Les comprimés, une forme d'avenir ?

Myriam Vo

▶ **To cite this version:**

Myriam Vo. Les comprimés, une forme d'avenir ?. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01734185

HAL Id: hal-01734185
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734185

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 25/09/15 sur un sujet dédié à :

Les comprimés, une forme d'avenir ?

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Myriam VO

né(e) le 12 juin 1989

Membres du Jury

Président :	M. Philippe MAINCENT	Professeur des Universités *Université de Lorraine, Nancy, France*
Juges :	M. Florent ROBIN	Group Leader Formulation and Process Dev. *UCB, Braine l'alleud, Belgique*
	Mme Marie-Pierre BONNEFOI	Praticien Hospitalier, Responsable Pharmacie *Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France*
	Mme. Fanny STAUFFER	Doctorante, Pharmacien – Ingénieur *Ghent University, Ghent, Belgique*

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur et président de thèse, M. le Professeur P.MAINCENT.
C'est un honneur de vous avoir en tant que directeur et président de thèse et je tiens tout particulièrement à vous remercier pour votre écoute, votre accompagnement et vos pertinentes remarques dans le cadre de cette thèse mais également tout au long de mon cursus de Pharmacie.

Aux membres de mon jury,
Je vous suis très reconnaissance d'avoir accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Merci. à F. ROBIN
Pour le très enrichissant stage de Master 2 (Optimisation d'un comprimé à libération modifiée), stage qui est à l'origine de mon choix de mon sujet de thèse. Merci tout plein pour les retours d'expériences partagés, les conseils avisés et votre soutien !

Merci à Mme MP. BONNEFOI
Pour son encadrement lors de mon stage hospitalo-universitaire qui m'a sensibilisée aux problématiques liées aux modalités d'administration des médicaments.

Merci à Mme F. STAUFFER
Pour son esprit d'entraide, son enthousiasme contagieux et sa formidable créativité. Impossible d'oublier les mémorables moments passés ensembles !

A M. BAKRI et Mme N. KHALEF
Pour leur pédagogie en tant que responsable de Master 2, leur recommandations et appui dans le cadre de mon projet professionnel orienté vers le Développement pharmaceutique

A mes différents encadrants de stage
Merci de m'avoir fait découvrir avec passion votre quotidien

Aux enseignants de la Faculté de Pharmacie de Nancy
Pour vos enseignements et votre envie de transmettre

A mes proches

Un tout grand MERCI à mes parents

Pour leur éternel soutien, leur encouragement et leur patience

Mille Mercis à ma petite sœur Fanny

Pour son appui, ses corrections et ses critiques

A mes amis

Pour leur soutien et tout le bonheur apporté

À vous tous, qui, de près ou de loin, m'avez accompagnée, d'une manière ou d'une autre, dans la réalisation cette thèse: je vous dis « MERCI » !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **9**

LISTE DES FIGURES **15**

LISTES DES TABLEAUX **17**

ABREVIATIONS ET ACRONYMES **19**

NOTATIONS ET SYMBOLES **23**

INTRODUCTION **27**

I- DIVERSITE DES COMPRIMES **31**

I-A. IDENTITES DU COMPRIME 31

I-A.1) Définition du comprimé *31*

I-A.2) Histoire des comprimés *32*

I-B. CARACTERISTIQUES DES COMPRIMES 34

I-B.1) Caractères organoleptiques *34*

I-B.1) a. Forme et dimensions 35

I-B.1) b. Couleur et marquage 35

I-B.1) c. Structure 36

I-B.2) Spécifications Pharmacopée [Ph. Eu. 8.0, 2014] *37*

I-C. ADMINISTRATION DES COMPRIMES 39

I-C.1) Voie et mode d'administration *39*

I-C.2) Schéma thérapeutique *40*

I-D. COMPOSITION DES COMPRIMES 41

I-D.1) Le(s) principe(s) actif(s) *41*

I-D.1) a. Sélection des candidats médicaments 41

I-D.1) b. Classification des Principes actifs 43

- Classification BCS 43
- Applications de la BCS 44

I-D.1) c. Enjeux de formulation 46

I-D.2) Les excipients : sélection et développement *47*

I-D.2) a. Sélection des excipients 47

I-D.2) b. Développement de nouveaux excipients 49

I-E. FABRICATION DES COMPRIMES 51
I-E.1) Compression *52*
I-E.1) a. Granulation 53
- Granulation humide 54
- Séchage par atomisation 56
- Granulation sèche ou compactage 56
I-E.1) b. Compression 57
I-E.2) Moulage *58*
I-E.2) a. Les comprimés moules 59
I-E.2) b. Moulage par injection 60
I-E.3) Extrusion *61*
I-E.3) a. Extrudeuse à vis 63
I-E.3) b. Procédés d'extrusion à vis 65
- Différents types d'extrusions 66
- Hot Melt Extrusion (HME) 66
- Extrusion-sphéronisation 67
I-E.4) Lyophilisation *68*
I-F. LES COMPRIMES, UNE FORME AUX MULTIPLES FACETTES 69

II- FABRICATION DES COMPRIMES PAR COMPRESSION 71
II-A. PRODUCTION DE COMPRIMES PAR COMPRESSION 71
II-A.1) Machines à comprimés *71*
II-A. 1) a. Presse alternative 72
II-A. 1) b. Presse rotative 72
II-A. 1) c. Simulateur de compression 74
II-A. 1) d. Innovations 74
II-A.2) Outillage (poinçons et matrices) *75*
II-A. 2) a. Normes TMS, Eurostandads et norme ISO 18084 75
II-A. 2) b. Poinçons de type B et de type D 77
II-A. 2) c. Personnalisation de l'outillage 78
II-A. 2) d. Entretien des outillages 79
II-A.3) Suivi de la compression *80*
II-A.3) a. Instrumentation 80
II-A.3) b. Suivi de la production 81
II-A.3) c. Défauts de compression 83
II-B. LE MELANGE A COMPRIMES IDEAL 85
II-B.1) Homogénéité *87*
II-B.1) a. Mélange 87
II-B.1) b. Ségrégation 88
II-B.1) c. Homogénéité 90

II-B.2) Compressibilité et comprimabilité *92*
II-B.2) a. Compressibilité 92
II-B.2) b. Compacité 93
II-B.2) c. Comprimabilité / Compactibilité 94
- Définition et modélisation 94
- Résistance à la rupture (caractère ductile/fragile et localisation) 95
Ii-B.3) Coulabilité (aptitude à l'écoulement) *98*
II-B.3) a. Définition et approche théorique 98
- Définition 98
- Enjeux industriels 99
II-B.3) b. Indice de Carr et indice d'Hausner 101
II-B.3) c. Méthodes angulaires 101
II-B.3) d. Débit d'écoulement à travers un orifice 101
II-B.3) e. Cellules de cisaillement 102
- Rôle 102
- Essai de cisaillement de Jenike 102
- Lieu Cinématique de Rupture (LCR) 103
- Contrainte de cohésion 104
- Fonction d'écoulement, coulabilité et diamètre de sortie 104
- Angle de frottement interne et angle de trémie 105
- Contrainte de consolidation majeur et diamètre de sortie 105
II- C. CONCLUSION INTERMEDIAIRE 108
III- ENJEUX ET INNOVATIONS RELATIVES AUX COMPRIMES ADMINISTRES PAR VOIE ORALE 111
III-A. FOCUS SUR L'ENROBAGE 113
III-A.1) Dragéification *113*
III-A.2) Pelliculage *114*
III-A.3) Enrobage à sec *115*
III-A.3) a. Enrobage à sec (*dry coating*) 115
III-A.3) b. Enrobage par compression 117
III-B. ENJEUX GUSTATIFS ET APPRECIATION ORGANOLEPTIQUE (*PALATABILITY*). 118
III-B.1) Caractéristique gustative *118*
III-B.1) a. Définition et mécanisme de perception 118
III-B.1) b. Evaluation des caractéristiques gustatives 119
III-B.2) Texture et sensation en bouche *121*
III-B.3) Amélioration du goût *122*

III-C. ENJEUX DE STABILITE ET BIODISPONIBILITE 123
III-C. 1) Physiologie de la digestion *124*
III-C. 2) Sources d'instabilité *126*
III-C.2) a. Environnement physiologique 126
III-C. 2) b. Interactions Médicamenteuses et alimentaires 126
III-C. 3) Amélioration de la biodisponibilité *128*
III-C. 3) a. Emploi d'auxiliaires 128
III-C. 3) b. Optimisation de la formulation 129
- Bioadhésion 129
- Libération induite par des stimulations spécifiques 130
- Formulation de Nanoparticules 131
IIIC.3) c. Modification chimique 132
- Emploi de cyclodextrines 132
- Modification chimique 133
III-D. FOCUS SUR L'ASPECT THEORIQUE DE LA LIBERATION 135
I-D.1) a. Mouillage 135
I-D.1) b. Conductivité hydraulique 136
I-D.1) c. Dissolution 137
- Prédiction de la solubilité 137
- Cinétique de dissolution 138
I-D.1) d. Diffusion 139
III-E. MAITRISE DE LA LIBERATION 140
III-E.1) Comprimés à libération accélérée *140*
III-E.1) a. Emploi de superdésintegrants 141
III-E.1) b. Fabrication de systèmes poreux 142
III-E.1) c. Amelioration de la durete des comprimés 143
III-E.1) d. Augmentation de la surface d'échange 144
- Les films oraux 144
- Nanotechnologies 145
III-E.2) Comprimés à libération localisée ou ciblée *145*
III-E.3) Comprimés à libération prolongée *147*
III-E.3) a. Les systèmes de délivrance matriciels 147
III-E.3) a. Comprimés Enrobés 149
III-E.3) c. Comprimés Osmotiques 150
III-E.4) Comprimé à libération pulsatile /séquentielle / programmée *151*
III-E.4) a. Comprimés multicouches 151
III-E.4) a. Comprimés multiparticulaires 152
III- CONCLUSION 155
BIBLIOGRAPHIE 157

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'approche de la Qualité par la conception....29
Figure 2 : Classification des différentes formes pharmaceutiques....30
Figure 3 : Fabrication artisanale des pilules....32
Figure 4 : Exemples de structure des comprimés (présentation non exhaustive) 36
Figure 5 : Profil de libération des différents comprimés à libération contrôlée....40
Figure 6 : Sélection et conception rationnelle du principe actif....42
Figure 7 : Système de classification des produits biopharmaceutiques....43
Figure 8 : Prédictions des classifications BCS et BDDCS 45
Figure 9: Fabrication des comprimés non enrobés par compression 53
Figure 10 : Principe du procédé de séchage par pulvérisation....56
Figure 11 : Fonctionnement d'un compacteur....57
Figure 12 : Fabrication manuelle de comprimés par moulage 59
Figure 13 : Presse pour moulage par injection 60
Figure 14 : Extrudeuse bivis....62
Figure 15 : Extrudeuse monovis 63
Figure 16 : Principales configuration des extrudeuses bivis : Caractéristiques et schémas..64
Figure 17: Modulation bivis 64
Figure 18 : Extrudeuse à satellites planétaires 65
Figure 19 : Extrudeuse monovis à étages....65
Figure 20 : Shéronisation et Sphéronizeur....67
Figure 21 : Diagramme d'état de l'eau 69
Figure 22 : Lyophilisateur de l'industrie Pharmaceutique 69
Figure 23 : Compression à l'aide d'une presse alternative 72
Figure 24 : Compression à l'aide d'une presse rotative....73
Figure 25 : Extraits du TMS 76
Figure 26 : Exemples de choix de police (a,b), de matrice conique (c) et de poinçon non aligné (d)....78
Figure 27 : Poinçons multi-pointe et micro-pointe....79
Figure 28: Cycle Force/Déplacement pour une force de compression donnée 81
Figure 29 : Durée des différente étapes de compression 83
Figure 30: Diagramme ISHIKAWA des causes possibles de défauts du comprimé 84
Figure 31 : Comportements spécifiques des matériaux granulaires....86
Figure 32 : Evolution de la variance au cours de l'homogénéisation d'un milieu sensible à la ségrégation 88
Figure 33 : Exemple de dispositifs d'analyse de la ségrégation lors de la chute 89

Figure 34 : Représentation des différents états de mélange] 90
Figure 35 : Influence de la gravité et des forces de surface sur l'homogénéité du mélange . 91
Figure 36 : Densification d'un système granulaire sous pression 94
Figure 37 : Comparaison entre rupture ductile et rupture fragile 96
Figure 38 : Etude d'un volume élémentaire d'un lit de poudre (a) dans l'espace (b) et dans un plan (c) 96
Figure 39 : Cercle de Mohr 97
Figure 40 : Représentation des principales mesures d'angles 101
Figure 41 : Cellule de Jenike et essai de cisaillement 102
Figure 42 : Evolution des contraintes au cours de trois essais successifs et lieu cinématique de rupture associé 103
Figure 43 : Lieu cinématique de rupture, Contrainte majeur de cohésion (fc), Contrainte majeur de consolidation (σ_1) 104
Figure 44 : Relation entre Fonction d'écoulement aptitude à l'écoulement 105
Figure 45 : Dimensionnement des silos (abaques et calcul de la contrainte de compression critique 107
Figure 46 : Exemple de diagrammes SeDeM 109
Figure 47 : Enjeux de compression 109
Figure 48 : Evolution des systèmes de délivrance depuis les années 1950 112
Figure 49 : Schémas de quelques équipements d'enrobage à sec 116
Figure 50 : Technologie OSDrC® inventée au Japon par Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd (SKK). et Kikusui Seisakusho Ltd (KS), commercialisé par Catalent Pharma solution sous le nom de OSDrC® Optidose$^{TM)}$ 117
Figure 51 : Organes sensoriels du goût 118
Figure 52 : Stratégies d'amélioration du goût 123
Figure 53 : Mécanismes de transport transcellulaire au niveau intestinal 125
Figure 54 : Cheminement du principe actif : du lieu d'administration à la circulation générale 125
Figure 55 : Différents types de nanotechnologie employées ou envisagées pour la délivrance de substances actives 131
Figure 56 : Représentation du phénomène de diffusions 139
Figure 57 : Cinétique de libération des différents types d'enrobage 149
Figure 58 : Systèmes à pellets multiples (Multiple-unit pellet system, MUPS) : 153
Figure 59 : Diffucaps® 153

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Petit aperçu de la préparation des cachets et capsules dures.....33
Tableau II : Synthèse des essais relatifs aux comprimés décrits dans la Ph. Eur. 8.0.....38
Tableau III : Critères d'éligibilité à l'exemption d'étude clinique de bioéquivalence selon la FDA, l'EMA et l'OMS (WHO) 45
Tableau IV : Les excipients utilisés dans la fabrication de comprimés par compression.....47
Tableau V : Développement de nouveaux excipients selon différentes approches.....50
Tableau VI : Amélioration de la performance selon l 'approche PDCA, Lean et Six Sigma ..51
Tableau VII : Les différents liaisons interparticulaires.....52
Tableau VIII : Mécanismes de croissance des particules 54
Tableau IX : Principaux équipements de granulation humide par pulvérisation d'une solution sur un lit de poudre en mouvement 55
Tableau X : Propriétés et caractéristiques du mélange à comprimer idéal.....58
Tableau XI : Quelques applications pharmaceutiques du moulage par injection.....61
Tableau XII : Exemple d'extrudeuses classées selon la pression exercée sur la matière.....62
Tableau XIII : Avantage de l'extrusion bivis par rapport au système monovis.....65
Tableau XIV : Produits commerciaux dont la fabrication intègre l'extrusion à chaud de matière fondue 67
Tableau XV : Comparaison entre une presse alternative er une presse rotative.....73
Tableau XVI : Défauts de fabrication des comprimés 85
Tableau XVII : Influence de la taille des particules sur le comportement de la matière.....86
Tableau XVIII : Caractéristiques considérées en fonction de l'échelle d'études.....86
Tableau XIX : Exemple de mélangeurs.....87
Tableau XX : Représentation schématiques des mécanismes de ségrégation 89
Tableau XXI : Principaux indices de mélange.....91
Tableau XXII : Principaux modèles d'études de la compressibilité [BUSIGNIES, 2005] 93
Tableau XXIII : Modèles et méthodes permettant de quantifier la comprimabilité 94
Tableau XXIV : Comportements sous contrainte 95
Tableau XXV : Indide de liaison et indice de rupture fragile 98
Tableau XXVI : Comportements d'un poudre à la sortie d'un silos.....99
Tableau XXVII : Aptitude d'écoulement et paramètres d'analyse associés 100
Tableau XXVIII : Paramètres considérés dans le cadre de la méthode SeDeM DIagram Expert System.....108
Tableau XXIX : Etapes du procédé d'enrobage au sucre 114
Tableau XXX : Différents équipements pour enrober 115
Tableau XXXI : Méthode d'évaluation du goût.....120
Tableau XXXII : Système de détection biomimétique 120

Tableau XXXIII : Exemples de relation entre caractéristiques et texture (non exhaustifs) ..121
Tableau XXXIV : Transformations buccales et sensations perçues au cours du temps.....122
Tableau XXXV : Approches permettant de masquer toute saveur désagréable.....123
Tableau XXXVI : Processus de digestion 124
Tableau XXXVII : Exemples d'interactions médicamenteuses et alimentaires.....127
Tableau XXXVIII : Exemples d'amplificateurs de la perméabilité : mode d'action et limites 128
Tableau XXXIX : Exemples d'inhibiteurs : mode d'action et limites.....129
Tableau XL : Classification des polymères mucoadhésifs.....130
Tableau XLI : Exemples de polymères d'enrobage gastrorésistants.....130
Tableau XLII : Représentions des cyclodextrines.....133
Tableau XLIII : CPP : exemples, cargaison possible et mécanisme de transport supposé.134
Tableau XLIV : Etudes de la mouillabilité.....136
Tableau XLV : Phénomènes de transport.....137
Tableau XLVI : Loi de Darcy et loi de DARCY-BUCKINGHAM 137
Tableau XLVII : Expressions mathématiques de la diffusion.....139
Tableau XLVIII : Mécanismes d'action des superdésintégrants 142
Tableau XLIX : Procédés de fabrication de comprimés orodispersibles poreux.....143
Tableau L : Procédés de fabrication de comprimés à libération accéléré résistants 143
Tableau LI : Les films orodispersibles : caractéristiques, composition générale, procédés de fabrication et exemples commerciaux.....144
Tableau LII : Systèmes de délivrance à rétention gastriques 146
Tableau LIII : Classification des matrices.....148
Tableau LIV : Comparaison des paramètres contrôlant le délai de libération selon le type d'enrobage.....149
Tableau LV : Systèmes de délivrance osmotiques de substances actives sous formes solide 150
Tableau LVI : Exemples de systèmes de délivrance multicouches brevetés.....152

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

A/N	Analogique / Numérique
ACAT	*Advanced Compartimental Absorption and Transit*
ADME	*Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination*
ADMET	*Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité*
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APhA	*American Pharmacist Association*
Aquacoat ARC	*Aquacoat Alcool Resistant Coatingl*
Art.	Article
ASTM	*American Society for Testing and Materials*
AVK	Anti-Vitaminique K
BCS	*Biopharmaceutical Classification System*
BDDCS	*Biopharmaceutical Drug Disposition and Classification System*
BFI	*Brittle Fracture Index*
BI	*Bonding Index*
BioET	*BioElectronic Tongue*
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
Brookfield FPT	*Brookfield Powder Flow Tester*
CAP	Centre Anti-Poison
CAP	*Cellulose Acetate Phtalate*
CED	*Cohesive Energy Density*
CF	*Crushing Force*
CPP	*Critical Process Parameter*
CPP	*Cell Penetrating Peptide*
CQA	*Critical Quality Attributes*
CS	*Crushing Strenght*
CSP	Code de Santé Publique
CTD	*Common Technical Document*
DCI	Dénomination Commune Internationale
DOE	*Design Of Experiments*
EC	*Ethyl Cellulose*
EDQM	*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*

	(Direction européenne de la qualité du médicament & soin de santé)
EDTA	Éthylène Diamine Tétra-Acétique
EGC	*Index of Good Compressibility*
EMA (EMEA)	*European Medicines Evaluation Agency*
ER	*Elastic Recovery*
ET	*Electronic Tongue*
Eur. Ph	*European Pharmacopeia*
FDA	*Food and Drug Administration*
FDDT	*Fast Disintegrating and Dissolving Tablet*
FDT	*Fast Disintegration Dissolving Tablet*
FF	*Flow Function*
GDP	Groupe de discussion des Pharmacopées
GMP	*Good Manufacturing Practices*
GRDDS	*GastroRetensive Drug Delivery System*
HAS	Haute Autorité de Santé
HME	*Hot Melt Extrusion, HME*
HPMCAS	*Hypromellose acétate succinate*
HPMCP	*Hypromellose acétate*
HTS	*High Throughput Screening*
IC	Index de compressibilité ou Indice de Carr
ICH	*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*
IER	*Ion Exchange Resine*
IGC	*Index Good Compressibility*
IM	*IntraMusculaire*
IPEC	*International Pharmaceutical Excipients Council*
IPT standards	*Industrial Pharmaceutical Technology standards*
ISO	*International Organization for Standardization*
IV	*IntraVeineuse*
J-C	Jésus-Christ
LCR	Lieu Cinématique de Rupture
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LP	Libération Prolongée
LPD	*Lower Punch Displacement* (déplacement du poinçon inférieur)
MAIC	*Magnetically Assited Impaction Coated*

MST	*Mouth Dissolving Tablet*
MUPS	*Multiple Unit Pellet System*
MVDA	*MultiVariate Data Analyses*
NLM	*National Libray of Medicine*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OROS	*Osmotic Release Controlled Oral delivery Systme*
OSDrC	*One Step Dry Coated Tablet*
OST	*Oral Strip Technology*
PA	Principe Actif
PAT	*Process Analytical Technology*
PCDA	*Plan, Do, Check, Act*
PEG	*Polyethylene glycol*
PEO	*Polyethylene oxide*
pH	Potentiel Hydrogène
Ph Int.	Pharmacopée internationale
Ph. EUr.	Pharmacopée Européenne
PLA	*Poly(lactic acid)*
PLC	*Polycaprolactone*
PLGA	*poly(lactic-co-glycolic acid)*
PVAP	*PolyViny lAcetate Phtalate*
QbD	*Quality by Design*
QTPP	*Quality Target Product Profile*
R&D	Recherche et Développement
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
SDM	Système de Délivrance des Médicament
SHP	Société d'Histoire de la Pharmacie
SODAS	*Spheroidal Oral Drug Absorption System*
SPC	*Summaries of product characteristics*
SSE	*Single Screw Extruder*
TAT	*Trans Acting Activator of Transcription*
TMS	*Tableting Specification Manual*
TPA	*Texture Profile Analysis*
TR	*Taste Receptor*
TSE	*Twin Screw Extruder*
UC	*Upper Compression (Pression exercée par le poinçon supérieur)*

UPD	*Upper Punch Displacement (déplacement du poinçon supérieur)*
USP-NF	*United States Pharmacopeia – National Formular*
VAIC	*Vibrationally Assited Interfacial Coating*
vHTS	*virtual High Throughput Screening*
VIH	Virus de L'ImmunoDéficience
WHO	*World Health Organization*
ZOT	*Zonula Occludens Toxin*
µHTS	*ultra High Throughput Screening*

NOTATIONS ET SYMBOLES

α	Angle de repos
a	Constante
A	Constante
A	Aire
$A_{polygone}$	Aire du polygone
A_{circle}	Aire du cercle
a_1	Constante
a_2	Constante
b	Constante
BFI	Indice de rupture fragile (*Brittle Fracture Index*)
BI	Indice de liaison *(Bonding Index)*
BI_w	Indice en conditions défavorables (*worse*)
BI_b	Indice en conditions statiques (*bound*)
c	Proportion du composant considéré
C	Cohésion du milieu
C_x	Concentration du composé X
D	Densité relative
D	Coefficient de conductivité
D_{min}	Diamètre d'ouverture minimale du silos
ϕ	Diamètre du comprimé
ε	Porosité
ε(total)	Porosité totale
E	Module de Young
e	Epaisseur du comprimé
E	Module de Young
f_c	Contrainte de cohésion
$f_{c,crit}$	Résistance de compression critique
ff	Facteur d'écoulement (*flow factor)*
FF	Fonction d'écoulement (*Flow Function*)
F_R	Force de rupture
$F\sigma_e$	Force de compression appliquée au mélange à comprimés
g	Constante de gravité
H_b	Dureté en condition statique

H	Dureté par indentation *(indentation hardness)*
$H(\alpha)$	Fonction de la pente d'inclinaison de sortie
H_0	Dureté en indentation dynamique
h	Epaisseur de la couche de diffusion
h_c	Hauteur du comprimé sous contrainte
h_e,	Hauteur du comprimé après éjection
IC	Indice de Compressibilité (indice de Carr)
I_H	Indice d'Hausner
I_H	Indice d'Hausner
J	Flux de matière
J_e	Flux hydraulique
K	Coefficient d'Heckel
$K(\theta)$	Fonction décrivant la relation entre la conductivité hydraulique et la teneur en eau
K_s	Conductivité hydraulique
k_1	Constante
k_2	Constante
L	Distance
M_1, M_2, M_3, M_4	Indices de Mélange
n	Nombre de particules dans l'échantillon
$N_{\geq 5}$	Nombre de paramètres supérieures ou égaux à 5
N_{tot}	Nombre total de paramètres étudiés
P	*Maximum compaction pressure*
P	*Peptide*
PC	Compression Plastique
R_V	Degré de Réduction Volumique
RE	Taux de Relaxation
S	Ecart-type observé
S	Concentration à saturation ou solubilité
T_c	Temps de contact entre le(s) poinçon(s) et le mélange
T_D	Temps de résidence, *the dwell time*
T_e	Temps d'éjection
T_R	Temps de relaxation, the relaxation time
T_S	Temps de consolidation, *the consolidation time*
v	Volume de dissolution
V_P	Volume à la pression P_v
V_0	Volume apparent non tassé
V_0	Volume avant compression

V_1	Volume à 1 MPa
V_f	Volume obtenu après tassement
V_s	Volume à porosité nulle
W	Coefficient de compressibilité
Δ_r	Ecart-type théorique en milieu mélangé
Δ_0	Ecart-type théorique en milieu séparé
Δh	Hauteur
ε	*Porosity*
μ	Coefficient de friction interne
ρ	Masse volumique
ρ_0	Masse volumique apparente du mélange
ρ_0,	Masse volumique apparente du mélange
ρ_f	Masse volumique après tassement
ρ_f	Masse volumique après tassement
θ	teneur en eau
$\overline{\sigma}$	Contrainte compressive exercée sur l'arche
σ	Contrainte normale
σ_0	Ecart-type théorique en milieu séparé (indépendant de la taille de l'échantillon)
σ_1	Contraintes principales maximale
σ_2	Contrainte principale intermédiaire
σ_3	Contraintes principales minimale
σ_c	Contrainte majeure de consolidation
σ_e	Résistance en tension radiale du comprimé sans défaut
σ_{e0}	Résistance en tension radiale du comprimé sans défaut
σ_R	Tension radiale
σ_S	Contrainte d'un essai de cisaillement
τ	Contrainte tangentielle
τ_C	Contrainte tangentielle à l'état de consolidation σ_c
τ_S	Contrainte tangentielle à l'état de consolidation σ_S
ψ_T	Potentiel hydrique

INTRODUCTION

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» [Code de Santé Publique (CSP), Art. L5111-1]. Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré en France par l'Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de Santé ou ANSM (agence créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé) [CSP, Art. L5312-1]. Le circuit du médicament est hautement qualifié et surveillé [Ordre National des Pharmacien, 2013].

Chaque médicament est caractérisé par son rapport bénéfice/risque [CSP, Art. L5121-9] et doit être utilisé dans des conditions parfaitement définies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP ; *Summaries of product characteristics, SPC)* : dans une situation pathologique particulière, à une posologie adaptée, selon un schéma thérapeutique défini, en respectant les précautions d'emploi [HAS, 2011] [ANSM, 2014].

De la découverte du Principe Actif (PA) à la commercialisation, le chemin est long (10-15 ans) et échelonné par différentes étapes :

- Identification de la cible thérapeutique dans le cadre d'une approche rationnelle et non empirique, recherche du candidat médicament et essais précliniques ;
- Développement galénique et industrialisation ;
- Essais cliniques (études chez l'Homme) ;
- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée après évaluation de la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des médicaments ;
- Fabrication et exploitation commerciale.

De nouvelles études peuvent être menées tout au long de la vie du médicament pour vérifier le rapport bénéfice/risques, justifier de nouvelles indications thérapeutiques ou confirmer l'optimisation du médicament (nouvelle forme galénique, nouvelle composition, …). Le développement d'un médicament est estimé en moyenne à un milliard d'euros. Au cours des dernières années le coût de Recherche et Développement (R&D) a augmenté alors que sa durée a été diminué [LEEM (Les Entreprises du Médicament), 2014].
L'accélération des étapes de R&D a pour but d'accroitre la durée du monopole et d'assurer un retour sur investissement maximum avant l'apparition des génériques [LEEM, 2014]. Les

médicaments génériques sont des médicaments pouvant se substituer au médicament de référence (appelé également « médicament princeps ») dans la mesure où ils ont :

- La même forme pharmaceutique, à la subtilité près que toutes les formes orales à libération immédiate sont considérées comme une seule et même forme pharmaceutique [CSP, L.5121-1-5] ;
- La même composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
- Et une biodisponibilité équivalente (évaluée par l'étude du profil pharmacocinétique, courbe des concentrations plasmatiques observées au cours du temps après l'administration d'une même dose de principe actif) [CSP, Art. L.5121-1].

La formulation concerne « l'ensemble des opérations mises en œuvre lors du mélange, de l'association ou de la mise en forme d'ingrédients […] de façon à obtenir un produit commercial caractérisé par sa fonction d'usage […] et son aptitude à satisfaire à un cahier des charges préétabli » [AUBRY ET SCHORSCH, 1999, p. 2]. Au 16ème et 17ème siècle, la Pharmacie Galénique s'oppose à la Pharmacie « chymique » de Paracelse (1493-1541), « Art distillatoire » qui étudie les composés chimiques des matières premières. En effet, la Galénique dont le nom fait référence au père de la Pharmacie, Galien (*Claudius Galenus,* 131-201) s'intéressait aux préparations et mélanges de matières premières [POISSON, 2006]. Aujourd'hui la Pharmacie Galénique désigne non seulement l'art de préparer, conserver et présenter les nouveaux médicaments, mais aussi une science appliquée tantôt technologiques (Pharmacotechnie), tantôt biologiques (Biopharmacie). La formulation peut avoir un impact majeur sur le rapport/bénéfice risque en améliorant l'efficacité (ex : rapidité d'action avec les forme à libération immédiate, réduction du nombre de prise avec les formes à libération prolongée) et/ou la tolérance (ex : amphotéricine B sous forme liposomale moins néphrotoxique) [LE HIR, CHAUMEL, et BROSSARD, 2009].

La formulation consiste à « associ[er judicieusement plusieurs matières premières [...] [pour] obtenir une composition plus satisfaisante que chacun des ingrédients pris isolément » [AUBRY et SCHORSCH, 1999, p. 3]. La compréhension des phénomènes mis en jeu lors de la formulation facilite l'optimisation de la préparation, la montée en échelle du procédé (*scale-up*) et la résolution rapide de tout problème rencontré lors de la fabrication (*troubleshooting*). Le développement rationnel est d'autant plus pertinent de nos jours avec l'aproche de la Qualité par la conception (*Quality by Design, QbD*). En effet, l'approche de la Qualité a évolué du contrôle de la qualité d'un échantillon de produits finis vers la construction du profil de qualité ciblé (*Quality Target Product Profile, QTPP*). L'approche de la Qualité par la conception peut être décomposée en plusieurs étapes (Figure 1) et consiste

à comprendre le procédé de fabrication afin de définir les conditions nécessaire à l'obtention du produit souhaité [ICH Q8(R2), 2009].

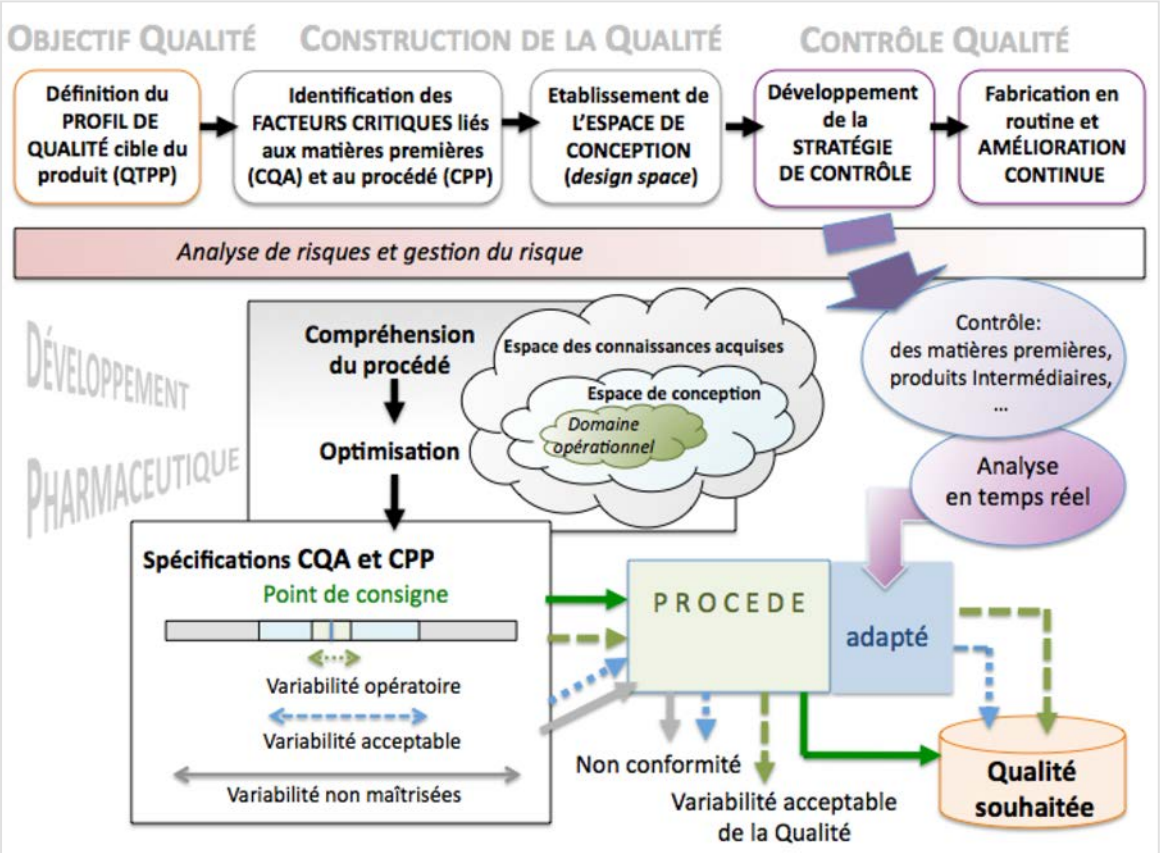


Figure 1 : L'approche de la Qualité par la conception (d'après [ICH Q8(R2), 2009] [RATHORE, 2009] [HUANG, KAUL, CAI et al. 2009])

Il s'agit dans un premier temps d'identifier les paramètres critiques du procédé (*Critical Process Parameters, CPP*) et caractéristiques des matières premières ayant un impact sur la qualité du produit fini (*Critical Quality Attributes)* [ICH Q8(R2), 2009].. Ces éléments critiques peuvent être déterminés à l'aide d'analyses de risque [ICH Q9, 2005] et de plans d'expériences (*Design Of Experiments, DOE*) [GOUPY, 2000]. Leur optimisation est réalisée au sein de l'espace de conception (*design space)*, domaine dans lequel la relation entre les paramètres du procédé et la qualité du produit en sortie est connue. La définition du domaine d'opération (spécifications relatives matières premières et au procédé, variabilité acceptable) et de la stratégie de contrôle permet d'obtenir en routine la qualité ciblée [ICH Q8(R2), 2009].

L'analyse en ligne ou en temps réel (*Process Analytical Technology, PAT*) permet d'adapter les paramètres critiques en cours de fabrication pour assurer la production continue de produit de qualité (réduction des non-conformité et rejet de lot de fabrication pouvant être de taille conséquente) [RATHORE, 2009]. L'objectif est à terme d'aboutir à une libération

paramétrique, c'est-à-dire « à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) en matière de libération paramétrique » (Arrêté du 10 août 2004 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux BPF).

Il existe de différentes formes pharmaceutiques généralement classées selon la voie d'administration ou l'état physique (Figure 2) [ROY, 2011]. Chaque forme présente des avantages et des inconvénients. Il a été choisi de s'intéresser aux comprimés, forme pharmaceutique solide la plus répandue [PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, 2011].

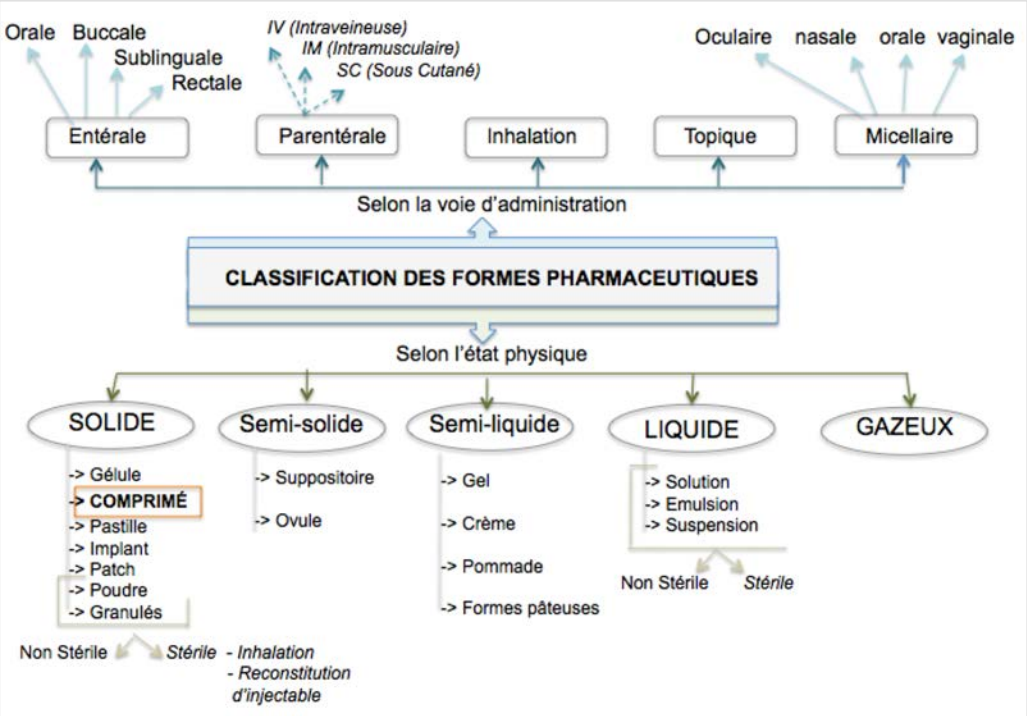


Figure 2 : Classification des différentes formes pharmaceutiques (d'après [ROY, 2011, p. 124])

Les comprimés font l'objet de nombreux ouvrages, travaux et publications mais le domaine d'étude étant vaste, les documents se focalisent généralement que sur un point particulier : un type de comprimé précis, un procédé de fabrication, … L'objectif de cette thèse est de rassembler et synthétiser les connaissances fondamentales dans un contexte de vulgarisation, de compréhension des différentes modalités de prise en vue du bon usage des comprimés et d'aide au développement des comprimés (recherche d'information facilitée). La thèse commencera par une introduction au « monde des comprimés ». Ensuite, nous nous focaliserons sur la fabrication des comprimés par compression, procédé dont l'étude selon une approche *QbD* nécessitera une introduction au milieu granulaire. Enfin, le troisième chapitre sera consacré aux développements de comprimés spécifiques (à libération immédiate, différée, prolongée,…) et aux différentes innovations à venir .

I- DIVERSITE DES COMPRIMES

I-A. Identités du comprimé

I-A.1) Définition du comprimé

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 8ème édition, 2014), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation unidose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants.

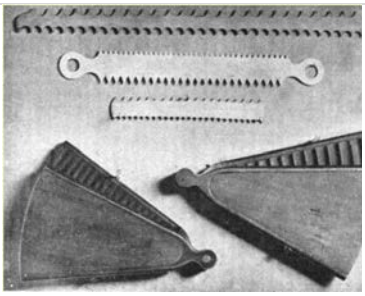
Depuis l'adoption en 2006 de l'Addendum 5.8 de la Ph. Eur. par la Commission Européenne, le procédé de fabrication n'est plus limité à la compression [EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*, 2007] et on peut inclure parmi les comprimés :

- Les lyophilisats oraux, préparations obtenues pas cryodessiccation (cf. partie *I-E.4) Lyophilisation, p. 68*), « destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersée (ou dissoutes) dans l'eau avant administration ». [Ph. Eur. 8.0, 2014, p. 837].
- Les pastilles, « préparations dures obtenues par moulage » « destinées à être sucées et à se dissoudre ou se désagréger lentement dans la bouche afin d'exercer généralement une action locale dans la cavité buccale et la gorge » ;
- « Les pâtes à sucer, « préparations molles et malléables obtenues par moulage de mélange contenant des gommes ou polymères naturels ou synthétiques et des édulcorants » [Ph. Eur. 8.0, 2014 ; p. 849].

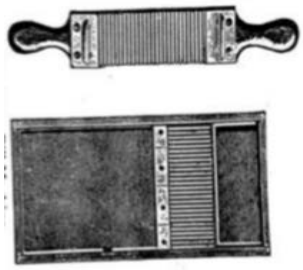
Il est à noter que les suppositoires répondent également à la définition des comprimés. Ce sont en effet des « préparations unidoses solides dont formes, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale » [Ph. Eur. 8.0, 2014 ; p. 869].

Le terme « pilule » est employé de nos jours pour désigner les comprimés de contraceptifs oraux dont petite taille est à l'origine de l'extrapolation. En effet les pilules (du latin *pilula*, dérivé de *pila,* « petite balle ») sont connues depuis presque 2 millénaires et correspondent à de petites boulettes de masse généralement comprise entre 100 et 300 mg. Les pilules étaient obtenues à partir d 'une masse d'ingrédients pétrie, façonnée en bâtonnets puis divisée régulièrement en petits cubes qui s'arrondiront par écrasement giratoire sous la

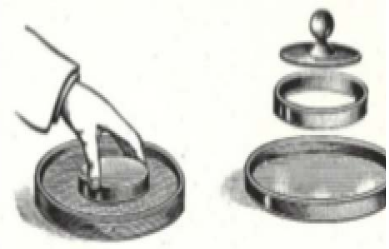
paume de la main. La figure 3 présente quelques dispositifs de préparation artisanale [GUITARD, 1955] [FROGERAIS, 2014].



En haut : Réglettes diviseuses
En bas : Piluliers de VIAL



Pilulier décrit par Baumé dans son traité de *Chimie expérimentale*



A gauche : Disque de Mialhe
A droite : Disque de VIAL

Figure 3 : Fabrication artisanale des pilules [FROGERAIS, 2014]

I-A.2) Histoire des comprimés

Le comprimé est une présentation pharmaceutique qui a été mise au point au cours du XIX^{ème} siècle. L'invention (initialement imaginée pour comprimer la poudre de graphite) reviendrait au britannique William BROCKEDON qui breveta en 1843 la fabrication de comprimés par compactage de poudre entre deux poinçons. La fabrication manuelle a vite été remplacée par l'utilisation de machines automatisées qui apparurent dès 1875 [FROGERAIS, 2013].

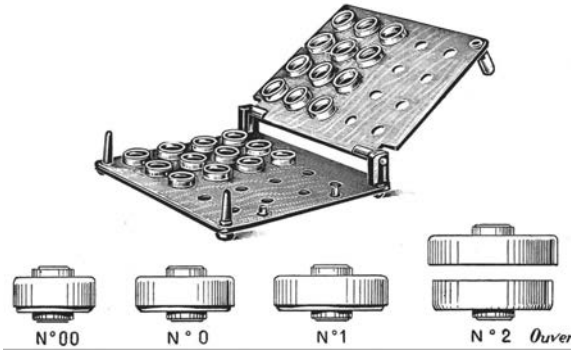
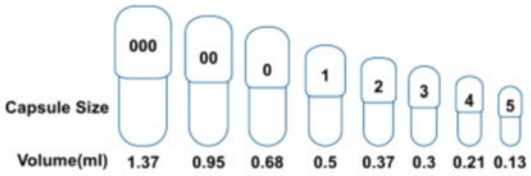
La forme comprimé présente à ses débuts diverses appellations dont : « pastilles comprimées », « médicament comprimé », « lentilles comprimées », « tabloïd(e) » (dérivé du terme anglais *tablet)*, « tablettes comprimées », « discoid », « comprimé discoïde ». Le terme « comprimé » n'est apparu qu'en 1893 avec la promotion des comprimés *d'Exalgine* (antalgique à base de méthylacétalinide) par les Laboratoires Blancard. L'usage des comprimés va se répandre que tardivement en France. En effet, présentés à l'Exposition universelle de Paris de 1878, les comprimés sont considérés comme une forme « défectueuse » à en juger :

- Leur forme (dimension et bords abrupts rendant l'ingestion difficile) ;
- Leur consistance de pierre (suggérant l'absence de désagrégation et dissolution) ;
- Leur « simplicité » (inefficacité due à l'absence de protection du principe actif vis-à-vis des sucs gastriques à la différence des cachets) [FROGERAIS, 2013].

Le « cachet » très répandu à l'époque est une forme pharmaceutique qui a été remplacée par la gélule. Constitué d'une double cupule en pain azyme renfermant le principe actif sous forme pulvérulent, le cachet était trempé quelques secondes dans l'eau avant ingestion [GORIS, LIOT ET GORIS, 1942]. Les cachets ont disparus des Pharmacies mais subsistent

en confiserie : on peux encore trouver des « cachets poudres » ou « soucoupes » contenant des poudres acidulées [LOOK-O-LOOK, 2014]).

