

MATÉRIAUX PULVÉRULENTS ET GRANULAIRES UTILISÉS DANS LA FABRICATION DES COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

Luc DELATTRE

Laboratoire de Technologie Pharmaceutique
Département de Pharmacie, Faculté de Médecine
Université de Liège

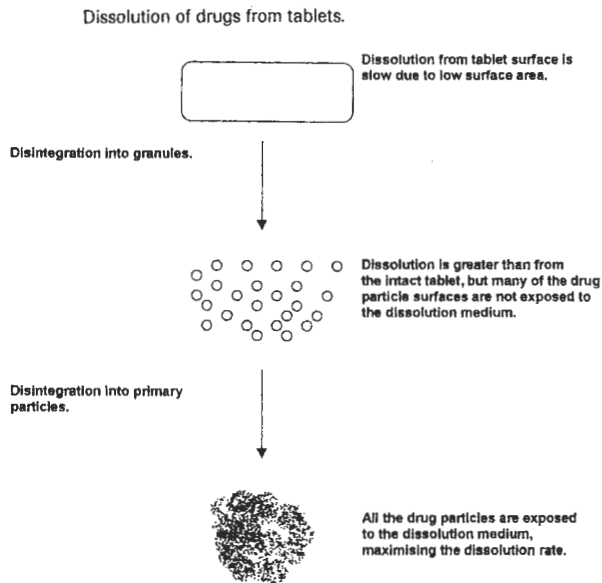
Les comprimés pharmaceutiques représentent la forme galénique la plus répandue pour administrer des médicaments ; ils occupent donc une place essentielle dans la thérapeutique.

Les comprimés contiennent une ou plusieurs substance(s) active(s) responsables de l'activité thérapeutique ; ces substances actives ne peuvent pas, sauf quelques très rares exceptions, être administrées seules pour des raisons d'ordres technique et thérapeutique ; c'est pourquoi, elles sont associées à des excipients, substances inactives d'un point de vue thérapeutique mais possédant des fonctionnalités diverses selon un procédé défini : c'est la formulation galénique.

Selon leurs fonctionnalités, les quatre principales familles d'excipients employées en compression sont :

- ◆ Les diluants : utilisés en grande quantité quand la dose de substance active par comprimé est très faible ; ils augmentent le volume de poudre à comprimer pour faciliter la compression puis la prise par le patient.
- ◆ Les liants : assurent la cohésion des comprimés ; ils permettent l'agglomération de la poudre ou des granulés sous la pression de sorte que les comprimés obtenus offriront une résistance mécanique suffisante durant les étapes ultérieures de leur manipulation : pelliculage, conditionnement, transport.
- ◆ Les lubrifiants : peuvent assurer trois types d'action. Certaines sont nécessaires pour améliorer les propriétés d'écoulement du mélange pulvérulent ou granulaire à comprimer et assurer un remplissage uniforme des matrices de compression : c'est l'action régulatrice d'écoulement. Cette condition est évidemment indispensable pour assurer la régularité de masse et l'uniformité de teneur en substance active des comprimés. Une autre action des lubrifiants est de limiter le collage aux poinçons et aux parois de la matrice de compression ce qui contribue également à la qualité des comprimés : c'est l'action anti-adhérente. Enfin, la troisième propriété des lubrifiants consiste à limiter les frictions des particules de poudres ou de granulés entre elles, ce qui facilite la compression et à diminuer les forces de friction entre la tranche du compact formé et la paroi de la matrice lors de l'éjection du comprimé de la matrice.
- ◆ Les désintégrants : jouent un rôle biopharmaceutique en facilitant la désagrégation du comprimé dans l'eau ou les liquides digestifs et la dissolution de la substance active.

La formulation des comprimés pharmaceutiques obéit à des contraintes technologiques et biopharmaceutiques : un comprimé pharmaceutique conventionnel doit posséder à la fois une structure suffisamment cohérente à l'état solide et une structure aisément destructible au contact des fluides aqueux du tractus gastro-intestinal. Le schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé est illustré ci-dessous.

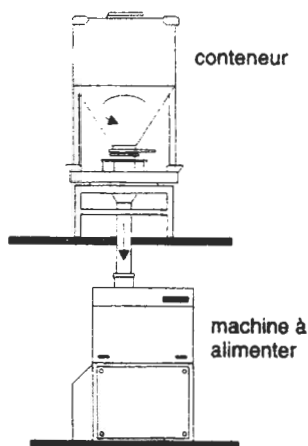


Un comprimé doit donc posséder non seulement une résistance mécanique lui permettant de résister aux manipulations après la compression mais encore une structure poreuse dans laquelle pourront pénétrer les fluides digestifs : ces contraintes sont évidemment antagonistes puisqu'une force de compression suffisante doit être appliquée pour obtenir une bonne résistance mécanique et que la porosité du comprimé diminue quand la force de compression augmente.

