmusonb, G. Alderborn
Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction
International Journal of Pharmaceutics, 2005, p. 211–225

8. F. Mayne
Echantillonnage et analyse granulométrique des poudres par microscopie
Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie, 1975

9. F. Mayne, M. Traisnel
Echantillonnage
Galenica 6, Poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides), p.21-33, 1984

10. H.A Heit, D.L Gourlay
Buprenorphine: New tricks with an old molecule for pain management
Clinical Journal of pain, volume 24, N° 2, February 2008

11. H.J. Venables and J. I. Wells
Powder mixing
Drug Development and Industrial Pharmacy, 27(7), 599–612 (2001)

12. J. Abecassis, A. Gayot, M. Traisnel
Granules, Microgranules, Globules
Galenica 6, Poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides), p.365-3771, 1984

13. J. Gillard
De la poudre au comprimé : évolution de la microstructure
Labo-Pharma – Problèmes et Techniques – N°309, 1981, p.359-369

14. J.A. Hersey

Assessment of homogeneity of powder mixtures

J. Pharm. Pharmacol. 19, 1967, p.168

15. J.A. Hersey

Ordered mixing : A new concept in powder mixing practice.

Powder Technology,11:41–44, 1975

16. J. Barra, F. Lescure, F. Falson-Rieg, E. Doelker

Can the organization of a binary mix be predicted from the surface energy, cohesion parameter and particle size of its components?

Pharmaceutical research, 1998, Vol.15, n°11

17. J.C. Williams

Cause and effects of segregation on powders.

Chemical Processing, p. 1–5, 1965.

18. J.C. Williams

The segregation of particulate materials.

Powder Technology, 15, p.245–251, 1976.

19. J. Parraga, D. Martin, and M. A. Ruiz¹, J. M. Lla'cer,¹ V. Gallardo, R. Delgado

X-Ray Diffraction and Electron Microscopy in the Polymorphism Study of Ondansetron Hydrochloride

Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001, p. 899–908

20. K. Krejcová, M. Rabišková, D. Vetchý, E. Polásek

The Influence of Drug Solubility and Particle Size on the Pellet Formulation in a Rotoprocessor

Drug Development and Industrial Pharmacy, 2006, 32, p.585–593

21. K.R. Poole, R.F. Taylor , G.P. Wall

Mixing powders to fine scale homogeneity studies of batch mixing

Trans. Insth. Chem. Engrs 42, 1964, p.305-3015

22. L. Shen, M. Zhang

Effect of particle size on solids mixing in bubbling fluidized beds

Powder Technology 97, 1998, p. 171- 177

23. L. J. Bellamy, A. Nordon, D. Littlejohn

Effects of particle size and cohesive properties on mixing studied by non-contact

NIR

International Journal of Pharmaceutics 361, 2008, p.87–91

24. M.S Kadiri

Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage: analyse expérimentale et modélisation numérique

Thèse pour le titre de docteur de l'institut national polytechnique de Toulouse, novembre 2004

25. *Pharmacopée Européenne en ligne 7ème édition, version 7.0*

2.1.14 Tamis

2.9.12 Classification granulométrique des poudres par tamisage

2.9.31 Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser

2.9.37 Microscopie

2.9.38 Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique

2.9.40 Uniformités des teneurs unidoses

26. P.M.C Lacey

Developments in the theory of particule mixing.

J. of Appl. Chem., 4:527–268, mai 1954

27. P. Pandey, R. Turton
Movement of different-shaped particles in a pan-coating device using novel video-imaging techniques
AAPS PharmSciTech, article 34, October 2005, p.237-243
28. R. Jachowicz , E. Nu"rnberg , B. Pieszczeck a, B. Kluczykowska , A. Maciejewska
Solid dispersion of ketoprofen in pellets
International Journal of Pharmaceutics 206, 2000, p.13–21
29. S. N. Politis and D.M. Rekkas
Pelletization Processes for Pharmaceutical Applications: A Patent Review
Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 2011, 5, p.61-78
30. V.N.P. Le, P. Leterme, A. Gayot, M.P. Flament
Influence of granulation and compaction on the particle size of ibuprofen—
Development of a size analysis method
International Journal of Pharmaceutics 321, 2006, p.72–77
31. Vidal en ligne 2012
Monographie du Subutex 0.4 mg
Monographie du K"etoprof"ene LP 200 mg
32. W. Chen, S. Chang & Al.
Modeling of pan coating process: prediction of tablet content uniformity and
determination of critical process parameters
Journal of pharmaceutical sciences, vol.99, N°7, July 2010, p.3213-3225
33. W. Liebenberg, M.M. de Villiers, D.E. Wurster
The Effect of Polymorphism on Powder Compaction and Dissolution Properties of
Chemically Equivalent Oxytetracycline Hydrochloride Powders
Drug Development and Industrial Pharmacy, 25(9), 1999, 1027–103

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : LABOULLE
Prénom : Caroline

Titre de la thèse : GRANULOMETRIE ET EXEMPLES D'IMPACTS EN FABRICATION

Mots-clés : Buprénorphine, Compression, Granulométrie, Kétoprofène, Mélange, Microgranule, Turbine.

Résumé :

La connaissance des caractéristiques granulométriques d'une poudre est indispensable pour mettre au point une forme galénique et/ou un procédé de fabrication approprié. Cette étude propose de voir l'impact de la granulométrie en fabrication à travers différents exemples.

Ainsi, une première partie est consacrée aux méthodes d'analyse granulométrique (microscopie optique, tamisage et granulométrie laser) et à l'interprétation de leurs résultats. Puis différents exemples illustrent l'impact de la granulométrie en fabrication. L'exemple du montage de microgranules de kétoprofène en turbine conventionnelle illustre les complications liées aux différences granulométriques entre les lots de matières premières et les conséquences pour l'industriel. Enfin, l'exemple de la buprénorphine montre les différents impacts de la granulométrie sur la fabrication d'un comprimé orodispersible en termes d'uniformité de teneur et de stabilité.

Membres du jury :

Président : Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université Lille 2

Assesseur(s) : Madame Marie-Pierre FLAMENT, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie, Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Régis DAVID, Responsable Transposition Industrielle, Laboratoires ETHYPHARM