Tableau I : Petit aperçu de la préparation des cachets et capsules dures
[FRAGON, 2014] [MAC EWAN, 1915] [SHP (Société d'Histoire de la Pharmacie), 2014]

CACHETS	CAPSULES DURES
 Cacheteur Secca pour cachets à fermeture à sec, avec différents types de cachets terminés [GORIS, LIOT ET GORIS, 1942]	Remplissage manuelle des gélules à l'aide d'un Gélulier CapsiCards ® [FRAGON, 2014]  Tailles de gélules [SAKR et ALANAZI, 2013]

Le cachet est le principal concurrent du comprimé qui peine à être considéré par les pharmaciens. En effet, étant une forme nouvelle, sa formulation (mal connue à l'époque) n'a pas été enseignée aux pharmaciens titulaires et peu de pharmaciens sont prêts à investir dans un dispositif manuel de compression. Enfin la commercialisation des comprimés sous forme de spécialités n'est pas appréciée par tous (faible marge et atteinte au métier de pharmacien dispensateur et préparateur des médicaments). Lors de l'Exposition universelle de Paris de 1889, l'opinion reste mitigée : le comprimé est considéré sans avenir (désagrégation « problématiques ») à l'exception des comprimés à sucer (lente dissolution avantageuse) et des comprimés hypodermiques (dissouts dans l'eau afin d'obtenir une solution qui sera bouillie avant injection) [FROGERAIS, 2013].

La fabrication de comprimés évolue néanmoins avec l'ajout d'excipients et sa forme devient plus globulaire. Certains comprimés vont réussir à s'imposer au début des années 1900 : comprimés d'acide acétylsalicylique des Laboratoires Bayer en 1900, comprimés de fermants lactiques (Lacteol du Docteur Boucard, Biolactyl des Laboratoires Fourier, Comprimés de sels de Vichy… La formule des comprimés de chlorhydrate de quinine apparaît dans le Formulaire des Hôpitaux militaires dès 1890 et l'année suivante au niveau des formulaires civils tels que le Formulaire de Gautier et Renault [FROGERAIS, 2013]. La première Pharmacopée française comportant des comprimés est l'édition de 1937 [LE HIR, CHAUMEIL, et BROSSARD, 2009].

En 1901, les comprimés (largement développés en Allemagne et en Russie) obtiennent une opinion favorable de M. Victor Masson, Directeur de la Pharmacie Centrale du Val de Grace (dans le rapport sur les comprimés destiné la Direction des Services de Santé). La forme séduit par son dosage unitaire, son faible volume et sa facilité d'emploi. Dans un contexte favorable, les comprimés se multiplient en Pharmacie mais également au niveau sanitaire (ex : purification de l'eau (« comprimés tricolore »), contrôle de la pasteurisation (« comprimés enzymoscopiques »), contrôle du vin (« comprimés gypsométrique ») et au niveau agroalimentaire avec les cubes de bouillon (1916). La première guerre mondiale va populariser le comprimé auprès du public et des professionnels de santé (médecins et pharmaciens mobilisés). Maurice Bouvet vulgarisera le comprimé en 1919 avec son livre *La fabrication industrielle des comprimés : c'*est le début de l'essor des comprimés et du développement des machines à comprimer [FROGERAIS, 2013].

Au cours des années, les équipements vont évoluer (des presses alternatives mono-poinçons aux presses rotatives multi-poinçons instrumentées), les procédés de fabrication se diversifieront et le comprimé fera l'objet d'innovations…

I-B. Caractéristiques des comprimés

I-B.1) Caractères organoleptiques

Le comprimé doit être identifiable afin d'éviter toute confusion chez les patients mais également le personnel soignant. Le risque iatrogène est augmenté en cas de polymédication et/ou déconditionnement des médicaments (utilisation de pilulier, dispensation nominative en milieu hospitalier) [HAS, 2011]. Chaque comprimé est caractérisé visuellement par sa forme et ses dimensions (« surface d'échange » et volume), sa couleur, son marquage et sa structure (après coupure). Ces différentes caractéristiques font l'objet de recensement par différents organismes :

- L'Institut universitaire en santé mentale de Québec présente les photographies des médicaments les plus utilisés en psychatrie dans un *Guide visuel d'identification des médicaments* (à destination des équipes cliniques). [PAINCHAUD, GOULET, LECOMTE et al., 2010] ;
- Le Centre Anti-Poison (CAP) de Nancy répertorie les différentes caractéristiques au sein d'un fichier d'identification des formes orales solides médicamenteuse utilisé l'identification rapide d'un médicament, notamment lors d'un détournement d'usage [ARMAND, GAMBIER, MANEL et al., 2003] ;
- Il existe également des sites internet permettant d'identifier des comprimés non étiquettés tels que *Pillbox* [NLM (United States National Library of Medicine), 2013] ou encore *Pill Identifier* de Drugs.com [DRUG.COM, 2014].

I-B.1) A. FORME ET DIMENSIONS

Un comprimé correspond en général à « un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés » [Ph. Eur 8.0, 2014 ; p. 837]. Les comprimés peuvent être de formes très variées. En effet, lors de la production de comprimés par compression, la matrice et les poinçons définissent la forme du comprimé et il faut savoir que cet outillage est généralement conçu sur-mesure. Il faut souligner la forme du comprimé n'est pas une caractéristique anodine : certaines géométries sont facilement érodées (formes pointues) [NATOLI, 2008] et peuvent être difficilement enrobées [KETTERHAGEN, 2011] [SUZZI, 2012]. A noter que la surface externe du comprimé (en contact avec le milieu extérieur et fluides biologiques) peut avoir une influence sur la libération du principe actif [AHMAT, CASTRO et UGAIL, 2010] [MISSAGHI, PATEL, TIWARI et al., 2010].

Selon les recommandations (suggérées) de la FDA relatives aux attributs physiques des comprimés et capsules génériques, les comprimés ronds doivent être privilégiés par rapport aux comprimés plats dont le risque d'adhérence aux parois de l'œsophage est favorisé par sa grande surface [FDA, 2013]. A noter que les arrondis limitent le risque érosion [NATOLI, 2008]. Il est également souligné que plus le comprimé est petit, plus son administration est aisée : passage rapide à travers le pharynx et l'œsophage. Le diamètre recommandé n'excéde pas 22 mm et est préférentiellement inférieure à 17 mm [FDA, 2013].

I-B.1) b. COULEUR ET MARQUAGE

La couleur du comprimé correspond à celle du mélange de matières premières ou à la coloration de l'enrobage. La réglementation relative à l'emploi de colorant diffère selon les pays, et l'ajout d'un colorant peut donc restreindre la commercialisation du comprimé à un territoire. La coloration joue un rôle esthétique et constitue un critère d'identification discriminant dans le cadre de l'identification du comprimé [ROWE, SHESKEY et QUINN, 2009] [KANEKAR et KHALE, 2014] Pour preuve, le *Guide visuel d'identification des médicaments* (publié par l'Institut universitaire en santé mentale de Québec) classe les médicaments photographiés par couleur [PAINCHAUD GOULET, LECOMTE et al., 2010]. Enfin, l'altération du médicament (non adéquation avec le RCP) peut ce traduire par un changement de couleur.

Comme le mentionne l'article *206.3* du CFR 21 (*Code of Federal Regulations), l*e marquage des comprimés peut se faire à l'aide de motifs en relief (*embrossed tablet*), de gravures (*engraved tablet)*, ou des impressions (*imprinted tablet*) [FDA, 2014]. Les comprimés sécables présente une ou plusieurs barres de cassure (lignes de sécabilité) assurant la

division des comprimés en fractions uniformes. L'efficacité de la barre de cassure doit être démontrée par l'essai d'uniformité des fractions, satisfaisant si les 30 fractions (provenant de comprimés différents tirés au hasard) présentent une masse individuelle se situant entre les limites de 85 et 115% de la masse moyenne. Une fraction peut éventuellement se trouver entre 75 et 125% de la masse moyenne (Ph. Eur. 8.0, .01/2014 : 0478). Pour faciliter l'administration, certains comprimés peuvent être coupés ou écrasés et il est recommander d'utiliser des dispositifs de coupe et/ou broyage *(Pill splitter/cutter*) afin d'éviter les pertes [HAS, 2011].

I-B.1) c. STRUCTURE

En fonction des contraintes de formulation et du profil de libération souhaité, les comprimés peuvent présenter des structures variées, un comprimé peut être nu ou enrobé. A noter que si l'enrobage est très mince (tel un film ou pellicule), on parle de comprimé pelliculés. La couverture en sucre est spécifique des comprimés dragéifiés. L'enrobage a pour but de masquer le goût ou l'odeur désagréable, protéger le principe actif (de la lumière, des agents atmosphérique, …), contrôler la libération du principe actif , améliorer l'esthétique du comprimé et/ou facilité l'identification (coloration) [LE HIR, CHAUMEL, et BROSSARD, 2009].

La structure du comprimé peut jouer un rôle déterminant dans le contrôle de la libération et dépend donc de la stratégie de formulation employée pour une délivrance optimale des substances actives. La figure 4 présente quelques exemples de structure.

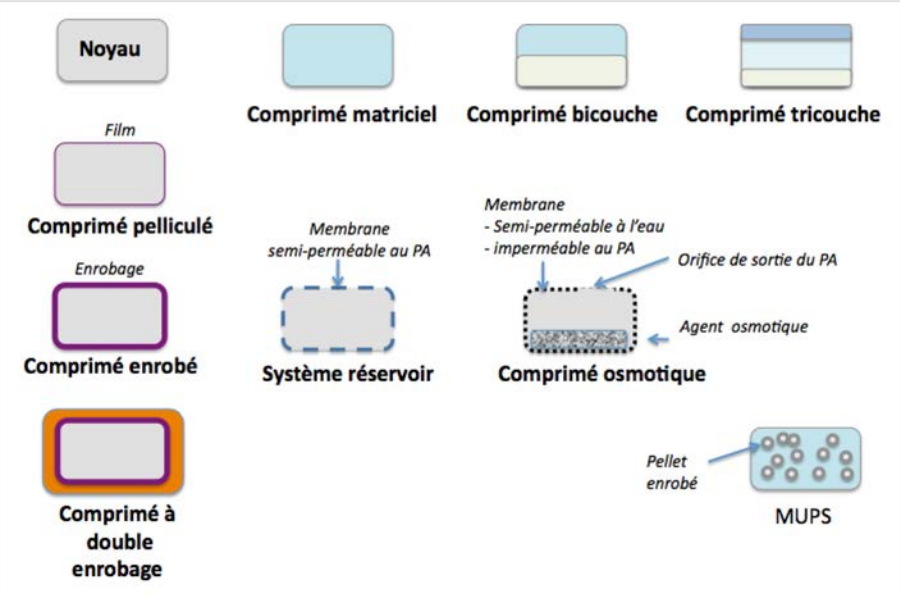


Figure 4 : Exemples de structure des comprimés (présentation non exhaustive)

La libération du principe actif peut être prolongée par différents moyens :

- Membrane semi-perméable au principe actif des systèmes réservoir (« cœur-couronne » de l'anglais « core-shell system) ;
- Membrane semi-perméable aux fluides physiologique associée à un agent osmotique et un orifice de taille défini dans le cas des systèmes de pompes osmotiques ;
- Matrice au sein de laquelle le PA est dispersé (systèmes matriciels monolithique).

La libération répétée ou fractionnée peut être assuré par :

- Combinaison de matrices formant par superposition des comprimés multicouches ;
- « Enrobages » successifs (comprimé double noyau);
- Dispersion de pellets au sein d'une matrice dans le cas des comprimés MUPS (*Multiple Unit Pellet System*)

Les différentes structures feront l'objet d'une approche approfondies dans la partie *III-Enjeux et innovations relatives aux comprimés, p.111.*

I-B.2) Spécifications Pharmacopée [Ph. Eu. 8.0, 2014]

La Ph. Eur. (8ème édition, 2014) définit différents essais relatifs aux comprimés et le tableau II résume les différentes modalités d'analyse.

La monographie des comprimés de la Ph. Eur. 8.0 (2014) ne s'applique pas à tous les comprimés. Les exigences sont présentées pour les comprimés : non enrobés, enrobés, gastro-résistants, à libération modifiée, solubles, dispersibles, orodispersibles, à croquer, à utiliser dans la cavité buccale et lyophillisats oraux. Pour les autres comprimés, il est question de se référer aux monographies des Préparations rectales (1145), Préparation vaginales (1164) ou Préparation buccales (1807) [Ph. EUr. 8.0, 01/2014 :0478; p.837]. Les essais à réaliser et les conditions expérimentales sont dépendants du type comprimé. A noter que le contrôle qualité au niveau des produits finis tend à être remplacé par la compréhension des procédés et l'application du *Quality by Design.*

Tableau II : Synthèse des essais relatifs aux comprimés décrits dans la Ph. Eur. 8.0 (2014)

ESSAIS	NORME	PRINCIPE DE CONFORMITE
UNIFORMITE DE MASSE des comprimés nus ou pelliculés *(Ph. Eur. 8.0 ; 2.9.5)*	Ecart limite (% en valeur absolue) entre la masse d'un comprimé et la moyenne µ des masses individuelles : +/- 10 % si µ ≤ 80 mg +/- 7,5 % si µ entre 80 et 250 mg +/- 5 % si µ ≥ 250 mg	Essai réalisé sur 20 unités Aucune unité ne avoir une masse s'écartant du double de l'écart limite à moyenne. Au maximum 2 écarts supérieurs à l'écart limite de masse peuvent être tolérés.
FRIABILITE des comprimés non enrobés Mesure de la résistance à l'abrasion et culbutage *(Ph. Eur. 8.0 ; 2.9.6.)*	Absence de perte de masse Taux d'effritement nul après 100 rotations dans un tambour à la vitesse de 25 tours/min	Essai réalisé sur : - une masse de comprimés proche de 6,5g si la masse d'un comprimé est inférieure ou égale à 650 mg - ou 10 comprimés entiers de masse individuelle supérieure à 650 mg
DURETE ou résistance à la rupture ou dureté *(Ph. Eur. 8.0 ; 2.9.6.)*	Force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé par écrasement entre 2 mâchoires (N ; valeurs moyenne, minimales et maximales)	Mesure à effectuer sur 10 comprimés « La résistance mécanique des comprimés doit être suffisante pour ne pas d'effriter ou se briser lors des manipulations ou des étapes de production ultérieures » [Ph. Eur. 8.0, 2014, p.838].
DESAGREGATION des comprimés *(Ph. Eur. 8.0 ; 2.9.1.)*	Temps limite : < 15 min pour les comprimés nus < 3 min si effervescents < 30 à min si pelliculés < 60 min si enrobés	Conditions opératoires (milieu de désagrégation, température, appareil de dissolution à panier ou pâle avec renouvellement du milieu ou non….) fonction du type de comprimé
Dissolution des formes solides *(Ph. Eur. 8.0 ; 2.9.3.)*	Profil de dissolution = courbe en fonction du temps de la libération du principe actif dans le milieu de dissolution Temps de prélèvement définis	Conditions opératoires (milieu de désagrégation, température et appareil de dissolution à panier ou à pâle…) fonction du type de comprimé
UNIFORMITE DE TENEUR des préparations unidoses *(Ph. Eur. 8.0 ; 2.9.6.)*	Ecart limite maximal des teneurs individuelles par rapport à la moyenne : + /- 15% sur 10 comprimés ou éventuellement +/- 25% sur 30 comprimés	Essai sur 10 unités Dissolution et analyse quantitative en PA Si la teneur individuelle d'une seule unité de prise est comprise entre 75 et 125% de la moyenne, le dosage doit être réalisé sur 20 comprimés supplémentaires et une unité seulement peut alors être située entre 75 et 125% de moyenne
SECABILITE (Ph. Eur. 8.0, .01/2014 : 0478).	Masse individuelle se situant entre les limites de 85 et 115% de la masse moyenne.	Essai sur 30 fractions (provenant de 30 comprimés différents tirés au hasard) Une fraction peut éventuellement se trouver entre 75 et 125% de la masse moyenne

I-C. Administration des comprimés

I-C.1) Voie et mode d'administration

Les modalités de prise d'un comprimé varient en fonction de la voie d'administration et du type de comprimés. On distingue pour la voie orale (Figure 4) :

- Les comprimés conventionnels (avalés);
- Les comprimés croqués et les comprimés dispersés ou dissouts dans un liquide avant administration (comprimé dispersible, comprimé soluble, comprimé effervescent) ;
- Les comprimés dispersés ou dissouts dans la cavité buccale (comprimé orodispersible, lyophillisat oral, comprimé sublingual, comprimé gingival) ;
- Les comprimés à sucer ainsi que les pastille et pâtes à sucer ;
- Les comprimés à mâcher ou gomme.

Les comprimés conventionnels doivent être avalés en position verticale (débout ou assis) avec un grand verre d'eau afin de faciliter le transit (à travers le pharynx et l'œsophage), et prévenir le risque d'effets secondaires. En effet certains médicaments sont susceptibles d'entraîner des dysphagies par leurs propriétés physico-chimiques (ex : acidité de l'alendronate utilisé dans le traitement de l'ostéoporose) et leur mécanisme d'action (ex : anesthésiques) ou, indirectement par prédisposition aux infections ou induction allergie.
Le risque de dysphagie est d'autant plus important que le comprimé est gros, gonfle et présente une forte capacité d'adhérence [MARTEL, 2001]. Une étude (136 participants) démontre que les patients ne sont pas toujours sensibilisés par ces risques et beaucoup avalent leurs comprimés avec une quantité de liquide insuffisante [FUCHS, 2009].

Les modalités de prise des comprimés doivent être respectées sous peine d'entrainer des effets indésirables. Avant tout déconditionnement (fractionnement, broyage, dissolution dans un liquide, dispersion dans un aliment semi-solide), il est indispensable de vérifier si cela n'altère pas les propriétés du médicament. En milieu hospitalier, la liste des médicaments non écrasables doit être à disposition du personnel soignant. Différentes études remontent que plus de 70% des médicaments broyés ou écrasés ou encore coupés ne correspondent plus à la dose prescrite. En cas de difficultés de déglutition (40% des personnes âgées) ou d'incapacité à déglutir (sonde gastrique, …), il est préconisé de substituer les formes sèches par des formes liquides [HAS, 2011].

I-C.2) Schéma thérapeutique

« Tout est poison, rien n'est poison. Seule la dose fait le poison.» (Paracelse, 1493-1541).

Chaque médicament est caractérisé son rapport bénéfice/risque et doit être utilisé dans des conditions parfaitement définies : dans une situation pathologique particulière, à une posologie adaptée, selon un schéma thérapeutique défini, en respectant les précautions d'emploi. Le seuil d'efficacité est la concentration minimale efficace en PA. Le seuil de toxicité correspond à la concentration plasmatique maximale en PA à partir de laquelle le rapport bénéfice/risque n'est plus acceptable. Ces seuils sont déterminés par des études pharmacologiques et toxicologiques durant la phase de développement préclinique et l'index thérapeutique sera confirmé au cours des études cliniques. La pharmacocinétique s'intéresse au devenir du médicament dans l'organisme (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination ADME) [PAGE, CURTIS, SUTTER, *et al.,* 1999]. La dose de médicament à administrer et la fréquence des prises peuvent être prédites à l'aide de différents modèles mathématiques [KWON, 2002].

Les comprimés conventionnels sont développés en vue d'administrer le principe actif (libération immédiate) et dans un contexte d'optimisation de l'efficacité des médicaments, des formes à libération modifiées (ou contrôlées) ont été développées. Le profil de libération de chacune de ses formes peut être visualisé en figure 5.

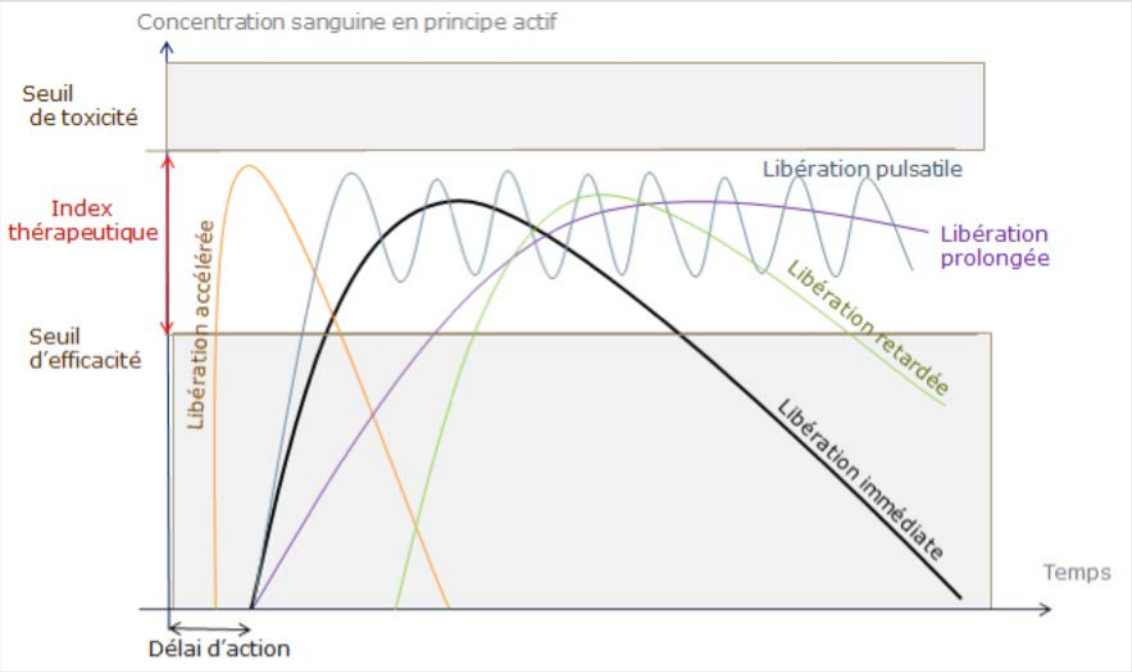


Figure 5 : Profil de libération des différents comprimés à libération contrôlée

Les formes à libération incluent :

- Les comprimés à libération rapide dont l'objectif est de soulager le patient dans les meilleurs délais et/ou de favoriser l'absorption du médicament (comprimés à désintégration /dissolution rapide, comprimé orodispersible, lyophilisat oral) ;
- Comprimé à Libération Prolongé (formes LP) permettant de réduire la fréquence des prises (comprimés matriciels, comprimés réservoir, pompes osmotiques) ;
- Comprimé à libération séquentielle mimant la production physiologique ou un nombre définit de prise de comprimés conventionnels (comprimé multicouche, comprimé *MUPS, comprimé à double noyau, comprimé enrobé)* ;
- Comprimé à libération localisée (comprimé gastro-résistant ou intestinal, comprimé flottant, comprimé adhérent, et éventuellement pastille, ou comprimé vaginal) pour une action locale ou le protection du PA des sucs gastriques.

Ces formes feront l'objet de la partie *III-E. Maîtrise de la libération, p. 140.*

I-D. Composition des comprimés

I-D.1) Le(s) principe(s) actif(s)

I-D.1) a. SELECTION DES CANDIDATS MEDICAMENTS

La recherche du principe actif consiste à sélectionner progressivement les « candidats médicaments » : sélection et optimisation à partir de plus de dix millions molécules (Figure 6). De l'Antiquité à la fin du XVIII^{ème} siècle les remèdes provenaient d'une approche empirique et non rationnelle. Le développement de la Pharmacologie au début du XIX^{ème} siècle a permis d'identifier différentes cibles thérapeutiques (enzymes, récepteurs, canaux ioniques, …) après compréhension de la pathologie.

Afin de sélectionner des molécules actives, il est nécessaire de mettre au point une technique d'évaluation de l'activité (affinité pour du ligand pour la protéine cible, réaction enzymatique….). L'identification desmolécules les plus prometteuse se base sur :

- Leur affinité avec la cible thérapeutique ;
- Leurs propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) et par conséquent les facilités de formulation ;
- Leur abondance ou simplicité de synthèse [HUGUES, REES, KALINDJIAN et al., 2011].

Les nouvelles technologies (cristallographie, criblage virtuel, conception assisté par ordinateur, …) permettent d'accélérer la phase de R&D et réduire les coûts (diminution du nombre de tests *in vitro* à réaliser) [DUFFY, ZHU, DECORNEZ et al.., 2012] [BLEICHER, BÖHM, MÜLLER et al., 2003] [OOMS, 2000]. La miniaturisation des essais en microplaques, l'automatisation des techniques, et le traitement informatique rapide des données ont permis le développement de techniques de criblage [MARTIS, RADDHAKRISHNAN, BADVE et al., 2011].

Dans l'objectif de performance à moindre coût, les approches *Lean* (élimination activité sans valeur ajoutée et tout gaspillage de temps et d'efforts) et *Six Sigma* (visant toutes variations d'un processus) élaborés initialement au niveau de la production tendent à se développer en R&D [SEWING, 2008], [ANDERSSON, ARMSTRONG, BJÖRE et al. 2009], [JOHNSTONE, PAIRAUDEAU, PETTERSSON *et al.*, 2011].

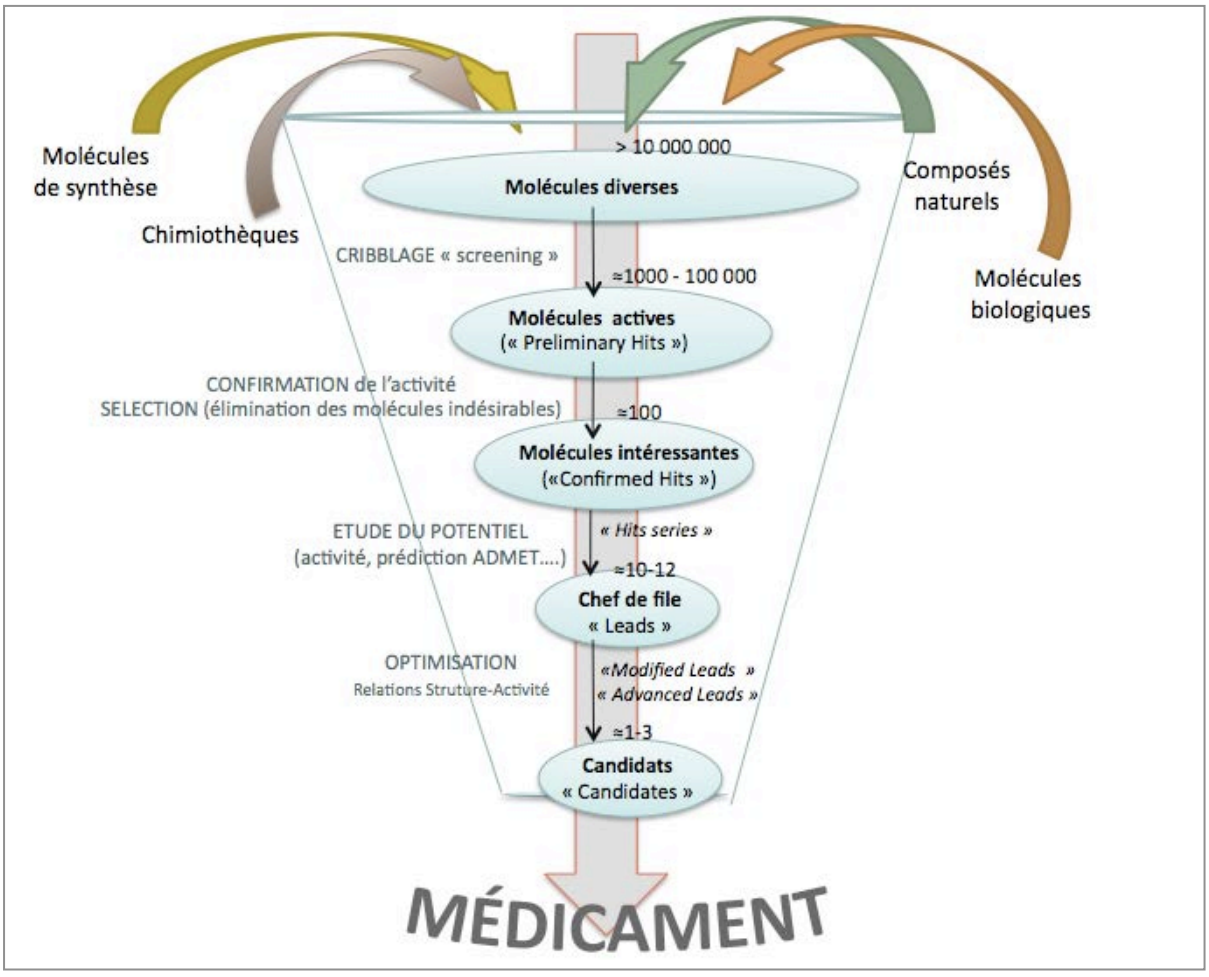


Figure 6 : Sélection et conception rationnelle du principe actif (d'après [DUFFY, ZHU, DECORNEZ et al., 2012] [BLEICHER, BÖHM, MÜLLER et al., 2003] [OOMS, 2000])

I-D.1) b. CLASSIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS

Pour exercer son action, le PA doit atteindre sa cible et selon la voie d'administration, les barrières sont nombreuses : barrière intestinale, pompe à efflux, paroie capillaire, métabolisme hépatique, … La biodisponibilité correspond à: « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique, destinée à être disponible au niveau des sites d'action » (CSP, R.5121-1 2°).
La biodisponibilité résulte de différents phénomènes : dissolution (solubilité), passages membranaires (perméabilité), métabolisme éventuel au niveau du foie (effet de premier passage hépatique).

- *Classification BCS*

Afin d'optimiser le développement des médicaments, AMIDON, et son équipe (1995) ont proposé une classification des principes actifs basée sur leur perméabilité et leur solubilité. Ce système de classification des produits biopharmaceutiques (*The Biopharmaceutical Classification System, BCS)* regroupe les PA présentant des profils d'absorption proches et par conséquent des enjeux de formulation similaires (Figure 7).

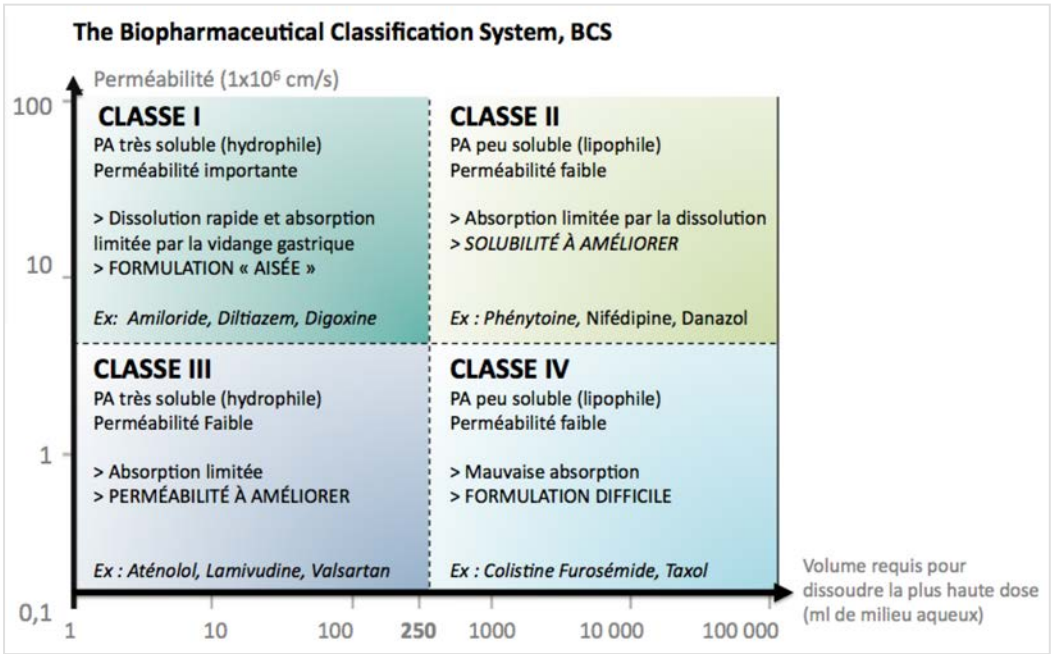


Figure 7 : Système de classification des produits biopharmaceutiques (d'après [CUSTODIO, WU et BENET, 2008] [PARTICLE SCIENCES, 2011] [DASH & KESARI, 2011])

La perméabilité est évaluée *in vitro* selon différentes méthodes telles que : l'utilisation de cellules cultivées en monocouche (ex : lignée cellulaire humaine d'origine humaine *CaCo-2*), l'essai de perméabilité sur membrane artificielle (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*), la biochromatographie sur membrane artificielle immobilisées (*Immobilized Artificial*

Membranes chromatography) ou encore les prédictions in sillico (ex : *Advanced Compartmental Absorption and Transit, ACAT)*. La mucoadhésion, l'emploi d'excipients favorisant l'absorption ou l'inhibition des systèmes d'efflux améliore la perméabilité [DRESSMAN, BUTLER, HEMPENSTALL, et al. 2001].

La solubilité est évaluée à l'aide de tests de dissolution et correspond à la concentration maximale (dose par unité de volume) que l'on peut dissoudre dans un solvant. La solubilité est une propriété intrinsèque de la molécule et est influencée par :

- Son état solide (forme amorphe, forme cristalline ou type de polymorphe si la molécule existe sous différentes formes cristalline) ;
- La nature du contre-ion si le PA est un sel :
- Le milieu de dissolution (composition, pH, température, force ionique).

Différentes stratégies permettent d'améliorer la solubilité d'une molécule comme : la diminution de la taille des particules (micronisation), le changement de l'état solide, la dispersion solide, la microémusion, la complexation (dans des cyclodextrines par exemple) ou l' encapsulation (préparation de liposomes), ou encore l'emploi de co-solvants ou surfactants [STEGEMANN, LEVEILLER, FRANCHI, et al., 2007].

- *Applications de la BCS*

Le développement d'une molécule peut s'inspirer du travail réalisé sur d'autres molécules de la classe BCS à laquelle elle appartient. La classification facilite ainsi la formulation des principes actifs [DASH et KESARI, 2011]. La classification BCS est reprise dans les recommandations relatives aux études de bioéquivalence publiées par la FDA (*Food and Drug Agency*) en 2000), l'EMA (*European Medicines Agency*) en 2010 et OMS (Organisation Mondiale de la Santé ; World Health Organisation, WHO) en 2009. Les recommandations définissent les molécules pouvant prétendre l'exemption d'étude clinique de bioéquivalence (*biowaver*). Les différents critères sont résumés dans le tableau III [ONO & SUGANO, 2014].

La démonstration in vitro de la bioéquivalence (par la similarité des profils de dissolution à différents pH) peut être envisagée uniquement pour les molécules de classe I selon la FDA [FDA, 2000]. L'EMA incluse aussi les molécules de classe III [EMA, 2010] alors l'OMS autorise également certaines molécules de classe II (acides faibles solubilisés dans 250ml de milieu aqueux à pH 6,8) [WHO, 2006].La suppression des études cliniques de bioéquivalence (inutiles au regard des données existantes) facilite le développement de génériques et l'optimisation de la forme pharmaceutique : gain de temps et réduction des coûts. L'harmonisation des recommandations serait bénéfique pour les entreprises et les patients (absence de restrictions territoriales) [VERBEECK et MUSUAMBA, 2012].

Tableau III : Critères d'éligibilité à l'exemption d'étude clinique de bioéquivalence selon la FDA, l'EMA et l'OMS (WHO) [ONO & SUGANO, 2014]

	FDA	EMA	WHO
High solubility	Highest dose strength is soluble in ⩽250 ml (pH1–7.5)	Highest dose strength is soluble in ⩽250 ml (pH1–6.8)	Highest dose strength is soluble in ⩽250 ml (pH1-6.8)
High permeability	Fa ⩾90%	Fa ⩾85%	Fa ⩾85%
BCS class I	⩾85% in 30 min pH 1; 4.5; 6.8 50 rpm (paddle) 100 rpm (basket)	⩾85% in 30 min pH 1; 4.5; 6.8 Equipment not specified	⩾85% in 30 min pH 1; 4.5; 6.8 75 rpm (paddle) 100 rpm (basket)
Dissolution	Not eligible	⩾85% in 15 min pH 1; 4.5; 6.8 Equipment not specified	⩾85% in 15 min pH 1; 4.5; 6.8 75 rpm (paddle) 100 rpm (basket)
BCS class III			

BERGSTROM et son équipe (2014) ont appliqué à la classification molécule une échelle d'évaluation à 3 niveaux (faible, intermédiaire, grande) pour prédire *in sillico* l'absorption orale de molécules [BERGSTROM, ANDERSSON, FAGERBERG et al. 2014f]. L'étude de 130 principes actifs a mis en évidence que les différentes classes de la BCS se distinguent par leur métabolisme. WU *et al*. (2005) and BENET *et al.* (2008) ont substitué la perméabilité du PA par son métabolisme (une grande perméabilité correspondant alors à une forte dégradation par les enzymes hépatiques). Cette extension de la BCS est la classification des produits biopharmaceutiques selon leur mise à disposition (*Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System, BDDCS)*. La classification BDDCS permet de prédire l'effet des transporteurs alors que la classification BCS se focalise sur l'absorption gastro-intestinale et la prédiction des voies d'élimination (Figure 8) [CUSTODIO, WU et BENET, 2008].

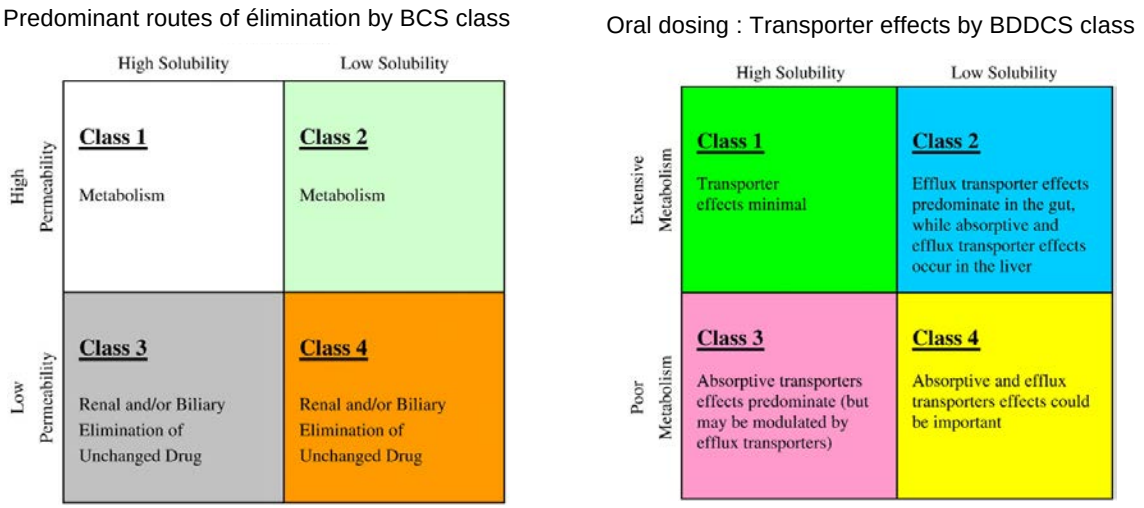


Figure 8 : Prédictions des classifications BCS et BDDCS [CUSTODIO, WU et BENET, 2008]

Ainsi la classification des PA permet de prédire les performances des molécules *in vivo* à partir de tests *in vitro* et met en évidence les enjeux de formulation.

I-D.1) c. ENJEUX DE FORMULATION

La formulation du principe actif doit prendre en compte :

- Ses caractéristiques physicochimiques, à savoir : masse moléculaire, structure chimique, conformation et stéréochimie (formes isomères), charge éventuelle, propriétés à l'état solide (forme amorphe, cristallinité/polymorphisme), solubilité, hygroscopicité, instabilité par rapport à l'exposition à l'air, l'humidité, la lumière, …), saveur et odeur ;
- Son mécanisme d'action (cible thérapeutique), son devenir dans l'organisme (absorption, métabolisme, transport, élimination) et la dose à administrer ; De la réglementation stricte lié au médicament ;
- La conformité règlementaire et l'aspect économique pour l'entreprise (optimisation du temps de fabrication des coûts) [LE HIR, CHAUMEL, et BROSSARD, 2009].

La démarche de mise au point d'un médicament (initialement empirique et réalisée par tâtonnement) se base aujourd'hui essentiellement sur des plans d'expériences (en anglais : *Design Of Experiments, DOE*). Le concept des plans d'expériences est né au cours des années 1920 avec les travaux de recherche en agronomie de Ronald Aylmer FISHER. L'approche consiste d'obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'essais. Les plans d'expériences s'appuient sur une démarche rigoureuse (chronologie des essais…), la modélisation mathématique et la notion d'espace expérimental. Il ne s'agit plus d'évaluer l'impact de la variation d'un paramètre (appelé « facteur » ou « variable ») sur la réponse (grandeur d'intérêt) mais de faire varier simultanément différents facteurs. Les plans d'expériences sont notamment sollicités pour identifier les paramètres critiques du procédé choisi (ex : plan factoriel) et/ou l'optimisation de la composition du médicament (ex : plan de mélange) [DAGNELIE, 2008] [GOUPY, 2000].

Parallèlement, l'approche de la Qualité par la conception incite à la compréhension du procédé de fabrication. La bonne connaissance des phénomènes contribue à:

- L'implémentation de l'état de l'art ;
- L'optimisation de paramètres critiques du procédé et les caractéristiques des matières premières en vue d'obtenir le médicament souhaité (profil de libération cible, …) dans les meilleures conditions (coût minimal de fabrication en terme de durée, ressources et budget) ;
- La définition d'un espace de conception (design space) au sein duquel tout changement sera exempté de dépôt de variation (flexibilité au niveau de production de médicament, rattrapage possible lors d'un incident) ;
- L'établissement des spécifications relatives au produit final et intermédiaires ,

- L'élaboration de la stratégie de contrôle (essais en amont, méthode d'analyse en temps réelle *ou Process Analytical Technologye, PAT*), …;
- La résolution rapide de tout problème rencontré lors l'industrialisation et de la fabrication en routine *(troubleshooting*) [ICH Q8(R2), 2009].

Ainsi la formulation des substances actives est complexe et doit par conséquent être considérée dès la phase de sélection des « candidats médicaments ». Le domaine des possibilités est vaste en termes de forme pharmaceutique, de procédés de fabrication et d'excipients. Le développement d'un nouveau produit pharmaceutique est le fruit de collaborations multidisciplinaires et synergiques.

I-D.2) Les excipients : sélection et développement

I-D.2) A. SELECTION DES EXCIPIENTS

Les excipients sont utilisés pour la mise en forme, la fabrication aisée des comprimés, mais également en vue d'obtenir du profil de libération souhaité. La dose active définie la proportion d'excipient pouvant être ajoutée (restriction liée à la taille du comprimé). Leur inertie vis-à-vis du principe actif, des autres composants du médicament et du conditionnement est essentielle Les excipients sont généralement caractérisés par leur(s) fonction(s) : arôme, édulcorant, colorant, acidifiant, alcalinisant, conservateur, liant, diluant, désintégrant, lubrifiant, surfactant,…) et leur emploi doit être justifié dans le dossier de demande d'AMM (module 3 du *Common Technical Document, CTD*) [ICH M4(R3), 2004].

Tableau IV : Les excipients utilisés dans la fabrication de comprimés par compression [ALLEN et ANSEL, 2013a]

EXCIPIENTS	ROLE	EXEMPLE
DILUANTS	> Complément de volume	- Lactose - Dérivés de celluloses
LIANTS	> Réduction de la force de compression nécessaire	- Polyéthylèneglycol (PEG) de haut poids moléculaire
LUBRIFIANTS	> Amélioration de la fluidité > Prévention de l'adhésion aux parois > Diminution des frictions	- Stearate de magnésium
DESINTEGRANTS DELITANS	> Accélération de la désagrégation du comprimé	- Amidon prégélatinisé - Croscaemellose
EDULCORANTS	> Ajustement de la saveur (goût sucré)	- Saccharose
COLORANT	> Coloration	- Dioxyde de titane (E171) - Erythrosine (E127)

Dans un contexte de développement, le Handbook of Pharmaceutical Excipients se présente comme l'ouvrage de référence en termes d'informations et d'aide à la formulation. En effet, il rassemble pour plus de 300 excipients les données suivantes : appellations (dénomination commune internationale ou DCI, appellations diverses et noms commerciaux), rôles, applications, caractéristiques organoleptiques, spécifications, propriétés physiques, conditions de stabilité, incompatibilités, procédé de fabrication, données sécurité, précautions relative à la manipulation, statut règlementaire, alternatives (excipients similaires), informations complémentaires [ROWE, SHESKEV et QUINN, 2009].

En pharmacie, les exigences relatives aux excipients sont strictes (pureté définie, données toxicologiques, stabilité, …) et la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) est le référentiel règlementaire européen en terme de Qualité Pharmaceutique. Les spécifications pharmaceutiques d'une matière première sont regroupées dans une monographie ainsi que les tests d'identification et de contrôle qualité [Ph. Eur. 8.0, 2014]. L'emploi d'un excipient sans monographie oblige à fournir des données relatives à leur fabrication, à établir les spécifications (notamment en terme de pureté), définir les contrôles à réaliser et justifier leur sécurité d'emploi par des données toxicologiques [EMEA, 2007] [IPEC (*International Pharmaceutical Excipients Council*), 2008].