Il existe également des antagonismes au niveau de l'action de certains excipients : les agents liants facilitent la liaison interparticulaire lors de la compression tandis que les lubrifiants sont souvent « anti-liants » et affaiblissent la liaison interparticulaire et par conséquent la résistance mécanique des comprimés. L'étude de formulation galénique consistera donc à choisir les bons excipients aux bonnes concentrations et à utiliser les conditions opératoires de fabrication des comprimés garantissant des qualités optimales tant du point de vue technologique que du point de vue biopharmaceutique.

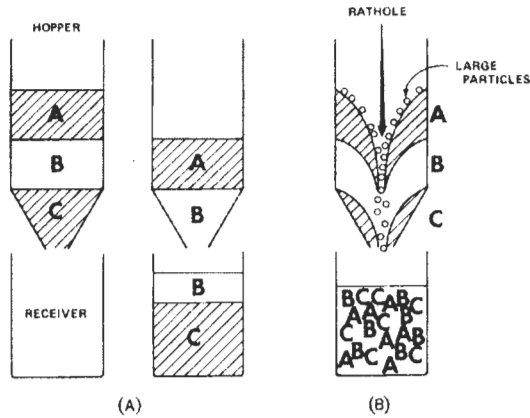
Du point de vue technologique, une matière à comprimer que ce soit une poudre ou un granulé doit posséder intrinsèquement au moins deux propriétés :

- _ un écoulement libre suffisant de la matière dans la trémie distributrice puis du sabot d'alimentation et enfin des matrices des presses rotatives,



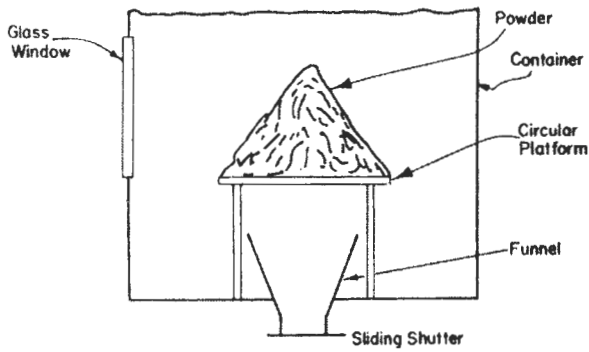
Alimentation gravitaire avec aide à l'écoulement

Cet écoulement doit être libre (la matière doit être « free-flowing ») sous l'effet de la pesanteur et ne pas donner lieu à un dé-mélange dans la trémie conduisant à une séparation des constituants.



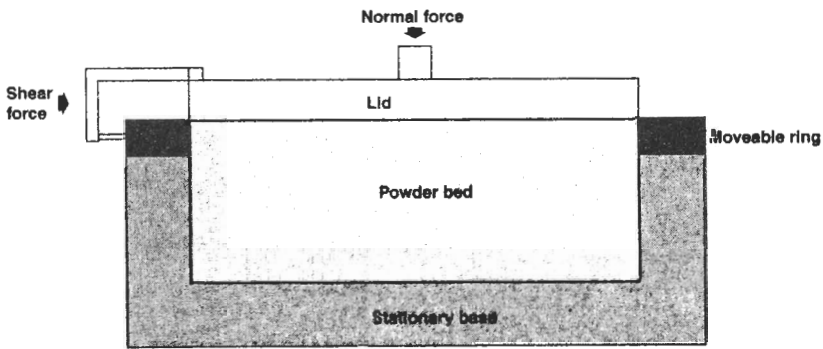
Segregation by flow from a hopper or blender. (A) In mass flow, coarse and fine particles flow as a mass and yield minimum segregation; (B) in ratholing or nonmass flow, coarse particles move more rapidly and separate from fine particles.

Parmi les méthodes permettant d'évaluer les caractéristiques d'écoulement des poudres, la mesure de l'angle de repos, les mesures de cisaillement (cellule de Jenike), les mesures de débit d'écoulement et de taux de tassement (indice d'Hausner) sont décrites dans des pharmacopées et utilisées dans les laboratoires pharmaceutiques de préformulation et de développement.



Schematic diagram of the apparatus for measuring angle of repose.
 [From Pilpel, N., Chem. Process Eng., 46:167 (1965). Reproduced with the permission of the publisher, Morgan-Grampian, London.]

Jenike shear cell.