Au niveau international, le Pharmacopée Européenne coexiste avec la Pharmacopée américaine (USP-NF, *United State Pharmacopeia - National Formulary*) et la Pharmacopée japonaise. La divergence des normes nécessite de réaliser des essais redondants ou limite géographiquement la commercialisation du médicament. L'harmonisation des exigences Qualité a été initiée en 1951 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ; *World Health Organisation, WHO*) avec la publication de la Pharmacopéee Internationale (Ph. Int.) [WHO (*World Health Organisation*), 2009]. En 1989, le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) a été créé pour harmoniser les normes Qualité entre Europe, Etats-Unis et Japon (méthodes générales et monographies des excipients) et intègre l'OMS en tant qu'observateur depuis 2001. Le groupe se réunit généralement deux fois par ans les représentants 2011 [EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*), 2003]. En 2013, sont harmonisés 80% des chapitres généraux (38/35) et 87%des monographies d'excipients (45/52) inscrits au programme du GDP [EDQM, 2014].

L'IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council, crée en 1991 au Etats-Unis) tend également à harmoniser les pratiques en regroupant fabricants, distributeurs et utilisateurs autour de problématiques. Différentes guidelines relatives aux excipients élaborées par l'IPEC sont accessibles gratuitement sur son site web [IPEC, 2014].

I-D.2) B. DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX EXCIPIENTS

Le développement de nouveaux excipients est nécessaire dans un objectif de performance :

- De performance (adaptation le mélange pour production à très haute échelle) ;
- D'amélioration de la qualité de vie et de l'observance du patient ;
- D'application étendue du médicaments ou d'adaptation à une population particulière (diabétiques, personnes allergiques au lactose…) ;
- D'innovations (contrôle de la libération, ciblage, …).

Il existe différentes approches pour développer un nouvel excipient (Tableau V) : modification chimique et physique [CHOUGULE, DIKPATI, TRIMBAKE, 2012].

Au niveau pharmaceutique, les excipients innovants par leur structure chimique doivent faire face à de nombreuses réticences justifiées par :

- Le contexte règlementaire stricte associé au Médicament
- La méconnaissance du produit (toxicité à long terme, compatibilité) et les études à réaliser pour le dossier d'AMM (études de compatibilités et toxicités, développement de méthodes d'analyse, définition des spécifications, …) ;
- Et, des réticences liées au monopole d'un fabricant d'excipients (relation de dépendance) [SREEKANTH, AJAY, et SUMAN, 2013].

Les fabricants d'excipients usent donc de diverses stratégies pour apporter de la valeur ajoutée à leur produits : modification physique d'excipients largement utilisés et connus (ex : lactose, cellulose microcristalline…), vente de mélanges d'excipients selon des proportions définies, combinaisons d'excipients à l'aide d'un procédé physique (*co-proccessed excipients*) [GOHEL, JOGANI, 2005].

Initialement développée au niveau agroalimentaire, la combinaison d'excipients consiste à obtenir des particules composées de plusieurs excipients : modification physique sans modification de la structure chimique. La synergie des excipients combinés est recherchée. Leur fabrication d'excipients combinés s'appuie sur différents procédés (cf. I.*E. Fabrication des comprimés*) tels que : compactage, granulation humide, extrusion de matière fondue à chaud (*HME, Hot Melt Extrusion*), ou encore séchage par pulvérisation/atomisation (*spray drying;)*. Une combinaison d'excipients correspond généralement à une gamme de produits avec des mélanges d'excipients en proportions variables et, des granulométries (grades) différentes. A noter toutefois que l'attractivité des excipients est réduite en l'absence de monographie [CHOUGULE, DIKPATI, TRIMBAKE, 2012].

Tableau V : Développement de nouveaux excipients selon différentes approches
[GOBEL et JOGANI, 2005]

Type d'excipient	Modification	APPROCHE Principaux Avantages (+) /Inconvénients (-)	EXEMPLES
STANDARDS	**CHIMIQUE**	(+) Produits présentant des propriétés intéressantes (-) Relativement coûteux (-) Etudes toxicologiques obligatoires	- Dérivés de celluloses : Ethylcellulose, Méthylcellulose ….
	PHYSIQUE	**BROYAGE ET CALIBRATION** (+) Relativement simple et économique (-) Modification possible des particules (surface…)	- α-lactose monohydrate existant sous différents grades (taille des particules) : PHARMATOSE®
		CRISTALLISATION (+) Impact sur l'écoulement et éventuellement sur l'effet liant (-) Contrôle nécessaire des conditions opératoires et maîtrise de la conversion entre polymorphes	- Sorbitol (NEOSORBS®)
		GRANULATION /AGGLOMERATION (+) Augmentation de la densité et amélioration de l'écoulement	- α-lactose monohydrate : TABLETTOSE ® 70, 80 ou 100
		SECHAGE PAR ATOMISATION (*Spray-drying*) = « obtention d'un solide divisé par mise en contact d'un gaz chaud et d'un fluide dispersé en fines gouttelettes » [GOMEZ et SALEH, 2012 ; p. 1] (+) Formation de particules sphériques et uniformité de taille améliorant l'écoulement	- α-lactose monohydrate : FlowLac ® 90 ou 100
		DESHYDRATATION (+) Amélioration des propriétés liantes	- lactose anhydre : Duralac H®
MELANGE		**MELANGE** (+) Structure chimique non modifiée, (+) Gain de temps / pesée, mélange (-)Proportion fixe des différents excipients	
COMBINAISON		**COMBINAISON** (+) Structure chimique non modifiée, (+) Caractéristiques de particules (tailles, distribution granulométrique) pouvant améliorer les propriétés d'écoulement, (+) Amélioration de la compressibilité (+) Amélioration homogénéité du mélange à comprimer (-) Proportion fixe des différents excipients	- Avicel HFE102 (90% Avicel PH102 (cellulose microcristalline), 10% mannitol) --Ludipress (α-lactose monohydrate, poly-vinyl pyrrolidone and crospovidone)

Ainsi, l'élaboration de nouveaux excipients tend vers une approche personnalisée résultant d'une collaboration entre fabricants d'excipient et laboratoires pharmaceutiques [CHOUGULE, DIKPATI, TRIMBAKE, 2012] [HORSPOOL, 2013].

I-E. Fabrication des comprimés

« La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes telles, qu'elles sont définies par les bonnes pratiques » (CSP, Article R5124-2). Tout médicament doit être fabriqué au sein d'un établissement pharmaceutique et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ; en anglais GMP, *Good Manufacturing Practices*) est une exigence règlementaire en France (CSP, Articles L5121-5, L51124-1, L5138-1 et L5538-3).

Au niveau de la production, les enjeux en terme de *timing* (vitesse de production, respect des délais et « production juste à temps ») et de coût (économique et humain) sont également non négligeables. Alors que durant des Trente glorieuses (1944-1975) la quête de productivité (rapport, en volume, entre une production et les ressources mises en œuvre pour l'obtenir) était de mise, il s'agit aujourd'hui de produire au plus juste et de s'intéresser à l'amélioration continue [BILLAM ET PATHY, 2002].

Différents outils et méthodes d'amélioration de la production ont été développés au cours des dernières années telles que : la roue de Deming ou approche PCDA [FERREBŒUF, 2014], la philosophie *lean* initiée par Toyota et visant à éliminer toute activité sans valeur ajoutée [HOLWEG, 2007] et l'approche *Six sigma* (6σ correspondant au niveau de qualité idéal : 3,4 défauts par million d'opérations ou produits ; sigma σ renvoyant à l'écart-type d'une distribution gaussienne), méthode de réduction de la variabilité développée par Motorola [LIN, CHEN, WAN et al., 2013]. Le tableau VI compare les différentes méthodes citées précédemment [CHIODO, ROSENHAUER et WORSOWICZ, 2011].

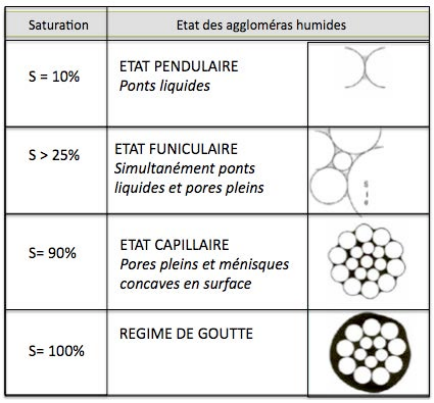
Tableau VI : Amélioration de la performance selon l 'approche PDCA, Lean et Six Sigma
(Extrait de [CHIODO, ROSENHAUER et WORSOWICZ, 2011])

	PDCA	Lean	Six Sigma
Definition	Cyclical product and/or process improvement emphasis on control	Elimination of waste, speed, efficiency	Reduction in defects and variation, data driven
Objective	Small incremental improvements, repeat process	Relentless pursuit of perfection by increasing value-adding activities by eliminating waste	Reduce process variation to near perfect (Six Sigma) levels
Methodology	Deming-Shewhart PDCA cycle • Plan • Do • Check • Act	Value stream mapping; 5S: • Sort • Straighten • Scrub • Systematize • Sustain	DMAIC • Define • Measure • Analyze • Improve • Control

Les comprimés sont des préparation solides issues de l'association du ou des principe(s) actif(s) avec des d'excipients. Le procédé de fabrication a pour but d'unifier les composants et différents types de liaisons peuvent intervenir (Tableau VII).

L'emploi de nouveaux procédés de fabrication est favorisé par développement de nouveaux excipients et il s'agit dans cette partie de présenter les procédés mentionnés dans la définition des comprimés.

Tableau VII : Les différents liaisons interparticulaires [CASTEL, 1995]

MODE DE LIAISON INTERPARTICULAIRE		
DIRECTE	IMBRICATION MECANIQUE	- Enchevêtrement
	FORCES INTERMOLECULAIRES A DISTANCE	- Forces de Van der Waals - Forces électrostatiques
VIA DES PONTS MATERIELS	PONTS LIQUIDES MOBILES : *Fonction degré de saturation (S) des vides interparticulaires*	
	PONTS LIQUIDES IMMOBILES	- Liants visqueux - Colles adhésives
	PONTS SOLIDES	- Frittage thermique - Liant réactif - Durcissement d'un liant visqueux - Fusion par frottement ou pression - Dépôts de solutés lors du séchage

I-E.1) Compression

Les comprimés sont classiquement fabriqués par compression, « procédé mécanique répétitif permettant d'obtenir des agglomérats de forme simple et précise par compression uniaxiale à froid d'une poudre […] dans une matrice au moyen de poinçons à déplacement rectiligne » [CASTEL, 1996, p. 15]. Le procédé de compression est également appelé sous le terme de « pastillage » [DUCHENE, 1988]. Il s'agira dans un premier temps de présenter globalement le procédé puis de s'y intéresser plus précisément dans la partie *II- Fabrication des comprimés par compression, p.71.*

Le principe actif est rarement comprimé seul du fait de ses propriétés (écoulement, aptitude à la compression,…) et/ou son dosage trop faible. L'emploi d'excipients contribue à l'obtention d'un mélange adapté à la compression et formera un comprimé spécifique (notamment en termes de friabilité, désagrégation, dissolution, et coloration). Les excipients généralement employés sont définis par leur fonction (Tableau IV). Une étape intermédiaire de granulation se révèle parfois indispensable et la compression est alors qualifiée de compression indirecte (Figure 9).

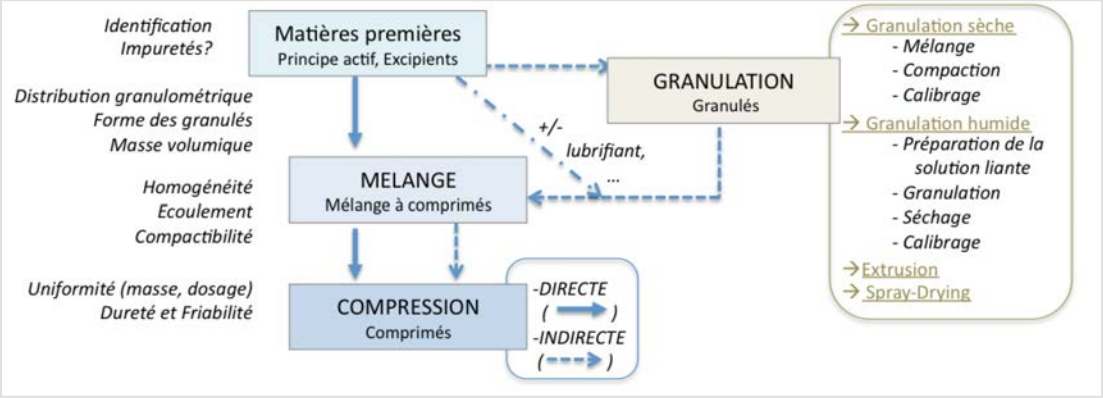


Figure 9: Fabrication des comprimés non enrobés par compression [LE HIR, CHAUMEIL, et BROSSARD, 2009].

I-E.1) a. GRANULATION

La granulation est une opération de densification réalisée avant l'étape de compression afin :

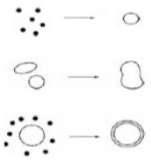
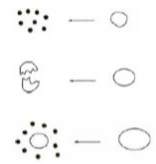
- D'améliorer son écoulement (densité augmentée) et réduire les risques liés à la manutention (volatilité diminuée)
- De stabiliser l'homogénéité (distribution granulométrique restreinte),
- D'augmenter l'aptitude à la compression,
- De faciliter la dissolution en augmentant sa porosité, [GLATT, 2011] [LE HIR, CHAUMEIL, et BROSSARD, 2009].

Au cours de la granulation, les phénomènes de capture, rupture et transfert contribuent à la croissance des particules (Tableau VIII). La cohésion entre particules est assurée par des liaisons directes et/ou des ponts matériels (Tableau VII). [CASTEL, 1995].

La granulation d'une poudre peut se faire par :

- Voie sèche (compaction de la poudre puis broyage des agglomérats solides) ;
- Voie humide (dispersion et collision en mélangeur suivi d'une étape de séchage, granulation en lit fluidisé, ou encore extrusion)
- D'autres procédés tels que le séchage par atomisation permettant d'obtenir des granulés à partir d'un mélange liquide [GOMEZ et SALEH, 2012 ; p. 1].

Tableau VIII : Mécanismes de croissance des particules [CASTEL, 1995]

Phénomènes modifiant les dimensions des particules en cours d'agglomération		
CAPTURE	- Nucléation (attraction capillaire entre particules élémentaires humides) - Coalescence (fusion) - Enrobage (augmentation de la taille particulaire sans modification du nombre de particules)	
RUPTURE	- Désintégration (destruction complète) - Rupture - Attrition	
TRANSFERT	- Transfert	

- *Granulation humide*

La granulation par voie humide se réalise classiquement en deux étapes :

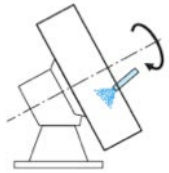
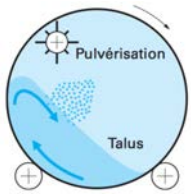
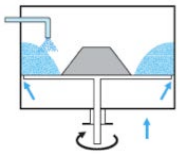
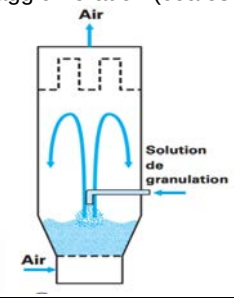
- Mouillage du mélange de poudres sous agitation par pulvérisation ;
- Séchage des granulés formés (opération coûteuse en terme d'énergie) et solidification des ponts liquides.

On distingue quatre principaux types d'équipement pour la granulation humide : le plateau tournant, le tambour-granulateur, le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement, et le lit d'air fluidisé (Le tableau IX) [SALEH et GUIGON, 2009].

Dans le cadre de la granulation en lit d'air fluidisé, la granulation et le séchage des granulés se font au sein d'un même équipement. Les granulés obtenus à l'aide des autres équipements doivent être séchés en étuve ou dans un lit d'air fluidisé. Le transfert des granulés d'un équipement à un autre réduit le rendement de granulation en raison des pertes associées [SALEH et GUIGON, 2009].

L'agent mouillant est choisi en fonction des différents composants à granuler et selon leur solubilité. La volatilité de l'agent mouillant utilisé conditionnera les conditions de séchage. A noter que la solution de granulation peut contenir le principe actif. La pulvérisation de la solution liante (débit d'introduction, quantité) doit être optimisée au vu des conditions opératoires (agitation, température et pression) afin d'assurer l'obtention de granulés de cohésion suffisante. L'agglomération est lesmouvements imposés à la poudre renforcent la cohésion des granulés par la formation de ponts solides [SALEH K. et GUIGON P., 2009].

Tableau IX : Principaux équipements de granulation humide par pulvérisation d'une solution sur un lit de poudre en mouvement [SALEH et GUIGON, 2009]

Equipement de granulation	Paramètres à considérés (en plus des conditions de température et humidité)	Avantages (+) /Inconvénients (-)
Assiette granulatrice ou plateau tournant  > Roulement > Croissance par enrobage	> Assiette : diamètre, hauteur, inclinaison, vitesse de rotation > Poudre (nature, positionnement et débit de l'alimentation en poudre, temps de séjour) > Liant (nature, proportion ajoutée, positionnement et débit de l'alimentation)	+ Technique la plus simple + Investissement faible + Coût faible en énergie + Granulométrie resserrée des granulés obtenus + Surveillance aisée - Poussières non captées - Fort impact des variations de débits et d'humidité
Tambour-granulateur > Brassage et écoulement en cascade > Phénomènes de croissance fonction de la proportion de fines et de gros agglomérats 	> Tambour (dimension, inclinaison, vitesse de rotation) >Poudre (nature, quantité) > Liant (nature, proportion ajoutée, positionnement et débit de l'alimentation)	+ Opérations successives possible dans le tambour : mélange, réaction, granulation, séchage ou cristallisation… + Grande capacité + Adapté pour la fabrication en continue - Granulométrie étalée des particules - Nuisance sonore importante - Recyclage obligatoire
Mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement (très utilisé par l'industrie pharmaceutique)  > Mélange, humidification, broyage (séchage peu performant en mélangeur) > Agglomération à l'aide du liant et également par collision	> Mélangeur (à double cône ou en V, à meules, à ruban, à palettes, en bras Z, à vis tournante, planétaire, à broches, à socs, à turbines) > Poudre (nature, quantité, vitesse d'agitation) > Liant (nature, proportion ajoutée, mode d'ajout (aspersion ou pulvérisation))	+ Nettoyage facilité + Obtention de granulés denses et homogènes - Exploitation discontinue - Equilibre entre les forces de rupture et capture à trouver
Lit d'air fluidisé > Mise en suspension et mélange, pulvérisation du liant, mouillage, séchage > Croissance par recouvrement en surface et agglomération (coalescence) 	> Lit fluidisé : - Buse (positionnement, nombre de tête, direction des jets, diamètre de l'ouverture) - Présence ou non de fond tournant, de système d'agitation et broyage ou système de soutirage de la production > Débit d'air > Poudre (nature, quantité) > Liant (nature, proportion ajoutée, débit d'incorporation, pulvérisation continue ou discontinue)	+ Souplesse d'alimentation + Flexibilité (taille de lot) + Faible pertes de matière - Sensibilité du procédé aux paramètres de formulation : - Inadapté pour les poudres cohésives, se chargeant en électricité statique et/ou mélange sujets à ségrégation - Risque d'explosion des poussières ou solvant (prévenu par des systèmes clos, réacteur résistant à la pression, trappe d'explosion) - Risque de pollution / air utilisé

- *Séchage par atomisation*

Le séchage par atomisation (Figure 10), appelé également séchage par pulvérisation (*spray drying*) permet d'obtenir un solide divisé à partir d'un mélange liquide par séchage quasi instantané des gouttelettes dispersées (brouillard de très fines gouttelettes de 5 à 1000 µm) au contact d'un gaz chaud [GOMEZ ET SALEH, 2012] [GLATT, 2011].

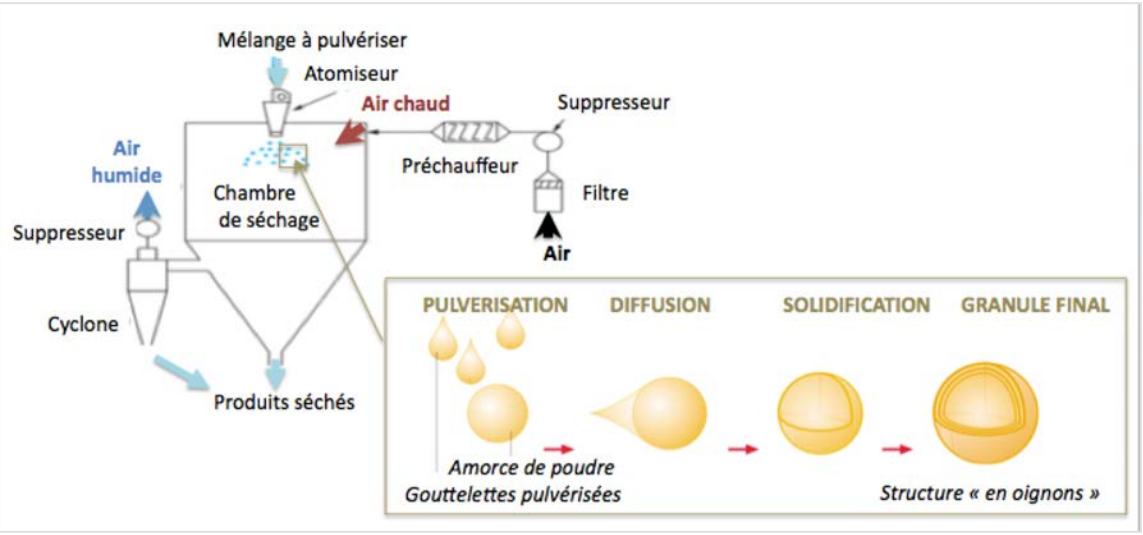


Figure 10 : Principe du procédé de séchage par pulvérisation
(Illustrations extraites de [GOMEZ et SALEH, 2012] et [GLATT, 2011])

Initialement été utilisé pour sécher l'œuf ou concentrer les jus, le procédé est aujourd'hui de nombreuses applications au niveau de l'industrie agroalimentaire mais également dans le domaine pharmaceutique, la préparation de pigments, la fabrication de lessives, … L'attrait s'explique par la relation étroite entre les paramètres opératoires et les propriétés du produit fini (taille forme, porosité). De plus, la distribution granulométrique des granulés obtenus est généralement resserrée [GOMEZ ET SALEH, 2012] [GLATT, 20011].

- *Granulation sèche ou compactage*

La granulation sèche est adaptée aux principes actifs sensibles à l'humidité et thermolabiles.

Le compactage des particules de poudre est généralement réalisé à l'aide de presses à cylindres nommées « compacteur » [LE HIR, CHAUMEIL, et BROSSARD, 2009]. Le compacteur peut être divisé en trois zones successives dédiées respectivement à l'alimentation, la compactage et l'étape de broyage-tamisage (Figure 11f) [LE HIR, CHAUMEIL, et BROSSARD, 2009].

La poudre de la trémie d'alimentation est conduite dans une chambre de dégazage par une vis de pré-compression avant d'être compactée entre les deux cylindres. La surface des cylindres (lisse, creusée d'alvéoles, conjuguées,…) détermine la forme des agglomérats (plaques, briquettes, bâtonnets,…). Les agglomérats sont ensuite broyés en granulés jusqu'à ce leur taille soit suffisamment petite (inférieure à la maille du tamis) pour leur permettre de traverser la grille de tamisage [PECK, SO et MORRIS, 2008].

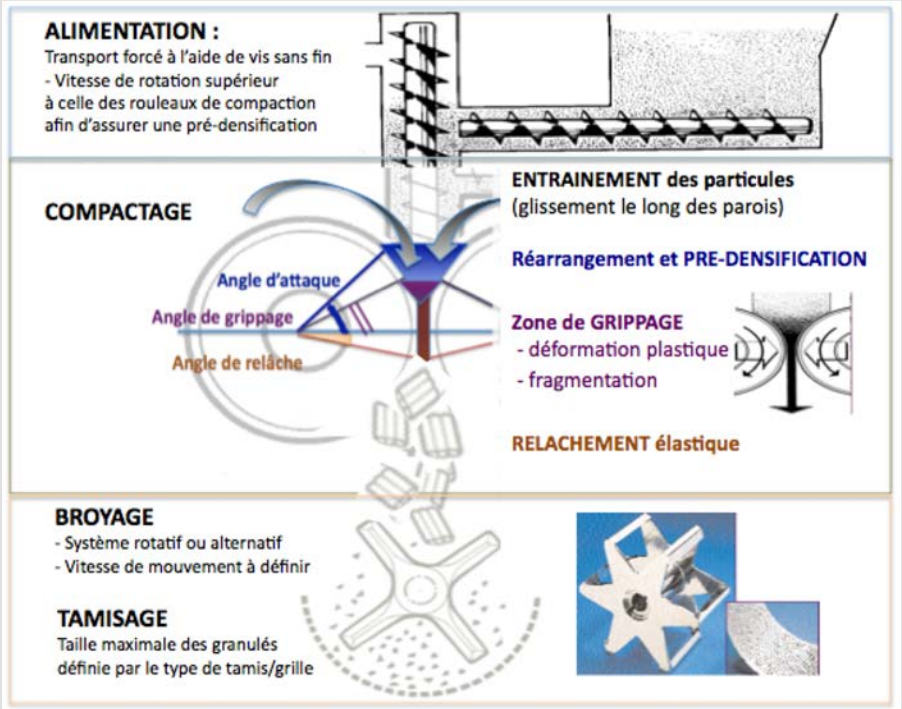


Figure 11 : Fonctionnement d'un compacteur [FITZPATRICK, 2014]

Il existe ainsi différentes techniques de granulation et mise en forme des poudres. La compréhension des phénomènes mis en jeu est essentielle. La caractérisation des granulés doit être réalisée et notamment en terme de distribution granulométrique, densité, teneur en eau, porosité, uniformité de teneur [Ph. Eur. 8.0, 2014].

I-E.1) B. COMPRESSION

Les comprimés sont majoritairement fabriqués par compression. Le procédé est simple mais nécessite au minimum une étape de mélange des différentes matières premières. La réduction du volume occupé par les différents constituants associée constitue l'avantage majeur du procédé. Il est à préciser que le procédé de compression peut être adapté à la fabrication de comprimés multicouches et de comprimés enrobés à sec ou double noyaux (Cf. *III-A. Focus sur l'enrobage,* p. 113) [DUCHENE, 1988].

La compression est un procédé d'agglomération simple mais capricieux. En effet, le succès de la fabrication résulte en grande partie des propriétés du mélange à comprimer. L'AAPS, *American Association of Pharmaceutical Scientists* a défini différents critères de prédiction pour identifier les mélanges potentiellement adaptés à la compression (Tableau X) [LEANE, PITT, REYNOLDS et. al, 2014]. Nous étudierons dans la partie II (p. 71), les notions d'homogénéité, de compactibilité et d'écoulement.

Tableau X : Propriétés et caractéristiques du mélange à comprimer idéal
[LEANE, PITT, REYNOLDS et. al, 2014].

Caractéristiques/Propriété	Paramètre	Valeur cible
Taille de particule et forme	Diamètre du volume moyen Diamètre du 10ème percentile Diamètre du 90ème percentile Ratio entre « hauteur » et« largeur » (*Aspect ratio*)	> 80 µm > 30 µm < 1000 µm < 1,5
Homogénéité	Robustesse du mélange (déviation standard relative)	< 2%
Aptitude l'écoulement	Angle effectif de friction interne	< 41°
Densité	Densité vraie Densité apparente (*bulk density)*	> 0,5 1,0-2,5
Compression	Force de précompression Force de compression (à 85% de la fraction solide) Temps de temporisation (*dwell time*)	Faible 20-125 MPa Court
Compactibilité	Résistance à la traction (à 85% de la fraction solide) Indice de rupture fragile (à 85% de la fraction solide) Dureté d'indentation (à 85% de la fraction solide)	> 1,0 MPa < 0,2 75-250 MPa

From BC Hancook, « Identifying candidates for Direct Compression Using Material-Sparing Formulation Tools » présented at AAPS, November 2004

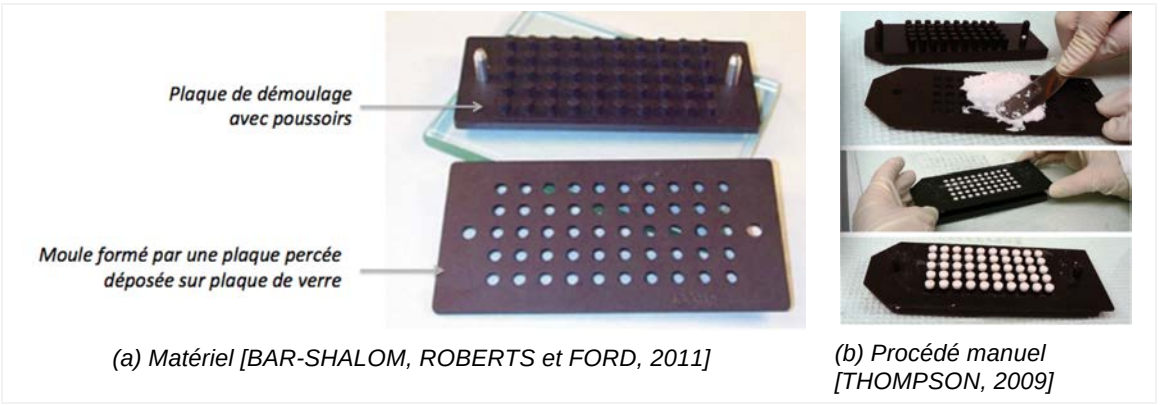
I-E.2) Moulage

Le moulage est une technique ancienne de reproduction à l'identique à partir d'empreintes. La coulée des métaux commence vers 5 000 ans avec J-C. avec les premiers objets en cuivre fondu puis s'étend au bronze, à la fonte, au fer et aux alliages jusqu'au aux matières plastiques, résines, et composites [CUENIN, 1994a]. Des cavités creusées dans le sables aux moules sophistiqués, les techniques de fabrication des moules et coulées (noyautage) ont évoluée et sont nombreuses (moulage à modèles perdus, moulage en coquille, moulage par centrifugation, …) [CUENIN, 1994b]. Il est à souligner que les Egyptiens fabriquaient les masques mortuaires par moulage et que durant l'Antiquité, les grecs et les romains employaient largement le moulage pour la reproduction de statues en plâtre [LAPIERRE, 2006].

Au cours des années, les applications du moulage se sont étendues à différents matériaux : fonderie, sculpture, restaurations et conservation d'œuvre d'art, archéologie, agroalimentaire, odontologie (empreinte dentaire), … [ROSIER, 2005]. Dans le cadre de la fabrication des comprimés, le moulage traditionnel présente seul peu d'intérêt mais son association à l'extrusion est prometteuse…

I-E.2) a. LES COMPRIMES MOULES

En Pharmacie, le moulage est traditionnellement employé pour la fabrication des suppositoires, pastilles et gommes [Ph. Eur., 8.0, 2014]. La fabrication des comprimés pharmaceutique par moulage a été initiée en 1878 par Fuller et un exemple de dispositif de moulage manuel de comprimés est présenté en figure 12. Bien que des machines ont été conçues pour la fabrication des comprimés moulés à grande échelle, la méthode a peu évolué. En effet l'utilisation du procédé reste limité en raison de la fragilité des comprimés [BAR-SHALOM, ROBERTS et FORD, 2011]. Toutefois, une étape de compression à faible pression peut augmenter la cohésion des matières [PATEL, MEHTA, PATEL et al., 2012. La porosité des comprimés moulés présente également un intérêt dans le développement de comprimés à désintégration/dissolution rapide (délai évalué à 5-15s pour les comprimés moulés [DOBETTI, 2001]). Le moulage (et plus précisément compression à faible pression) est notamment employé dans la technologie breveté WOWtab (comprimés à désintégration orale à base de saccharides) (Pharma, Yamanouchi, Japan) [MCLAUGHLIN, BANBURY et CROWLEY, 2009].



(a) Matériel [BAR-SHALOM, ROBERTS et FORD, 2011]

(b) Procédé manuel [THOMPSON, 2009]

Figure 12 : Fabrication manuelle de comprimés par moulage.
(a) matériel [BAR-SHALOM, ROBERTS et FORD, 2011] *; (b) mode opératoire* [THOMPSON, 2009]

Selon l'USP (*United States Pharmacopeia*), les comprimés moulés (*molded tablets*) sont préparés en répartissant dans les empreintes d'un moule, un mélange de poudres mouillées qui se solidifiera lors du séchage avec la formation de ponts cristallins. Le diluant est généralement un mélange de saccharose et lactose et la proportion d'alcool dépend de la

solubilité du principe actif (USP 30, *General chapter* <1151>). Il est à préciser que définit les comprimés hypodermiques comme étant des comprimés moulés à dissolution rapide et complète, formés en vue d'une injection hypodermique.

L 'USP distingue également les comprimés moulés (molded tablets) des comprimés triturés (*tablet triturates*) pouvant être fabriqué par moulage ou compression (USP 30, *General chapter* <1151>). Triturer (du latin classique tritura, « battage du blé ») consiste à « réduire une substance en poudre ou en pâte par écrasement » [LAROUSSE, 2014]. Les comprimés triturés sont petits, généralement de forme cylindrique, et en voie de disparition de nos jours. Les comprimés triturés sont faiblement dosées et leur dissolution est rapide dans l'eau. La fabrication de comprimés triturés par compression est réalisée à faible pression [ALLEN et ANSEN, 2014b].

I-E.2) b. MOULAGE PAR INJECTION

Largement utilisé en plasturgie et métallurgie, le moulage par injection est un procédé qui peut être envisagé pour la fabrication de comprimés. Comme le souligne la dénomination du procédé, il s'agit d'injecter un polymère fondu dans une cavité (pouvant être de taille et géométrie très variées). Le matériel nécessaire au moulage par injection comprend le moule et le système d'injection (Figure 13). Plastification, remplissage, compactage, refroidissement et éjection constituent les différentes étapes du cycle de moulage [FONTANILLE et GANOU, 2013].

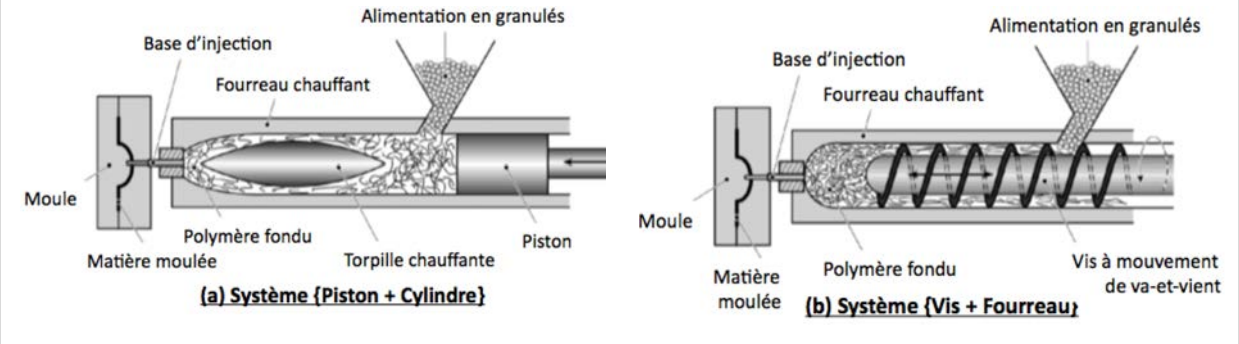


Figure 13 : Presse pour moulage par injection [FONTANILLE et GANOU, 2013, p. 431]

La première presse à injection (brevetée aux Etats-Unis en 1872) fut conçue par les frères HYATT pour mouler le celluloïd, matière plastique artificielle développée par John Wesley HYATT à partir du nitrate de cellulose (inventé par Alexander Parkes en 1855). Le premier mécanisme d'injection est basé sur un système de piston (Figure 13a) et fut remplacé par un système d'extrusion (cf. *I.E-3) Extrusion, p.55*). ou système à vis (Figure 13b) par James Watson HENRY en 1946 [BAR-SHALOM, ROBERTS et FORD, 2011]. En effet, la vis

d'extrusion favorise la fluidisation par les frictions exothermiques qu'elle induit et entraine le déplacement de la matière le long de son axe [FONTANILLE et GANOU, 2013]. Le moulage par injection a été appliqué en Pharmacie pour la première fois par SPEISER en 1969 (*US patent 343 2592)* et les différentes applications pharmaceutiques sont résumées dans le tableau Xi [ZEMA, LORETI, MELOCCHI et al., 2012].

Tableau XI : Quelques applications pharmaceutiques du moulage par injection
(extrait de [ZEMA, LORETI, MELOCCHI et al., 2012])

Product	Polymer	Formulation aspects	Equipment	Application
IR tablets	PEG 6000 PEG 8000	*Drug*: different active ingredients (dispersed/dissolved in the molten carrier) *Reinforcement*: MCC	Horizontal injection molding machine (screw type)	Alternative to immediate-release compressed tablets
Oral non-disintegrating matrices	Wheat starch EC	*Drug*: model active ingredient (sodium benzoate); metoprolol tartrate *Plasticizer*: glycerol, DBS *Release modifier*: HPMC, L-HPC, xanthan gum, PEO *Reinforcement*: MCC *Mold release agent*: silicon based spray (external)	Horizontal injection molding machine (screw type) Twin-screw mini-extruder + lab-scale vertical injection molder	Alternative to compressed non-disintegrating oral matrices
Implantable matrices	PLA Polyanhydride copolymer PLC PLGA	*Drug*: valpreotide pamoato, gentamicine sulfate, fluconazole, praziquantel, 5-fluorouracil	Horizontal injection molding machine (screw type) Bench-top micro-molding machine (plunger type) Vertical injection molding machine Twin-screw mini-extruder + lab-scale vertical injection molder Homemade equipment	Alternative to current implants
Intravaginal inserts	PLC Ethylene vinyl acetate	*Drug:* progesterone, davipirine	Horizontal injection molding machine Twin-screw extruder + injection molder (hydraulic or plunger-type)	Alternative to current intravaginal inserts

PEG : Polyethylene glycol ; EC : Ethyl cellulose ; PLA : Poly(lactic acid) ; PLC : Polycaprolactone ; PLGA : poly(lactic-co-glycolic acid) PEO : Polyethylene oxide

Le moulage par injection et l'extrusion de matière en fusion sont des techniques adaptées aux dosages extrêmes (très faible ou très élevé) : uniformité excellente. Les procédés permettent de s'affranchir de l'utilisation de solvant et des problématiques liées aux poudres (compactibilité, écoulement, …). De plus la production semi-continue permet un rendement satisfaisant. Néanmoins, il ne faut pas oublier que ces techniques sont réservées aux produits non sujets à dégradation sous la chaleur [BAR-SHALOM, ROBERTS et FORD, 2011].

I-E.3) Extrusion

L'extrusion (du latin *extrudere*, « pousser dehors») est « un procédé de transformation d'un matériau se trouvant sous formes diverses, en un produit continu de section transversale bien définie » [BARBARIT, 1987, p. 3]. Il s'agit d'un procédé continu de mise en forme de produits extrêmement variés par pressage (comme le compactage) et les systèmes d'extrusion sont nombreux (Tableau XII) [CASTEL, 1996].

Selon les systèmes, le procédé est continu ou discontinu et l'extrusion combine différentes opérations telles que : transport, mélange, compression, malaxage, cisaillement, réaction chimique/enzymatique (extrusion réactive), chauffage, cuisson, stérilisation, dégazage, refroidissement, séchage, et/ou mise en forme [ROUSTEL, CHAPET et BOUVIER, 2000]. A noter que selon les ouvrages, l'équipement utilisé (*extruder* en anglais) prend le nom d' « extrudeur » [ROUSTEL, CHAPET et BOUVIER, 2000] [CLEXTRAL, 2014] ou d' « extrudeuse » [BARBARIT, 1987] [VERGNES et CHAPET, 2001].

Tableau XII : Exemple d'extrudeuses classées selon la pression exercée sur la matière (Informations et illustrations issus de [CASTEL, 1996, p.19])

<table>
<tr><th colspan="6">Appareil d'extrusion à…</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Sabot</th><th rowspan="2">Pression de gaz</th><th colspan="3">A rouleaux ou galets presseurs</th><th rowspan="2">Piston</th><th rowspan="2">Vis</th></tr>
<tr><th>Galet et couronne</th><th>Rouleau presseur externe</th><th>Galet et plateau perforé</th></tr>
<tr><td>Type moulin à légumes</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pression inférieure à 50 kPa</td><td>Pression inférieure à 2 MPa</td><td colspan="2">Pression moyenne</td><td colspan="2">Pression jusqu'à 120 MPa</td><td>Pression élevée, et uniforme</td></tr>
<tr><td>Cisaillement intense le long de la grille</td><td colspan="2">Peu de cisaillement</td><td>Peu de cisaillement Compactage élévé et uniforme</td><td>Malaxage et cisaillement intense</td><td>Appareil d'essai d'extrusion de pâte</td><td>Dosage, transport et condition-nement</td></tr>
</table>

Au niveau pharmaceutique, on considère généralement sous le terme d'extrusion, le procédé d'extrusion à vis (Figure 14) qu'il s'agira de présenter ainsi que ses applications dans le cadre de la fabrication de comprimés.

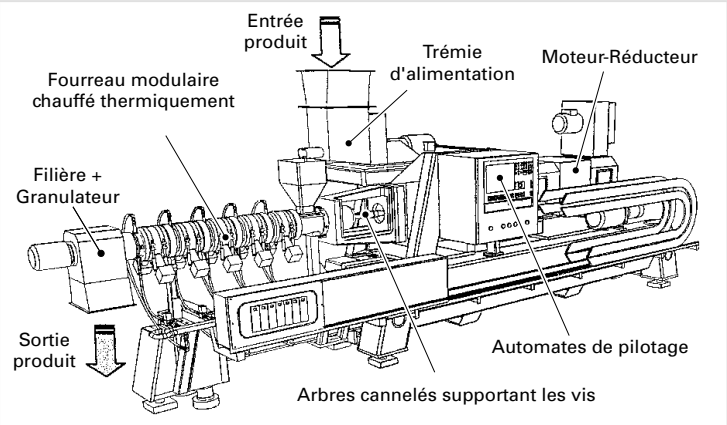


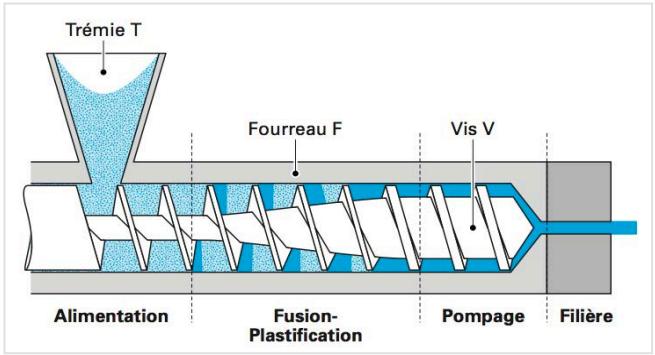
Figure 14 : Extrudeuse bivis *(modèle Evolum 53, Clextral, 1999)* [ROUSTEL, CHAPET et BOUVIER, 2000].

I-E.3) a. EXTRUDEUSE A VIS

Le développement de l'extrusion à vis (*screw extrusion*) est lié à l'emploi croissant du caoutchouc et de matières plastiques. Alors que la première extrudeuse à piston est mise au point par BEWLEY H. et BROOMAN R. en Angleterre pour le recouvrement de fils métalliques, l'extrusion à monovis se développe dans les années 1870 avec des systèmes de pompage d'eau tel que celui de STURGES J.D. en 1871 (pour le pompage et la formation de savon, *US Patent 114063*). La substitution du piston par une vis sans fin (ou vis d'Archimède) adapte le procédé à la fabrication continue et rend le procédé très attractif (productivité accrue). Le premier système monovis d'extrusion (*Single Screw Extruder, SSE*) ayant un rôle déterminant la mise en forme des polymères est breveté par GRAY M. en 1879 (pour l'extrusion à chaud d'une gomme, la gutta-percha ; *British Patent 5056).* Différentes améliorations sont rapidement proposées en termes de systèmes de chauffe, de profils de vis, … [TADMOR et GOGOS, 2006] [BOUVIER et CAMPANELLA, 2014].

L'extrudeuse monovis est principalement constituée d'une vis sans fin (ou vis d'Archimède) en rotation à l'intérieur d'un fourreau (Figure 15. La vis assure l'entrainement de la matière, son homogénéisation et sa transformation / plastification : c'est l'élément clé de l'extrudeuse. A l'image de ses fonctions, la vis comprend au minimum trois zones (Figure 15a) et le profil de la vis détermine ses performances (Figures 15b). La vis est un élément interchangeable et doit être adaptée au travail à réaliser [BARBARIT, 1987] [VERGNES et PUISSANT, 2002].

(a) Schéma d'un système à extrusion monovis
[VEGENET et PUISSANT, 2002, p. 2]



(b) Exemple de vis
[BARABARIT, 1987, p. 5]

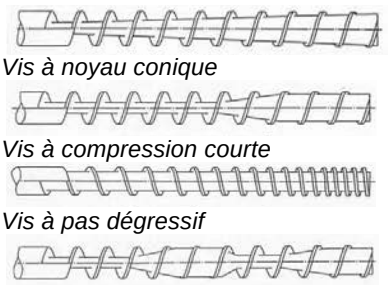


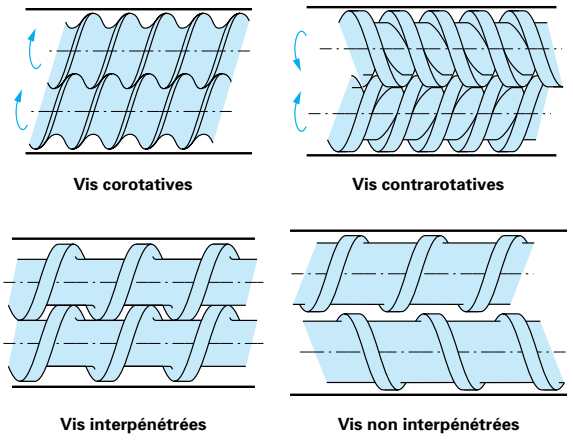
Figure 15 : Extrudeuse monovis [VEGENET et PUISSANT, 2001] [BARABARIT, 1987, p. 5]

En parallèle des extrudeuses monovis, les systèmes bivis (*Twin Screw Extruder, TSE*) se développent avec tout d'abord une application dans le mélange et le malaxage. En effet, COIGNET brevète en 1869 le « malaxator » (système à vis interpénétrantes et corotatives) [BOUVIER et CAMPANELLA, 2014]. PFLEIDERER P. invente en 1881 un mélangeur à vis contrarotatives (non interpénétrantes) commercialisé sous le nom de « Universal Misch und Knet Maschine » [WHITE et BUMM, 2011].

L'extrusion à bivis s'applique tardivement à la mise en forme des matières plastiques avec notamment le système mis au point par COLOMBO R. et PASQUETTI C. dans les années 1930 (*Italian Patent 370578, 1939*) [BOUVIER et CAMPANELLA, 2014]. Les systèmes bi-vis sont classés en fonction de la configuration des vis (sens de rotation et l'interpénétration (Figure 16). Les vis jumelées peuvent s'adapter facilement aux opérations (Figure 17) [BARBARIT, 1987].

Caractéristique	Type d'extrudeuse		
	corotative interpénétrée	contrarotative interpénétrée	contrarotative tangente
Débit	++	+	++
Convoyage	0	++	–
Vitesse de rotation	++	0	++
Capacité de pompage	0	++	–
Caractère autonettoyant	++	+	–
Largeur de distribution des temps de séjour	0	++	0
Mélange distributif	++	+	++
Mélange dispersif	++	0	–

++ : très bon, + : bon, 0 : moyen, – : faible.



Principales configurations des extrudeuses bivis

Figure 16 : Principales configurations des extrudeuses bivis : Caractéristiques et schémas [VERGNES et CHAPET, 2001].

Figure 17: Modulation bivis [ROUSTEL, 2000] [VERGNES et CHAPET, 2001]

L'extrusion bivis présente de nombreux avantages qui s'expliquent en grande partie par l'effet de pompe positive induit par la rotation de vis. Le tableau XIII compare les deux principales configurations d'extrudeuse à vis et il en ressort que les systèmes bivis sont plus performants, plus flexible et plus modulable que les systèmes monovis [VERGNES et CHAPET, 2001].

Tableau XIII : Avantage de l'extrusion bivis par rapport au système monovis [BARBARIT, 1987]

SYSTEME MONOVIS	SYSTEME BIVIS
Vis généralement monobloc	Vis modulables
Fonctionnement en régime gavé : frictions importantes et échauffement du produits → Refroidissement parfois nécessaire → Phénomène limité avec une teneur en eau suffisante (autour de 20%)	Effet de pompe positive → Entrée rapide dans la zone d'alimentation (reflux diminués) de produits plus variés (en termes de granulométrie, rhéologie et teneur en eau → Combinaison aisée avec d'autres opérations (et équipement) pour une production en continue
→ Capacité de mélange limité et pré-traitement (mélange, …) généralement nécessaire afin d'avoir un coefficient de friction vis-fourreau constant	Interpénétration des vis → Mélange efficace → Echanges thermiques matière-fourreau supérieurs → Temps de nettoyage réduit (chacun des vis éliminant le produit des filets de l'autre)
Débit d'extrusion lié à la vitesse de rotation de la vis → Rotation rapide induisant : - un mélange intense, des cisaillements importants et donc un dégagement de chaleur par frictions non négligeable - un transfert rapide (débit important) et temps de séjour réduit	Indépendance entre débit d'extrusion et vitesse de rotation des vis → Meilleur contrôle des cisaillements, de la température et du temps de séjour → Capacité à gérer différentes fonctions (mélange, fusion, cuisson, dégazage, …) → Usures pouvant être prévenu es es par l'ajustement de la vitesse de vis

A noter que d'autres systèmes d'extrusions à vis ont été développés tels que l'extrudeuse à satellites planétaires (Figure 18) ou le montage en série de plusieurs systèmes d'extrusion qualifié de « extrudeuse à étage » comme celle présentée en figure 19 [BARBARIT, 1987].

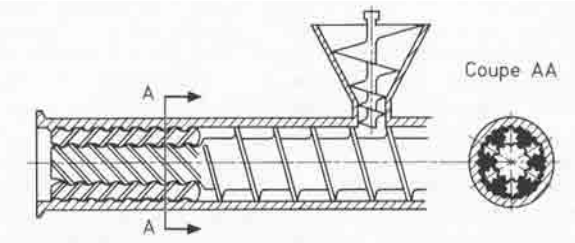


Figure 18 : Extrudeuse à satellites planétaires [BARBARIT, 1987, p. 18]

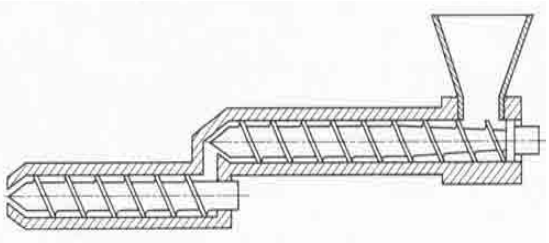


Figure 19 : Extrudeuse monovis à étages [BARBARIT, 1987, p. 20]

I-E.3) b. PROCEDES D'EXTRUSION A VIS

Dans le cadre des comprimés, l'extrusion est employée pour:

- Granuler des matières premières avant compression (pellets, sphéroïdes) ;
- Fabriquer des comprimés (alternative à la compression) ;
- Produire des pellets/sphéroïdes destinés à être dispersés au sein de comprimés MUPS.

Le procédé peut être réalisé seul ou associé à d'autres opérations tels que la sphéronisation ou le moulage par injection (Procédé traité en partie *I-E.3) a. Moulage par injection, p. 60)* [KOLTER, KARL, et GRYCZKE, 2012].

- *Différents types d'extrusions*

Lors de l'extrusion, le matériau est plastifié au sein de filière sous l'effet d'une pression, d'un apport thermique et/ou de cisaillements [SCHER, 2006]. Les propriétés du produit fini sont définies par les différents paramètres liés :

- Aux matières premières (écoulement de la poudre, température de fusion, …) ;
- A l'équipement utilisé (nombreuses configurations possibles telles que la forme de la filières, le nombre de vis ainsi que leur configuration, la longueur du fourreau qui « définit » le temps de résidence, l'orifice de sortie, les opérations consécutives, …) ;
- Et aux conditions de opératoire (pression imposée, température, durée, …). [BREITENBACH, 2002].

Il existe différents procédés d'extrusion tels que :

- L'extrusion à froid pour mélanger, malaxer et mettre en forme ;
- L'extrusion à chaud pour transformer par une action thermomécanique des matières sous pression (*Hot Melt Extrusion, HME*) ;
- L'expansion directe en filière de matière fondue par détente flash de la vapeur d'eau [CLEXTRAL, 2014].

Co-extrusion, co-expansion et bicoloration sont des techniques dérivées [SCHER, 2006].

- *Hot Melt Extrusion (HME)*

Parallèlement au développement de polymères thermoplastiques, le procédé d'extrusion à chaud de matières en fusion (*Hot Melt Extrusion, HME*) connaît depuis quelques années un engouement considérable pour :

- La formulation de PA peu solubles, peu stables, amorphes (au sens littéral « sans forme », état désordonné, instable qui tend vers un état cristallin), et/ou amères [KOLTER, KARL, et GRYCZKE, 2012] [SHAH, MADDINENI, LU et al., 2013] [VAASSEN, BARTSCHER et BREITKREUTZ, 2012]
- Et le développement de systèmes à libération prolongée et modulée par le choix des polymères employés [GANDHI, KAUL et PANCHAGNULA, 1999] [KOLTER, KARL, et GRYCZKE, 2012].

Le procédé HME nécessite l'emploi de polymères thermoplastiques à faible température de fusion tels que les polyesters aliphatiques type poly(lactide) ou PLA, poly(glycolide) ou PGA. Plus la température de fusion du polymère est proche de la température ambiante, moins il faudra fournir d'énergie (chaleur) pour induire le fusion des polymères et il est parfois possible que les frictions induites par la rotation des vis soit suffisante pour passer à l'état de fusion [BREITENBACH, 2002] [VYNCKIER, 2014].

Quelques exemple d'application du procédé sont présentées dans le Tableau XIV [SHAH, MADDINENI, LU et al., 2013].

Tableau XIV : Produits commerciaux dont la fabrication intègre l'extrusion à chaud de matière fondue (extrait de [SHAH, MADDINENI, LU et al., 2013, p. 247])

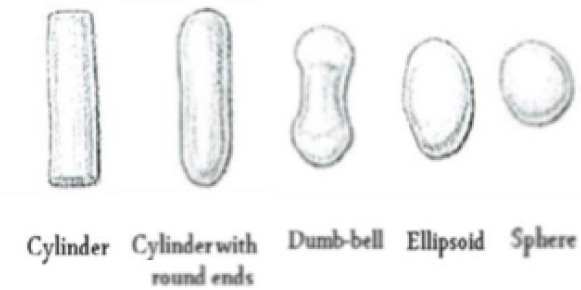
Currently marketed and developed drug products produced utilizing hot melt extrusion technology (DiNunzio et al., 2012).

Product	Indication	HME purpose	Company
Lacrisert® (Opthalmic Insert)	Dry eye syndrome	Shaped system	Merck
Zoladex™ (Goserelin Acetate Injectable Implant)	Prostate cancer	Shaped system	AstraZeneca
Implanon® (Etonogestrel Implant)	Contraceptive	Shaped system	Organon
Gris-PEG (Griseofulvin)	Anti-fungal	Crystalline dispersion	Pedinol Pharmacal In
NuvaRing® (Etonogestrel, Ethinyl Estradiol depot system)	Contraceptive	Shaped system	Merck
Norvir® (Ritonavir)	Anti-viral (HIV)	Amorphous dispersion	Abbott Laboratories
Kaletra® (Ritonavir/Lopinavir)	Anti-viral (HIV)	Amorphous dispersion	Abbott Laboratories
Eucreas® (Vildagliptin/Metformin HCl)	Diabetes	Melt granulation	Novartis
Zithromax® (Azythromycin enteric-coated multiparticulates)	Anti-biotic	Melt congeal	Pfizer
Orzurdex® (Dexamethasone Implantable Device)	Macular edema	Shaped system	Allergan
Fenoglide™ (Fenofibrate)	Dyslipidemia	MeltDose® (solid dispersion)	Life Cycle Pharma
Anacetrapib (Under Development)	Atherosclerosis	Amorphous dispersion	Merck
Posaconazole (Under Development)	Antifungal	Amorphous dispersion	Merck

- *Extrusion-sphéronisation*

La sphéronisation consiste à d'arrondir les granulés formés par friction en leur imposant un mouvement de rotation au sein du sphéroniseur (Figures 20) [NEWTON, 2008, p. 343]. La fabrication de pellets par extrusion-sphéronisation se rapproche beaucoup de la préparation des pilules évoquée précédemment (*I-A.1) Définition du comprimé,* p. 17). Les granulés obtenus par extrusion-sphéronisation ont généralement une distribution granulométrique plus étroite et supérieure (en taille) que ceux obtenus à l'aide des procédés de granulation « classiques » (I-*2.1) a. Granulation*, p.42) [VERVAET, BAERT et REMON, 1995].

(a) Du pellet au sphéroïde [SHARMA et CHAURASIA, 2013]



(b) Sphéroniseur et sphéronisation (Source: Courtesy of Hosakawa) [NEWTON, 2008, p. 343]

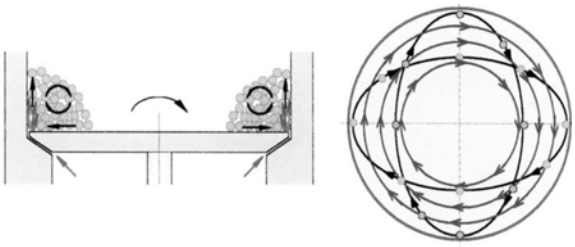


Figure 20 : Shéronisation et Sphéronizeur [SHARMA et CHAURASIA, 2013] [NEWTON, 2008, p. 343]

D’après la Pharmacopée française, les sphéroides médicamenteux (*Spheroida medicata*) ont un diamètre d’au maximum 2,8 mm et une distinction est faite entre minigranules (diamètre compris entre 1,0 mm et 2,8 mm) et microgranules (diamètre inférieur à 1 mm) [ANSM, 2012].

L’extrusion est ainsi un procédé très attractif dans la mesure où il est personnalisable, combine différentes opérations et présente des applications très variées.

I-E.4) Lyophilisation

Initialement employée pour conserver les aliments, la lyophilisation ou cryodessiccation (*lyophilization, freeze-drying*) s’est industrialisée durant la seconde guerre mondiale afin d’acheminer le sang humain. Le procédé assure la conservation de produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques très labiles en solution [HEDOUX, 2013].

« La lyophilisation [du grec *lyophile*, « ami des solvants »] est un processus de déshydratation consistant à éliminer l‘eau à partir de la sublimation de la glace » [HEDOUX, 2013, p. 1]. La sublimation correspond au passage direct de l’état solide à l’état de vapeur [WOLF et GILBERT, 1989]. Le cycle de lyophilisation inclue :

- Congélation (cristallinisation et concentration de la solution jusqu’à sursaturation) ;
- Séchage primaire ou sublimation (étape longue et couteuse au niveau énergétique);
- Séchage secondaire ayant pour objectif d’éliminer l’eau résiduelle.

Le procédé est gouverné par trois paramètres : température, pression et temps. La figure 21 présente l’évolution des conditions de température et pression lors de la lyophilisation (indications rouges) et le schéma classique d’un lyophilisateur en industrie pharmaceutique est représenté en figure 22 [HEDOUX, 2013].

Les produits lyophilisés sont poreux et très sensibles à l’humidité, c’est pourquoi, ils doivent être déconditionnés seulement au moment de la prise. La grande porosité des lyophilisats explique l’emploi de la lyophilisation dans la fabrication de comprimés à libération accélérée. Lors de la lyophilisation, le principe actif peut être dénaturé et l’emploi de certains excipients permet de prévenir ce risque :

- Agents stabilisants (cryoprotecteurs contre les bases températures, lyoprotecteurs stabilisant la molécule lors de la déshydratation)
- Agents de masse (ex : mannitol) afin d’obtenir une structure rigide et gonflée ;
- Agents modificateurs de température d’effondrement tels que le dextrane ou la gélatine pour un séchage à plus haute température [HEDOUX, 2013].

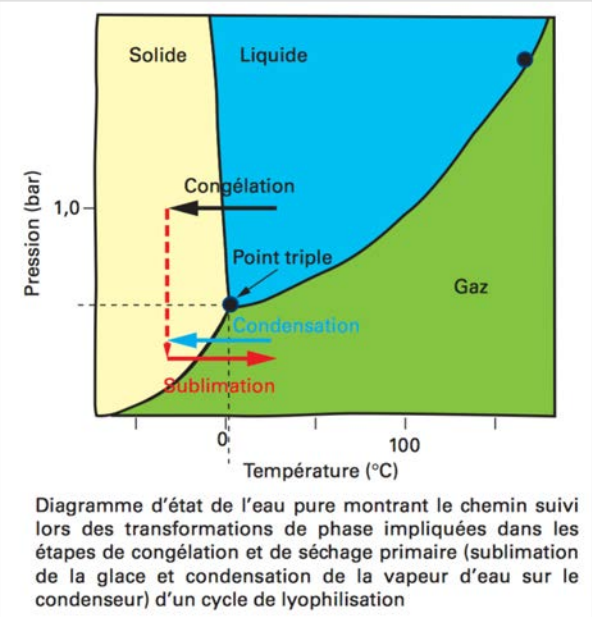


Diagramme d'état de l'eau pure montrant le chemin suivi lors des transformations de phase impliquées dans les étapes de congélation et de séchage primaire (sublimation de la glace et condensation de la vapeur d'eau sur le condenseur) d'un cycle de lyophilisation

Figure 21 : Diagramme d'état de l'eau pure [HEDOUX, 2013, p. 4]

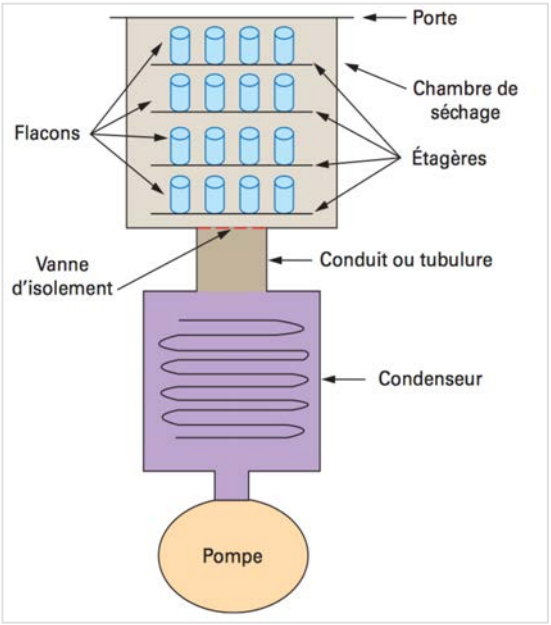


Figure 22 : Lyophilisateur de l'industrie pharmaceutique [HEDOUX, 2013, p. 7]

I-F. Les comprimés, une forme aux multiples facettes

La forme « comprimé » rassemble des préparations unidoses solides diversifiées. Le développement galénique relève de nos jours des défis divers (de solubilité, stabilité, de goûts, …) et la recherche de nouveaux excipients apportent une aide précieuse. Les procédés de fabrication sont nombreux et il s'agit de sélectionner la combinaison optimale entre PA, excipients et procédé. Le travail de formulation des comprimés est d'autant plus étendu (application à des PA n'appartenant pas à la classe BCS I) et complexe que le domaine de possibilité est large. Il ne s'agit par seulement de présenter le PA, mais de se demander quel type de comprimé (voie d'administration, profil de libération, …) doit être obtenu pour obtenir la meilleure délivrance et observance du patient.

II- FABRICATION DES COMPRIMES PAR COMPRESSION

La compression étant le procédé initial de fabrication des comprimés, ce chapitre lui est consacré. Suite à la présentation générale *I-E. 1) Compression*, il convient de s'intéresser à la production des comprimés d'un point de vue pratique (équipement, outillage et suivi) et d'approfondir les enjeux de formulation.

II-A. Production de comprimés par compression

Dans le cadre de la fabrication de comprimés, le procédé de compression comprend différentes étapes : alimentation (remplissage de la matrice), arasage (élimination de l'excès de poudre à l'aide d'un sabot), compression entre deux poinçons d'un volume constant de poudre puis éjection du comprimé [LE HIR, CHAUMIEL, et BROSSARD, 2009]. Les conditions opératoires dépendent du type de machine ou presse à comprimés et il est à souligner que l'outillage (matrice et poinçons) à toute son importance dans le succès de la production de comprimés. En terme de suivi, l'instrumentation de l'équipement facilite le contrôle et l'ajustement du procédé en cas de déviation.

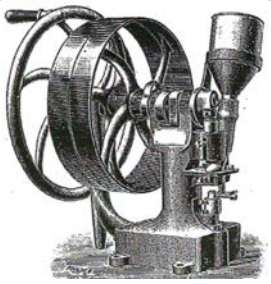
II-A.1) Machines à comprimés

Les premières presses à comprimés sont constituées d'un unique poinçon et la compression se fait manuellement [FROGERAIS, 2013]. On parle de presse alternative ou excentrique. Bien que l'automatisation des presses permettent d'augmenter la cadence de production, les presses alternatives sont de nos jours réservées aux activités de R&D et ont été remplacées en production par des presses à comprimés dites rotatives. En effet les presses rotatives ont un rendement nettement supérieur (poinçons multiples) et compriment de manière plus uniforme (mouvement des deux poinçons) [LE HIR, CHAUMIEL, et BROSSARD, 2009].

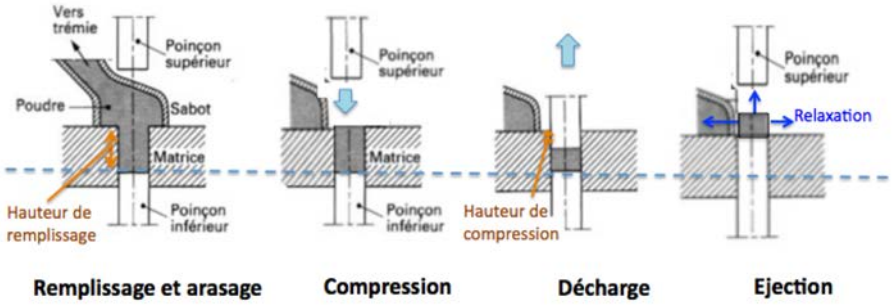
L'extrapolation entre les conditions de compression d'une presse alternative et celles d'une presse rotative est difficile car les deux presses fonctionnent différemment. Pour prédire le comportement de matières premières à petite échelle lors de la compression en presse rotative et optimiser les conditions opératoires, des simulateurs de compression ont été développés dès les années 1970. Il s'agira dans cette sous partie de présenter les caractéristiques générales des différents équipements [LEVIN, 2002] [BOURLAND et MULLARNEY, 2008].

II-A. 1) A. PRESSE ALTERNATIVE

Une presse à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux (Figure 23) : la matrice (pièce percée destinée à recevoir le mélange à comprimer), les poinçons, la trémie et le sabot. La position du poinçon inférieur fixe le volume de poudre à comprimer et donc le poids du comprimé. La dureté du comprimé se règle au niveau du poinçon supérieur avec la hauteur de compression. Dans le cas des machines à comprimés alternatives, le poinçon inférieur reste fixe et le rendement horaire est compris entre 1500 à 6000 comprimés [RIBET, 2003] [LE HIR, CHAUMIEL, et BROSSARD, 2009]. Les presses alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions [CASTEL, 1996].



(a) Presse alternative de M. Guy n°B314-B315 [FROGERAIS, 2013]



(b) Cinématique de la compression en presse alternative [EUDIER, 1994]

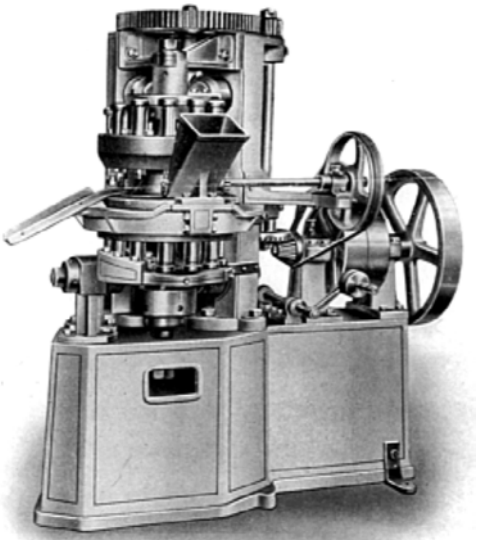
Figure 23 : Compression à l'aide d'une presse alternative [FROGERAIS, 2013] [EUDIER, 1994],

II-A. 1) b. PRESSE ROTATIVE

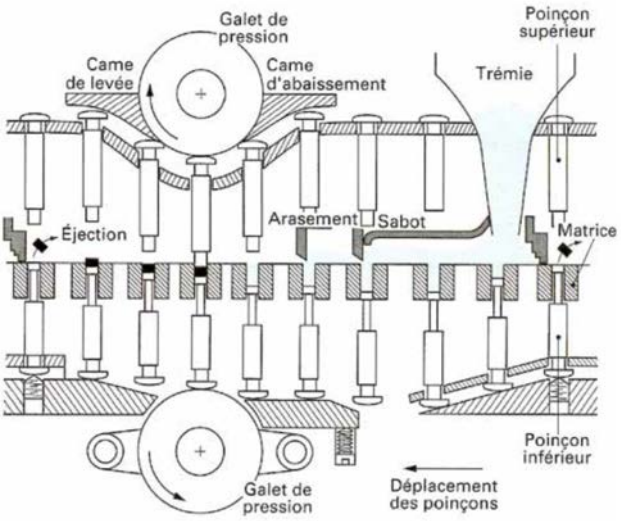
Les presses à comprimés rotatives sont appelées également pastilleuses rotatives [CASTEL, 1996]) et se différencient des presses alternatives à différents niveaux. Le tableau XV établit une comparaison des deux types presses. Au niveau d'une machine à comprimés rotative, la trémie et le sabot sont fixes et c'est l'ensemble matrices et poinçons qui se déplace horizontalement : la compression se fait sur les deux faces du comprimé (Figure 24) [LE HIR, CHAUMIEL, et BROSSARD, 2009]. Les presses rotatives possèdent un module de compression composé :

- D'une tourelle sur laquelle sont montés les poinçons et les matrices,
- Du distributeur, du racleur, du doigt d'éjection,
- Et d'un système d'extraction des poussières.

De nos jours, les presses rotatives présentent deux paires de galets de compression et une étape de pré-compression précède généralement la compression. Le nombre de poinçons détermine la capacité de la machine de l'ordre de 20 000 à plus de 1 000 000 comprimés/heure [FETTE, 2014] [GEA Pharma Systems, 2014]. L'énergie nécessaire à la formation d'un comprimé est également inférieure en presse rotative car le temps de compression est plus important [PALMIERI, JOIRIS, BONACUCINA et. al., 2005].



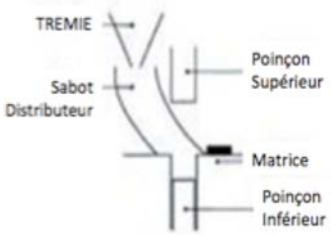
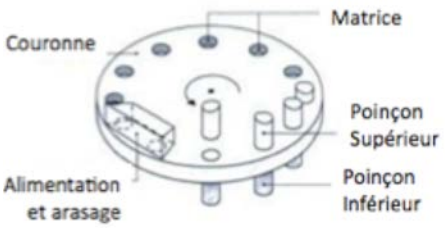
(a) Machine rotative FROGERAIS n°3, [FROGERAIS, 2013]



(b) Cinématique de la compression [CASTEL, 1996]

Figure 24 : Compression à l'aide d'une presse rotative [FROGERAIS, 2013] [CASTEL, 1996]

Tableau XV : Comparaison entre une presse alternative er une presse rotative
[RIBET, 2003] [FETTE, 2014] [GEA, 2014]
Illustrations de [ALLO, BLANC et DALMASSO, 2007, p.85],

Presse	ALTERNATIVE	A COMPRIMES ROTATIVE
EXEMPLE		
SPECIFICITES	POINCON UNIQUE	NOMBRE MAXIMAL DE POINÇONS
	Manuelle et/ou Automatique Puissance du moteur (KW) si présent Capacité maximale (comprimés/h)	Puissance du moteur (KW) VITESSE ROTATIVE (rpm) Capacité maximale (comprimés/h)
	Force maximale de compression (KN) Profondeur maximale de remplissage (mm)	Force maximale de PRE-COMPRESSION (KN) Force maximale de compression (KN) Profondeur maximale de remplissage (mm)
	Diamètre de la matrice (mm) Diamètre des poinçons (mm) Dimension et poids de la machine	Diamètre de la matrice (mm) Diamètre des poinçons (mm) Dimension et poids de la machine
FONCTIONNEMENT	Alimentation à l'aide d'un sabot	Alimentation *via* un distributeur
	PLATEAU FIXE avec station unique Moins consommatrice de matières premières lors des essais de développement	TOURELLE EN ROTATION et stations multiples Plus économique lors de la production à grande échelle
	Ajustement du poids avant remplissage	Ajustement du poids après remplissage
	Pression exercée par les poinçons Compression abrupte du matériau → Risque de capping plus élévé	Pression exercée par des cylindres Compression progressive du matériau → Risque de capping moins élevé
	Lors de la compression, mouvement uniquement du poinçon supérieur	Lors de la compression, déplacement des deux poinçons

II-A. 1) c. SIMULATEUR DE COMPRESSION

Les simulateurs de compression ont été conçus pour répondre à différents besoins:

- La compréhension des phénomènes mis en jeu lors de la compression, la caractérisation de l'aptitude à la compression des matériaux lors des premières phases de développement, l'optimisation de la composition du mélange à comprimés,
- L'optimisation des paramètres liés au procédé notamment lors de la montée en échelle (scale-up),
- La résolution des éventuels problèmes rencontrés lors de la production (*troubleshooting*) et l'évaluation de l'impact d'un changement (au niveau du procédés ou au niveau des matières premières).

Il s'agit d'une presse instrumentée composée d'un unique jeu de poinçon capable de mimer différentes conditions de compression. Le premier simulateur capable de mimer les conditions de compaction et l'éjection d'une presse rotative date des années 1970. Les simulateurs de compression sont généralement des machines hydrauliques pouvant appliquer des forces de compression jusqu'à 50 kN. Dans un contexte de Qualité par la conception (Quality by Design), les simulateurs de compression se révèlent fort utiles [LEVIN, 2002] [BOURLAND et MULLARNEY, 2008].

II-A. 1) d. INNOVATIONS

Les machines à comprimés en fonction de l'utilisation : machines adaptées à la phase de R&D (faible production), machines à l'échelle pilote et machines de production industrielle. Au cours des années, les équipements ont évolué en vue d'une productivité accrue : du modèle alternatif au modèle rotatif, du mode manuel au fonctionnement automatique. Dans cette même optique, les nouvelles machines à comprimés présentent :

- Des cadences toujours plus élevées (ajout de positions sur les disques de matrice, outillage multi-pointe [I HOLLAND Ltd, 2014], …) et des rendements améliorés (notamment avec des pertes [MATTHES, REICHE, et HAASE, 2007] …) ;
- Des systèmes facilitant le changement de format (ex : tourelles échangeables [NICOLAS, et. al., 2009] et démontage semi-automatique [GEA, 2014], tourelle composée de segments échangeables [FETTE, 2014]) et réduisant le temps consacré au nettoyage.

Parallèlement, les équipements ont été instrumentés pour permettre un meilleur contrôle du procédé de fabrication (suivi en temps réel, alarmes et systèmes de sécurité), et une régulation de l'opération de compression (ajustement en fonction du poids généralement).

Dans un contexte d'optimisation, les simulateurs de compression ultra-instrumentés ont été conçus pour faciliter les investigations [LEVIN, 2002].

La flexibilité des machines à comprimés rotatives est aujourd'hui un critère de sélection. Une même presse peut être modulée pour la fabrication de comprimés monocouches, bi-couches, tri-couches et double-noyaux. Les tourelles mixes permettent l'utilisation de différents poinçons sur une même tourelle et avec les tourelles échangeables, il n'y a plus de limite de taille de comprimés. Les nouvelles presses à comprimés se différencient également selon différent critères touchant l'utilisateur : confinement, réduction des vibration et nuisances sonores, ergonomie de l'interfaces de contrôle, … [KORSCH, 2014] [GEA, 2014] [FETTE, 2014].

II-A.2) Outillage (poinçons et matrices)

Les poinçons et les matrices font partie des éléments interchangeables entre différents équipements. L' « interopérabilité » des poinçons permet de réduire les coûts, le temps consacré à l'inventaire des éléments stockés, et les variabilités lors de la montée en échelle. Les outillages peuvent être fabriqués sur demande et le modèle doit être choisi avec attention. La précision des outillages, et leur état (absence d'usure) sont déterminants dans la production de comprimés de qualité. Les matériaux utilisés (acier, bronze…) pour fabriquer les poinçons doivent être suffisamment résistants pour assurer une utilisation sur le long terme. Divers traitement et revêtement sont utilisées pour améliorer leurs performances (résistance à l'usure, résistance à la corrosion, propriétés anti-adhésion…) ainsi que leur durée de vie [NATOLI, LEVIN, TSYGAN et. al., 2009].

II-A. 2) a. NORMES TMS, EUROSTANDADS ET NORME ISO 18084

Les poinçons et matrices de fabrication de comprimés ont fait l'objet de travaux de standardisation des outillages qui vise à promouvoir :

- L'interchangeabilité des poinçons et matrices entre différents équipements ;
- La standardisation de la fourniture d'outillage (même vocabulaire), de la procédure d'utilisation et de la maintenance, des équipements et des procédés de validation ;
- L'uniformisation de la qualité et des types de poinçons ;
- Les échanges technologies et le partage d'expériences pour développement de poinçons et de presse, mais également dans le cadre de la résolution de problèmes [DEAKIN, 2011].

Quelques schémas semblables à ceux présents dans les différentes normes sont présentés en figure 25. Ces schémas donnent un aperçu du vocabulaire associé aux poinçons et de la diversité possible [NATOLI, 2008].

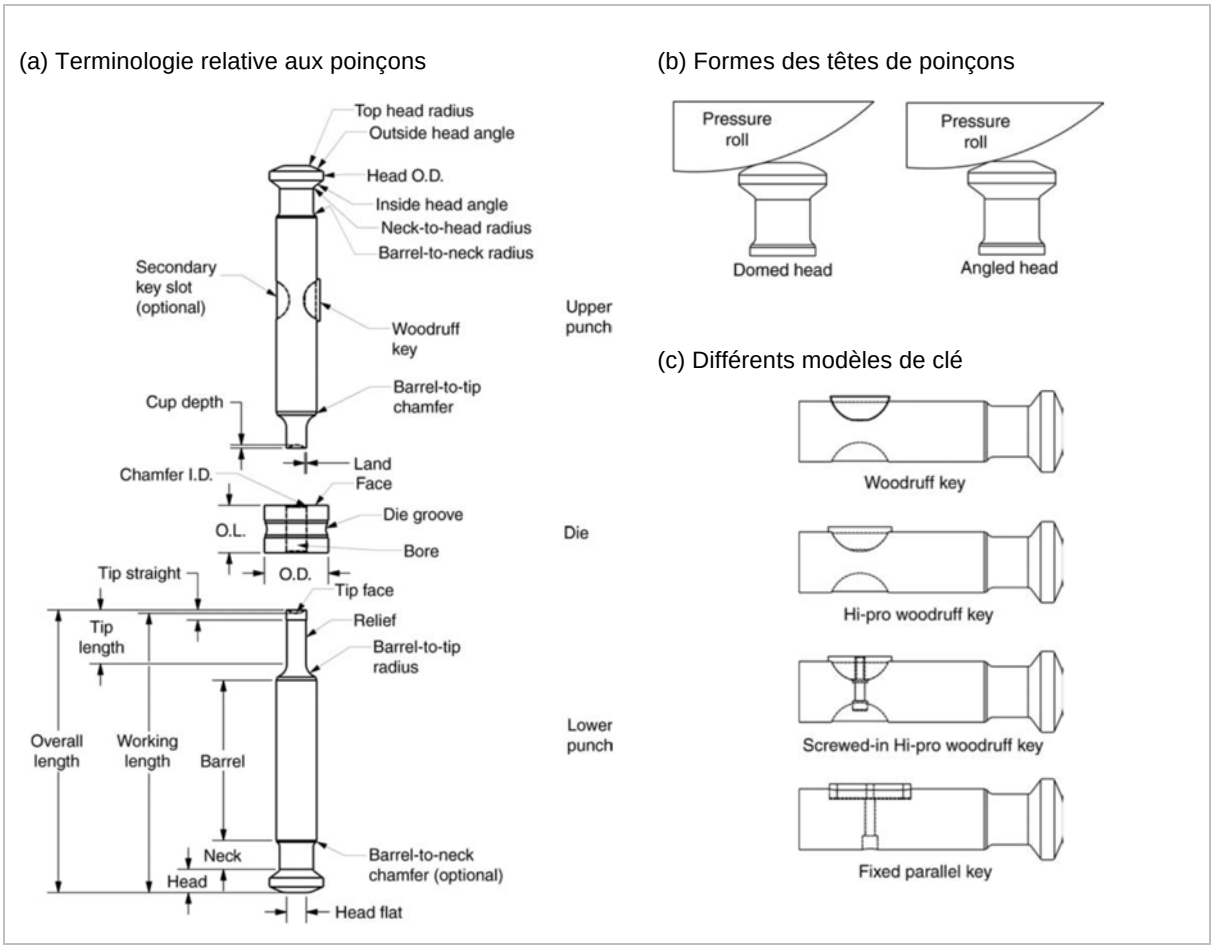


Figure 25 : Extraits du TMS ou*Tableting Specification Manual* (Extraits de [NATOLI, 2008])

Trois référentiels majeurs coexistent actuellement:

- Les standards américains *Tableting Specification Manual (TMS) qui ont été développés* suite à l'initiative de SWARTZ C.J *par* d'un comité d'experts (issus de leaders pharmaceutiques tel que GSK, Abbott Labs, Eli Lilly, …) sous le nom de *Industrial Pharmaceutical Technology standards (IPT standards)* et, qui aujourd'hui sont publiés par *l'APhA, (American Pharmacist Association, Washinghton DC*) [NATOLI, et. al., 2009] ;
- Les normes européennes, *Eurostandard* créées par Trevor HIGGINS avec l'aide du fabricant d'outillage I HOLLAND (première édition en 1992). ;
- La norme internationale ISO 18084 :2011 (remplaçant par la norme ISO 18084 :2005) reprends les éléments de l'*Eurostandard* [ISO, 2011].

Les différents référentiels définissent initialement les spécifications standards des poinçons (en termes de dimensions, tolérance et caractéristiques principales). Ces standards ne sont plus forcément adaptés aux équipements actuels (l'outillage inadapté aux sollicitations imposées, à la vitesse de rotation rapide, …). Les différents guides proposent aujourd'hui différentes options rationalisées, des conseils pour le choix rationnel de l'outillage

approprié, des solutions pour répondre à des problèmes fréquemment rencontrés… [DEAKIN, 2012] La norme ISO 18084 défini depuis 2011 les mesures appropriées pour l'interchangeabilité des poinçons de presse entre différentes machines de fabricants différents [ISO, 2011]. L'*Eurostandard* 2010 inclut des spécifications techniques mais également une documentation relative à la conception de comprimés, à l'entretien et maintenance de l'outillage, aux matériaux, traitements et revêtements de l'outillage et, au dépannage [I HOLLAND, 2014].

Bien que la norme ISO tende à normaliser au niveau international l'outillage de presse à comprimés, il n'existe pas de spécifications universelles. En effet les poinçons européennes et les poinçons TMS présentent des différences, suffisamment critiques pour que les poinçons ne soient pas interchangeables. A cela s'ajoute que certaines presses présentent des particularités et nécessitent une configuration de poinçons spécifiques.

II-A. 2) b. POINÇONS DE TYPE B ET DE TYPE D

Deux types de poinçons sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique : le type B et de type D. Les dimensions de ces poinçons ont été définies à la fin des années 1800 par l'ingénieur américain qui développa la première machine à comprimés commerciale : M. Frank J. STOKES. Les lettres B et D correspondent à la dénomination des différents équipements en vogue à l'époque : la « Stokes B1 rotary press machine » et la « Stokes D3 rotary press machine » (permettant la fabrication de comprimés plus gros).

Durant la seconde révolution industrielle, M. STOKES élargit son marché à l'internationale et produit des équipements en Angleterre. Au début de la deuxième guerre mondiale, Frank J. STOKES retourne en Pennsilvania. Le site de production basé en Angleterre est repris par des employés et devient une entreprise fabricant des presses et d'outillage : MANESTY. Les presses « Manesty B3B » et « Manesty D3A » utilisent des poinçons similaires aux poinçons de STOKES mais non interchangeables avec les équipements de STOCKES.

La norme européenne a repris comme standards les dimensions des poinçons de Manesty dont les machines à comprimés sont très répandues en Europe alors qu'aux Etats-Unis, ce sont les poinçons de Stokes qui ont été considérés comme standards [NATOLI, LEVIN, TSYGAN et. al., 2009]. Bien que minimes, les différences ne permettent pas d'inter-changer des poinçons TSM avec des poinçons européenne (et *vice versa). En effet elles se situent au niveau de :*

- La tête des poinçons (épaisseur plus importante et forme angulaire pour les poinçons TMS, forme de dôme au niveau européen et correspondant à une option pour les poinçons TMS),
- Longueur des poinçons (les poinçons européenne dépasse les poinçons TMS de 0,010 pouces [NATOLI, 2008].

II-A. 2) c. PERSONNALISATION DE L'OUTILLAGE

L'outillage est conçu en fonction du type de machine à comprimés et produit final souhaité. Il conviendra de présenter dans cette partie quelques points de personnalisation [NATOLI, LEVIN, TSYGAN et al., 2009].Les poinçons et la matrice définissent la forme et les dimensions du comprimé mais également son marquage et sa sécabilité. La police des gravures doit être conçue pour éliminer les angles aigus (Figure 26a et 26b).

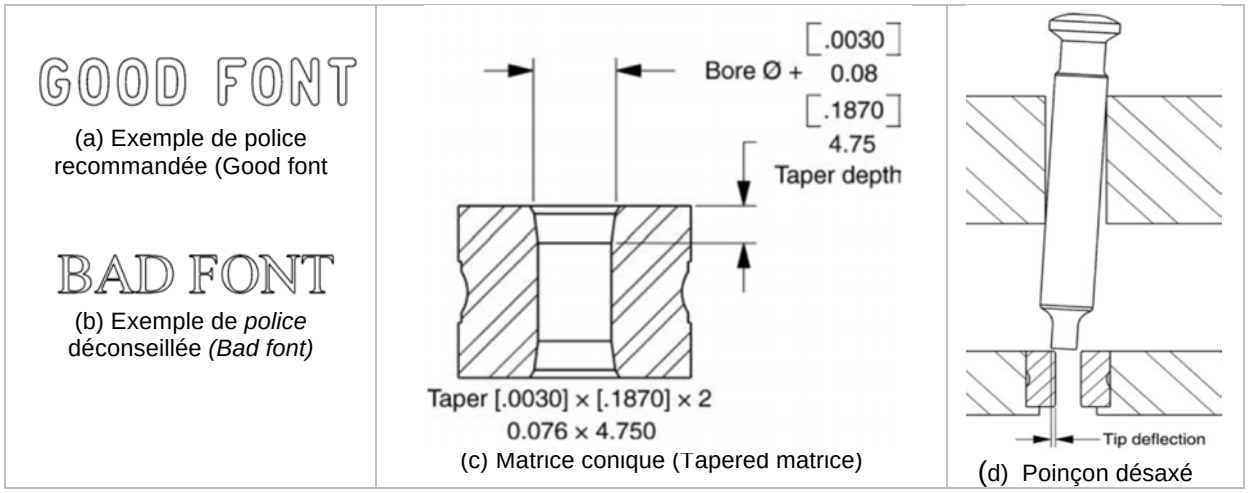


Figure 26 : Exemples de choix de police (a,b), de matrice conique (c) et de poinçon non aligné (d) (Illustrations extraites de [NATOLI, 2008])

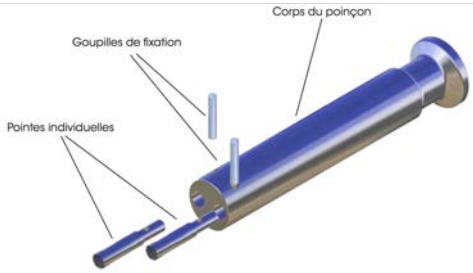
La configuration de la gravure doit tenir compte de la quantité de gravure par rapport à la taille du comprimé, de sa forme du comprimé, et des caractéristiques du produit final. Au niveau des matrices, la forme conique (Figure 26c) présente de nombreux avantages dont l'expulsion d'air en début de compression (lorsque le poinçon entre dans la matrice) et la possibilité de retourner la matrice en cas de défaut sur la face supérieur [NATOLI, 2008].

La clé de poinçon (Figure 26c) est indispensable pour l'alignement du poinçon supérieur (Figure 26d), d'autant plus que le risque de poinçon désaxé est plus grand avec des machines à comprimés rotatives récentes (rotation très rapide).

Dans le cadre de l'utilisation de machines rotatives à haute cadence de production, le choix de têtes de poinçons en forme de dôme (Figure 28c) permet de réduire l'impact entre rouleau de compression et la têtes du poinçon, assurant ainsi une transmission plus douce de la force vers le cycle de compression. Les contraintes sont réduites tout comme les risques d'usure prématurée des rouleaux de compression. Plus la tête du poinçon est large, plus la zone de contact entre le rouleau de compression et la tête du poinçon est grande, plus la durée de compression est longue. Cela permet un meilleur rendement de compression et des forces de compression réduite. Néanmoins, la différence entre le diamètre de la tête et celui du corps augmente le risque de fracture de l'outillage [NATOLI, 2008].

Dans le cadre la fabrication de petits comprimés, il existe des poinçons multi-pointes permettant d'augmenter les capacités de production à moindre coût et divers systèmes de fixation des pointes [I HOLLAND, 2014].

(a) Poinçons multi-pointe monobloc



(b) Poinçon à goupille de fixation individuelle

(c) Exemple de poinçon micro-pointe

Figure 27 : Poinçons multi-pointe et micro-pointe (Extraits de [I HOLLAND, 2014])

II-A. 2) D. ENTRETIEN DES OUTILLAGES

L'entretien de l'outillage est important pour assurer la longévité des poinçons et des matrices. Le nettoyage est important pour l'outillage mais également pour éviter tout risque de contamination croisée L'usure et la corrosion doivent être prévenus notamment par le graissage et l'utilisation d'un produit conservateur lors du stockage. Graisser les poinçons avant utilisation permet de préserver et faciliter leur bon fonctionnement (optimisation de l'interface entre l'outillage et la presse). Selon leur état, les poinçons défectueux sont réparés et polis ou remplacés [I HOLLAND, 2014].

Ainsi les poinçons et les matrices ne sont pas que de simples pièces inertes. Elles font partie de l'équipement et doivent entretenues. Leur conception entre dans le développement d'équipement mais également lors du développement d'un nouveau produit.

II-A.3) Suivi de la compression

II-A.3) a. INSTRUMENTATION

L'instrumentation des presses à comprimés a été initiée entre 1952 et 1954, par HIGUCHI, et son équipe sur une presse alternative avec le suivi de la compression, de l'éjection, et du déplacement des poinçons. En 1966, un brevet américain est accordé à KNOECHEL et ses collègues pour une presse incluant la possibilité de mesure de la force de compression. Différents brevets sont successivement déposés et l'instrumentation s'applique aux presses rotatives. Au milieu des années 80, des systèmes de contrôle sur-mesure sont décrits et les premiers tableaux de bord commerciaux apparaissent. Le premier moniteur de contrôle informatique est commercialisé en 1987 et il faudra attendre 1995 pour utiliser tableau de bord basé sur Microsoft Windows [LEVIN, 2002].