Les problèmes d'écoulement habituellement rencontrés sont dus à la taille et à la forme des particules. Comme le montre la figure ci-dessous, les particules de forme régulière, par exemple les particules de forme sphérique donnent des poudres s'écoulant facilement ; au fur et à mesure qu'on s'écarte de la sphéricité, l'aptitude à l'écoulement de la poudre diminue. Malheureusement, beaucoup de matières actives sont constituées de particules fines et de forme irrégulière ce qui leur confère un caractère cohésif.

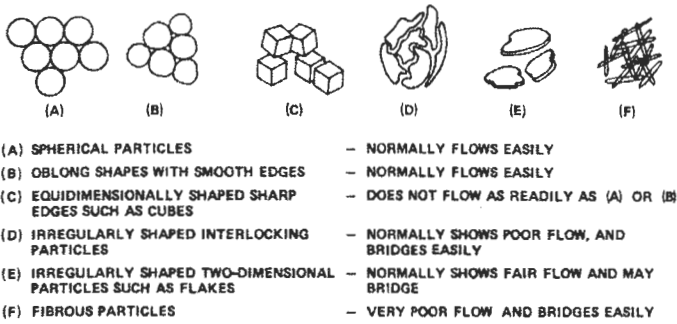
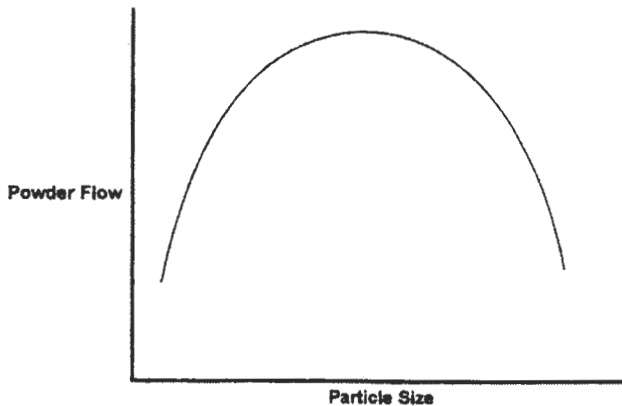


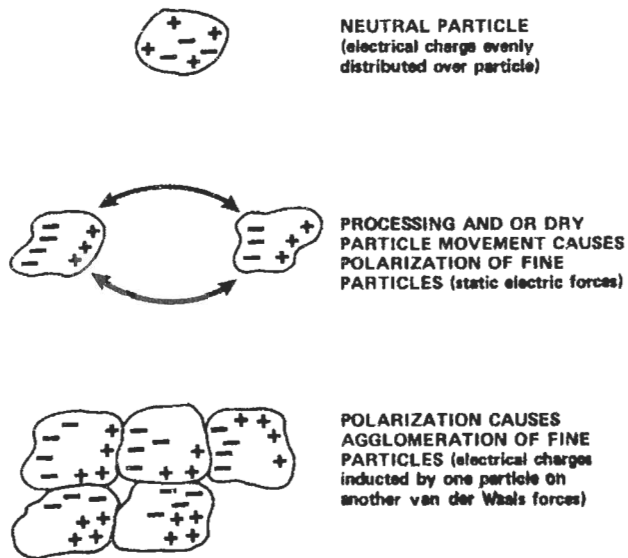
Figure 19. General particle shapes and their effects on powder flow. Bridging refers to the stoppage of powder flow as a result of particles that form a semirigid or rigid structure within the powder bulk.

L'aptitude à l'écoulement d'une poudre ou d'un granulé à travers un orifice dépend également de la taille des particules ou des grains ; la vitesse d'écoulement est liée à la taille des particules par le profil représenté dans la figure ci-dessous : on observe un maximum pour une taille optimale qui dépend de la nature de la matière et, quand la taille particulaire descend en-dessous d'une valeur critique, l'écoulement libre s'annule à cause de forces d'interaction particulaire qui l'emportent sur les forces d'attraction dues à la pesanteur.

Effect of particle size on the rate of powder flow through an orifice.

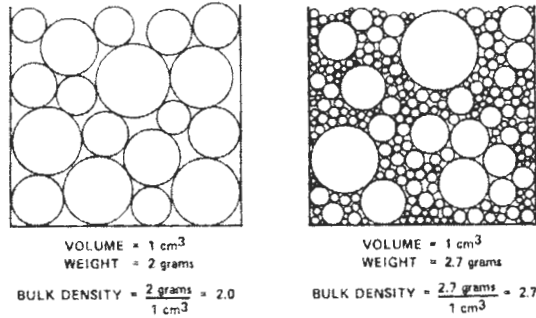


L'apparition de charges électrostatiques au sein d'une matière en mouvement (écoulement, mélange,...) est une cause supplémentaire de problèmes d'écoulement dans les trémies distributrices et d'agglomération particulaire lors du mélange des poudres. Ces problèmes sont fréquents avec les substances pharmaceutiques organiques qui se comportent le plus souvent comme des isolants électriques.