Les principaux éléments mesurés lors de la compression sont :

- Les forces de pré-compression, de compression, de décollement et d'éjection ;
- Le déplacement des poinçons ;
- La force nécessaire pour remonter le poinçon (*the upper puch pull up force*),
- Les forces radiales et axiale s'exerçant le long des parois de la matrice (*the radial and axial die-wall forces*).

L'acquisition de données lors de la fabrication de comprimés nécessite l'installation de capteurs à des endroits stratégiques. Il s'agit généralement de transducteurs, c'est-à-dire des dispositifs convertissant un signal physique (ex : force appliquée, la vitesse de rotation de la tourelle ou la position des poinçons) en un autre type de signal (tension généralement) [LEVIN, 2002].

Le traitement du signal comprend tout d'abord son amplification par un amplificateur de mesure pouvant être associé à des filtres. Les filtres doivent être utilisés avec prudence car cela implique la perte d'une partie du signal et des déformations possible. Le signal amplifié est ensuite traité par un convertisseur Analologique/Numérique (Convertisseur A/N, Analog-to-digital converter). La précision du système d'acquisition dépend essentiellement du logiciel d'analyse (algorithmes, …) et non des transducteurs (variabilité 0,5-1%) ou du convertisseur A/N (variabilité 0,025%. Le processeur et les caractéristiques du disque dur déterminent la rapidité et la capacité du système d'acquisition. La qualité du logiciel d'acquisition des données dépend de :

- La facilité de prise en main, la qualité des graphiques et du compte-rendu ;
- La fréquence des analyses erronées des signaux captés par les transducteurs ;
- La fiabilité des calculs statistiques.

L'étalonnage des capteurs est indispensable pour assurer la validité des résultat et peut être réaliser à l'aide t de poinçons étalons [LEVIN, 2002].

A noter que l'instrumentation des poinçons est possible mais peu développée car cela demande un investissement important (pas de poinçon universel et choix en fonction de la formulation, nombre important de poinçons avec les presses à comprimés rotatives [LEVIN, 2002].

II-A.3) b. SUIVI DE LA PRODUCTION

L'enregistrement des forces exercées en fonction du déplacement des poinçons permet tracer les cycles Force/Déplacement caractéristiques du matériau comprimé (Figure 28).

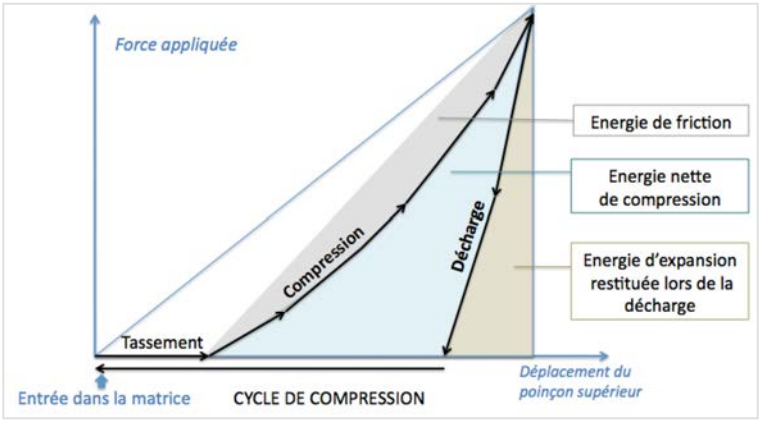


Figure 28: Cycle Force/Déplacement pour une force de compression donnée [RIBET, 2003]

L'élasticité de la poudre à comprimer peut être évaluée par courbe Force/Déplacement qui permet de définir l'énergie d'expansion et, la différence d'épaisseurs du compact sous compression et après éjection [RIBET, 2003].

La recouvrance élastique (*Elastic Recovery, ER)* peut être définie selon l'équation 1 [JAIN, 1999].

$$EC\% = \frac{h_e - h_c}{h_c} \times 100 \qquad \text{Eq. 1}$$

Avec h_e*, hauteur du comprimé après éjection,* h_c*, hauteur du comprimé sous contrainte*

MALAMATARIS (1884) et son équipe ont proposé à partir d'un essai de fluage (étude de la variation de taille d'un échantillon sous contrainte en fonction du temps) de calculer la compression plastique (PC%) selon l'équation 14, puis de déterminer le taux de relaxation (TR) sous déformation constante selon l'équation 15.

$$PC\% = \frac{h_i - h_e}{h_e} \times 100 \qquad \textit{Eq. 2}$$

Avec hi, hauteur du lit de poudre avant compression
he, hauteur du comprimé après éjection

Le taux de relaxation (TR) est un paramètre caractérisant la rupture des liens interparticulaires lors de l'expansion élastique : si le taux de relaxation est important, il y a un risque de clivage du comprimé.

$$TR = \frac{ER}{PC} \qquad \textit{Eq. 3}$$

Différents temps peuvent être considérés lors de la compression [BOURLAND et MULLARNEY, 2008]:

- Le temps de consolidation ou « solidification » (T_S, *the consolidation time*) durant lequel les poinçons se rapprochent et compacte le matériau,
- Le temps de résidence (T_D, *the dwell time*) appelé également durée de résidence, temps de contact (entre les poinçons et l'échantillon), ou temps de compression,
- Le temps de relaxation (T_R, *the relaxation time*),
- Le temps d'éjection (T_e).

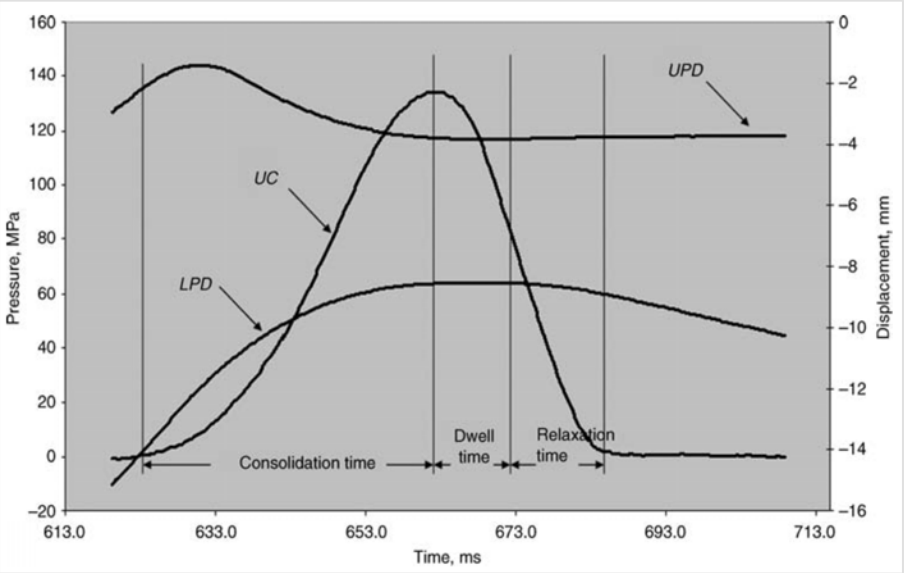
Le temps de contact entre le(s) poinçon(s) et le mélange (T_c) est donné par l'équation 16.

$$T_c = T_S + T_D + T_R \qquad \textit{Eq. 4}$$

Le temps de résidence de la poudre ou sein de la matrice correspond à la somme entre la durée de contact poinçon(s)-mélange et le temps d'éjection [BOURLAND et MULLARNEY, 2008].

La figure 29 montre comment obtenir ses différents temps à partir l'évolution de la pression exercée sur l'échantillon au cours du temps et permet de visualiser en parallèle les déplacements des poinçons lors de la compression.

Le cycles force-déplacement et les différentes temps définissent le procédé de compression. Leur étude est essentielle dans le cadre de la sélection d'une formule et notamment dans l'optimisation du taux de lubrifiant. Les faibles forces de compression sont privilégiées pour une économie d'énergie, un risque d'usure moindre et une marge de manœuvre plus grande lors de la montée en échelle (possibilité d'augmentée la force de compression pour gagner en cohésion).



UC : *Upper Compression*, Pression exercée par le poinçon supérieur

UPD : *Upper Punch Displacement*, déplacement du poinçon supérieur ;

LPD : *Lower Punch Displacement*, déplacement du poinçon inférieur

Figure 29 : Durée des différente étapes de compression [BOURLAND et MULLARNEY, 2008]

II-A.3) c. DEFAUTS DE COMPRESSION

Une compression peut être défectueuse à différents niveaux :

- Dureté insuffisante nécessitant de revoir les paramètres du procédé de compression (force de compression plus importante) et une reformulation du mélange qui est inadapté à la fabrication de comprimés :
- Problème d'uniformité sous entends que les paramètres du procédé ont varié au cours du temps et/ou que le mélange n'est pas uniforme (mélange initial inhomogène, phénomène de ségrégation durant le stockage ou l'alimentation) ;
- Comprimés défectueux, dont le type de défaut indique généralement la cause du problème (Tableau XVI) [MORIN, 2006]).

La formulation peut être mise en cause mais également les conditions opératoires (paramètres procédés) et l'équipement. Les causes peuvent ainsi êtres multiples et un diagramme d'ISHIKAWA (appelé également diagramme en arrête de poisson) peut aider à identifier l'origine du défaut de fabrication (figure 30) [ICH Q8(R2), 2009].

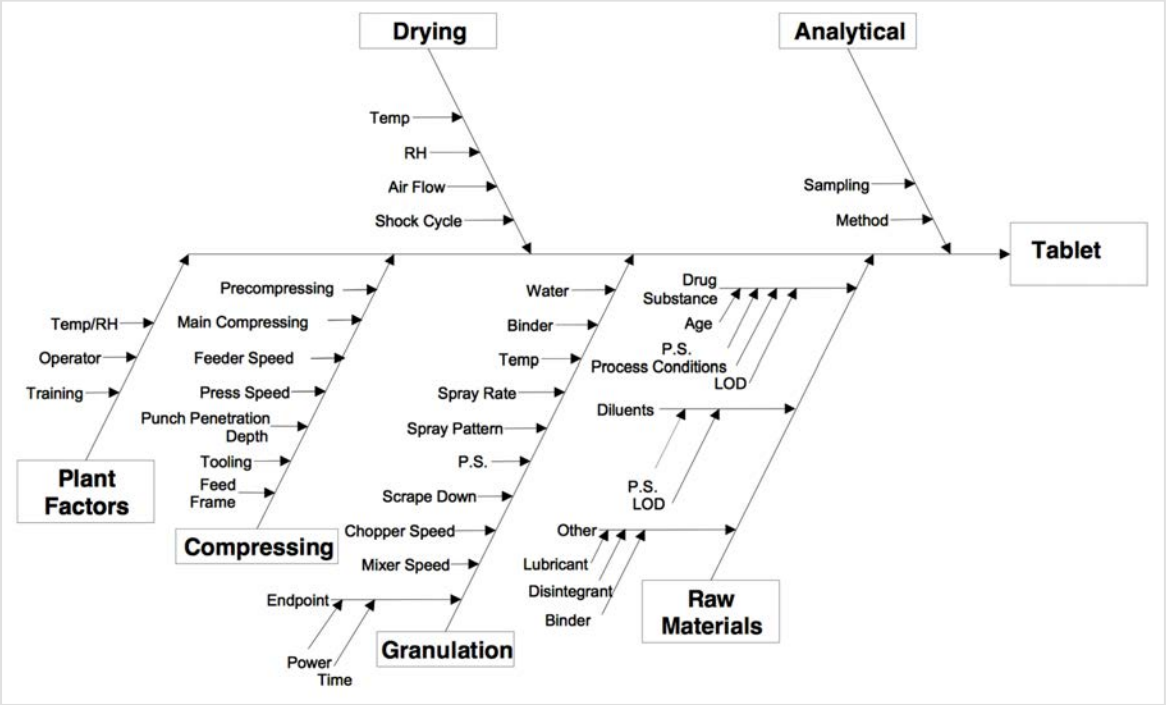
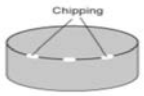


Figure 30: Diagramme ISHIKAWA des causes possibles de défauts du comprimé
[ICH Q8(R2), 2009]

Ainsi la fabrication des comprimés est favorisée par le développement des presses rotatives à haute cadence de production et les caractéristiques physiques du comprimé sont définies par le choix de la matrice et des poinçons. Le domaine des possibilités est immense dans la mesure où l'outillage est fabriqué sur mesure. Néanmoins, des étapes préalables sont généralement nécessaires pour obtenir un mélange ayant les propriétés adaptées au procédé (aptitude à l'écoulement, homogénéité stable, compactibilité).

Durant les phases de développement, les simulateurs de compression facilitent la sélection de la formulation le plus adaptée. La compréhension de l'impact des caractéristiques des matières premières et des différents paramètres liés au procédé de fabrication permet de résoudre rapidement les problèmes rencontrés, d'optimiser la production de comprimés et de s'adapter à toute modification (matière première, équipement, …) [GEOFFROY ET RIVKEES, 2008].

Tableau XVI : Défauts de fabrication des comprimés
[MORIN, 2006] [NATOLI, LEVIN, TSYGAN et. al., 2009] [ROY, 2011]

DEFAUT	DEFINITION	ORIGINE
Grippage (*Binding*)	Le comprimé colle à la matrice.	- Humidité résiduelle trop élevée (séchage insuffisant après granulation humide) - Lubrification insuffisante - Matrice usagée
Collage (*Stiking*)	Le comprimé colle aux poinçons.	- Humidité résiduelle trop élevée (séchage insuffisant après granulation humide) - Poinçons usagés
Collage aux motifs du poinçon, « piquetage » (*Picking*)	Le comprimé colle aux motifs et aux lettres à la surface du poinçon.	- Humidité résiduelle trop élevée (séchage insuffisant après granulation humide)
Craquèlement (Cracking) Fendillement (Splitting)	Le comprimé présente des craquelures. Le comprimé se fendille.	- Phénomène d'expansion important - Collage aux poinçons - Matériau fragile
Feuilletage *(Lamination, Laminating)*	Le comprimé présente un défaut présentant une structure stratifiée.	- Rotation trop rapide de la tourelle
Décalottage, Clivage *(Capping)*	Le comprimé se clive, se fend dans direction de ses couches lamellaires.	- Humidité résiduelle trop faible - Emprisonnement d'air lors de la compression associé au phénomène d'expansion
Ebrèchement, Fragmentation *(Chipping)* 	Le comprimé est endommagé au niveau des bords	- Mauvais réglage de la machine (problème d'éjection généralement)
Tiqueture, Marbrage *(Mottling)*	Le comprimé n'a pas une couleur uniforme (présence de tâches ; de veines colorées, …)	- Problème d'homogénéité du mélange - Ségrégation

II-B. Le mélange à comprimés idéal

Le mélange à comprimés peut être défini comme un milieu granulaire. Un matériau granulaire est un « matériau formé de composants solides discrets qui restent, la plupart du temps, en contact ». A noter que sous le terme de matériau granulaire, sont exclus les lits fluidisés et les suspensions [DURAN, 1997].

Tout milieu granulaire (diamètre de particules supérieur à 100 µm) se compose d'une phase solide et d'une phase gazeuse remplissant l'espace interstitiel. Le comportement d'un matériau granulaire est intermédiaire à celui d'un fluide (écoulement), celui d'un solide (déformation) et celui d'un gaz (compressibilité). La figure 31 illustre ces propos [DURAN, 1997].

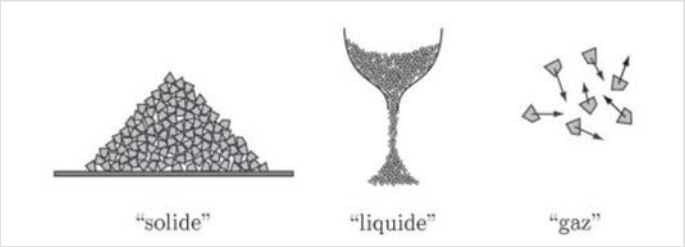


Figure 31 : Comportements spécifiques des matériaux granulaires
[ANDREOTTI, FORTERRE ET POULIQUEN, 2011].

Selon la taille des particules qui composent le matériau granulaire, les interactions entre particules diffèrent. Une distinction est faite entre nanopoudre, poudre et milieu granulaires (Tableau XVII) [SCENIHR, 2006] [DURAN, 1997] [ANDREOTT, FORTEERE, et POULIQUEN, 2011]. Selon l'échelle d'étude d'une poudre, les caractéristiques considérées diffèrent (Tableau XIX) [CONDOTTA, 2005].

Tableau XVII : Influence de la taille des particules sur le comportement de la matière
[SCENIHR, 2006] [DURAN, 1997] [ANDREOTT, FORTEERE, et POULIQUEN, 2011].

Type de solide divisé	**NANOPOUDRE**	**POUDRE**	**MILIEU GRANULAIRE SEC**	
			Solide granulaire	**Solide divisé**
Particules élémentaires	Nanoparticules	Particules (matière pulvérulente)	Grains	Granulés
Taille de particules	< 1 nm	Poudre (0,1-100 µm) : - granulaire (10-100 µm) - superfine (1-10 µm) - ultrafine (0,1-1 µm)	100 – 3000 µm	>3000 µm
Spécificités	- Agitation thermique	- Agitation thermique négligeable devant les variations d'énergie potentielle		
		$k_bT << \rho g d^4$	*Avec k_b constante de Bolzmann, T température ambiante, ρ la masse volumique de la particules g la constante de gravité, d le diamètre des particules)*	
	- Comportement relatif au monde quantique (échelle atomique)	- Fortes interactions avec le fluide environnant (air) - Forces de Van der Waals non négligeables (attraction qui, décroit avec la distance)	- Comportement dominé par les interactions entre particules	
Références	[SCENIHR, 2006]	[DURAN, 1997] [ANDREOTT, FORTEERE, et POULIQUEN, 2011]		

Tableau XVIII : Caractéristiques considérées en fonction de l'échelle d'études [CONDOTTA, 2005]

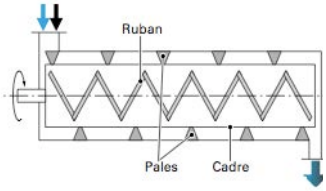
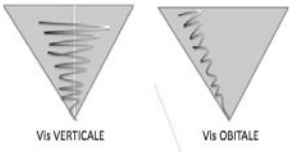
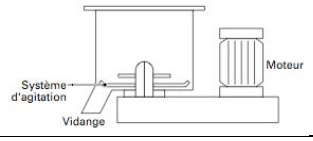
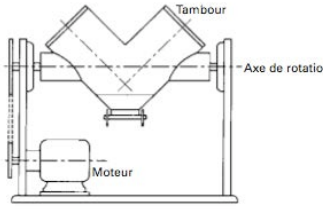
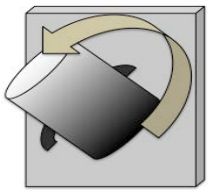
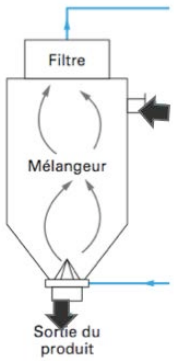
ECHELLE	**MICROSCOPIQUE**	**MESOSCOPIQUE**	**MACROSCOPIQUE**
Elément considéré	Particule	Population de particules, fraction du milieu	Ensemble du milieu
Caractéristiques	- Taille - Forme - Etat de surface (lisse, rugueux) - Surface spécifique - Porosité intra-particulaire - Masse volumique	- Distribution granulométrique - Porosité inter-particulaire - Homogénéité - Densité aérée et densité tassée - Interactions inter-particulaires - Capacité à se disperser dans un liquide « dispersibilité »	- Comportements : > Coulabilité > Compressibilité

II-B.1) Homogénéité

II-B.1) a. MELANGE

« Le mélange est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits. » [LE HIR, CHAUMEIL, et BROSSARD, 2009]. Il s'agit de « répartir de façon aussi homogène que possible des ensembles de particules les uns dans les autres en leur imposante les déplacements nécessaires. Ces déplacements combinent le plus souvent un mouvement d'ensemble spécifique et relativement régulier avec des mouvements individuels stochastiques et irréguliers » [LE LAN, 1983, p.1]. Selon les mélangeurs (Tableau 14), l'homogénéisation est induite par : convection (déplacement d'un lieu à un autre), cisaillement (glissement de couches de particules) et/ou diffusion (déplacement individuel de particules) [BERTHIAUX, 2002].

Tableau XIX : Exemple de mélangeurs [BERTHIAUX, 2002]

Mélangeurs	CONVECTIFS	A TAMBOUR	STATIQUES
Système d'agitation	- Mobile (type, nombre)	- Cuve (forme) en rotation	- Ecoulement (gravitaire ou dû à la circulation d'un gaz)
Modèles de base	- **Mélangeur à pales montées sur arbre ou cadre moteur** (rubans)= mélangeur-malaxeur > Poussée axiale et dispersion radiale > Utilisation en mode continue et discontinue  - **Mélangeur à vis** sans fin (verticale ou orbitale) > Mouvement ascendant des particules > Cuve cylindrique ou conique  - **Mélangeur à haut cisaillement** (avec mobile au fond de la cuve) 	- **Mélangeur à double cuve** - **Mélangeur à double cuve en V** (avec axe de rotation dans le plan des cuves ou perpendiculaire  **- Mélangeur par retournement** > Mélange en conteneur > Nettoyage facile car absence de mobile d'agitation 	- **Mélangeur en lit fluidisé** > Fonctionnement en général avec un débit de gaz intermittent > Transport axiale et mélange radiale par passage des bulles de gaz  **- Mélangeur en silo** > Mélange axial par la vidange d'une cuve > Mélange radiale si chicanes ou collecteurs insérés dans la cuve **- Mélangeur en ligne** > Dispersion radiale au sein de l'écoulement gravitaire ou radiale > Dispersion axiale possible en fonction des débits d'alimentation

« Idéalement, le but d'une opération de mélange est d'obtenir une distribution telle que chaque particule soit voisine de l'autre constituant : on atteint l'arrangement régulier parfait » [LE LAN, 1983, p.2]. Cette notion d'homogénéité est irrémédiablement liée à l'échelle d'analyse, c'est un concept à plusieurs échelles.

A l'échelle de ségrégation, la structure du mélange est considérée et l'homogénéité correspond à ce qu'un procédé de mélange peut effectivement produire » . A l'échelle d'observation (*escale of scrutiny*), on s'intéresse à l'homogénéité globale pouvant être qualifiée par différents indices et, l'homogénéité à atteindre est celle qui satisfait un usage particulier (homogénéité recherchée par rapport à un volume défini dans le cadre de la fabrication de comprimés, homogénéité nécessaire à l'échelle atomique lors de la fabrication d'alliages, …) [BERTHIAUX, 2002].

II-B.1) b. SEGREGATION

Tout au long du mélange, homogénéisation et ségrégation (démélange) sont en compétition. La qualité du mélange correspond à un équilibre dynamique pouvant être représenté par la variance de la composition au cours du temps (Figure 32) [LE LAN, 1983]. Le phénomène de ségrégation correspond à un mouvement préférentiel de certaines particules du fait de leurs caractéristiques (taille, forme, densité, …) [SALEH, et GUIGON, 2009].

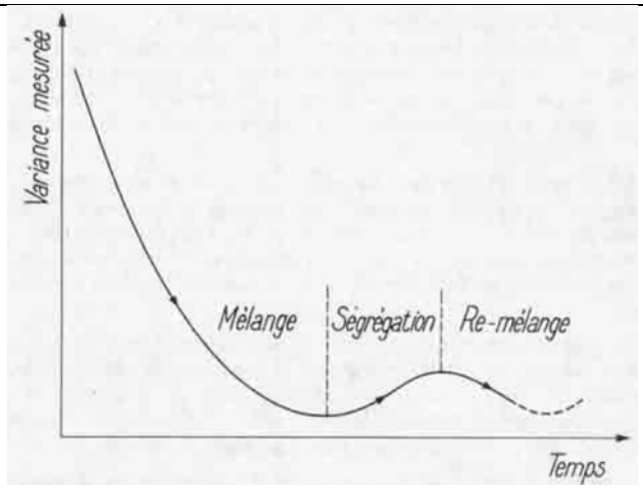
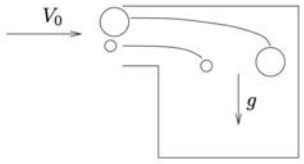
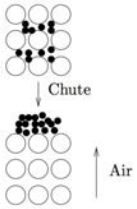


Figure 32 : Evolution de la variance au cours de l'homogénéisation d'un milieu sensible à la ségrégation [LE LAN, 1983]

La ségrégation est peut être induite par toute manipulation du mélange (transport, vidange, transferts, …) provoquant la percolation des particules fines (cause principale), la chute de particules (chute libre d'autant plus rapide que la masse des particule est importante) ou un déplacement d'air provoquant l'élutriation des particules.

Au cours du temps (stockage), la ségrégation peut être progressive et favorisée par la dégradation des constituants du mélange. Le risque de ségrégation est d'autant plus élevé, que les caractéristiques des composants à mélanger sont différentes [AMMARCHA, 2010] [SALEH, et GUIGON, 2009].

Tableau XX : Représentation schématiques des mécanismes de ségrégation [DEMEYES, 2004]

Ségrégation par PERCOLATION	Ségrégation par TRANSPORT	Ségrégation par ELUTRIATION
	 *v_0 , vitesse initiale ; g, gravité*	

Le risque de démélange peut être appréhendé :

- De manière indirecte en déterminant la distribution granulométrique du mélange à l'aide de tamis (Ph. Eur 8.0 : 2.9.38) ou par diffraction laser (Ph. Eur 8.0 : 2.9.31) et/ou la forme des particules par observation microscopique (Ph. Eur 8.0 : 2.9.37) ;
- De manière directe à l'aide de tests de ségrégation statique et/ou dynamique (Figure 33f) évaluant la robustesse d'un mélange (« aptitude à résister à une sollicitation induisant de la ségrégation»).

La robustesse est fortement dépendante des conditions expérimentales, des particules et du degré d'homogénéité : il n'y a pas de valeur absolue de robustesse, ni de méthode standard.

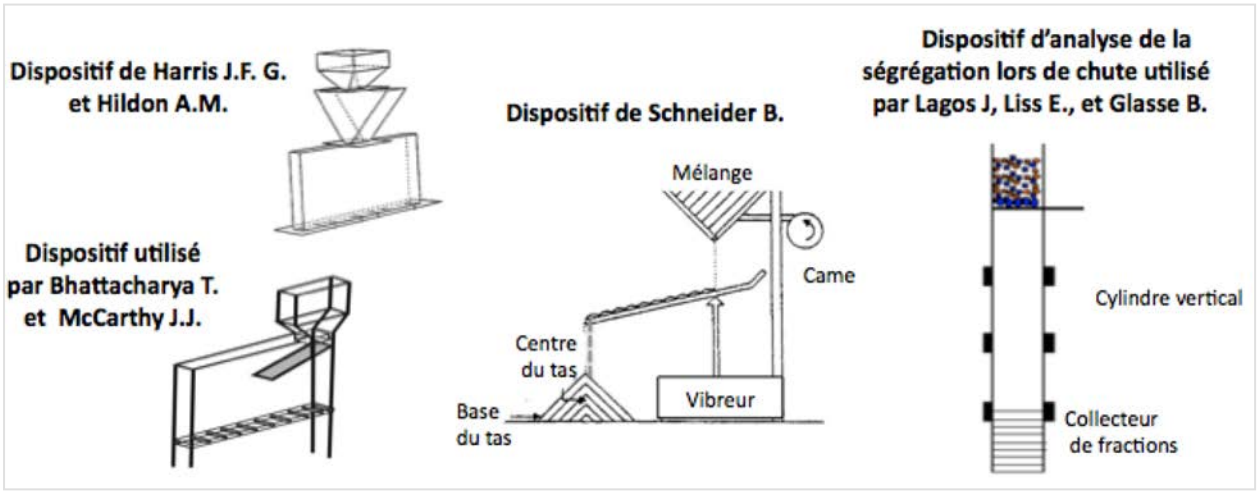


Figure 33 : Exemple de dispositifs d'analyse de la ségrégation lors de la chute [MASSOL-CHAUDEUR, BERTHIAUX ET DODDS, 2003] [BHATTACHARYA et McCARTHY, 2014] [LAGOS, LISS et GLASS, 1999]

A noter que lors de l'alimentation de la presse à comprimés, le risque de ségrégation peut être prévenu par différents moyens et notamment l'emploi systèmes d'agitation, l'optimisation du débit d'écoulement, le réglage de la hauteur de chute, ou encore l'utilisation d'excipients ayant des distributions granulométriques proches.

II-B.1) c. HOMOGENEITE

Un matériau est classiquement défini comme homogène s'il présente en tout point des caractéristiques (physiques ou chimiques) identiques.

Au début des années 1940, LARCEY applique l'analyse statistique au concept d'homogénéité et le meilleur mélange physiquement réalisable est défini comme celui dont la probabilité de trouver une particule d'un constituant est identique en tout point de la masse des solides. On parle de mélange « parfaitement en désordre », «complètement randomisé ». Lors du mélange de poudres cohésives ou de matières premières très différentes (en termes de taille, forme, densité), les interactions entre les particules peuvent induire la formation de véritable structure (les particules peuvent par exemple se répartir en couches minces autour des grosses particules). Le mélange est alors qualifié d'ordonné (Figure 34). [LE LAN, 1983].

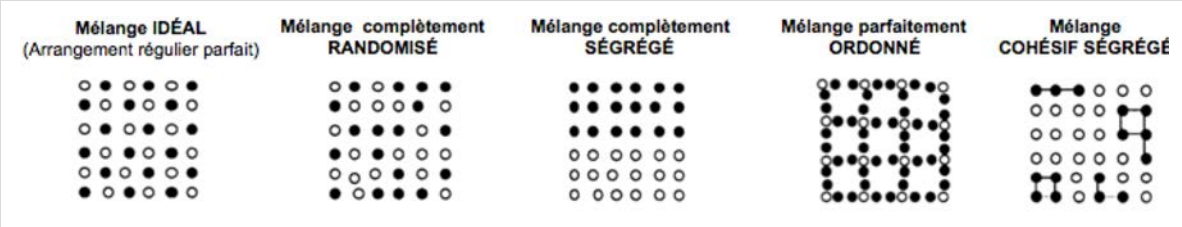


Figure 34 : Représentation des différents états de mélange [MASSOL-CHAUDEUR, 2000]

Le mélange peut présenter ainsi différentes structures caractérisées par leur degré d'homogénéité et les différentes forces auxquelles sont soumise les particules (Figure 35). [FAN et CHEN, 1920] [MASSOL-CHAUDEUR, 2000] [POUX, FAYOLLE, BERTRAND et. al., 1990]. Le degré d'homogénéisation peut être appréciée au travers de différents indices (*mixing indexs*) dont les principaux sont présentés dans le tableau XXI). Ces index sont fondés sur l'analyse de la composition d'un certain nombre d'échantillons de volume donné (sans tenir compte de la position exacte des échantillons) [LE LAN, 1983, p. 2]. L'évaluation de l'homogénéité *a postériori* doit tenir compte de l'estimation statistique du nombre minimal d'échantillons à prélever et du mode de prélèvement (sonde à prélèvement, points de prélèvement, impact des étapes d'insertion de la sonde, de découpe et prise d'échantillons) [BERTHIAUX, 2002].

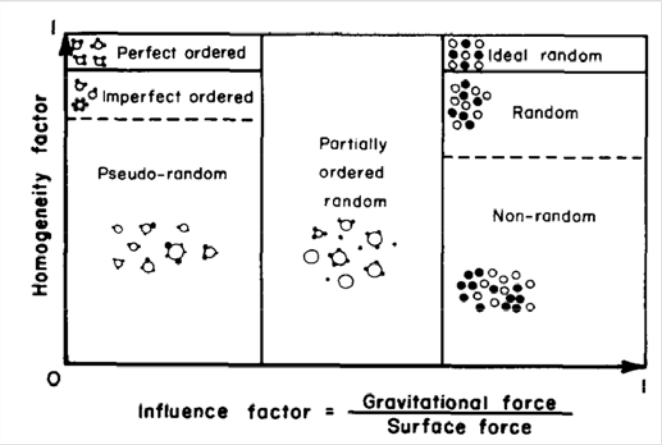


Figure 35 : Influence de la gravité et des forces de surface sur l'homogénéité du mélange [FAN et CHEN, 1990].

Dans le cadre d'une approche dynamique, la récupération des échantillons (nombreux) se fait au niveau d'un flux monodimensionnel (ligne, écoulement ou lors du transport) et différentes méthodes permettent de limiter les erreurs de prise :

- Prélèvement définis statistiquement et points de prise définis à l'aide d'une table ;
- Prélèvement à intervalle régulier à partir d'un point choisi au hasard ;
- Découpage du flux en segment de même longueur et prélèvement au hasard dans chaque segment [BERTHIAUX, 2002].

Tableau XXI : Principaux indices de mélange [LE LAN, 1983, p. 2]

Indice	Evolution au cours du mélange	Référence
$M_1 = \frac{\Delta_r}{S}$	$M_1 < 1$ à $M_1 = 1$	LARCEY (P.M.C). - The mixing of solid particles. Trans.Inst.Chem. Engrs 1943 21 p. 53-9.
$M_2 = \frac{\Delta_0 - S^2}{\Delta_0 - \Delta_r^2}$	$M_2 = 0$ à $M_2 = 1$	LARCEY (P.M.C). – Developments in the theory of particle mixing. J. Appl.Chem. 1954 4 p. 257-68.
$M_3 = \sqrt{\frac{\log \Delta_0 - \log S^2}{\log \Delta_0 - \log \Delta_r}}$	$M_3 = 0$ à $M_3 = 1$	ASHTON (M.D.) et VALENTIN (F.M.H.). – Mixing of powders and particles in industrial mixerw. Trans. Inst. Chem. Engrs 1966 44 n°5 p. T 166-88
$M_4 = \sqrt{\frac{n(S^2 - \Delta_r^2)}{n-1}}$	$M_4 >> 0$ à $M_4 = 0$	RUMPF (M.) et SOMMER (K.). – Variance de l'homogénéité stochastique dans les mélange et suspensions granulaires, et détermination pratique de la qualité de mélange. Chem. Ing. Techn. 1974 46 P. 257.

S = écart-type observé

Δ_0 = écart-type théorique en milieu séparé (indépendant de la taille de l'échantillon)

$\Delta_0^2 = c\ (1-c)$ *avec c, proportion du composant considéré*

Δ_r = écart-type théorique en milieu mélangé

$\Delta_r^2 = \frac{c\ (1-c)}{n}$ *avec* n = nombre de particules dans l'échantillon

La qualité du mélange est difficile à évaluer et l'approche statistique a ses limites (le nombre d'échantillons à analyser n'étant pas toujours acceptable). La problématique d'échantillonnage promeut le développement de techniques non intrusives et non destructives : utilisation de l'analyse d'images, de fibres optiques, évaluation de la fluorescence induite par laser, de la transmission de la lumière laser… Ces techniques adaptables en ligne présentent un intérêt majeur dans un objectif d'automatisation en production en continue mais également dans la détection de tout phénomène de ségrégation [BERTHIAUX, 2002].

II-B.2) Compressibilité et comprimabilité

II-B.2) a. COMPRESSIBILITE

La compressibilité (*compressibility*) est l'aptitude d'un matériau à réduire de volume sous l'effet d'une contrainte (force par unité de surface, équivalence de la pression). L'épaisseur d'un comprimé est d'autant plus petite que la compressibilité du mélange est grande. La compressibilité est un phénomène complexe qui peut se décomposer en différentes étapes: réarrangement des particules, fragmentation ou déformation plastique, réarrangement de fragments, puis déformation élastique du compact [CASTEL, 1995].

La compressibilité peut être évaluée en comparant la masse volumique apparente du mélange (ρ_0 , appelée aussi masse volumique aérée, vrac) et la mesure de masse volumique après tassement (ρ_f). La mesure peut être réalisée à l'aide d'une éprouvette graduée (mesure de la perte de volume de 100g de poudre après 10 puis 500 puis 1250 chocs), d'un volumètre ou d'un vase à peser (Ph. Eur 8.0 : 2.9.34). La connaissance des masses volumiques permet de calculer deux indices :

- L'indice de compressibilité (IC) appelé également indice de Carr (1975) (Eq. 2)

$$I_C(\%) = \frac{\rho_0 - \rho_f}{\rho_0} \times 100 \qquad \textit{Eq. 5}$$

- Et l'indice d'Hausner (I_H) (Eq. 3) [Ph. Eur. 8.0 : 2.9.36].

$$I_H = \frac{\rho_0}{\rho_f} \qquad \textit{Eq. 6}$$

Ces deux indices (liés) « mesurent tous deux l'aptitude d'une poudre à réduire de volume sous l'effet d'un tassement mécanique » et « constituent des indicateurs de l'importance relative des interactions particulaires » (Ph.Eur. 8.0 : 2.9.34, p. 369).

La compressibilité est liée à la porosité qui correspond au volume relatif des vides d'une particule (porosité particulaire) ou d'un lit (porosité interparticulaire). La porosité totale peut être calculé à partir des masses volumiques apparente (ρ_0) et après tassement (ρ_f) selon l'équation 7.

$$\varepsilon(total) = \left(1 - \frac{\rho_0}{\rho_f}\right) \times 100 \qquad \textit{Eq. 7}$$

Avec ρ_0, *masse volumique apparente du mélange*
ρ_f *masse volumique après tassement*

On distingue la porosité ouverte (accessible aux liquide et aux gaz) et la porosité fermée (inaccessible au gaz) [CASTEL, 1995]. L'étude de la porosité peut-être intéressante et une des techniques d'analyse est la porosimétrie au mercure qui compare le volume occupé par le mercure (qui ne mouille pas) en fonction de la pression exercée (Ph. Eur 8.0 : 2.9.32).

Il est à souligner que la modélisation de la compressibilité a fait l'objet de nombreuses études et les principaux modèles sont présentés dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Principaux modèles d'études de la compressibilité [BUSIGNIES, 2005]
[WALKER, 1923] [HECKEL, 1961] [COOPER et EATON, 1962] [KAWAKITA, 1964]

MODELE	EQUATION	
Walker (1923)	$\frac{V}{V_0} = W \ln P_V + V_1$	*V = volume à la pression P_v ;* *V_0= volume avant compression, volume initial;* *W = coefficient de compressibilité ;* *V_1 = constante du modèle, volume à 1 MPa* *ε = porosité ;* *D = densité relative ;* *P_m = pression moyenne ;* *K = coefficient d'Heckel* *A= constante* *Vs= volume à porosité nulle* *a_1, a_2, k_1,k_2 = constantes du modèles* *V_P = volume à la pression P ;* *Rv= degré de réduction volumique* *a, b = constantes caractéristique de la poudre*
Heckel (1961)	$-\ln\varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP_m + A$	
Cooper-Eaton (1962)	$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_S} = a_1 \exp\left(\frac{-k_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(\frac{-k_2}{P}\right)$	
Kawakita (1964)	$\frac{V_0 - V_P}{V_0} = R_v = \frac{a\,b\,P}{1 + b\,P}$	

II-B.2) b. COMPACITE

« La compacité maximale d'une poudre est un état ordonné dans lequel chaque particule occupe une place telle que le volume interparticulaire soit minimal » [CASTEL, 1995, p.7].
La compacité est dépendante des caractéristiques physiques des particules (forme, taille et distribution granulométrique, rugosité), de l'effet de paroi (interactions entre les particules et la paroi du récipient), du mode de remplissage et du mode de compactage (vibration, compression) [CASTEL, 1995].

II-B.2) C. COMPRIMABILITE / COMPACTIBILITE

- *Définition et modélisation*

L'aptitude d'un matériau à acquérir de la cohésion (solidité) sous l'effet d'une contrainte (pression) définit son aptitude à la compression, sa comprimabilité ou compactibilité (dérivé du terme anglais, *compactibility)* [CASTEL, 1995]. De nombreuses études s'intéressent aux relations entre compressibilité (*compressibility*) et compactibilité afin d'évaluer la comprimabilité d'un mélange [LEUENBERGER, 1982] [SONNERGAARD, 2006]. Le tableau XXIII présente quelques exemples de modèles de quantification la comprimabilité.

Tableau XXIII : Modèles et méthodes permettant de quantifier la comprimabilité *(liste non exhaustive)* [SONNEGAARD, 2006]

One-point methods	Pressure at CF = 8 Kp CS at pressure = 150 MPa CS at porosity = 15%	Fraser *(1973)* Duberg and Nyström *(1985)* van Veen et a *(2000)*
Pressure profile	$CS = a \cdot P + b$ $CS = a \cdot \log(P) + b$ $\log(CS) = a \cdot \log(P) + b$ $CS = k \cdot P^{T/2}$ $\ln(-\ln(1 - CS/CS_{max})) = a \cdot \ln P + b$ $Fl = \log(\sqrt{2}) \cdot (CF_i + 2CF_{i+1} + CF_{i+2})/2$ $H = H_{max}(1 - \exp(-\gamma\rho P))$ *(1974)*	Newton et al. *(1971)* Higuchi et al. *(1953)* Newton and Gran *(1974)* Kuentz and Leuenberger *(2000)* Castillo and Villafuerte *(1995)* Amidon et al. *(1995)* Leuenberger and Jetzer *(1985)*
Porosity profile	$CS = CS_0 \cdot \exp(-k \cdot \varepsilon)$ $CS = k(\rho - \rho_c)^{2.7} + CS_0$	Ryshkewitch *(1953)* Ramírez et al. *(2004)*

CF, crushing force; CS, crushing strength, including tensile strength; H, indentation hardness (Brinell); P, maximum compaction pressure; ε, porosity of the compact; ρ, density of the compact.
All other symbols are constants.

Lors de la compression, la densification du système est le fruit de réarrangements (Figure 36) et déformations (Tableau XXIV) induit par la pression des poinçons [BUSIGNIE, 2005].

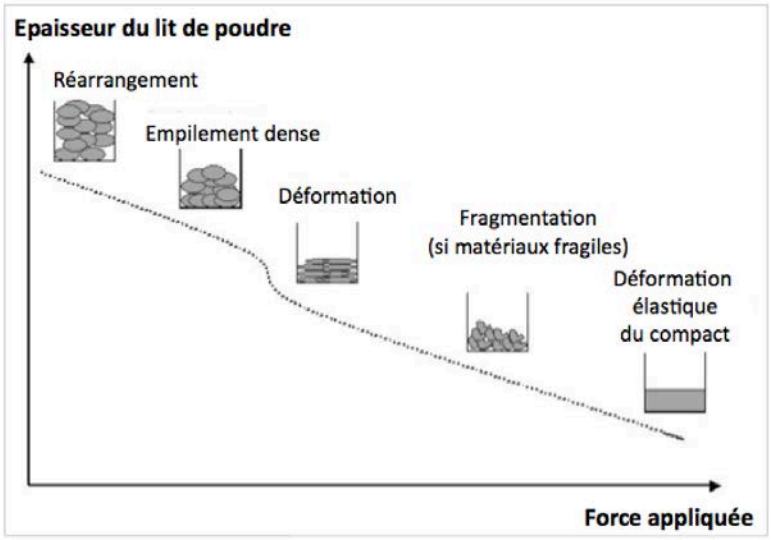
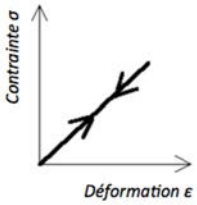
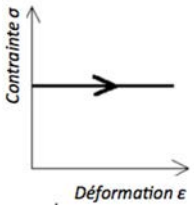
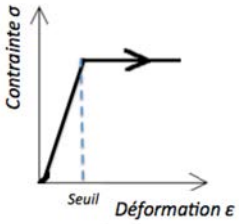


Figure 36 : Densification d'un système granulaire sous pression [GILLARD, 1981].

Tableau XXIV : Comportements sous contrainte [BUSIGNIE, 2005] [BEAUCHAMP, 2003]

Comportement	ELASTIQUE	PLASTIQUE	FRAGMENTAIRE	VISCO-ELASTIQUE
Déformation	Réversible	Irréversible	Irréversible	Irréversible
Favorable à l'obtention d'un comprimé	NON	OUI	OUI	OUI
Relation entre contrainte (σ) et déformation (ε)	> Loi de HOOKE ε = E.σ *avec E, module de Young* 	> Matériau parfaitement pastique  > Déformation d'autant plus importante que le matériau présente des plans de symétrie > Matériaux dits ductiles si grande plasticité	> Atteinte rapide su seul de rupture (clivage) > Lubrifiant sans effet > Amélioration de la cohésion interparticullaire avec l'augmentation de la surface spécifique	> Déformation dépendant de la durée d'application de la force 

Les déformations peut être réversibles (comportement élastique), irréversibles (comportement plastique) ou réversibles jusqu'à un certain seuil (comportement viscoélastique). Il est à souligner qu'en raison des phénomènes de frictions (inter-particulaires et entre la poudre et les parois de la matriciel), la pression est transmise de manière hétérogène au sein du mélange à comprimer). La présence de lubrifiant permet de réduire les forces de frictions internes [BUSIGNIE, 2005].

- *Résistance à la rupture (caractère ductile/fragile et localisation)*

La résistance à la rupture peut être étudiée sous différentes conditions (tension, compression, torsion, …) et permettent de différencier deux types de rupture (Figure 37):

- La rupture ductile précédée d'une déformation plastique importante,
- La rupture fragile se produisant par clivage sans prévenir.

L'analyse des relations contrainte-déformation permet de prévoir le lieu de rupture [PORKONY et PORKONY, 2002].