Effect of electrical forces on fine particles.

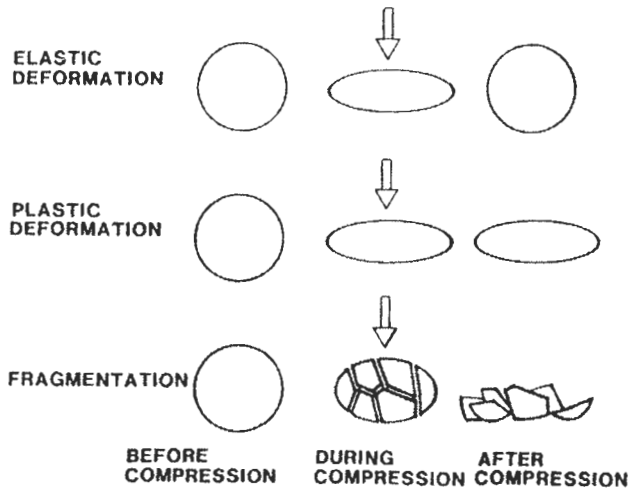
L'évaluation de la masse volumique apparente d'une poudre ou d'un granulé avant et après tassement permet de prévoir l'aptitude de la matière à se réorganiser dans les matrices de compression. L'indice de tassement qui établit un rapport entre le volume de la poudre avant et après tassement est également une méthode de mesure de l'aptitude à l'écoulement.



Effect of particle size distribution on the bulk density of a powder.

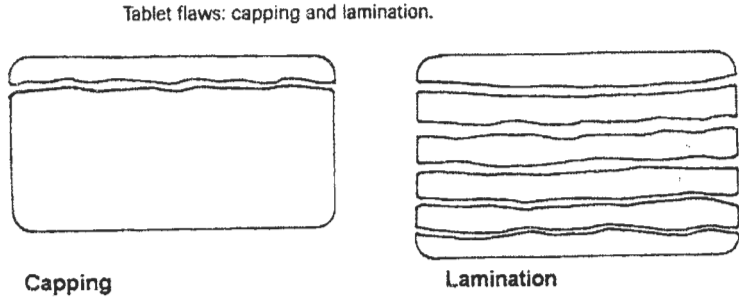
— une aptitude à former un compact cohérent sous l'effet d'une force de compression modérée.

Trois comportements schématisés dans la figure ci-dessous peuvent être identifiés : le comportement élastique, le comportement plastique et la fragmentation.

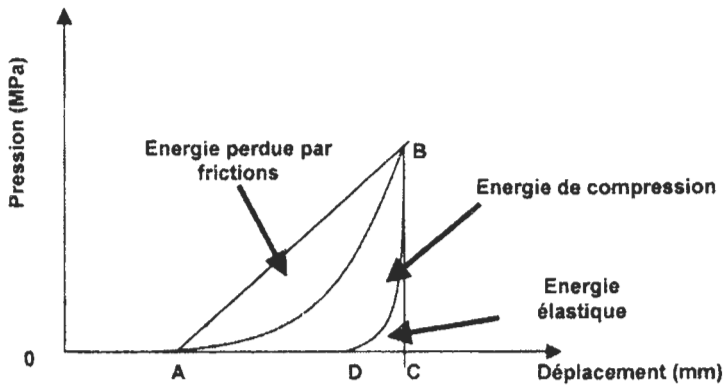


Schematical illustration of processes that take place during compression.

Le comportement élastique est responsable d'accidents de fabrication connus sous le nom de clivage se manifestant par la séparation d'une ou plusieurs couches au sein du comprimé.



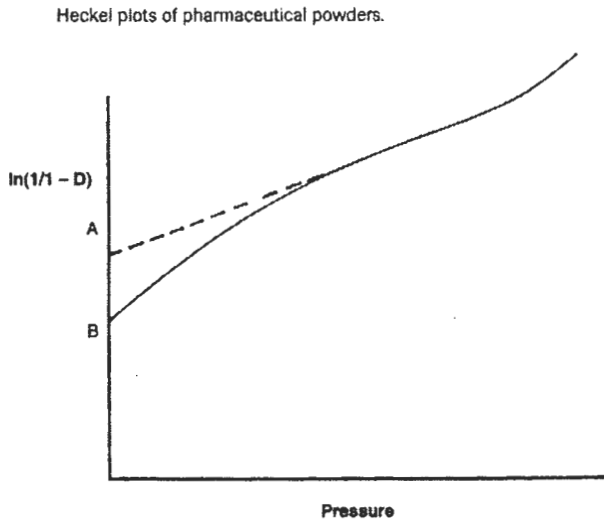
Le comportement sous l'effet de la compression peut être étudié grâce à l'utilisation de presses instrumentées à l'aide de capteurs de forces et de capteurs de déplacement. Cet équipement permet d'analyser les diagrammes force/déplacement comme le montre la figure ci-dessous.



- Aspect général d'un cycle de compression

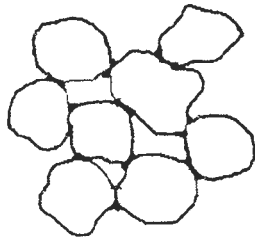
L'équation qui a été la plus utilisée pour décrire la relation entre la force de compression et la réduction de volume du matériau est l'équation de HECKEL.

La figure ci-dessous montre un profil typique pour une poudre pharmaceutique comportant trois régions : une portion linéaire au-delà d'une certaine pression avec une déviation négative aux basses pressions et une déviation positive aux pressions élevées.

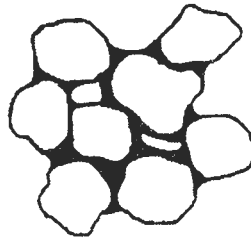


Beaucoup de matières actives ne possèdent pas intrinsèquement ces deux propriétés essentielles que sont la coulabilité et la comprimabilité et doivent donc subir un traitement préalable, souvent appliqué dans l'industrie pharmaceutique : la granulation à sec ou plus généralement la granulation par voie humide.

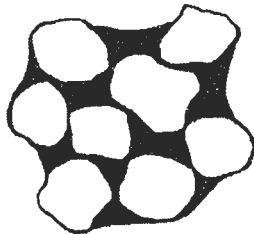
Stages involved in granulation.



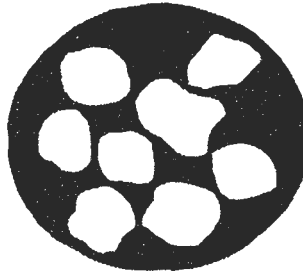
Pendular



Funicular



Capillary



Droplet

La figure ci-dessus montre les différents états caractérisant les ponts liquides qui se forment lors de l'addition d'un liquide à une poudre dans la méthode de granulation par voie humide.

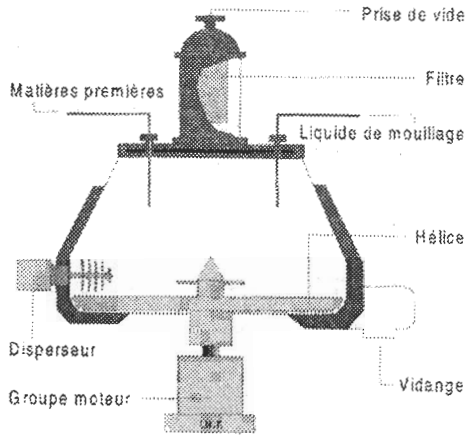
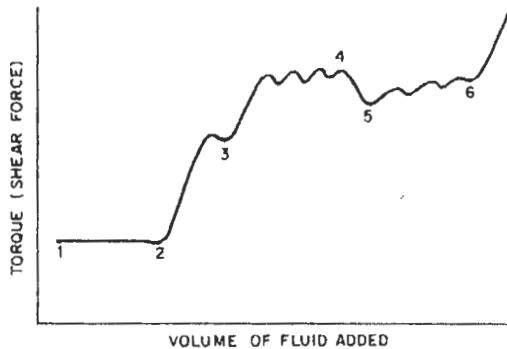


Schéma de principe d'un Mélangeur-Granulateur

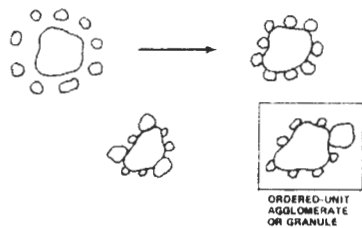
Lors de la granulation par voie humide dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse tel que décrit dans la figure ci-dessus, on peut suivre l'évolution de la formation du grain en étudiant la puissance consommée par le moteur du bras mélangeur en fonction de l'addition du liquide et arrêter l'opération au moment optimal (étape 5 dans le graphique de la figure ci-dessous).