Lorsqu'un élément est dans un état de contrainte, il existe une orientation unique pour laquelle les contraintes tangentielles (τ) aux différentes faces du cube se compensent (c'est la position B de la figure 39). Les seules contraintes normales s'appliquent et leurs directions sont appelées respectivement : contraintes principales et les directions principales. Différents essais peuvent être réalisés pour étudier le comportement d'un matériau sous différentes contraintes et l'analyse des résultats peut être facilitée par le cercle de Mohr.

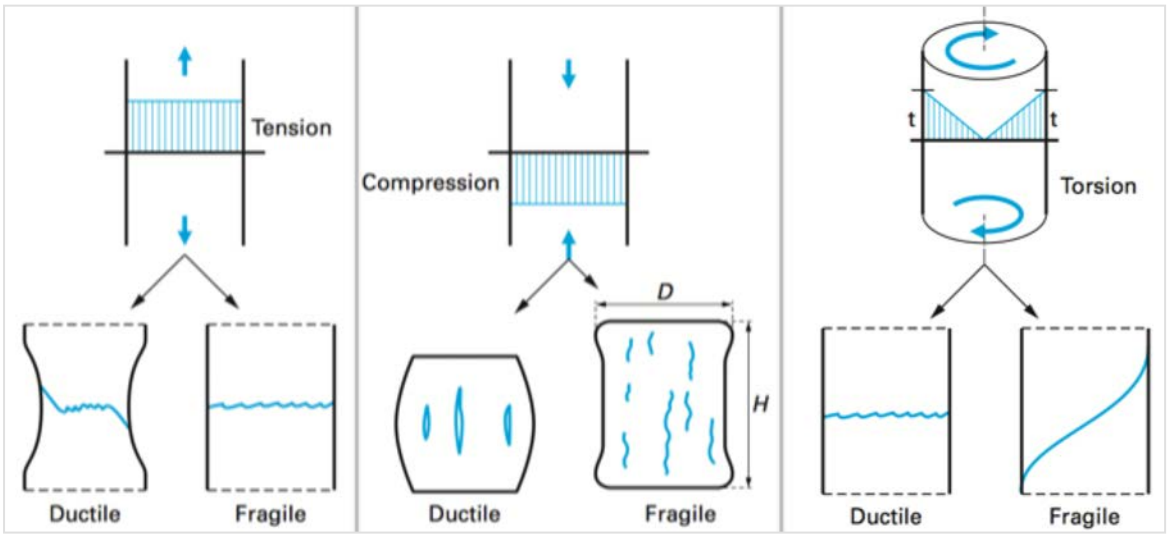


Figure 37 : Comparaison entre rupture ductile et rupture fragile [PORKONY et PORKONY, 2002].

Le cercle de Mohr correspond à la représentation graphique de l'état des contraintes d'un point quelconque du solide isotrope selon une analyse en bidimensionnelle. En effet, il s'agit de considérer dans un plan (c) un volume élémentaire (b) du lit du poudre (a) (Figure 38) en négligeant la contrainte principale intermédiaire (σ_2) au profit des contraintes principales maximale (σ_1) et minimale (σ_3). Le cercle de Mohr peut est être tracé suite à différents essais et permet de d'estimer les directions principales ainsi que la direction de rupture (direction pour laquelle la contrainte tangentielle est maximale).

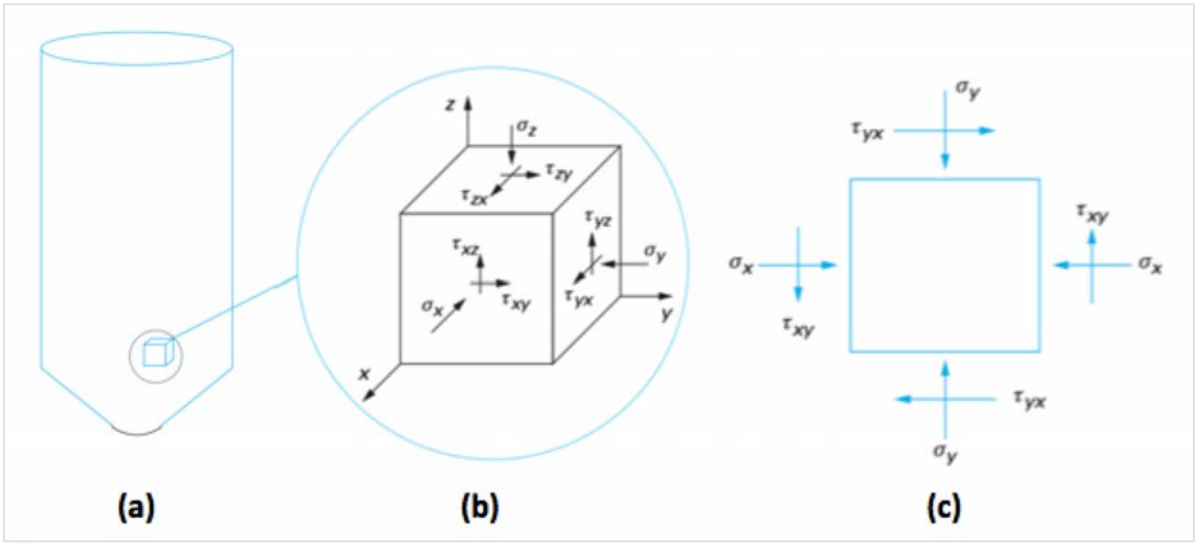


Figure 38 : Etude d'un volume élémentaire d'un lit de poudre (a) dans l'espace (b) et dans un plan (c) [SALEH et GUILLON, 2009].

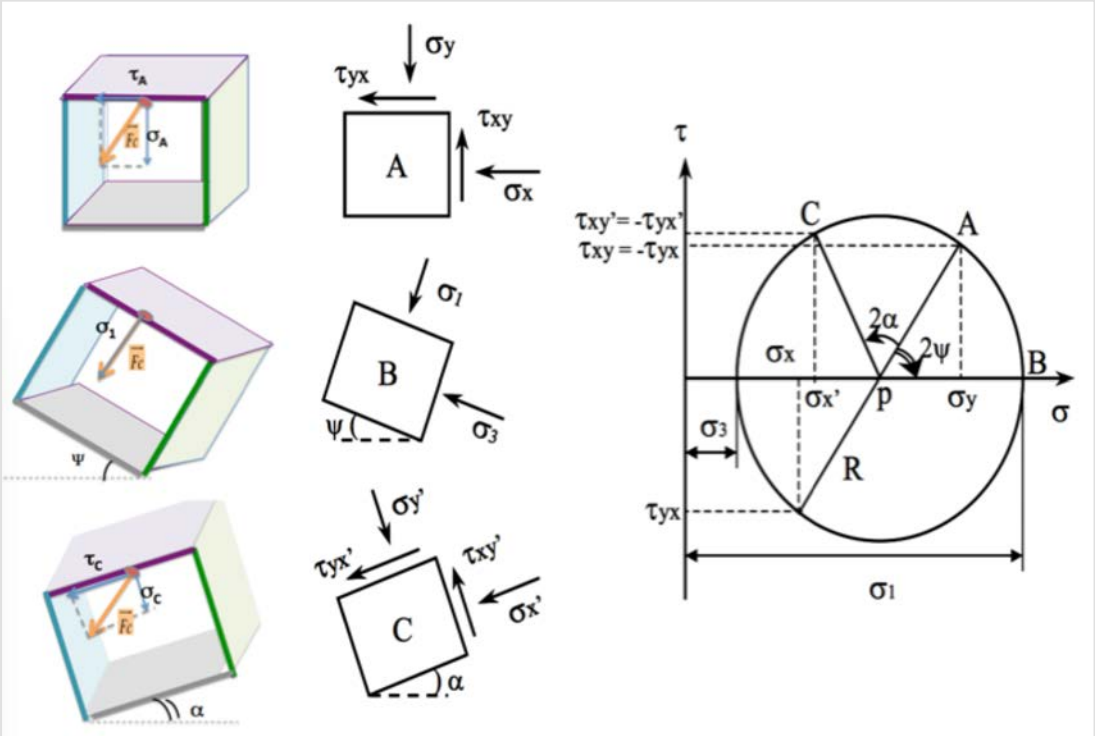


Figure 39 : Cercle de Mohr

Analyse de la cohésion

L'essai de friabilité des comprimés non enrobés (Ph. Eur. 8.0 : 2.9.7) mesure de la résistance à l'abrasion et culbutage. Il s'agit de déterminer le taux d'effritement limite c'est-à-dire la perte de masse maximale (% M/M) d'un comprimé après rotation dans un tambour à une vitesse de 25 tours par minute.

La compactibilité du mélange à comprimer peut être évaluée au niveau du produit fini avec l'essai de dureté des comprimés (Ph.Eur. 8.0 : 2.9.6). Ce test est également appelé test de rupture diamétrale ou test brésilien [CELIK et DRISCOLL, 1992] [RIBET, 2003]. Il s'agit d'évaluer la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé (de diamètre ϕ et d'épaisseur e) par écrasement entre deux mâchoires. La force de rupture (F_R) peut-être exprimée en terme de résistance en tension radiale (σ_R) selon la formule de Fell et Newton (Eq.5) [FELL et NEWTON, 1970] :

$$\sigma_R = \frac{2F_R}{\pi \phi e} \qquad \textit{Eq. 8}$$

Le rendement technologique de compression est définit par GUYOT et son équipe (1977) comme un indice de cohésion (IC) dont l'équation est présentée ci-après (Eq.6).

$$IC = \frac{\sigma_R}{F} \qquad \textit{Eq. 9}$$

Avec F, force de compression appliquée au mélange à comprimés

Différents indices ont été définis à partir des essais de rupture diamétrale et le test de dureté d'indentation pour qualifier l'aptitude des produits à garder leur cohésion après la décompression. Il a été choisi de présenter l'indice de liaison (Bonding Index, BI) défini par Hiestand et l'indice de rupture fragile (Brittle Fracture Index, BFI). Le calcul de ces indices et l'interprétation des valeurs sont résumés dans le tableau XXV [ALDERBORN ET FRENNING, 2008] [CELIK et PRISCOLL, 1992] [HIESTAND, 1991].

Tableau XXV : Indide de liaison et indice de rupture fragile [RIBET, 2003]

INDICE	INTERPRETATION
Indice de liaison → Indice en conditions défavorables : $BI_W = \frac{H_0}{\sigma_R}$ Avec H_0, dureté en indentation dynamique → Indice en conditions statique : $BI_b = \frac{H_b}{\sigma_R}$ Avec H_b, dureté en condition statique	si BI_W <0,005, comprimés friables si $BI_b > BI_W$, matériaux viscoélastiques
Indice de rupture fragile : $BFI = \frac{\sigma_e - \sigma_{e0}}{\sigma_{e0}}$ σ_e, résistance en tension radiale du comprimé avec un défaut circulaire central σ_{e0}, résistance en tension radiale du comprimé sans défaut	Si BFI=1, matériau plastique Si 1<BFI<3, matériau intermédiaire Si BFI=3, matériau fragmentaire

Ii-B.3) Coulabilité (aptitude à l'écoulement)

II-B.3) a. DEFINITION ET APPROCHE THEORIQUE

- *Définition*

On désigne sous le terme de coulabilité ou fluidité (*castability, casting fluidity*), «l'aptitude d'une poudre à approcher les caractéristiques d'un fluide, c'est-à-dire aptitude des particules à glisser les unes sur les autres par rapport à la parois d'un récipient ou tube » [FAUDUET, 2011, p. 244]. La coulabilité est « la capacité d'un matériau granulaire a acquérir le comportement spécifique souhaité et recherché dans un environnement donné et pour une situation d'usage déterminé : c'est l'aptitude à l'écoulement, à la manutention, au stockage, à la compression, au tassement... » [KOUADRI- HENNI, 2002].

L'écoulement d'un matériau granulaire est conditionné par les phénomènes de friction (frottement entre les grains) et de cohésion (résistance au cisaillement) liée des interactions inter-particulaires directes (imbrications, liaisons électrostatiques, liaison de Van der Waals). Lorsqu'une « poudre » ne s'écoule pas librement, on parle de « poudre » cohésive : la force d'interaction entre particules supérieure à leur poids. A noter que lorsque le milieu est compressible, le tassement accentue la cohésion [CONDOTTA, 2005]. La durée pendant laquelle un milieu granulaire est soumis à la contrainte peut également accroitre les interactions interparticulaires et renforcer les propriétés mécaniques [DEGOUET, 2005].

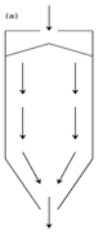
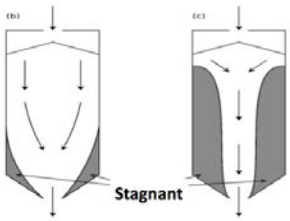
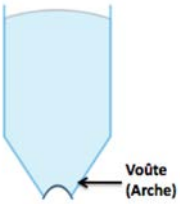
- *Enjeux industriels*

Au niveau industriel, la cohésion du d'un milieu granulaire peut être problématique lors du stockage en silos (mottage, compactage su milieu granulaire sous son poids) et/ou lors de la vidange (colmatage). En effet on distingue trois types de comportements (Tableau XXVI) :

- L'écoulement en masse (recherché car il permet une vidange complète ;
- L'écoulement en cheminée ;
- La formation de clef de voûte (forces interparticulaires suffisantes pour supporter les forces tangentielles, forces orientées vers le bas) [SAHED et GUIGON, 2012].

L'écoulement en masse est conditionné par les propriétés du mélange mais également par les caractéristique du silo qu'il s'agit d'optimiser : géométrie (conique, plan pyramide, en biseau, …), diamètre d'ouverture et surface des parois [SAHED et GUIGON, 2012] [CONDORTTA, 2005].

Tableau XXVI : Comportements d'un poudre à la sortie d'un silos [AMMARCHA C., 2010] [SAHED et GUIGON, 2012]

ECOULEMENT	**EN MASSE**	**EN CHEMINEE**		**ABSENT**
Représentation				
Facteurs	- Matériau non cohésif - Pente importante - Paroies lisses	- Cohésion des particules - Pente insuffisante - Paroies rugueuses		- Diamètre d'ouverture insuffisant - Imbrication - Cohésion des particules fines
Stagnant	Absence	Fraction		Totalité du milieu
Déplacement	**Uniforme en tout point**	**En semi-masse**	**interne**	**Absent** **→ Voûtage**
	« First-in/First-out flow » (Premier arrivé, premier sorti)	- « First-in/last-out flow » (Premier entré, dernier sorti)		PAS d'écoulement
Vidange	Complète	Incomplète		Nulle

Les premiers travaux menés pour comprendre et optimiser l'écoulement du mélange à partir d'un silo (réservoir monté sur une partie de section réduite appelée trémie) datent de la fin du XIX^{ème} siècle (avec l'importation de céréales). Il a été tout d'abord mis en évidence que contrairement aux liquides et en raison du frottement poudre-paroi, la variation de la pression exercée à la base du silo n'est pas une fonction linéaire de la hauteur du remplissage. En effet une partie de la pression induite par le solide est transmise aux parois du silo et est supportée par celles-ci. Jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, les prédictions de la charge subie par les parois des silos proviennent de modèles statiques inadaptés en régime dynamique (sous-estimation des charges portées par les parois lors de la vidange). A partir des années 1920, l'écoulement des milieux non cohésifs puis cohésifs fait l'objet d'études scientifiques et, dans les années 1960, apparaît la première cellule de cisaillement [SAHED et GUIGON, 2012].

Méthodes d'analyse

La Pharmacopée Européenne 8.0 décrit quatre méthodes fréquemment utilisées pour caractériser l'écoulement des poudres (Ph. Eur. 8.0., 2.9.36.) qu'il s'agira de présenter succinctement : calcul d'indice à partir des masses volumiques, angle repos, étude de l'écoulement à travers un orifice, cellule de cisaillement. Le tableau XXVII résume les relations entre la valeur des paramètres étudiés et le type d'écoulement associé.

Tableau XXVII : Aptitude d'écoulement et paramètres d'analyse associés [Ph. Eur., 2014]

Aptitude à l'écoulement	**Indice de Carr compressibilité (%)**	**Indice d'Hausner**	**Angle de repos statique (°)**	**Fonction d'écoulement**
Méthode	**$I_C = 100 \times (V_0-V_f)/V_0$**	**$I_H = V_{0/} / V_f$**	**tan α= 2 (hauteur/base)** Calcul recommandé de l'angle (α) à partir de la base et la hauteur	Cycle de consolidation-cisaillement
	V_0, volume apparent non tassé V_f, volume obtenu après tassement			
Remarque	Valeur dépendante : - Du diamètre de l'éprouvette - Des conditions de tassement (nombre de chocs, rotations) - De la masse de prise d'essai		- Valeur très dépendante des paramètres expérimentaux - Différentes variantes dont l'angle de repos dynamique	
Excellente	1-10	1,00-1,11	25-30	>10
Bonne	11-15	1,12-1,18	31-35	4-1 *Free flowing*
Passable	16-20	1,19-1,25	36-40	
Assez bonne	21-25	1,26-1,34	41-45	
Médiocre	26-31	1,35-1,45	46-55	2-4
Très médiocre	32-37	1,46-1,59	56-65	<2 *Very cohesive*
Extrêmement médiocre	> 38	>1,60	/	/

II-B.3) b. INDICE DE CARR ET INDICE D'HAUSNER

L'indice de Carr (ou indice de compressibilité) et l'indice d'Hausner évaluent l'importance relative des interactions interparticulaires. Plus ces indices sont grands, plus les poudres sont cohésives et plus l'écoulement est médiocre. La différence des masses volumiques avant et après tassement est très dépendante des conditions expérimentales (état initial de l'échantillon, contrainte imposée), c'est pourquoi une méthode standard est décrite par la Pharmacopée Européenne [Ph. Eur 8.0 : 2.9.34].

II-B.3) c. METHODES ANGULAIRES

Les méthodes angulaires permettent une comparaison rapide de différente poudre. L'angle de repos ou de talus ou d'éboulement correspond à « un angle solide constant que forme par rapport à une base horizontale, un tas de poudre de formes conique » (Ph. Eur. 8.0 : 2.9.36). L'angle est caractéristique de la résistance au mouvement liée à la cohésion des particules. Sa valeur est conditionnée par la méthode et impactée par les phénomènes de ségrégation, aération et consolidation (Ph. Eur. 8.0 : 2.9.36). Le tas de poudre peut être obtenu de différentes manières et plus l'angle est petit, meilleur est l'écoulement prédit (Figure 40).

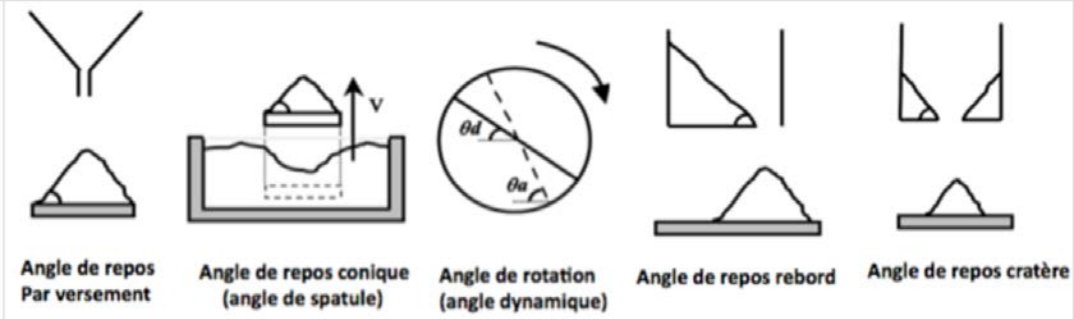


Figure 40 : Représentation des principales mesures d'angles [CONDOTTA, 2005]

A noter qu'il y existe deux angles remarquables lors de la formation d'un tas de poudre:

- L'angle critique avant le départ en avalanche, appelé « angle de mouvement »,
- L'angle de repos, lorsque l'écoulement s'arrête (inférieur à l'angle de mouvement).

Cette distinction doit être prise en compte lors de l'analyse de résultats [DURAN, 1997].

II-B.3) d. DEBIT D'ECOULEMENT A TRAVERS UN ORIFICE

La mesure du débit d'écoulement à travers un orifice (débit-masse ou débit-volume) étant extrêmement dépendante des conditions expérimentales, cet essai est peu utilisé aujourd'hui pour caractériser l'écoulement, d'autant plus qu'il n'existe pas d'échelle de base. Le diamètre

et la forme de l'orifice, le volume de l'échantillon de poudre étudié et le matériau constituant le récipient sont différents paramètres affectant les mesures (Ph. Eur. 8.9 : 2.3.36).

II-B.3) e. CELLULES DE CISAILLEMENT

- *Rôle*

Les essais de cisaillement permettent d'évaluer le comportement des poudres de manière directe et plus précise que les méthodes décrites précédemment. Les conditions expérimentales peuvent être contrôlées et il s'agit de déterminer la relation contrainte-déformation en cisaillement. [Ph. Eur. 8.0 : 2.3.36]. Différents types de cellules de cisaillement ont été développés pour répondre à des différents besoin, notamment en termes de contraintes imposées à l'échantillon. Il s'agira ici de présenter la cellule de JENIKE initialement conçue pour dimensionner les silos [JENIKE, 1964] et très largement utilisée comme référence lors du développement de nouveaux dispositifs de cisaillement [CARSON ET WILMS, 2006] [SCHER, 2006].

- *Essai de cisaillement de Jenike [JENIKE, 1964]*

La méthodologie de Jenike (1964) est la première méthode standardisée d'analyse directe de la coulabilité et les modalités actuelles l'essai standardisé sont décrites par la norme ASTM D6128 de 2006. La cellule de Jenike est constituée de deux demi-boîtes : l'une est fixe, l'autre mobile (Figure 41a). L'essai de cisaillement en translation incluse (Figure 41b):

- Phase de consolidation jusqu'à son état de densité critique (compacité constante) ;
- Essai de cisaillement, application une contrainte normale σ_N (inférieure à σ_C) et mesure de la résistance au déplacement [JENIKE, 1964].

(a) Cellule de Jenik [SALEH et GUIGON, 2012]

(b)Essai de cisaillement [SCHER, 2006]

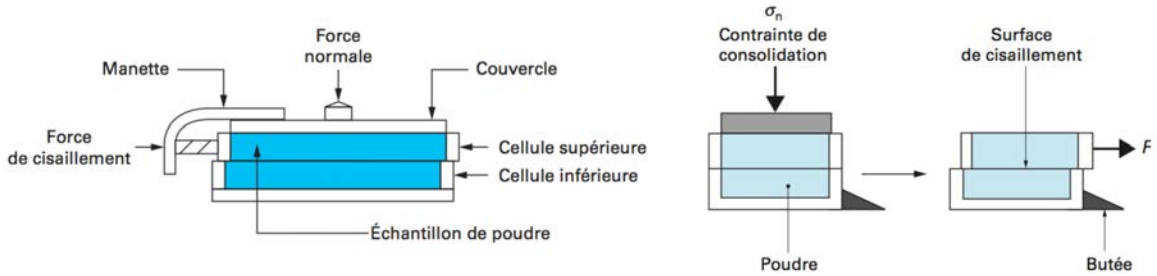


Figure 41 : Cellule de Jenike et essai de cisaillement [SALEH et GUIGON, 2012] [SCHER, 2006]

La consolidation initiale est indispensable pour obtenir des résultats reproductibles et comparables. Il s'agit d'appliquer une charge de consolidation (contrainte normale σ_C) puis de cisailler le matériau jusqu'à ce que celui-ci cède et se mette en mouvement.

L'état de densité critique sous contrainte σ_S permet d'étudier le cisaillement sans perturbation liée à un phénomène de compressibilité ou dilatance (changement d'empilement granulaire lors de l'écoulement [DURAN, 1997]).
L'essai de cisaillement est effectué sous une contrainte inférieure à là contrainte de consolidation σ_S pour éviter tout compactage [CONDOTTA, 2005].

L'essai de cisaillement consiste à déterminer la contrainte tangentielle (τ_S, force F par unité de surface) nécessaire pour entraîner l'écoulement de la poudre sous l'état de contrainte définit par σ_S (avec $\sigma_S < \sigma_c$). L'écoulement d'un milieu granulaire consolidé se produit lorsqu'il y a rupture au sein du milieu dans une direction quelconque et les contraintes (σ_S; τ_S) nécessaires pour provoquer cette rupture sont fortement dépendantes de l'état de consolidation du milieu [JENIKE, 1964].

- *Lieu Cinématique de Rupture (LCR)*

La répétition des essais (consolidation puis cisaillement pour différentes contraintes σ_S inférieures σ_c) permet d'obtenir différents couples (σ_S; τ_S). Ces différents couples définissent pour une consolidation donnée σ_c, le Lieu Cinématique de Rupture (LCR) de point final (σ_C; τ_C) [JENIKE, 1964]. La figure 42 présente les contraintes imposées au cours d'un essai de cisaillement (graphique de gauche) et le lieu cinématique de rupture associé (graphique de droite) [CONDOTTA, 2005].

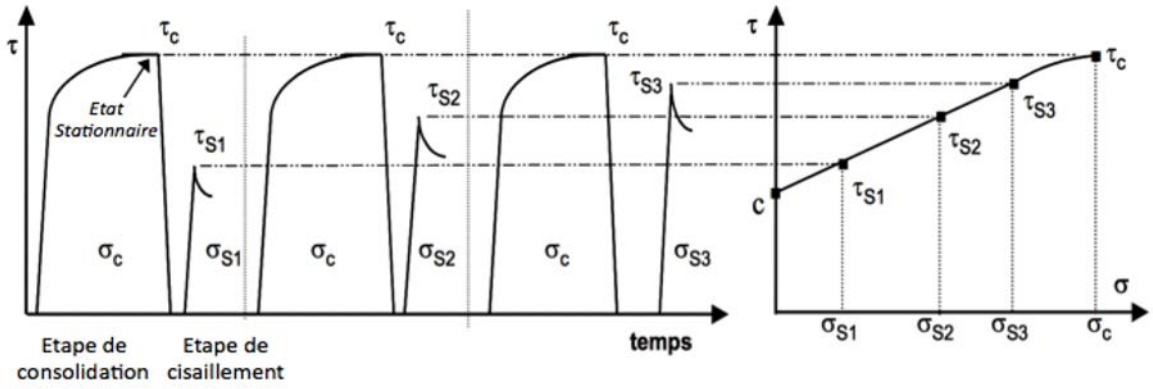


Figure 42 : Evolution des contraintes au cours de trois essais successifs et lieu cinématique de rupture associé [CONDOTTA, 2005]

Le lieu cinématique de rupture définit deux zones au sein de l'espace des contraintes : une zone où les états de contrainte n'induisent pas d'écoulement (zone inférieure à la courbe) et un zone où les états de contrainte qui provoqueront l'écoulement du milieu granulaire (zone supérieure à la courbe) [DEGOUET, 2005]. Tous les points de rupture (σ_S; τ_S) représentent la transition de l'état statique vers l'état dynamique de la poudre.

La linéarisation de résultats expérimentaux conduit à un lieu de rupture pouvant être décrit par le critère de rupture de Coulomb (Eq.3). Le couple (σ_C; τ_C) n'a pas été considéré car il constitue une mesure dynamique et non un état de rupture [JENIKE, 1964] [CONDOTTA, 2005].

$$\tau_S = \mu.\sigma_S + C \qquad \textit{Eq. 10}$$

Avec *C, la cohésion du milieu et μ, le coefficient de friction interne (μ = tan Φ)*

- *Contrainte de cohésion*

La contrainte de cohésion (fc) appelée aussi contrainte de clef de voute car elle correspond à la contrainte en compression à appliquer sur une voute pour la rompre. Lorsqu'une arche se forme lors de l'écoulement, un plan tangent à sa surface libre n'est soumis à aucune contrainte, ni tangentielle, ni normale. La contrainte maximale supportée par une arche cohésive est donc donnée par la contrainte principale majeure du cercle passant par l'origine (plan sans contrainte) et tangent au lieu de rupture (Figure 43) [JENIKE, 1964].

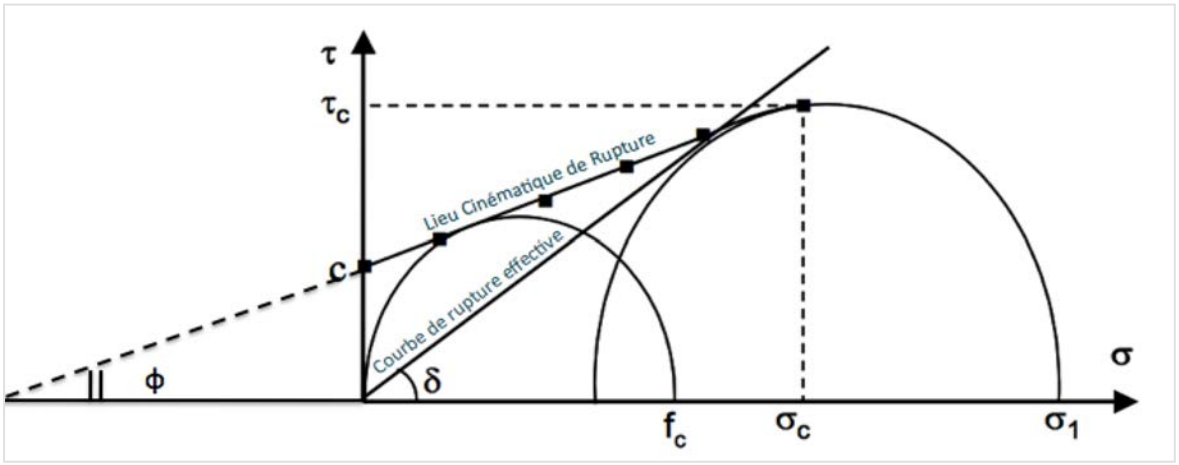


Figure 43 : Lieu cinématique de rupture, Contrainte majeur de cohésion (fc), Contrainte majeur de consolidation (σ_1) [CONDOTTA, 2005]

- *Fonction d'écoulement, coulabilité et diamètre de sortie*

L'écoulement d'une poudre peut être déterminé à l'aide de la fonction d'écoulement (*Flow Function*, FF) et l'échelle graphique de comparaison est présentée en figure 44.

$$FF = \frac{\sigma_c}{f_c} \qquad \textit{Eq. 11}$$

Avec *σ_c, la contrainte majeure de consolidation*
f_c, la contrainte majeure de cohésion (f_c)

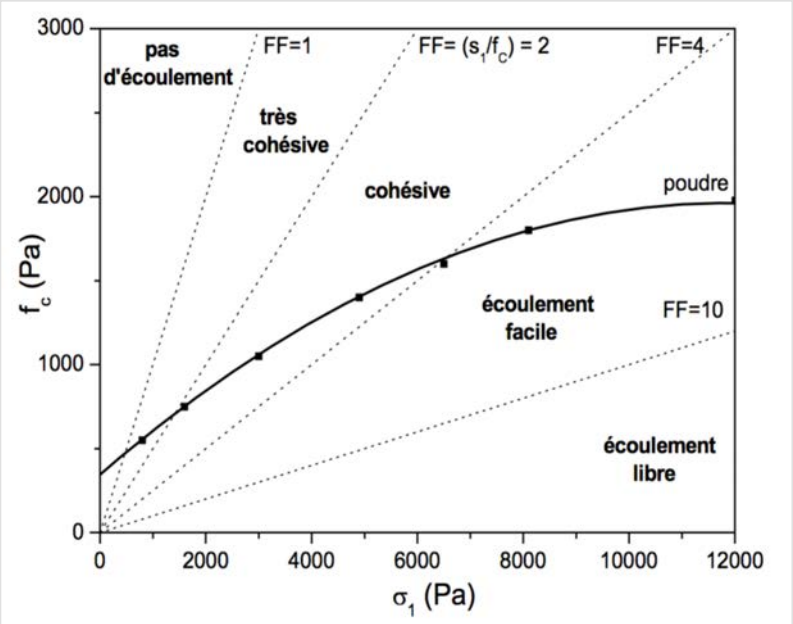


Figure 44 : Relation entre Fonction d'écoulement aptitude à l'écoulement
[SCHWEDES, 2000] [CONDOTTA, 2005]

- *Angle de frottement interne et angle de trémie*

L'angle de frottement interne est l'angle caractéristique des frottements entre les particules se déplaçant les unes par rapport aux autres. Cet angle correspond à l'angle formé par la prolongation du Lieu Cinématique de Rupture (LCR) et l'axe des abscisses (Figure 43) et permet de déterminer l'angle de trémie idéal à l'aide d'abaques. En effet les solutions de Jenike d'un système d'équations de bilan de forces (effectué au niveau de la paroi) peuvent être représentées graphiquement par des courbes délimitant la zone d'écoulement en masse de la zone d'écoulement en cheminée (figure 45a) [JENIKE, 1967] [SALEH et GUIGON, 2012].

- *Contrainte de consolidation majeur et diamètre de sortie*

La contrainte majeure de consolidation (σ_1) est la contrainte maximale qui a pu s'exercer sur la poudre pour l'état de consolidation donnée. Cette contrainte σ_1 est obtenue en traçant le cercle de Mohr tangent au lieu de rupture (σ_S; τ_S) et qui passe par le point extrême du lieu de rupture (σ_c ; τ_c) [JENIKE, 1964].

L'écoulement gravitaire dans un silo est observé lorsque les forces de cohésion sont insuffisante pour compenser les forces de gravité : le critère d'écoulement peut donc être défini selon l'équation 5.

$$f_c < \overline{\sigma} \qquad \textit{Eq. 12}$$

Avec $\overline{\sigma}$*, contrante compressive exercée sur l'arche*
fc, contrainte de cohésion

Dans le cadre de l'analyse de Jenike, le rapport entre la contrainte majeure de consolidation (σ_1) et la contrainte compressive exercée sur l'arche ($\overline{\sigma}$) est appelé facteur d'écoulement (flow factor, ff , Eq. 10) :

$$ff = \frac{\sigma_1}{\overline{\sigma}} \qquad \textit{Eq. 13}$$

Le critère d'écoulement-non écoulement se définit alors selon l'équation 7 et il a été choisi de considérer l'inverse du facteur d'écoulement pour maintenir la comparaison du critère d'écoulement

$$FF < \frac{1}{ff} \;\; soit \;\; \frac{fc}{\sigma_c} < \frac{\overline{\sigma}}{\sigma_1} \qquad \textit{Eq. 14}$$

Si la fonction d'écoulement est toujours inférieure à l'inverse du facteur d'écoulement (cas de la courbe i de la figure 45c), le diamètre de sortie doit être calculé à partir d'autres critères car la force de gravité est toujours supérieure à la force de cohésion pour le matériau étudié.

Lorsque la fonction d'écoulement est toujours supérieure à l'inverse du facteur d'écoulement (cas de la courbe iii de la figure 45c), le déchargement est impossible et il est nécessaire de charger l'angle de trémie ou de mettre en place des systèmes d'aide à l'écoulement. Si la courbe de la fonction d'écoulement et la représentation graphique de l'inverse du facteur d'écoulement se coupent en un point, l'ordonnée de ce point correspond à la résistance de compression critique et il est possible de calculer le diamètre d'ouverture minimal selon l'équation 8.

$$D_{\min} = \frac{\overline{\sigma}_c . H(\alpha)}{\rho \, g} \qquad \textit{Eq. 15}$$

Avec $\overline{\sigma}_c$ *(ou* $f_{c,crit}$*), la résistance de compression critique*

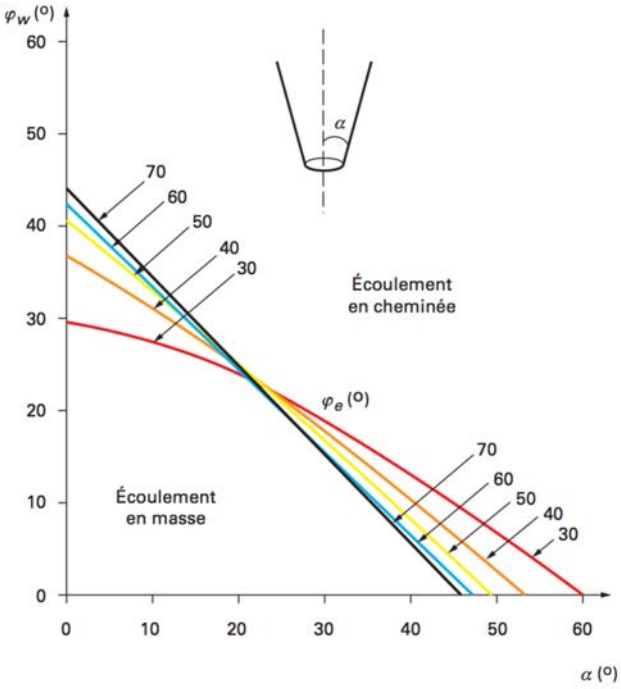
H(α), fonction de la pente d'inclinaison de sortie (c'est-à-dire fonction de l'angle de trémie) qui peut être déterminée à l'aide d'abaque (Figure 45 (b))

ρ, masse volumique considérée comme constante dans tout le matériau et correspondant à la masse volumique de l'état de contrainte de consolidation

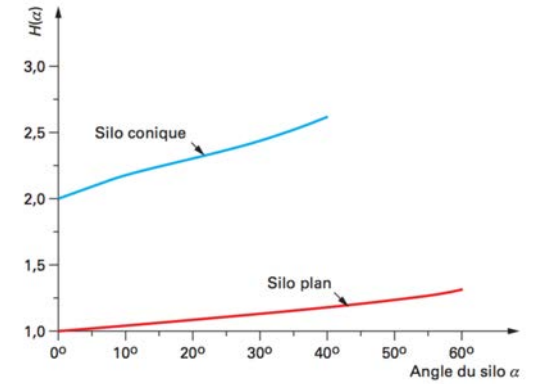
g, constante de gravité

On distingue ainsi les méthodes de mesures indirectes (angle de repos, Indice de compressibilité ou de Carr, débit d'écoulement à petite échelle) des méthodes de mesures directes (cellules de cisaillement). A noter que nous nous sommes intéressés ici qu'aux méthodes mentionnées dans la Pharmacopée Européenne. D'autres méthodes existent pour caractériser l'écoulement des poudres notamment à l'aide d'un test de pénétration, d'un tambour tournant type Aero-Flow™, ou encore de rhéomètres à poudre [SCHER, 2006].

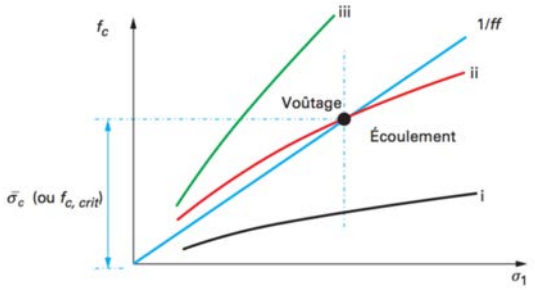
Les méthodes indirectes sont simples à mettre en œuvre mais fortement dépendantes des conditions expérimentales. Il s'agit donc d'analyser les résultats avec prudence et considérer l'écoulement au regard de plusieurs paramètres [LETURIA, et. al., 2014]. Les analyses directes prennent plus de temps mais différents équipements existent pour automatiser les essais et réduire par la même occasion l'erreur expérimentale : Testeur d'écoulement des poudres (Brookiefds FPT^{TM}, *Powder Flow Tester*) développer par Brookfield [BROOKFIELD, 2014], cellules de cisaillement annulaires automatiques RST-XS [DR. DIETMAR SCHULZE, 2011], Rhéomètre FT4 (FT4 Powder Rheometer) [FREEMAN technology, 2014]… il s'agit de choisir l'instrument de mesure le plus approprié à l'analyse que l'on souhaite réalisé (états de contrainte souhaité, …).



(a) Abaque permettant de déterminer l'angle de trémie α pour un écoulement en masse à partir de l'angle de friction interne



(b) Abaque permettant de déterminer H(α) à partir de l'angle de trémie α



(c) Comparaison entre fonction d'écoulement (i, ii ou iii) et l'inverse du facteur d'écoulement (ff) et détermination de fc,crit, la résistance de compression critique

Figure 45 : Dimensionnement des silos (abaques et calcul de la contrainte de compression critique [SALEH et GUIGON, 2012]

Ainsi, homogénéité, compactibilité et compressibilité et coulabilité sont des propriétés sont interdépendantes définies par des paramètres internes (caractéristiques des différents composants du mélange telles que distribution granulométrique, porosité ou masse volumique) et des facteurs externes (contraintes imposées). La stabilité d'un mélange est favorisée par les interactions interparticulaires. La cohésion du milieu contribue également à sa compactibilité mais s'opposent à son écoulement. Il s'agit donc de trouver le juste équilibre.

II- C. Conclusion intermédiaire

Suite à cette partie consacrée à la fabrication des comprimés par compression, il est évident que les presses à comprimés offrent aux industriels de nombreux avantages (rendement de production élevé, suivi en temps réel et correction automatique des déviations, …). Néanmoins, le procédé, bien que simple en théorie, nécessite que le matériau à comprimer possède les propriétés adéquates.

Le mélange à comprimé se révèle être l'élément limitant et un travail préparatoire est généralement nécessaire. Différents paramètres sont étudiés pour sélectionner le mélange idéal. L'utilisation de simulateurs de compression facilite le développement. Il faut également ajouter que la méthode SeDeM a été développée récemment pour faciliter la sélection des excipients. Le potentiel à la compression directe est évalué au travers des différents paramètres présentés dans le tableau ci-après [SUÑÉ-NEGRE, ROIG, FUSTER et al., 2014].

Tableau XXVIII : Paramètres considérés dans le cadre de la méthode SeDeM Diagram Expert System [SUNE-NEGRE, ROIG, FUSTER et al., 2014]

Incidence	Parameter	Symbol	Equation	Limit value (V)	Radius (r)	Factor applied to v
Dimension	Bulk density	Da	$Da = P/V_a$	0–1 g/mL	0–10	10v
	Tapped density	Dc	$Dc = P/V_c$	0–1 g/mL	0–10	10v
Compressibility	Inter-particle porosity	Ie	$Ie = Dc - Da/Dc \times Da$	0–1.2	0–10	10v/1.2
	Carr index	IC	$IC = (Dc - Da/Dc)100$	0–50 (%)	0–10	v/5
	Cohesion index[a]	Icd	Experimental	0–200 (N)	0–10	v/20
Flowability/Powder flow	Hausner index ratio	IH	$IH = Dc/Da$	3–1	0–10	(30–10v)/2
	Angle of repose	(α)	$tg\ \alpha = h/r$	50–0 (°)	0–10	10–(v/5)
	Powder flow	t''	Experimental	20–0 (s)	0–10	10–(v/2)
Lubricity/Stability	Loss on drying	%HR	Experimental	10–0 (%)	0–10	10–v
	Hygroscopicity	%H	Experimental	20–0 (%)	0–10	10–(v/2)
Lubricity/Dosage	Particles < 50µ	%Pf	Experimental	50–0 (%)	0–10	10–(v/5)
	Homogeneity index[b]	(Iθ)	$I\theta = Fm/100 + \Delta Fmn$[a]	$0–2 \times 10^{-2}$	0–10	

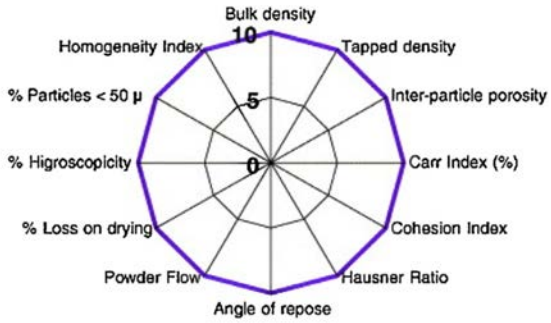
[a] Hardness (*N*) of the tablets obtained with the tested product , alone or blended with lubricants if highly abrasive.
[b] Determines particle size in accordance with the percentages of the different particle-size fractions

Il s'agit de tracer le profil de chaque excipient (Figure 46) et de calculer l'index de compressibilité (*Index of Good Compressibility, IGC*) définie selon l'équation suivante :

$$IGC = \frac{N_{\geq 5}}{N_{tot}} \times \frac{A_{polygone}}{A_{circle}} \qquad \text{Eq. 16}$$

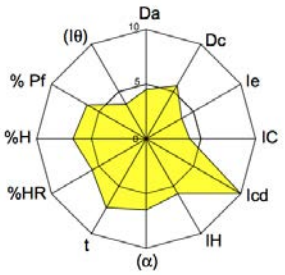
Avec :
- $N_{\geq 5}$, le nombre de paramètres supérieurs ou égaux à 5
- $N_{tot,}$ le nombre total de paramètres étudiés
- $A_{polygone}$, l'aire du polygone obtenu en reliant les différentes valeurs des paramètres étudié
- A_{circle}, l'aire du cercle passant par les valeurs limites des paramètres

Le rapport entre l'aire du polygone et celui du cercle est appelé facteur de fiabilité et diminue si l'on considère moins de paramètre [SUÑÉ-NEGRE, ROIG, FUSTER et al., 2014].

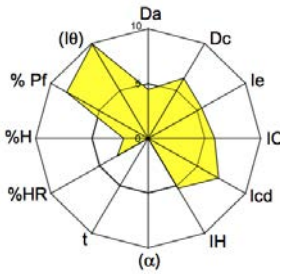


(a) Diagramme SeDeM à 12 paramètres (facteur de fiabilité égal à 0,952)

[SUÑÉ-NEGRE, ROIG, FUSTER et al., 2014]



(b) Diagramme SeDeM de Pharmabust ® C1



(c) Diagramme SeDeM de Aquasorb ® A500.

[AGUILAR-DÍAZ, GARCÍA-MONTOYA, PÉREZ-LOZANO et al, 2009]

Figure 46 : Exemple de diagrammes SeDeM ((a) extrait de [SUÑÉ-NEGRE, ROIG, FUSTER et al., 2014] ; (b) et (c) extraits de [AGUILAR-DÍAZ, GARCÍA-MONTOYA, PÉREZ-LOZANO et al, 2009])

La fabrication des comprimés par compression doit ainsi être considérée dans son ensemble (mise en forme préliminaire, obtention du mélange à granuler et compression) et il ne faut pas oublier que d'autres procédés existent en alternative (Figure 47). Certains comprimés nus ou noyau peuvent être des produits finis (directement commercialisés après conditionnement) ou des produits intermédiaires qui seront enrobés.