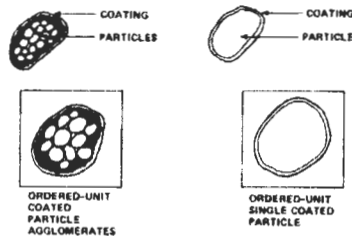
Shear force required during wet-down in wet granulating. 1-2, before liquid addition; 2, liquid added; 2-3, rapid increase in resistance to mixer shear; 4, wet mass resistance to shear; 5, end point of granulation; 6, mass becomes excessively wet, forming large agglomerates. [Adapted from Travers, D. N., et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, Suppl. 3P (1975).]

Cette opération de granulation va permettre d'améliorer les propriétés d'écoulement de la matière par formation de grains ce qui entraîne une augmentation de la taille et une modification de la forme des particules. Il y a également densification de la matière par granulation ce qui constitue un avantage avec beaucoup de substances actives se présentant sous forme de poudres volumineuses ; en outre, cette densification diminue la production de poussières et donc les risques de contamination croisée et d'exposition des opérateurs à des substances toxiques.

Les particules élémentaires sont agglutinées dans le grain ce qui permet de geler l'état d'homogénéité obtenu après l'étape de mélange qui précède la granulation et de diminuer ensuite le risque de séparation des constituants lors de l'écoulement des grains dans les trémies des presses pharmaceutiques.



(A)



(B)

Ordered mixing: adhesion and coating. (A) Adhesional or binding forces, (B) coated particles. (From Hersey, J. A., Seminar on Bulk Solids Handling; Powder Mixing, presented May 1979, Philadelphia, Pennsylvania.)

Cette opération va également favoriser la comprimabilité de la matière lors de la compression car l'agent liant ajouté par voie humide lors de la granulation va agglutiner les particules élémentaires et favoriser la liaison interparticulaire lors de la compression permettant d'obtenir un comprimé suffisamment résistant aux sollicitations mécaniques du pelliculage, du conditionnement et du transport.

La granulation diminue la surface de contact des particules avec l'outillage des presses pharmaceutiques et permet de résoudre des problèmes de lubrification (collage aux poinçons, grippage lors de l'éjection du comprimé de la matrice) et d'abrasivité parfois rencontrés dans la technique par compression directe qui ne fait pas appel à une granulation préalable.

La granulation humide est cependant un procédé plus long et plus complexe à mettre en œuvre que la granulation par voie sèche ou surtout que la technique par compression directe qui, en principe, ne comporte qu'un simple mélange de la substance active avec des excipients particuliers. Elle suppose plus d'étapes dans le mode opératoire, un matériel particulier, et son prix de revient peut donc être plus élevé.

La granulation humide reste le procédé le plus couramment utilisé pour obtenir la formation d'agglomérats cohérents plus ou moins poreux, dont les propriétés physiques vont permettre d'assurer au mélange initial des poudres une meilleure homogénéité, un écoulement optimal sans dé-mélange, une meilleure cohésion des comprimés. C'est pourquoi cette voie de granulation reste très répandue, et souvent préférée à d'autres méthodes de fabrication des comprimés quand les substances actives supportent les phases de mouillage et de séchage.

Dans le procédé de granulation par voie sèche, le matériau à granuler est aggloméré sous la pression par compactage entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse puis concassé à travers une grille d'ouvertures calibrées. Ce procédé présente l'inconvénient de produire beaucoup de particules fines.

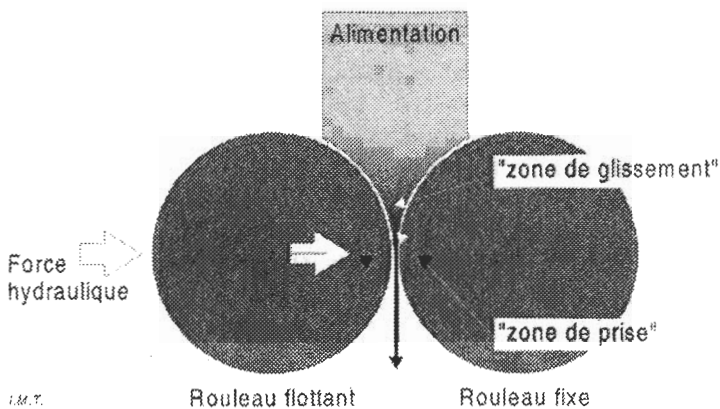


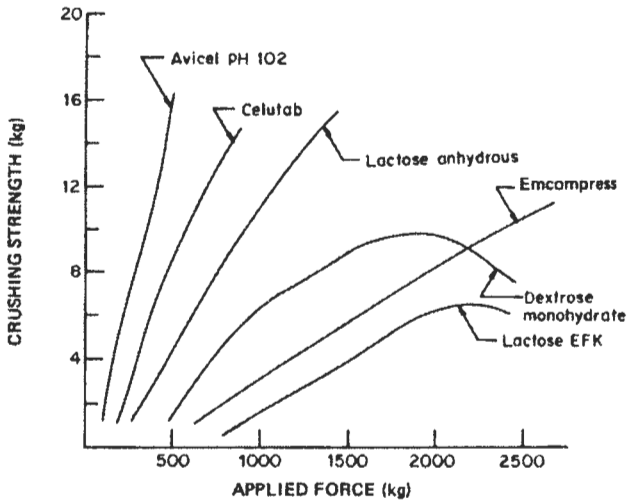
Schéma de principe du compactage

La compression directe est en principe la méthode la plus simple pour réaliser des comprimés pharmaceutiques puisqu'elle s'affranchit de l'étape de granulation. Le principe de cette méthode est de procéder à un mélange à sec des composants en une ou plusieurs étapes et de comprimer directement ce mélange. La compression directe est basée sur l'utilisation d'excipients et parfois de substances actives dont les qualités rhéologiques et mécaniques, induites par une fonctionnalisation appropriée (c'est-à-dire une mise en forme adaptée à l'utilisation ultérieure), confèrent à l'ensemble du mélange principe actif-excipients les performances requises. Les qualités propres aux matières utilisées en compression directe concernent essentiellement leur écoulement, leur aptitude au mélange et leurs propriétés en compression.

Malheureusement, bien que la compression directe soit la méthode la plus simple et la plus économique, elle ne peut s'appliquer que très rarement quand la concentration de la substance active dépasse environ 20% de la masse totale du comprimé. En effet, beaucoup de substances actives ne possèdent pas intrinsèquement les deux propriétés essentielles que sont l'écoulement libre et l'aptitude à la compression. Le meilleur domaine d'application de la compression directe est la formulation de comprimés renfermant un faible dosage médicamenteux : dans ce cas, même si la substance active possède des caractéristiques défavorables d'écoulement et de compression, elle est diluée dans le mélange à comprimer par des excipients spécialement adaptés aux besoins de la compression directe.

Les principales propriétés technologiques des excipients pour compression directe sont les suivantes :

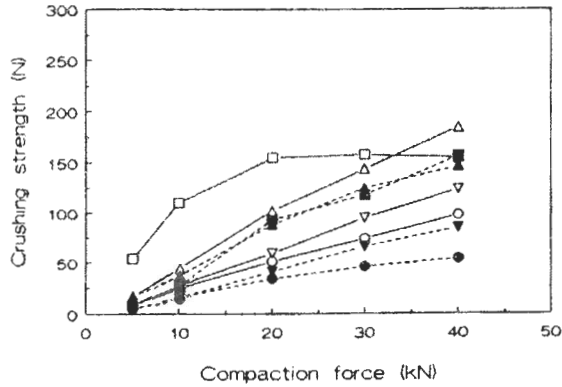
- _ Une bonne aptitude à la compression pour assurer l'acquisition de cohésion des particules sous l'effet de la pression en présence du plus grand nombre de substances actives,



Crushing strength vs. applied force for compacts of various materials.

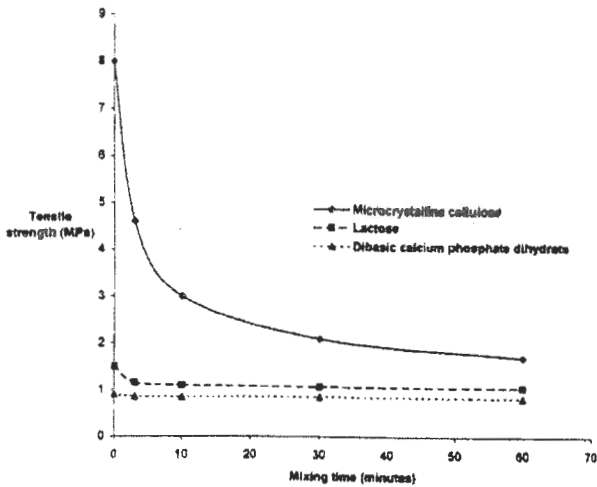
Le graphique ci-dessus montre les profils de résistance à la rupture diamétrale en fonction de la force de compression obtenus avec des comprimés fabriqués à partir de différents excipients pour compression directe.