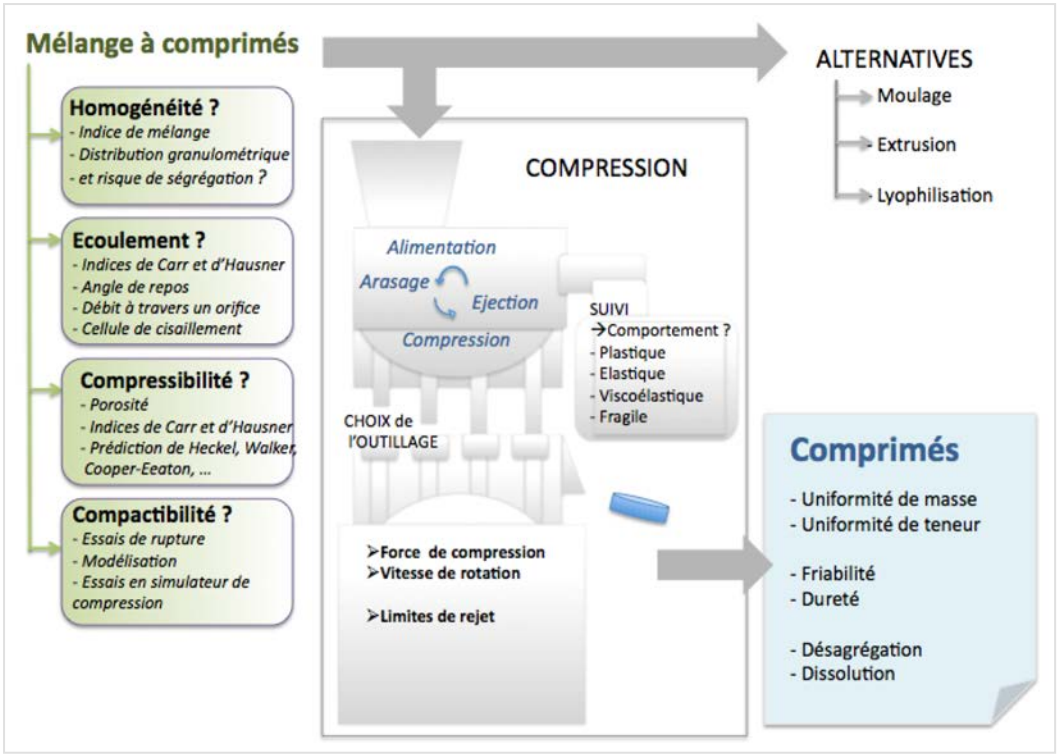


Figure 47 : Enjeux de compression

III- ENJEUX ET INNOVATIONS RELATIVES AUX COMPRIMES ADMINISTRES PAR VOIE ORALE

Les comprimés correspondent à une forme pharmaceutique très diversifiée (cf. I- Diversité des comprimés) et majoritairement produite par compression (cf. *II- Fabrication des comprimés par compression*). La formulation joue un rôle majeur dans l'efficacité des médicaments et ne se limite pas à présenter la ou les substance(s) active(s) en vue de leur administration aisée (ajustement de la saveur, dosage précis, …) et/ou leur commercialisation (amélioration de la stabilité). Lorsque l'administration des substances actives par voie orale est envisageable au vu notamment en termes de leur solubilité et leur perméabilité (cf : classification BCS), il est nécessaire de prendre en considération les contraintes imposées par le tractus digestif.

La relation entre pharmacodynamique et pharmaco –cinétique / -toxicité est spécifique de chaque médicament (Figure 48). La délivrance se définit quant à elle d'un point de vue :

- Quantitatif (quantité réellement délivrée, disponible dans l'organisme),
- Temporel (vitesse de libération, durée d'action),
- Spatiale (voie d'administration, lieu de libération, lieu d'action et visée systémique/local, vectorisation).

L'étude de la mise à disposition intègre :

- Le contexte pathologique,
- Le caractère unique de chaque patient (variabilité interindividuelle de la population étudiée)
- Et l'environnement (influence du repas, interactions médicamenteuses, …). Il est à noter que la biodisponibilité est généralement limitée par la libération des substances actives à partir du médicament et le phénomène d'absorption.

La formulation évolue avec les avancées scientifiques (Figure 48). Selon que la vitesse et/ou lieu de libération du (ou des) substance(s) active(s) sont modifiées ou non (« modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial »), la Ph. Eur. 8.0 distingue les formes à libération modifiée des formes conventionnelles (libération immédiate, fonction des propriétés intrinsèques du PA). De manière générale, on parle aujourd'hui de Système/dispositif de Délivrance des Médicaments (SDM ; *Drug Delivery System, DDS*). Les SDM comprennent « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque des médicaments ».

Le développement des formes non conventionnelles a débuté dans les années 1950 avec la première forme à libération prolongée (introduite par Smith Lines & French en 1952)[HELFAND et COWEN, 1983]. PARK (2014) distingue différentes générations de systèmes de délivrances : les SDM basiques de contrôle de la libération, les dispositifs de délivrance intelligents et les formes modulables (Figure 48). HOFFMAN (2008) souligne une évolution d'échelle : des dispositifs de délivrances macroscopique au nanotechnologies. Les enjeux sont de plus en plus complexes avec le développement de biothérapies (protéines, anticorps, …) [ROWLAND, NOE, SMITH et. al., 2012].

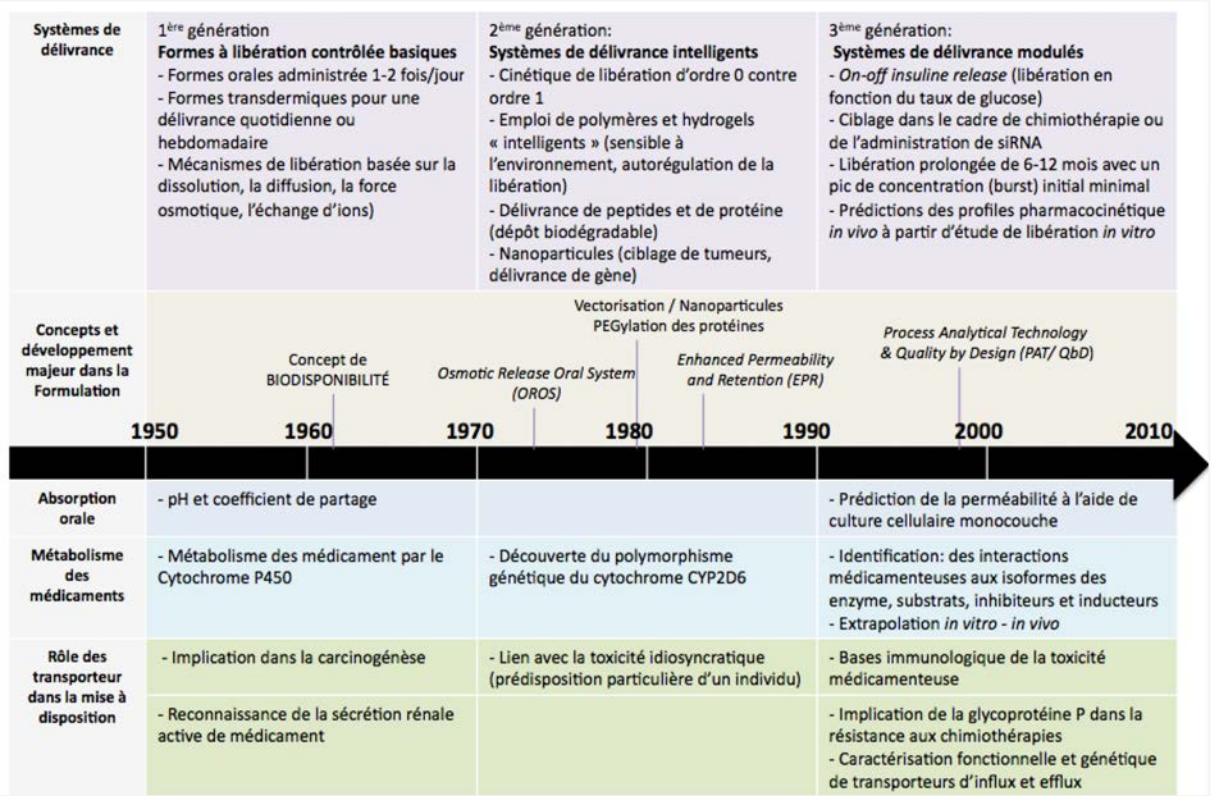


Figure 48 : Evolution des systèmes de délivrance depuis les années 1950 (d'après [PARK, 2014] [ROWLAND, NOE, SMITH et. al., 2012])

Il conviendra dans cette partie de s'intéresser plus précisément aux enjeux de formulation des comprimés à administration orale. Les procédés d'enrobage seront présentés dans une première partie puis les enjeux gustatifs et les problématiques de stabilité. Ensuite il s'agira de s'intéresser à la libération des substances actives et d'aborder le contrôle de la libération.

III-A. Focus sur l'enrobage

Enrober consiste à recouvrir la surface d'un solide d'une couche de substances diverses, la difficulté étant d'obtenir un enrobage uniforme. Selon l'épaisseur du recouvrement, on parlera de comprimés enrobés ou pelliculés (c'est-à-dire recouverts d'un film fin).

L'enrobage des médicaments remonte au IXème siècle avant Jésus-Christ : les Egyptiens recouvraient les pilules façonnées manuellement avec divers excipients (talc, gélatine, sucre, or, argent, …) [JOHNSON, 2001].

L'étape d'enrobage a pour objectif d'améliorer :

- L'esthétique du comprimé et son identification (coloration) ;
- La stabilité du comprimé en protégeant le noyau de l'environnement extérieur (de la lumière, de l'air pour éviter son oxydation, de l'humidité, de l'abrasion, …) ;
- La perception gustative et olfactive en masquant le goût et/ou l'odeur désagréable ;
- Le contrôle de la libération du PA [LE HIR, CHAUMEL, et BROSSARD, 2009].

Les procédés d'enrobage peuvent être classés selon différents critères :

- Phase dispersante (gazeuse ou liquide dans le cas d'encapsulation) ;
- L'emploi de solvant ou non ;
- L'état physique du matériau d'enrobage (Solide dans le cadre de l'enrobage liquide, liquide sous forme de dispersion, solution ou état de fusion) ;
- Le mécanisme de brassage et mélange (mécanique et/ou pneumatique) ;
- La circulation des particules par rapport à la pulvérisation (co- ou contre-courant) [SALEH et GUIGON, 2007].

Il sera question dans ce sous-chapitre de présenter les différentes techniques d'enrobage.

III-A.1) Dragéification

La dragéification est initialement une technique destinée à enrober de sucre des amandes torréfiées. L'origine des dragées reste incertaine, l'appellation peut être relative à :

- Sa dureté (du grec *dragicon*, « bouc »),
- Son inventeur Julius Dragatus (confiseur de l'époque romaine, vers l'an -177)
- Sa provenance éthymologique (du latin impérial t*ragemata*, « dessert » dérivant du grec *tragemâ,* « friandise »).

Bien qu'étant une confiserie, l'invention de la dragée reviendrait à un apothicaire verdunois du XVIIIème siècle [PERRIER-ROBERT, 2012] [BEDAR 2014].

L'enrobage au sucre est un procédé ancien, long, difficilement automatisable, réalisé en plusieurs étapes à l'aide d'une turbine (récipient ouvert tournant selon un axe de 45°C) [LE HIR, CHAUMEL, et BROSSARD, 2009].

Tableau XXIX : Etapes du procédé d'enrobage au sucre
(d'après [LE HIR, CHAUMEL, et BROSSARD, 2009])

ETAPES	OBJECTIF	EXEMPLE D'EXCIPIENTS
Vernissage (sealing)	Isolement du noyau contre l'humidité des liquides de montage	- Résine (gomme de lacque) - Polymères (acétate de polyvinyle, PEG 20 000, …)
« Gommage » (*subcoating*),	Assurer l'adhésion de l'enrobage	- Sirop de sucre officinal - Poudre à base de talc et gomme arabique
Montage ou « grossisage »	Additions successives de sucre de moins en moins cuit (concentré) avec séchage par courant d'air chaud (environ 30 couches)	- Sucre d'enrobage
Coloration (*coloring*) **Lissage** (*smoothing*)	Colorer Donner un aspect lisse	- Sirop étendu
Lustrage / Polissage (*polishing*)	Donner un aspect brillant	- Cires - Vernis

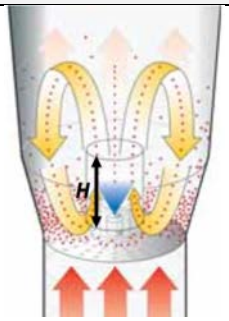
III-A.2) Pelliculage

Le recouvrement du comprimé par un film (ou pellicule) fut possible grâce au développement de produits filmogènes (dérivés de celluloses, PEG de haut poids moléculaire, dérivés acryliques, métacryliques ou vinyliques, …). Le premier produit commercial pelliculé date de 1953 avec la capsule *Radiocaps* des laboratoires ABBOTT, contenant de la « radioodine enrobée d'un film invisible et sans masse » [ABBOTT, 2013].

L'enrobage par film ou pelliculage se réalise en turbine/tambour ou en lit d'air fluidisé (Tableau XXX) par pulvérisation d'un liquide d'enrobage (solution, suspension ou matière fondue) sur les comprimés en mouvement et, séchage [GLATT, 2011] [GLATT, 2014] [JONE, 2008] [CASTEL, 1996]. La réussite de l'enrobage est conditionnée par le juste équilibre entre : la pulvérisation (nombre, type et position des buses ; débit et taille des gouttelettes), le brassage des solides à enrober, et les conditions de séchage.

La viscosité du liquide doit être assez faible pour assurer un étalement homogène des gouttelettes [GLATT, 2011]. Bien que plus coûteux au niveau énergétique, le pelliculage en milieu aqueux est préférable à l'utilisation de solvants organiques au niveau sécurité (toxicité, inflammabilité, …), règlementaire (taux solvants résiduels limite), environnemental (gestion de l'élimination) et économique [BASU, DE et DEY, 2013].

Tableau XXX : Différents équipements pour enrober
[GLATT, 2011] [GLATT, 2014] [JONE, 2008] [CASTEL, 1996]

Enrobage Lit d'air fluidisé			**Enrobage en turbine (/Tambour perforé)**
Pulvérisation vers le bas « Top spray »	**Pulvérisation vers le haut « Bottom spray**		
	Système de Wunster (1959, Wisconsin)	*Glatt HP® spray system. (High Performance)*	
[GLATT, 2014, p. 10]	 [GLATT, 2014, p. 11]	[GLATT, 2014, p. 14]	[GLATT, 2011, p. 9]
Brassage important : risque d'usure des comprimés sensibles à l'abrasion			Brassage moindre
- Méthode de choix pour l'enrobage de petites particules - Transfert thermique dépendant du flux d'air - Fluidisation dépendant des solides à enrober (taille, densité), de la grille de distribution d'air, et de la vitesse de fluidisation - Hauteur de buse pour éviter un séchage prématuré des gouttelettes	- Circulation homogène des solides à enrober (excellente qualité de l'enrobage) - Haute capacité de séchage et réduction de la durée du cycle d'enrobage - Optimisation recommandée de l'orifice de la base (assiette) et hauteur de séparation (H, hauteur du tube de Wunster / décélération des solides en mouvement)	- Fond tournant pour pallier aux agglomérats poreux et forme irrégulière (Sphéronisation) - Vitesse centrifuge (de rotation) et hauteur ajustables	- Très largement utilisé - Perforations pour le flux d'air de séchage - Vitesse d'atomisation généralement plus élevée que celle de l'air circulant - Mélange par rotation axiale du tambour - Chicanes orientant mouvement des solides à enrober pour un brassage optimal

III-A.3) Enrobage à sec

III-A.3) a. ENROBAGE A SEC (DRY COATING)

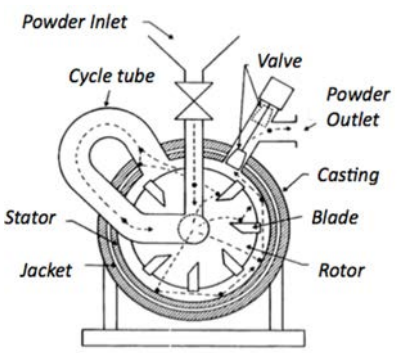
L'enrobage à sec correspond à un enrobage sans emploi de solvant, compatible avec les PA sensibles à l'hydrolyse. L'uniformité de l'enrobage est conditionnée par le mélange poudreux dont l'adhérence est favorisée par l'emploi :

- De poudre de revêtement de faible granulométrie par rapport à celle des solides à enrober (excipients micronisés, généralement inférieure à 1 µm pour des forces de Van der Waals suffisantes) [SOULIE, 2005]) [SALEH et GUIGON, 2007] ;
- De plastifiants sous forme liquide (citrate de triéthyle, monoglycéride acétylé, …) ajoutés simultanément, séparément ou après un conditionnement [KABLITZ, HARDER, et URBANETZ, 2006]. [BASU, DE et DEY, 2013].

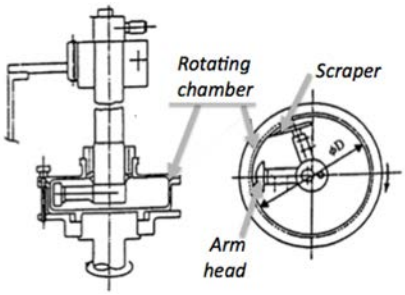
L'enrobage doit généralement être induit par :

- La pulvérisation éventuelle d'une très faible quantité de solution aqueuse;
- L'élévation de la température jusqu'au point de fusion du plastifiant ;
- Une haute énergie apportée dans la cadre de la « mécanofusion » (*mecanofusion*), l'enrobage en « hybrideur » (*hybridizer*), et enrobage en lit d'air fluidisé en rotation,
- La rotation ellipsoïdale en *Théta composer*;
- Des oscillations magnétiques selon le procédé d'« enrobage par impaction assisté magnétiquement », *Magnetically Assisted Impaction Coater (MAIC) ;*
- Des interactions électrostatiques avec l' « enrobage assisté électrostatiquement »
- La maturation du pelliculage par rayonnement ultraviolet (*ultraviolet curable coating)*
- Des vibrations (*Vibrationally Assisted Interfacial Coating, VAIC*) [KABLITZ, HARDER, et URBANETZ, 2006] [GERA, SAHARAN, KATA et al., 2010] [SMIKALLA, MESCHER, WALZEL et al., 2011] [BASU, DE et DEY, 2013].
-

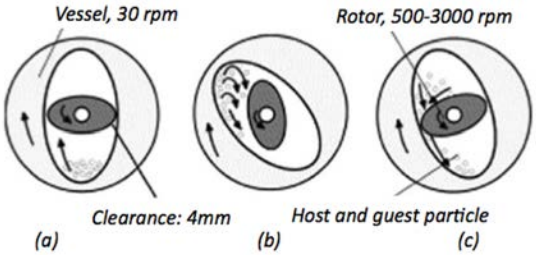
Différents équipements d'enrobage à sec sont schématisés en figure 49.



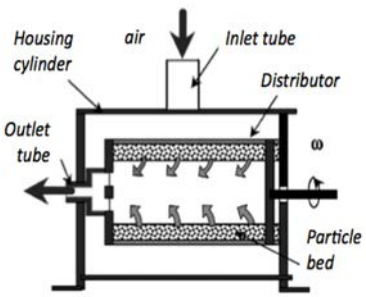
(a) An Hybridizer apparatus
- Inventor : Nara Y., Koishi M.
- Assigneee : Nara Machinery Co., Ltd



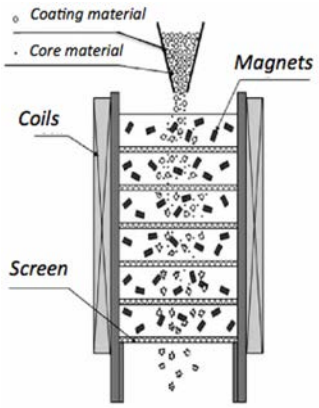
(b) The mechanofusion process
- Inventor : Hosokawa *et al.*
- Assignee : Hosokawa Micron Corp.



(c) The Theta composer (a, b and c represent different orientations)
Inventor : Miyanami K. ; Assignee : Tokuja Corporation, Tokyo, Japan



(d) A rotating fluidized bed coater
- Inventor : Walton O.R.
- Assignee : Inhale Therapeutic Systems inc., US



(e) The MAIC *(oscillating magnetic field)*
- Inventor : Hendrickson W.A., Abbott J.
- Assignee : Aveka, Inc.

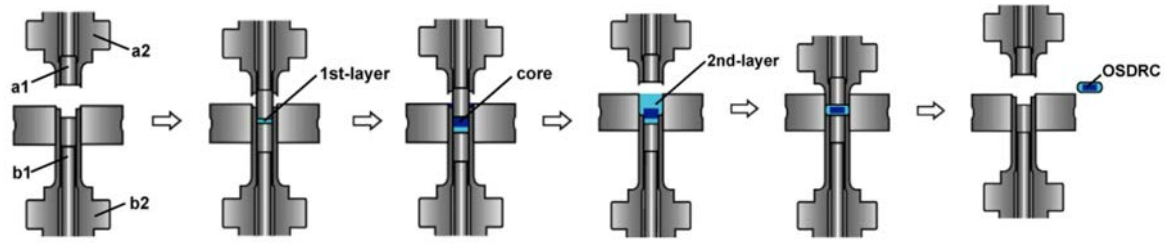
Figure 49 : Schémas de quelques équipements d'enrobage à sec (Illustrations a, b, c, et e extraits de [GERA, SAHARAN, KATA et al., 2010], Illustration d extraits de [PFEFFER et al., 2001])

Les études menées sur l'enrobage à sec ont mis en évidence que différents phénomènes coexistent et/ou se succèdent tout au long du procédé :

- Revêtement (adhésion de la poudre de revêtement sur les solides à enrober) ;
- Broyage (agglomérats d'enrobage brisés suite aux impacts imposés par le mélange) ;
- Abrasion (décollement des particules fines d'enrobage en cas de mélange important);
- Intégration/fixation (si les conditions d'enrobage sont rudes, déformation possible des particules d'enrobage et des solides à enrober) ;
- Génération d'énergie thermomécanique [SALEH et GUIGON, 2007].

III-A.3) b. ENROBAGE PAR COMPRESSION

Il est également possible de réaliser un enrobage à sec par compression : les comprimés obtenus sont des comprimés dits « double noyau ». Le procédé de fabrication inclut classiquement au préalable la préparation des noyaux et nécessite des presses spécifiques pour la réalisation de l'enrobage à sec à l'aide d'une presse spécifique. La technologie OSDrC® ou *One-Step Dry-Coated tablets*, permet de réaliser les deux étapes au sein d'un même équipement à l'aide de doubles poinçons. Le procédé a été mis au point au Japon par Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd (SKK). et Kiku sui Seisakusho Ltd (KS). La technologie est aujourd'hui commercialisée par Catalent Pharma solution sous le nom de OSDrC® OptidoseTM [OSEKI, WATANABE, INQUE et al., 2003] [CATALENT, 2014] .



a1 et b1 : poinçons centraux; a2 et b2 : poinçons externes

Figure 50 : Technologie OSDrC® inventée au Japon par Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd (SKK). et Kikusui Seisakusho Ltd (KS), commercialisé par Catalent Pharma solution sous le nom de OSDrC® Optidose$^{TM)}$ [RUETERS, 2011] [SKK, 2014] [CATALENT, 2014] (Extrait de [Ozeki, Watanabe, inoue et. al., 2003].

Ainsi l'enrobage est une opération dont l'intérêt n'est plus à démontrer, applicable aux comprimés mais également aux granulés, pellets, sphéroïdes et à la fabrication de co-excipients. Les différents procédés permettent de s'adapter à de multiples contraintes (environnementales, spécifiques au principe actif,…). Les modélisations développées facilitent de nos jours l'optimisation de l'enrobage.

III-B. Enjeux gustatifs et appréciation organoleptique (*palatability).*

La voie orale est empruntée par les aliments et privilégiée pour la prise de médicaments. Les comprimés oraux peuvent séjourner dans la cavité buccale durant une durée plus ou moins longue selon la manière dont ils sont administrés : avalés, mâchés, sucés, dissouts sous la langue, ou encore fixés au sein de la cavité buccale.

III-B.1) Caractéristique gustative

III-B.1) a. DEFINITION ET MECANISME DE PERCEPTION

Le goût est une perception polysensorielle intégrant un composant psychologique : son appréciation est ainsi propre à chaque individu. La perception des saveurs permet d'identifier des aliments et de justifier l'ingestion ou le rejet d'un aliment (amertume signalant un produit dangereux, association entre la saveur sucrée et l'apport en glucides,…).

La perception des saveurs est initiée par la stimulation chimique des récepteurs gustatifs (*Taste Receptors, TR*) par des molécules dissoutes dans la salive. Ces chémorécepteurs sont des récepteurs ioniques ou métabotropiques (c'est-à-dire couplés à une protéine G qui va activer une cascade métabolique). Ils sont présents au niveau des microvillosités des cellules des bourgeons du goût. Les bourgeons sont en effet les organes récepteurs du goût et sont logés au niveau des papilles gustatives (Figure 51). Chaque bourgeon compte une cinquantaine de cellules gustatives et peut reconnaître plusieurs modalités gustatives [BRONDEL, JACQUIN, MEILLON et. al., 2013] [KETTANEH, FAIN, STIRNEMANN et. al., 2002]).

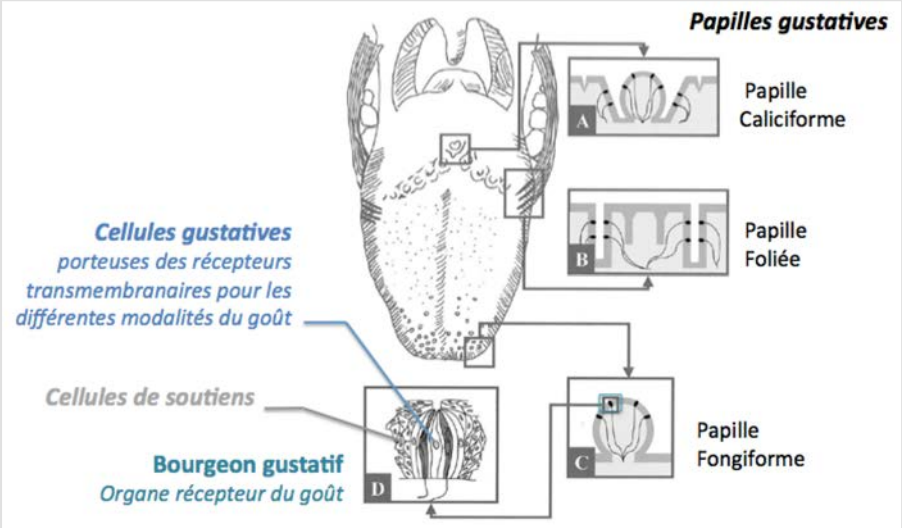


Figure 51 : Organes sensoriels du goût
(Extrait annoté de [KETTANEH, FAIN, STIRNEMANN et. al., 2002 ; p. 624])

Il n'existe pas de zone de détection spécifique à des saveurs mais des sensibilités préférentielles. Les sensibilités sont liées la localisation des papilles gustatives sur la langue (présence secondaire des récepteurs gustatifs au niveau du palais, du pharynx et de l'épiglotte). Les saveurs sont aujourd'hui définies comme la combinaison de cinq saveurs primaires :

- Le salé et le sucré (perçus principalement à la partie antérieur de la langue),
- L'amer (détecté surtout au niveau du V lingual),
- L'acide (identifié rapidement par les bords latéraux de langue)
- Et la saveur umami (« délicieux » en japonais, correspondant au goût du glutamate) [BRONDEL, JACQUIN, MEILLON et. al., 2013] [KETTANEH, FAIN, STIRNEMANN et. al., 2002].

La sensibilité gustative d'un produit est d'autant plus importante que la durée de séjour au niveau buccal est longue et la perception gustative peut être altérée par différents facteurs :

- Pathologies (défaut de sécrétion salivaire ou xérostomie, trouble de la régénération des cellules du bourgeon gustatif,…) ;
- Médicaments ;
- Somesthésie ou sensation en bouche (*mouthfeel*) telle que les sensations pâteuses, granuleuses, de piquants, de chaleur ou fraicheur ;
- Intégration conjointe des informations olfactives, visuelles et auditives ;
- Stimulation prolongée des récepteurs induisant un phénomène de tolérance [BRONDEL, JACQUIN, MEILLON et. al., 2013].

III-B.1) b. EVALUATION DES CARACTERISTIQUES GUSTATIVES

L'évaluation des caractéristiques gustatives repose aujourd'hui sur différentes méthodes présentées dans le tableau XXXI : [GUMANN, PREIS, GERBER et.al., 2012] [PEIN, PREIS, ECKERT et. al., 2014].

Les tests sur panel de volontaires constituent une évaluation physiologique nécessitant le suivi d'un protocole d'essai et un entrainement des participants pour assurer la reproductibilité et l'objectivité des réponses (entrainement à associer un goût à la stimulation induite par la molécule de référence) Il est également possible de réaliser des tests (qualitatifs) de préférence animale si la toxicité animale a été évaluée.

Tableau XXXI : Méthode d'évaluation du goût [ANAND, KATARIA, KUKKAR et. al., 2007] [PEIN, PREIS, ECKERT et. al., 2014] [HA, SUN, SU, et. al., 2015]

Méthode	Description	Applications	Limites
Tests sur panel de volontaires,	Analyse sensorielle par des personnes volontaires entrainées	Evaluation physiologique	- Non-toxicité démontrée - Considérations éthiques - Entrainement et subjectivité – - Temps de mise en œuvre
Test de préférence animale	Parallèle entre le comportement animale et physiologie	Détection de molécules amères	- Ethique animale - Test qualitatif - Faible débit de screening
Méthodes électro physiologiques	Analyse de la réponse de nerfs (glossopharyngien ou corda tympanique)	Screening de nouvelles molécules	- Ethique animale - Chirurgie et Investissement matériel, temps consacré - Interprétation difficile des données
Système détection biomimétique **- « langue électronique »** *E-tongue, ET*	Analyse qualitative et quantitative / capteurs électrochimique et algorithmes complexes pour le traitement des données	Screening rapide de molécules, formulations, …	- Formulation analysée dissoute ou dispersée dans l'eau
« langue bioélectronique » *bioelectronic tongue,* BioET	Capteurs biologiques : enzyme, récepteur, antigène, ..		- Sélectivité plus ou moins importante

En l'absence de donnée toxicologique, il est possible d'employer : des méthodes électro-physiologiques ou des systèmes de détection biomimétique récemment développés de manière à reproduire le phénomène physiologique de perception du goût. Le tableau XXXII présente plus précisément ces systèmes biomimétiques [HA, SUN, SU, et. al., 2015] [ANAND, KATARIA, KUKKAR et. al., 2007].

Tableau XXXII : Système de détection biomimétique [ANAND, KATARIA, KUKKAR et. al., 2007]

Phénomène physiologique	**Système de détection biomimétique (*Biomimetic taste sensing systems, BMTSSs*)**	
Langue	Langue électronique	Langue bioélectronique
Cellules gustatives (Taste Receptor Cells, TRC)	- Capteurs électroniques - Electrodes (capteurs potentiométriques) - Electrodes sélectives aux ions - Capteurs voltampérométriques - …	Biomolécules - Enzymes - Récepteurs - Cellules - Tissus
Membrane des cellules gustatives	Membrane artificielle	Biocomposite, nanotube de carbone, …
Potentiel de membrane	signal (variation de potentiel, …)	
Excitation nerveuse et transmission de l'impulsion au cortex cérébral	Amplification du signal et conversion en code digital (information informatique)	
Analyse cérébrale	analyse statistique multivariable (*MultiVariate Data Analysis, MVDA)*	
Perception du la saveur / comparaisons (mémoire cérébrale ou base de données)		

Lorsque l'amélioration des caractéristiques gustatives se base sur une libération décalée du principe actif, les tests de dissolution permettent d'approcher l'efficacité de la formulation (libération inférieur à 10% durant les 5 premières minutes révélateur de la dissimulation de toute saveur désagréable selon recommandations de la FIP (Fédération Internationale de Pharmacie) / AAPS (*American Association of Pharmaceutical Sciences*) [PEIN, PREIS,

ECKERT et. al., 2014]. Un milieu de dissolution de composition proche à celle de la salive permet d'évaluer l'intensité du goût.

III-B.2) Texture et sensation en bouche

La texture est un paramètre crucial dans le développement de comprimés à mâcher ou à dissoudre au sein de la cavité orale. La sensation en bouche se réfère à la perception tactile ressentie lorsque le produit est consommé. C'est une notion complexe à définir qui dérive des propriétés structurales, mécaniques et de surface (Tableau XXXIII) [SZCZESNIAK, 2002].

Tableau XXXIII : Exemples de relation entre caractéristiques et texture (non exhaustifs) [SZCZESNIAK, 2002]

Caractéristiques		Termes descriptifs
Dureté		Mou, ferme, dur
Cohésion	Fragilité	Friable, Croquant, Cassant
	« Masticabilité »	Tendre, Moelleux, Résistant/Coriace
	Caoutchouteux/gommeux	Farineux
Viscosité		Plastique, Elastique
Capacité d'adhésion		Collant, Gluant
Forme et taille		Terreux, Granuleux, Rugueux
Forme et orientation		Fibreux
Humidité relative		Sec, Moite, Humide, Trempé
Résistance au mouvement de la langue		Sirupeux, pâteux, …
« Réactivité » chimique		Astringent, Pétillant,
Température		Chaud, Tiède, Froid

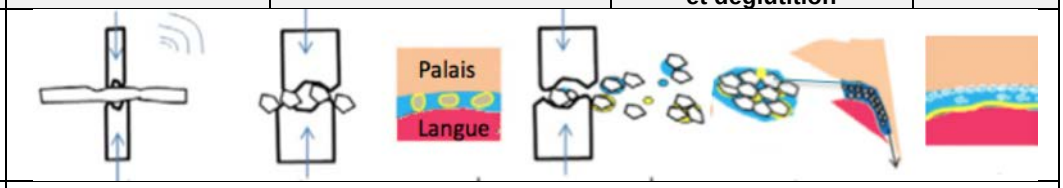
Durant leur séjour au sein de la cavité buccale, les aliments sont généralement réduits et transformés avant déglutition en un bol alimentaire (sous l'effet de mastication et par contact avec la salive). La sensation en bouche évolue ainsi au cours du temps et dépend : des caractéristiques générales des aliments puis des propriétés de surfaces. Les intéractions interfaciales dominent à très petite échelle et sont responsables des arrières goûts [STOCKES, BOEHM et BAIER, 2013].

Différentes approches ont été développées pour caractériser les textures :

- Approches empiriques cherchant à rechercher les corrélations entre des mesures physiques et la perception de texture (tableau XXXIV) ;
- Evaluation des caractéristiques mécaniques (dureté, élasticité, propriétés adhésives, cohésion,…) afin notamment de définir un profile de texture (*Texture Profile Analysis, TPA*) ;
- Mesures rhéologiques étudiant les procédés de déformations sous contrainte (compression, frictions, …) ;

- Compréhension du processus oral, de la texture et la sensation en bouche par l'étude dynamique des frictions et lubrification entre des surfaces en interaction ou tribologie ;
- Tests sur panel de volontaires évaluant de manière plus subjective mais plus précise la sensation en bouche dans la durée [STOCKES, BOEHM et BAIER, 2013].

Tableau XXXIV : Transformations buccales et sensations perçues au cours du temps [STOCKES, BOEHM et BAIER, 2013].

Phénomène	Première bouchée	Mastication et interaction avec la salive	Formation d'un bol alimentaire et déglutition	Sensation résiduelle
Schéma				
Temps	⟶			
Perception	Propriétés : - mécaniques : (dureté, viscosité, ….) - géométriques (forme, taille, …)	Propriétés : - mécaniques (consistance, adhésion, …) - géométriques (forme, taille, …)	Transformation des aliments - Taux et type de fragmentation, - Absorption d'eau - Taux de recouvrement buccal	Caractéristiques des résidus
Analyses principalement	Mécanique	Tribologique	Tribologique et rhéologique	

III-B.3) Amélioration du goût

Pour améliorer les propriétés gustatives, il existe différentes stratégies :

- Empêcher l'interaction entre principe actif et les récepteurs,
- Et/ou interférer avec le phénomène de perception (Figure 52).

Il est possible d'agir au niveau :

- De la substance active ou de la formulation,
- Des récepteurs gustatifs
- Et/ ou du phénomène de perception [WALSH, CRAM, » WOERTZ et. al., 2014].

Les différentes approches et leurs limites sont présentées dans le tableau XXXV. Il s'agit de choisir la plus adaptée au principe actif.

Bien que subjectifs, goût et texture sont aujourd'hui approchés par différentes méthodes analytiques qui facilitent la mise au point des formulations en amont. Ces caractéristiques sont primordiales à l'observance des patients lorsque le temps de séjour des comprimés au sein de la cavité buccale est long.

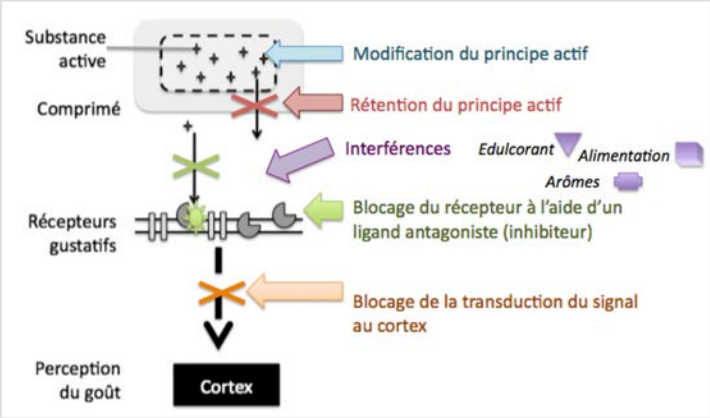


Figure 52 : Stratégies d'amélioration du goût [WALSH, CRAM, » WOERTZ et. al., 2014].

Tableau XXXV : Approches permettant de masquer toute saveur désagréable
(Selon [WALSH, CRAM, » WOERTZ et. al., 2014])

CIBLE	STRATEGIE	APPROCHE	LIMITES
Récepteur	Interférer avec la transduction de la stimulation gustative vers le cortex cérébral	Inhibition du récepteur à l'aide d'antagonistes	- Manque de connaissance vis-à-vis des phénomènes en jeux, de la diversité des récepteurs et de l'aspect toxicologique
		Inhibition de la cascade de transduction vers le cortex cérébral du signal issu de la stimulation gustative	
		Emploi d'édulcorants (ex : aspartame, cyclamate, saccharine, sucralose, …)	- Réglementation variable selon les pays - Compatibilité, stabilité, toxicité
		Emploi d'arômes	
Principe Actif (PA)	Réduire la solubilité du principe actif	Formulation gardant l'actif sous forme non ionisé (tampons, composés alcalins ou acides suivant le pKa de l'actif.)	- Absence de fonction acide ou basique
		Emploi du PA sous une forme alternative: sel, cocrystal ou polymorphe	- Perte de l'activité possible
		Modification de l'actif: développement d'une pro-drogue (*prodrugs*) ou forme peu soluble dans la salive	- Toxicité et propriétés ADME à évaluer
Formulation	Eviter l'interaction du principe actif avec les récepteurs gustatifs	Résine échangeuse d'ions (*Ion Exchange Resine, IER*)	- Absence de fonction acide ou basique
		Encapsulation du PA au sein de cyclodextrines	- Peu adapté pour des dosages importants en PA
		Enrobage ou pelliculage (polymères, lipides)	- Toxicité des excipients

III-C. Enjeux de stabilité et biodisponibilité

Pour exercer son action, le principe actif doit pouvoir atteindre sa cible sans être dégradé. L'évaluation de la biodisponibilité des comprimés administrés *per os* nécessite de prendre en considération :

- La stabilité du comprimé (compatibilité des matières premières, sensibilités du comprimé à l'environnement)
- Le phénomène physiologique de digestion et les interactions possibles avec l'alimentation ;
- Le devenir des principes actifs au sein de l'organisme.

Les enjeux de stabilité concernent tout particulièrement les produits peptidiques issus des biotechnologies administrés généralement pas voie intraveineuse (voie d'administration invasive et douloureuse). A noter que le développement d'une formulation orale de l'insuline fait l'objet de nombreuses approches [REKHA et SHARLA, 2013].

III-C. 1) Physiologie de la digestion

La digestion est un processus de transformation mécanique et chimique des aliments en nutriments assimilables par l'organisme (tableau XXXVI). Le principal site d'absorption des nutriments, est l'intestin grêle qui présente une grande surface d'échange avec le chyme compte tenu : des replis de sa muqueuse ou valvules conniventes, de petites saillies ou villosités très vascularisées de sa muqueuse, et des microvillosités à la surface de entérocytes [PAWAR, MEHER, SINGH et al., 2014].

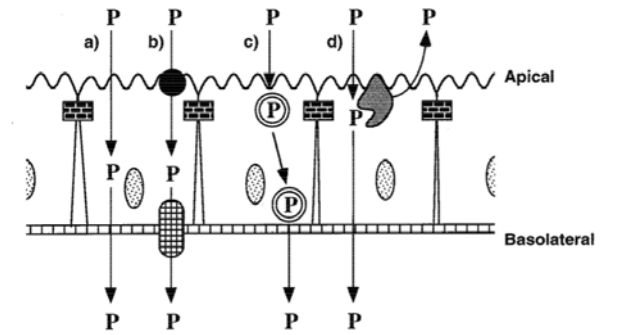
Tableau XXXVI : Processus de digestion (d'après [SHERWOOD, 2006])

<table>
<tr><th rowspan="2">Tractus digestif</th><th colspan="5">Processus de transformation digestive</th></tr>
<tr><th>Transformation mécanique</th><th>Transformation chimique</th><th>pH</th><th>Durée</th><th>Résultat</th></tr>
<tr><td>Bouche</td><td>Mastication/ broyage
Humidification par la salive</td><td>Action de l'amylase salivaire (hydrolyse de l'amidon)</td><td rowspan="2">6-7</td><td rowspan="2">secondes</td><td rowspan="2">Bol alimentaire</td></tr>
<tr><td>Œsophage</td><td>Péristaltisme</td><td>/</td></tr>
<tr><td>Estomac</td><td>Brassage</td><td>Action des sucs gastriques
Sécrétion acide activant les pro-enzymes</td><td>1,6-3,2</td><td>2-7h</td><td>Chyme</td></tr>
<tr><td>Intestin grêle</td><td rowspan="4">Brassage du chyme par étranglements localisés et contraction des muscles longitudinaux</td><td>Sécrétions des sucs intestinaux</td><td rowspan="4">2,0-4,0 au niveau du bulbe duodénal

6,5 dans le reste du duodénum</td><td rowspan="4">6-9h</td><td rowspan="4">Chyme non digérée</td></tr>
<tr><td>Pancréas</td><td>Libération du suc pancréatique</td></tr>
<tr><td>Foie</td><td rowspan="2">Libération de la bile</td></tr>
<tr><td>Rate</td></tr>
<tr><td>Gros intestin ou colon</td><td>Réabsorption d'eau et sels minéraux</td><td>Action de la flore intestinale</td><td></td><td>15-18h</td><td></td></tr>
</table>

De la lumière intestinale à la circulation sanguine, les nutriments doivent traverser la couche de mucus et la barrière intestinale. Selon les substances, l'absorption à travers les muqueuses intestinales se réalise par :

- Transport paracelullaire, diffusion passive entre les cellules selon le gradient de concentration des éléments (cas de eau et électrolytes) ;
- Transport transcellulaire par transcytose (endocytose puis exocytose), transport actif par liaison à un transporteur (cas du glucose) ou induit par la liaison avec un récepteur (Figure 53) [PAWAR, MEHER, SINGH et al., 2014].



P = Peptide

(a) Transport passif

(b) Transport facilité par un transporteur

(c) Transport vésiculaire

(d) Efflux apical notamment assuré par la glycoprotéine P

Figure 53 : Mécanismes de transport transcellulaire au niveau intestinal
(Extrait de [PAULETTI, GANGWAR, SIAHAAN et al., 1997)

Les éléments absorbés arrivent dans la circulation sanguine au niveau de l'artère hépatique et n'atteignent la circulation générale qu'après avoir traversé le foie, lieu de métabolisme des nutriments. La distribution des nutriments est ensuite assurée par la circulation générale (Figure 54).