- _ Un écoulement aisé,
- _ Une bonne aptitude au mélange,
- _ Une faible sensibilité aux lubrifiants,



Compaction profiles of different types of lactose, both unlubricated (open symbols) and lubricated with 1% magnesium stearate (closed symbols). (□, ■) spray-dried lactose (Pharmatose DCL 11); (△, ▲) anhydrous β-lactose (Pharmatose DCL 21); (▽, ▼) agglomerated lactose (Tablettose); (○, ●) α-lactose monohydrate 100-mesh. 500-mg, 13-mm tablets, hydraulic press, contact time 5.1 s.

Effect of magnesium stearate mixing time on the strength of compacts.

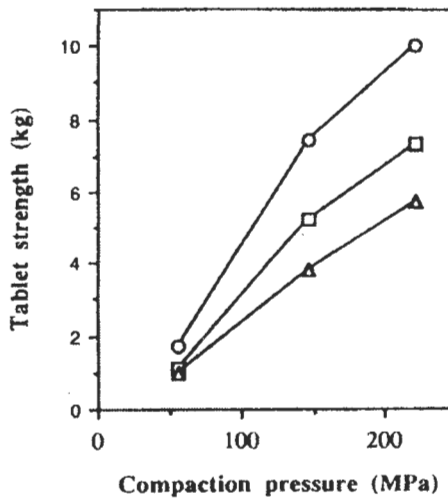


Les deux graphiques ci-dessus montrent que certains excipients pour compression directe ont une sensibilité variable à l'addition du stéarate de magnésium qui est l'agent

lubrifiant le plus couramment utilisé : le pourcentage de stéarate de magnésium et la durée du mélange influencent la résistance mécanique des comprimés.

- Une aptitude à incorporer des pourcentages élevés de substances actives,
- Une disponibilité sous des distributions granulométriques différentes, adaptées à la granulométrie des différentes substances actives.

Comme le montre le graphique ci-dessous, la taille particulière de l' α -lactose monohydrate influence la comprimabilité de la matière : ce sont les excipients dont les cristaux ont la taille la plus petite qui donnent les profils résistance/force de compression les plus favorables.



The effect of compaction pressure on the diametral compression strength of alpha monohydrate lactose tablets, compacted of three different particle size fractions: ○ = 32–45 μm , ◻ = 125–160 μm , ◻ = 315–400 μm . (Drawn from data given by de Boer et al., ref. [12].)

Le tableau ci-dessous présente une liste non exhaustive des excipients utilisés comme diluants/liants en compression directe. Des produits de nature chimique très variable peuvent devenir des excipients de compression directe. Il peut s'agir de produits organiques ou inorganiques. Leur point commun est une fonctionnalisation adaptée à leur utilisation en compression directe.

Récemment, des associations d'excipients ont été mises au point pour allier les intérêts de chaque produit pris séparément et notamment des excipients « co-processed », c'est-à-dire obtenus par co-procédé, dont les propriétés sont meilleures que celles de leurs constituants utilisés en mélange.

Dénomination chimique	Variétés disponibles
Cellulose	en poudre ou microcristalline
Lactose	α -lactose monohydrate β -lactose anhydre lactose « spray-dried » lactose aggloméré
Monohydrogénophosphate de calcium	anhydre ou dihydraté
Mannitol	granulé
Sorbitol	_sorbitol

Exemples d'excipients obtenus par co-procédé :

Lactose + cellulose :	CELLACTOSE ^R
β-Lactose + lactitol :	PHARMATOSE DCL 40 ^R
Lactose+ amidon :	STARLAC ^R
Cellulose + silice colloïdale :	Cellulose silicifiée

Conclusion

Dans le domaine des poudres et granulés destinés à la fabrication de comprimés pharmaceutiques, différents niveaux des méthodes de caractérisation en relation avec la fonctionnalité des matières – le niveau moléculaire, le niveau particulaire, le niveau vrac et le niveau de faisabilité sur machine – facilitent le développement de nouvelles formulations et la validation des méthodes de fabrication industrielle des comprimés.

Bibliographie

- Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T., Chapter 14 : Materials for direct compaction, In : Pharmaceutical powder compaction technology, Alderborn, G., Nyström, C., Editor Marcel Dekker: New York, p.419-500 (1996)
- Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form, Mark Gibson Editor, Interpharm Press, (2002)
- Pharmaceutical dosage forms: Tablets, vol. 1 and 2, Edited by H.A.Lieberman and L.Lachman, Marcel Dekker: New York (1980)
- Pharmacotechnie industrielle – _ 41, Yves Rossetto, I.M.T.Editions (1998)