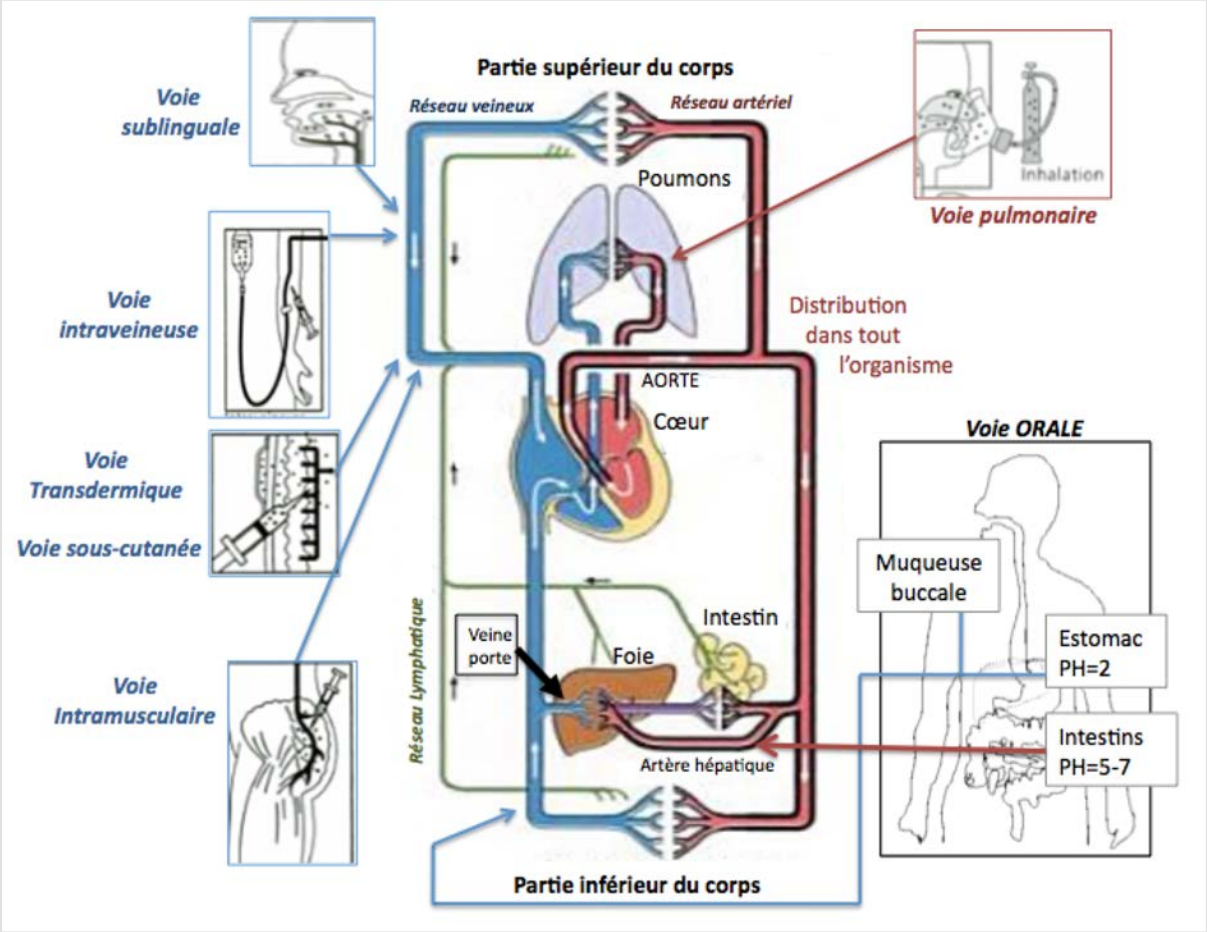


Figure 54 : Cheminement du principe actif : du lieu d'administration à la circulation générale
[CLAVERIE et HEDDE, 2008] [PAGE, CURTIS, SUTTER, *et al.,* 1999].

III-C. 2) Sources d'instabilité

III-C.2) A. ENVIRONNEMENT PHYSIOLOGIQUE

Après déglutition, le comprimé subit les différentes étapes de digestion des aliments jusqu'à son absorption. L'exposition à différents environnements (tableau XXXVI) peut avoir des effets délétères notamment si les substances actives sont sensibles à l'acidité, et aux différentes enzymes digestives.

Il est à souligner que l'absorption des molécules peut être limitée par /

- Leurs caractéristiques : poids moléculaire, sensibilité à l'acidité et aux différentes enzymes digestives, …)
- Leurs interactions avec l'alimentation ;
- Leur rétention par mucus (hydrogel complexe principalement composé de mucine) ;
- Leur efflux induit par la glycoprotéine-P.

Dans le cadre des médicaments, le métabolisme des PA par le foie après absorption intestinale est dénommé « premier passage hépatique ». Le métabolisme peut être délétère (dégradation et inactivation du principe actif) ou recherché dans le cas des prodrogues qui deviennent actifs qu'après métabolisme [SHANBHAG, YAM et JASTI, 2006].

Après passage hépatique, certains médicaments peuvent être éliminés par voie biliaire et retournent donc dans la lumière intestinale. S'il repassent par le foie : on parle de cycle entéro-hépatique [PAGE et CURTIS, 1999].

Dans la circulation sanguine, la quantité de substances réellement active (libre) dépend :

- Du taux de liaison des substances actives aux protéines circulantes ;
- De la sensibilité des substances aux différentes enzymes de l'organisme ;
- De la réponse immunitaire face aux substances exogènes.

III-C. 2) B. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

L'alimentation ou la prise concomitante d'autre médicament peut modifier les effets attendus du principe actif. On distingue les interactions pharmacodynamiques (effet potentialisé, réduit ou absents) des interactions pharmacocinétiques (modification de l'absorption, distribution, élimination). Le tableau XXXVII présente quelques exemples [PAGE, CURTIS, SUTTER et al., 1999].

Tableau XXXVII : Exemples d'interactions médicamenteuses et alimentaires
[PAGE, CURTIS, SUTTER et al., 1999]. [JEDINGER, KHINAST ET ROBLEGG, 2014].

Interactions	Impact	Exemples
Cinétiques	Dissolution	- Dissolution accélérée en présence d'alcool
	Absorption	- résorption réduite par formation d'un complexe incluant l'actif
	Distribution	- Perturbation de la fixation protéique par un phénomène de compétition
	Elimination	- Inducteurs enzymatiques du cytochrome P453 : Phénobarbital, Carbamazepine, Rifampiiscine, Millepertuis`… - Inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P453 : Keéoconazole, Cimetidine, jus de Pamplemousse, …
Pharmacologiques	Synergie	Inhibiteurs de la protéase du VIH boostées par la prise concomitante de ritonavir (puissant inhibiteur du cytochrome CYP450 314)
	Antagonisme	- Alimentation riche en vitamine K (ex : choux) et traitement par anti-vitaminique K (AVK) - Consommation de lait à éviter avec la prise des tétracyclines première génération sous peine de formation de chélates non absorbés
	Autres	- Effet antabuse (dégoût de l'alcool) lors d'une prise associée de métronidazole, par exemple

Afin de prévenir tout effet indésirable, le patient doit être informé des modalités de prise et les respecter. Il doit également informer le personnel médical de ses traitements. A noter que suivant l'origine ethnique, l'âge, les habitudes (consommation de tabac, …), il existe une variabilité physiologique inter-individus, notamment en termes de métabolisme hépatique.

L'impact de la prise concomitante d'alcool a fait l'objet de nombreuses recherches et des formulations insensibles à la présence d'alcool ont été développées pour prévenir toutes overdoses. Ces systèmes de délivrance s'appuient sur l'emploi de polymères particuliers dont le comportement n'est pas influencé par la présence d'alcool (ex : oxyde de polyéthylène, hypromellose, CARBOPOL®). Différentes technologies ont démontré leur efficacité :

- Les systèmes de délivrance à partir desquels la libération est contrôlée par le déséquilibre osmotique (cf. Comprimés osmotique, p.137
- Les matrices à libération contrôlée telles que Locktab d'Ethypharm (comprimés de dureté importante), OraGuard™ de CIMA Labs (issus de la compression de granulés filmés), Egalet® (matrice qui libère les substances actives par érosion obtenu par moulage par injection ;
- L'enrobage des comprimés à l'aide d'un polymère approprié tel que Aquacoat® ARC(Alcohol Resistant Coating) de FMC bBioPolymer (éthycellulose et gomme de guar) [JEDINGER, KHINAST ET ROBLEGG, 2014].

Ainsi les sources de dégradation des substances actives sont nombreuses et différentes stratégies ont développées pour renforcer leur stabilité.

III-C. 3) Amélioration de la biodisponibilité

Afin de prévenir toute dégradation, différentes stratégies ont été développées :

- Administration concomitante d'un inhibiteur enzymatique pour réduire sa dégradation au sein de l'organisme ou substrat ;
- Protection du principe actif de toute dégradation (air, humidité, lumière, enzymes, acidité, …) par administration sous forme de pro-drogue ou complexe, encapsulation et/ou formulation à libération décalée ou ciblée.

Parallèlement, la biodisponibilité peut être améliorée par :

- Une durée de rétention prolongée au niveau du site d'absorption ;
- Une perméabilité membranaire augmentée à l'aide d'« amplificateur de la perméabilité » (permeability enhancer).

III-C. 3) A. EMPLOI D'AUXILIAIRES

Les auxiliaires améliorent la biodisponibilité par inhibition des enzymes physiologiques dégradant le principe actif et/ou augmentation de la perméabilité membranaire. Chaque inhibiteur enzymatique et/ou d'« amplificateur de la perméabilité » ont un mode d'action qui lui est propre (tableau XXXVIII). Bien que l'emploi d'auxiliaires présente d'excellents résultats, celui-ci est limité par l'impact des composés sur l'homéostasie de l'organisme humain [REKHA, SHARMA, 2013] [RENUKUNTLA, VADLAPUDI, PATEL et. al., 2013].

Tableau XXXVIII : Exemples d'amplificateurs de la perméabilité : mode d'action et limites [REKHA, SHARMA, 2013] [RENUKUNTLA, VADLAPUDI, PATEL et. al., 2013].

Amplificateur de la perméabilité	Mode d'action	Effets secondaires
Sels biliaires tels que le déoxycholate de sodium ou taurocholate de sodium	- Altération des membranes cellulaires - Ouverture des jonctions serrées (*zonula occludens* ou *tight juntions*) - Inhibition enzymatique et activité mucolytique	- Entrée facilitée des toxines et pathogènes dans la circulation sanguine
Chélateur du calcium (ex : Éthylène Diamine Tétra-Acétique, EDTA)	- Interaction avec le calcium et altération des jonctions serrées - Inducteur du transport par transcytose récepteur dépendant par liaison au récepteur	
Surfactants (ex ; lauryl sulfate de sodium, dodecylsulfate de sodium)	- Perturbation des lipides intercellulaires (organisation, orientation fluidité) - Inhibition mécanisme efflux	
Acylcarnitines	- Désorganisation de la membrane - Ouverture des jonctions serrées indépendante du calcium	
- Chélateur du calcium - Toxine des jonctions serrées (*Zonula Occludens Toxin, ZOT*)	- Modulation des jonctions serrées intercellulaires ou (zonula occludens, tight junctions)	

Tableau XXXIX : Exemples d'inhibiteurs : mode d'action et limites [REKHA, SHARMA, 2013] [RENUKUNTLA, VADLAPUDI, PATEL et. al., 2013].

Inhibiteurs enzymatique	Mode d'action	Effets secondaires
- Glycocholate de sodium, - Aprotinine, - Bacitracine, - Inhibiteur de trypsine issu du soja - Ovomucoide de canard	Inhibiteurs de protéases	- Trouble de la digestion des protéines - Hypertrophie du pancréas - Altérations délétères au niveau du métabolisme de l'organisme humain

III-C. 3) B. OPTIMISATION DE LA FORMULATION

- *Bioadhésion*

La biodisponibilité des substances actives peut être améliorée à l'aide de polymères bioadhésifs, et plus précisément mucoadhésifs (liaison au mucus). En effet, les systèmes de délivrance bioadhésifs permettent de:

- Cibler la libération au niveau d'un site particulier (ex : libération buccale pour éviter l'effet de premier passage hépatique) ;
- Augmenter la concentration de substances actives localement ;
- Prolonger le temps d'absorption [RENUKUNTLA, VADLAPUDI, PATEL ET AL. 2013].

Le mécanisme de bioadhésion est complexe et peut s'expliquer par différentes théories :

- Phénomène d'adsorption : liaisons primaires ioniques, métalliques, et ou covalentes, liaisons secondaires non covalentes (forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes, liaisons électrostatiques) ;
- Diffusion de la chaine de polymère dans le réseau de mucus et création d'un réseau enchevêtré entre le polymère et les glycoprotéines du mucus ;
- Transfert électronique à l'interface entre le polymère et le mucus contribuant à la formation d'une double couche chargée et donc au phénomène d'attraction ;
- Phénomène de mouillabilité (*wetting theory*) décrivant l'étalement des formulations visqueuses ou liquides sur le tissu biologique [SALAMAT-MILLER, CHITTCHANG ET JOHNSTON, 2005] [WOERTZ, PREIS, BREITKREUTZ et al., 2013].

Les polymères bioadhésifs peuvent être classés selon différents critères présentés dans le tableau XL [SALAMAT-MILLER, CHITTCHANG et JOHNSTON, 2005]..

Tableau XL : Classification des polymères mucoadhésifs
[SALAMAT-MILLER, CHITTCHANG ET JOHNSTON, 2005]

Critère de classification		Exemples (non exhaustifs)
Origine	Naturels ou semi-synthétiques	Acide hyaluronique
	Synthétiques	Polymères à base de poly (acide acrylique), Dérivés de la cellulose
Solubilité	Hydrosolubles	Alginate de sodium
	Non hydrosolubles	Chitosane, Ethylcelllulose
Charges	Anioniques	Pectine, Gomme de Xanthane
	Cationiques	Aminodexdran, Chitosane
Forces d'adhésion	Liaisons covalentes	Cyanoacrylate
	Liaisons hydrogènes	Alcool polyvinylique
	Interactions électrostatiques	Chitosan, …

- *Libération induite par des stimulations spécifiques*

Certains polymères ont des propriétés qui varient selon différents paramètres (pH, température, enzymes, …). Cette sensibilité a été exploitée afin de retenir les molécules actives au sein des formes pharmaceutiques jusqu'à ce que l'environnement extérieur soit plus favorable. La libération entérique des formulations gastro-résistantes s'appuie généralement sur l'emploi de polymères sensibles aux variations de pH (polymères présentant des groupements acides ou basiques) [LIU, MERCHANT, KULKARNI et. al., 2011]. La libération ciblée au niveau du colon est assurée grâce à de polymères dégradés spécifiquement par des enzymes de la flore du colon (ex : pectine, chitosan, inuline) [VANDAMME, LENOURRY, CHARRUEAU, et. al., 2002]. Ces polymères entrent dans la composition d'un enrobage ou dans la matrice de comprimés, microgranules/pellets, ou nanoparticules.

Tableau XLI : Exemples de polymères d'enrobage gastrorésistants
[Liu, Merchant, Kulkarni et. al., 2011]

Polymères	Marque	Soluble si pH inférieur ou égale à	Fournisseur
Copolymère d'acide métacrylique	EUDRAGIT ®	5,5 / grade L 100-55 5,5 / grade L 30D-55 6,0 / grade L100	Evonik GmbH, Darmstadt, Allemagne
Succinate d'acétate d'hypomellose *(Hypomellose accetate succinate, HPMCAS)*	Aqoa®	5,0 / grade LF 5,0 / grade MF	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japon
Phtalate d'hypomellose (*Hypomellose phtalate, HPMCP)*	/	5,0 / grade HP-50 5,5 / grade 5,5	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japon
Phtalade d'acétate de cellulose *(Cellulose acétate phtalate, CAP)*	Eastman C-A-P NF	6,0	Eastman Chemical company, Etats-Unis
Phtalade d'acétate de polyvinyle *(Polyvinyl acétate phtalate, PVAP)*	Opadry® enteric Sureteric®	5,0 5,0	Colorcon Ltd. Etats-Unis

- *Formulation de Nanoparticules*

Les nanotechnologies rassemblent diverses structures qui se différencient par :

- Leur géométrie ;
- Leur structure (matricielle, type réservoir, cristalline) ;
- Et leur composition (ex : systèmes polymériques ou lipidiques, nanocristaux, …) (Figure 55) [FARAJI et WIPF, 2009].

Les techniques de préparation nanocristaux sont nombreuses et on distingue :

- Les méthodes de préparations *de novo* à partir de molécules dissoutes (« *building-up approach* » « *bottom-up technologies* »)
- Les techniques de fragmentation ou réduction de taille («*top-down technologies* ») ou « nanonisation » (« nanonization », terme inspiré de « micronisation ») [BENOIT, BRIANÇON, FATTAL et. al. 2007] [MERISKO-LIVERSIDGE et LIVERSIDGE, 2008] [JUNGHANNS et MÜLLER, 2008].

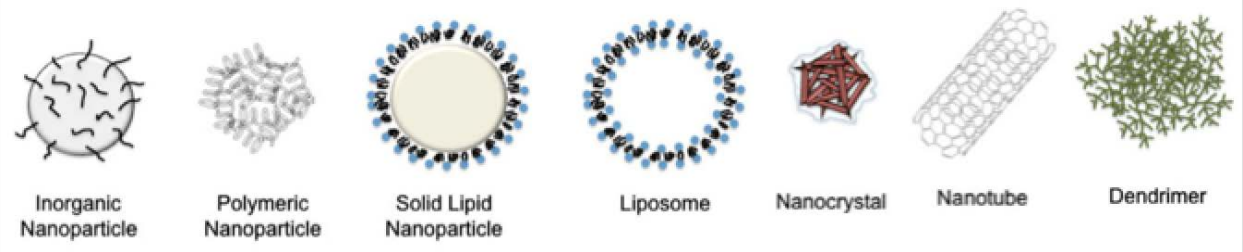


Figure 55 : Différents types de nanotechnologie employées ou envisagées pour la délivrance de substances actives [FARAJI et WIPF, 2009]

Bien que la terminologie employée dans le cadre des nanotechnologie fait l'objet d'un débat international, il est important de faire la distinction entre les nano-objets (présentant au moins une dimension à l'échelle nanométrique), les particules de taille nanométrique et les nanomatériaux constitués pour tout ou en partie de nano-objets [AFSSAPS, 2011]. L'application médicale des nanotechnologies correspond à la nanomédecine [BOISSEAU et LOUBATON, 2011].

La formulation de nanoparticules permet d'améliorer la biodisponibilité des molécules actives. Il est toutefois important de souligner que les nanoparticules perdent leurs propriétés avantageuses lorsqu'elles s'agrègent ou sont éliminées par les cellules du système immunitaire par phagocytose. L'élimination des nanoparticules par le système immunitaire peut réduite par PEGylation. En effet PolyEthylène Glycol en surface des nanoparticules empêche la fixation de protéines sanguines qui signale la présence d'un corps étranger [GREF, DOMB, QUELLEC et al., 1995].

Du fait de leurs propriétés l'évaluation du devenir des nanoparticules au sein de l'organisme est complexe :

- Interactions favorisées par leur grande surface spécifique ;
- Capacité de diffusion importante et du fait de leur taille nanométrique.

L'encadrement des nanotechnologies reste aujourd'hui une préoccupation majeure tant au niveau de la réglementation (impacts toxicologiques et environnementaux des innovations) qu'en terme d'harmonisation (mise en place difficile compte tenu de la diversité des nanotechnologies, de leur application, de leurs propriétés particulières, et de l'absence de données sur le long terme).

II I-C.3) c. MODIFICATION CHIMIQUE

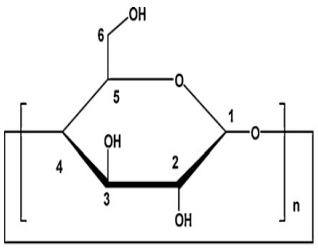
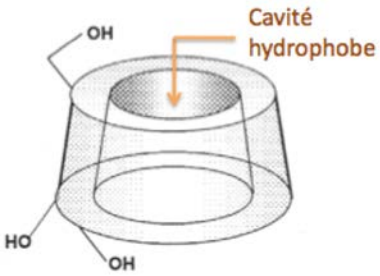
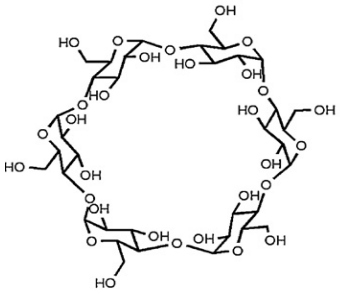
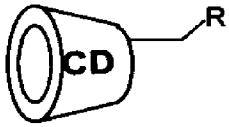
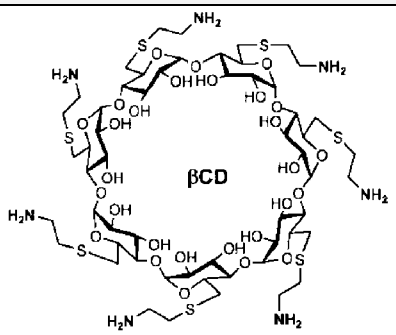
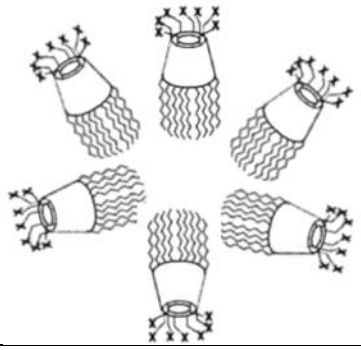
- *Emploi de cyclodextrines*

Les cyclodextrines (ou cyclomaltose, cycloamyloses sont des oligosaccharides cycliques d'au moins 6 unités d'α-D-glucopyranose découverts par le chimiste français Antoine Villiers (exemples présentés dans le tableau XLI). Les α-, β- et γ-cyclodextrines correspondent respectivement aux cyclodextrines natives à 6, 7 et 8 unités d'α-D-glucopyranose. Issus de la bioconversion de l'amidon par la cycloglucanotransférase bactérienne, les cyclodextrines se caractérisent par leur structure de cage en forme de cône tronqué. Leur cavité est hydrophobe alors que leur surface externe est hydrophile. La formation du complexe d'inclusion de l'actif au sein de la cavité des cyclodextrines est dépendant : du diamètre d'ouverture de la cavité, de la nature et degré de substitution, de l'éventuelle charge de la molécule et de la méthode utilisée pour obtenir le complexe (dispersion solide, évaporation de solvant, lyophilisation, séchage par pulvérisation, …) [DEFAYE, GARCÍA FERNÁNDEZ et ORTIZ MELLET, 2007].

La mise au point de méthodes de fonctionnalisation sélectives a permis :

- D'améliorer la solubilité des cyclodextrines (notamment par substitution des hydroxyles par des éthers alkyle ou de courtes chaînes hydroxyalkyle)
- De les rendre biocompatibles ;
- De diminuer leur toxicité (lyse des globules rouges attribuée à un effet osmotique hypotonique et à l'extraction de composants membranaires),
- De développer des transporteurs supramoléculaires et des matrices multifonctionnelles de présentation du ligand (auto assemblage de cyclodextrines en systèmes nanoparticulaires) [DEFAYE, GARCÍA FERNÁNDEZ et ORTIZ MELLET, 2007].

Tableau XLII : Représentions des cyclodextrines (Extraits de [DEFAYE, GARCÍA FERNÁNDEZ et ORTIZ MELLET, 2007] et [MORIN-CRINI et CRINI, 2013])

<table>
<tr><th colspan="2">Cyclodextrines (CD)</th><th>α-Cyclodextrine</th></tr>
<tr><td>  </td><td> 
</td><td>  </td></tr>
<tr><td>Oligosaccharides cycliques de n α-D-glucopyranose (n≥6)</td><td>Structure de cône tronqué à cavité hydrophone</td><td>n = 6</td></tr>
<tr><th>Cyclodextrine fonctionnalisée</th><th>Cyclodextrine ramifiée</th><th>Nanoparticules à base de cyclodextrines amphiphiles</th></tr>
<tr><td> 
</td><td> 
</td><td>  </td></tr>
<tr><td>R= Substutuant améliorant la solubilité, Ligand d'ancrage, …</td><td>Polarité potitive en milieu acide</td><td>Surface modulable (X :groupe fonctionnel ; ex : sonde ou marqueur)</td></tr>
</table>

L'inclusion de la substance active au sein de la cavité d'une cyclodextrine vise à:

- Stabiliser la molécule active (protection de la lumière, de la température, de l'hydrolyse, des enzymes, …) ;
- Améliorer le goût (ex : emploi pour masquer l'amertume de la nicotine dans NICORETTE MICROTAB / Johnson & Johnson Sante Beauté France) ;
- Diminution de la toxicité ;
- Solubilisation, amélioration de la biodisponibilité, et/ou vectorisation [DEFAYE, GARCÍA FERNÁNDEZ et ORTIZ MELLET, 2007].

- *Modification chimique*

L'optimisation chimique des molécules actives a pour objectifs :

- D'augmenter leur stabilité (protection contre les enzymes physiologiques, dissimulation des fonctions immunogènes, …)
- De les rendre plus hydrosolubles ;
- D'améliorer leur perméabilité intestinale ;
- De réduire leur toxicité et immunogénicité ;

- De cibler un récepteur particulier (ex : liaison au ligand d'un récepteur qui est impliquant dans l'initiation de l'endocytose) ;
- Et/ou d'obtenir une pro-drogue, molécule active après conversion (enzymatique ou non-enzymatique) au sein de l'organisme.

Les modifications peuvent être très variées (Acylation, PEGylation, Conjugaison …) et la difficulté est de ne par perdre l'activité de la molécule, ni d'accroitre sa toxicité [REKHA et SHARMA, 2013].

A la fin des années 1980, il a été mis en évidence que certaines protéines pouvaient circuler de cellule en cellule. Les premières observations concernent la pénétration dans les cellules (et jusqu'au noyau) de la protéine cationique du TAT (*Trans-acting Activator of Transcription*, protéine du Virus de l'ImmunoDéficience). Depuis, ont été identifiés différents peptides de pénétration cellulaire (*Cell Penetrating Peptide*, CPP) (Tableau XLIII).

Tableau XLIII : CPP : exemples, cargaison possible et mécanisme de transport supposé [FARKHANI, VALIZADEH, KARAMI et al., 2014]

Peptide	Sequence	Cargo	Proposed uptake mechanisms
NrTP1	YKQCHKKGGKKGSG	–	Clathrin-dependent route
Penetratin	RQIKIWFQNRRMKW	Dextran	Macropinocytosis
		PLA-PEG	Lipid raft-mediated endocytosis and direct translocation
TAT	GRKKRRQRRRPPQ	QDs	Macropinocytosis
		Liposomes	Endocytic uptake through binding to HSPGs
		Liposomes	Endocytic uptake
		SPIONs	Endocytosis
		Gold nanostars	Actin-driven lipid raft-mediated macropinocytosis
M918	MVTVLFRRLRIRRAC	PNA	Macropinocytosis independently of glycosaminoglycans
ARF (1–22)	MVRRFLVTLRIRRAC	–	Clathrin-mediated endocytosis
R8	RRRRRRRR	Liposomes	Vesicular transport
			Macropinocytosis

Appelés également séquences de translocation membranaire (*Trojan peptides*) ou domaine de transduction protéique), les CPP sont de petites séquences de 5 à 30 acides aminés (cf. Tableau XLII) capables de traverser les membranes cellulaires de manière non spécifique et délivrer des biomolécules de toutes tailles. Le mécanisme d'internalisation cellulaire fait l'objet de nombreuses études et parallèlement l'emploi de CPP dans la délivrance de biomolécules tend à se développer [BOLHASSANI, 2011] [FARKHANI, VALIZADEH, KARAMI et al., 2014].

III-D. Focus sur l'aspect théorique de la libération

La libération des substances actives à partir des comprimés implique généralement désagrégation, dissolution et transport de matière. En effet, le phénomène de libération correspond classiquement à une extraction solide-liquide, « opération fondamentale qui a pour but d'extraire ou de séparer par dissolution dans un liquide un ou plusieurs composants (solides ou liquides) mélangés à un solide » [ETIENNE, 1965, p. 1].

Les trois « entités » à considérer sont :

- Le système de délivrance solide (comprimé) ;
- Les substances actives (solutés à extraire) ;
- Et le solvant d'extraction ou de dissolution (boisson choisie pour la prise, fluides biologiques aqueux et de composition variable suivant les compartiments).

La cinétique de transfert de masse est facilitée par la désagrégation (surface d'échange augmentée) et implique trois processus élémentaires :

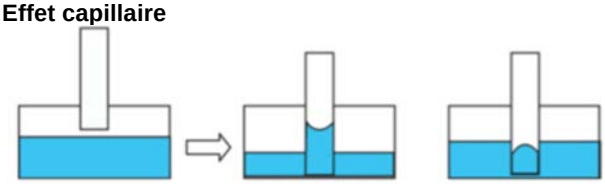
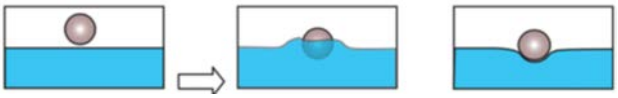
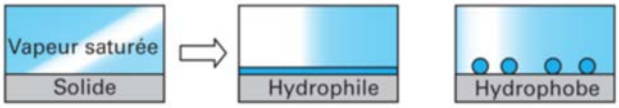
- Diffusion du liquide à l'intérieur du solide (mouillage),
- Dissolution des solutés dans le solvant (interactions hydrophiles/hydrophobes),
- Et diffusion du liquide vers l'extérieur (loi de Fick) [ETIENNE, 1965].

I-D.1) a. MOUILLAGE

Le mouillage d'un solide par un liquide dépend des interactions moléculaires entre les différentes phases (solide-liquide-gaz). Un solide est mouillé par un liquide lorsque l'énergie réversible d'adhésion du liquide sur le solide est supérieure ou égale à l'énergie de cohésion du liquide [JOUANY, CHENU et CHASSIN, 1992].

La « mouillabilité » est généralement caractérisée par des méthodes d'observation et classiquement par mesure de l'angle de contact liquide-solide. Les différents types de mouillage (mouillage par étalement, montée capillaire, mouillage par adhésion, mouillage par immersion, mouillage par condensation) et analyses associées sont présentés dans le tableau XLIV [SALEH et GUIGON, 2009].

Tableau XLIV : Etudes de la mouillabilité [KALEH et GUIGON, 2009]

TYPE DE MOUILLAGE	METHODE D'ANALYSE
Mouillage par étalement 	**Angle de contact (**aptitude d'un liquide à s'étaler sur une surface solide) → d'une particule - Numérisation de l'image, *Sessile Drop* - Méthodes microscopiques → d'une poudre - Etude de montée du liquide dans la poudre (masse en fonction du temps avec le test de Washbrun, hauteur d'équilibre) - Méthode de couche en mèche (*Wicking layer*, étude du mouvement de liquide à traverser un film de poudre) - Compensation de pression ou méthode Bartell (mesure de la pression à exercer pour annuler l'effet capillaire)
Effet capillaire 	
Mouillage par immersion 	- Microcalorimétrie (étude énergétique) - Flottation de film fin
Mouillage par condensation  	- Capacité d'adsorption/désorption de la vapeur d'eau permettant de caractériser différents niveaux d'hydrophobie

I-D.1) b. CONDUCTIVITE HYDRAULIQUE

Alors que le mouillage caractérise l'affinité entre le liquide et le solide, la perméabilité du comprimé définit son aptitude à laisser circuler le liquide au sein de son espace poreux. De manière générale, une relation de proportionnalité entre un coefficient phénoménologique et une force permet de décrire les phénomènes de transport (Tableau XLV) [CALVET, 2003]. Le coefficient de proportionnalité également appelé « conductivité hydraulique » dépend de la géométrie des pores et de la viscosité de la phase liquide [CALVET, 2003].

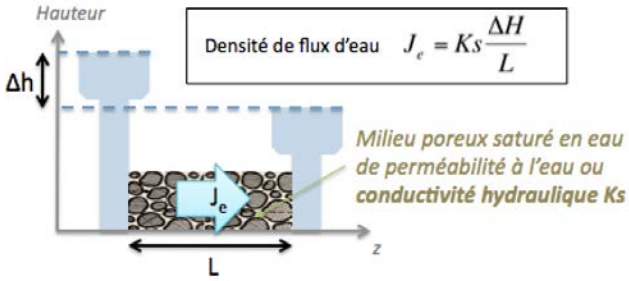
Au niveau macroscopique, l'hydrodynamique des milieux poreux est basée sur la loi de Darcy (1856) qui définit la vitesse d'écoulement (rapport entre le flux traversant la section droite d'une colonne et un gradient de potentiel hydrostatique, cf. Tableau XLVI). En considérant que la pression de l'air au sein du milieu est égale à la pression atmosphérique, Buckingham modifie la loi de Darcy pour décrire le transport d'eau en milieu insaturé rigide, en l'absence de phénomène de retrait ou gonflement et d'osmose (Tableau XLVI).

Ces lois intéressent particulièrement les géologues dans le cadre de l'étude des sols. La pénétration de l'eau dans un sol non saturé est l'infiltration. On parle de filtration ou percolation lorsque le milieu est saturé [CALVET, 2003]

Tableau XLV : Phénomènes de transport [CALVET, 2003 ; p. 133]

Nature du flux	Gradient			
	Potentiel hydrique	**Température**	**Potentiel électrique**	**Potentiel chimique**
FLUIDE	Conduction hydraulique - Loi de Darcy - Loi de Darcy-Buckingham	Thermo-osmose	Electro-osmose	Osmose
Espèces chimique	Convection	Effet Soret	Electrophorèse	Diffusion moléculaire - Loi de FICK
Charges électriques	Courant de flux	Effet thermo-électrique	Conduction électrique - Loi d'Ohm	Diffusion liée aux potentiels de membrane
Chaleur	Transfert isotherme de chaleur	Conduction thermique - Loi de Fourier	Effet Peltier	Effet Dufour

Tableau XLVI : Loi de Darcy et loi de DARCY-BUCKINGHAM [CALVET, 2003]

Loi de DARCY	Loi de DARCY-BUCKINGHAM
	Transport monodirectionnel selon l'axe z $J_e = -K(\theta)\frac{\partial \Psi_T}{\partial z}$ *K(θ), fonction décrivant la relation entre la conductivité hydraulique et teneur en eau θ* *Ψ_T, le potentiel hydrique (somme du potentiel matriciel et du potentiel gravitationnel)*

I-D.1) c. DISSOLUTION

La dissolution du soluté dans un solvant correspond à l'obtention d'un mélange homogène (une seule phase). Le phénomène dépend de la température et de la solubilité du soluté dans le solvant (quantité maximale dissoute par unité de volume). D'un point de vu thermodynamique, la solubilité est associée aux interactions intermoléculaires (attractives) [REICHARDT et WELTON, 2011].

- *Prédiction de la solubilité*

La capacité ou pouvoir de solubilisation d'un solvant hydrocarboné peut être caractérisé par le « paramètre de solubilité » défini initialement par Hilderbrand (1936) à partir de l'étude du comportement de solvants hydrocarbonés (apolaires). Le paramètre de solubilité d'Hilderbrand correspond à la racine carrée de la densité d'énergie cohésive (*Cohesive energy density, CED*, énergie de vaporisation par unité de volume). Afin d'étendre le concept aux systèmes polaires, Hansen (1967) exprima le paramètre de solubilité en fonction : des interactions polaires, des interactions apolaires et des liaisons hydrogènes [HANSEN, 2007] [HANCOCK, YORK et ROWE, 1997] [ADAMSKA, COELKEL et HEBERGER, 2007]. Selon le principe des similitudes (« simila similibus solventur » selon les termes d'un adage ancien, « like dissolves like » en anglais), la dissolution est prédite lorsque le soluté et le solvant ont des paramètres de solubilité proches [SENCHEV et TERESHATOV, 2012].

D'autres paramètres tels que le coefficient de partition entre deux liquides non miscibles (qui ne se mélangent pas), la tension de surface, la mouillabilité et/ou la viscosité permettent d'approcher la solubilité [LIPINSKI, LOMBARDO, DOMINY et al., 1997]. Il existe également différents modèles de prédiction *in silico* développés à partir de chimiothèques et de données expérimentales [BALAKIN, SAVCHUK et TETKO, 2006] [JOUYBAN A., FAKHREE M. A.A., SHAYANFAR, 2008]. Les prédictions de solubilité orientent la sélection des candidats médicaments, facilitent le travail de formulation et, présentent un intérêt le choix des solvants de nettoyage [HANSEN, 2007].

- *Cinétique de dissolution*

La description mathématique de la cinétique de dissolution a évolué au cours des années et il sera question de présenter ci-après ses fondements [DOKOUMETZIDIS et MACHERAS, 2006]. Les premières études de dissolution conduites par NOYES et WHITNEY (1987) mirent en évidence la proportionnalité entre :

- Le taux de dissolution d'un composé,
- Et la différence entre la concentration à saturation et celle au temps t.

Cette relation de proportionnalité est décrite par l'équation de NOYES-WHITNEY (Eq. 17).

$$\frac{\partial Cx}{\partial t} = K \times (S - Cx) \qquad \textbf{Eq. 17}$$

Avec *Cx , concentration du composé X au temps t*
K, constante (coefficient de proportionnalité)
S, concentration à saturation ou solubilité du composé étudié

BRUNER et VON TOLLOCZKO (1900) relevèrent ensuite que la dissolution est influencée par différents paramètres (surface exposée en termes d'aire et de structure, conditions opératoires telles que l'agitation, la température, et la configuration de l'appareil). Ils proposèrent de remplacer le coefficient de proportionnalité de NOYES-WHITNEY par le produit entre une constante et l'aire de l'interface liquide-solide. En considérant d'une couche de diffusion à l'interface liquide-solide et en appliquant de la deuxième loi de FICK (présentée dans le paragraphe suivant) BRUNNER et NERTS (1904) précisèrent la relation entre le taux de dissolution et la différence de concentrations (Eq.8).

$$\frac{\partial Cx}{\partial t} = \frac{DA}{hv} \times \left(S - Cx\right) \qquad \textbf{Eq. 18}$$

Avec *D, coefficient de diffusivité*
A, aire de l'interface liquide-solide
h, épaisseur de la couche de diffusion
v, volume du milieu de dissolution

I-D.1) d. DIFFUSION

La diffusion correspond à un déplacement spontané d'entités (atomes, ions, molécules, particules) d'un système hors équilibre. Le phénomène n'est pas visible à l'échelle macroscopique et le transport de matière s'effectue selon le gradient de concentration (vers les zones les moins concentrée) en vue d'homogénéiser le milieu (uniformité des concentrations) [VENTURI et HULOT, 2008].

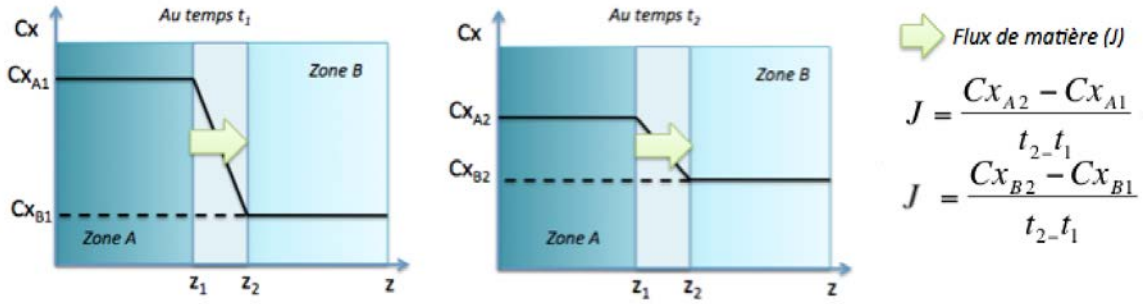


Figure 56 : Représentation du phénomène de diffusions [GERL, 1976]

Le phénomène de diffusion est traditionnellement décrit par les lois de FICK (Tableau XLVII) : la première loi exprime la relation de proportionnalité entre le flux de matière et le gradient de concentration modéré (loi phénoménologique non universelle), la deuxième caractérise la variation des concentrations dans le temps et exprime la conservation de matière [GERL, 1976] [VENTURI et HULOT, 2008].

Tableau XLVII : Expressions mathématiques de la diffusion [GERL, 1976]

RELATIONS MATHEMATIQUES		***NOTATIONS***
Flux de matière	$J = \frac{\partial C_x}{\partial t}$	*J, le flux de matière (variation des concentrations en un point donné en fonction du temps)* *D, le coefficient de diffusion dépendant de la température et strictement positif* ∂C_x, *la différence de concentration entre les deux zones/mileux* ∂z, *la distance entre les deux zones de concentration*
Première loi de FICK	$J = -D \frac{\partial C_x}{\partial z}$	
Loi de conservation de la matière	$\frac{\partial C_x}{\partial t} = \frac{\partial J}{\partial x}$	
Deuxième loi de FICK	$\frac{\partial C_x}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C_x}{\partial z^2}$	

III-E. Maîtrise de la libération

Le profil pharmacocinétique souhaité d'un médicament est généralement défini par le contexte thérapeutique (traitement de crise, traitement de fond, Action locale, substitution d'une sécrétion défaillante ou insuffisante) et/ou les propriétés des substances actives (sensibilité à l'acidité gastrique,…).

La maîtrise de la libération a pour but d'améliorer :

- L'action du principe actif par
    - Raccourcissement du délai d'action (comprimés à libération accélérée), augmentation de la biodisponibilité (forme micronisée…) ;
    - Libération ciblée (comprimés gastro-résistants, à libération décalée…) ;
    - Et/ou imitation de la sécrétion physiologique (pulsatile) ;
- L'observance du patient par
    - Diminution de la fréquence d'administration ;
    - Et/ou réduction de la fluctuation des concentrations sanguines en principe actif pouvant entraîner inefficacité ou toxicité (comprimés à libération prolongée…).

Il s'agira dans cette partie de s'intéresser successivement à la formulation de systèmes de délivrance à libération accélérée, ciblée, prolongée et programmée.

III-E.1) Comprimés à libération accélérée

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations orales solides non enrobées libérant rapidement les substances actives dans la cavité buccale et les dénominations sont nombreuses : *Fast Disintegrating or/and Dissolving Tablet, FDT, FDDT., Quick/Rapide Dissolve tablet, Mouth dissolving tablet (MDT*),… La FDA parle de « comprimé à désagrégation orale/buccale » (Orally disintegrating tablet, ODT) alors que Ph. EUr. 8.0 emploie le terme de « comprimé orodispersible»

Leur rapide désintégration les distingue des comprimés conventionnels à administration intra-orale (pastille, gommes à mâcher, comprimés sublinguaux appliqués sous la langue, gingivaux administrés dans l'espace gingivaux-jugal). Leur vitesse de désagrégation est :

- Inférieure à 3 min in vitro selon la Ph. Eur. 8.0 [Ph. Eur. 8.0, 2014, p. 840] ;
- Inférieure ou égale à 30 secondes *in vitro* d'après la guidance publiée en 2008 par la FDA, guidance qui complète la définition de 1998 peu précise (désagrégation en quelques secondes) [FDA, 2008].

L'administration des comprimés orodispersibles ne nécessite pas d'eau ni mastication. Cette forme est adaptée aux enfants, aux personnes âgées, personnes atteintes de troubles de la déglutition et aux voyageurs. L'absorption buccale peut améliorer la biodisponiblité des substances actives. En effet, compte tenu de leur délai d'action réduit, les comprimés orodispersibles sont particulièrement indiqués pour des traitements de crise (douleur, fièvre, migraine, anxiété, insomnie, …). Néanmoins, la libération des substances actives au niveau buccal nécessite de prendre en compte la sensation en bouche et la saveur des comprimés [FU, YANG, JEONG et al., 2004].

Les stratégies utilisées pour accélérer la désagrégation des comprimés s'appuient sur l'emploi de super désintégrant, une porosité élevée des comprimés et/ou l'augmentation de la surface d'échange. L'hygroscopie des comprimés est généralement importante et leur conservation peut nécessiter l'emploi de conditionnement particulier.

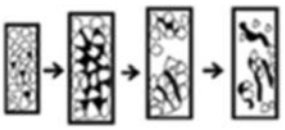
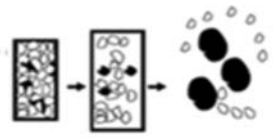
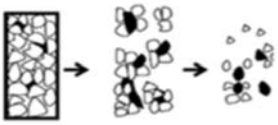
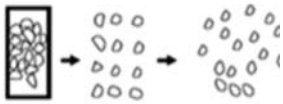
III-E.1) a. EMPLOI DE SUPERDESINTEGRANTS

Le terme de « superdésintégrant » date de la fin des années 1970, début des années 1980 pour caractériser des agents de délitement très efficaces à faible concentration. Chaque superdésintégrant est caractérisés principalement par :

- Son origine (synthétique, naturelle ou combinée ;
- Son (ou ses) mécanisme(s) d'action présenté(s) dans le tableau XLVIII ;
- Ses caractéristiques physique (formes des particules, distribution granulométrique, pouvoir d'expansion, volume de sédimentation, mouillabilité / capacité d'hydratation mais également écoulement, masse volumique, compactibilité) ;
- Et son pouvoir désintégrant (évalué par l'essai de désagrégation aujourd'hui harmonisé entre principales Pharmacopées) [MORETON, 2008] [PAHWA et GUPTA, 2011].

Il existe ainsi un large choix de superdésintégrants pour la fabrication de comprimés orodispersibles par compression et la difficulté réside dans la sélection de composition adéquate.

Tableau XLVIII : Mécanismes d'action des superdésintégrants
[MORETON, 2008] [PAHWA et GUPTA, 2011]

MECANISME D'ACTION			EXEMPLE
Effet capillaire *« effet de mèche »* *Wicking*	Présence de groupements hydrophiles interagissant de manière positive avec la molécule d'eau		- Crospovidone - Silicate de calcium - Croscarmellose sodique (de structure fibreuse
Gonflement *Swelling*	Affinité des agents de délitement pour l'eau : absorption et gonflement		- Glycolate d'amidon sodique - Croscarmellose - Polymères hydrosolubles
Déformation élastique (récupération de l'énergie élastique en présence d'eau)	Modification de l'arrangement de particules de manière à rendre irréversible la déformation élastique durant la compression		- Croscarmellose
Répulsion	- Dispersion dans l'eau de manière à ce que les particules se repoussent - Rupture de liaisons également suspectée d'être la cause des répulsions		- Amidon
Libération de gaz	- Effervescence par réaction acide-base - Mécanisme de désagrégation des comprimé Orasolv ® et Durasolv ® de CIMA Labs Inc. (Faible effervescence pour éviter toute sensation désagréable en bouche)		- Acide malique, acide citrique, acide tartique - Carbonate de sodium, carbonate de potassium
Action enzymatique	Enzyme dégradant un substrat particulier (amidon, gélatine, sucrose, …)		- Amylase / amidon - Protéase / gélatine

III-E.1) b. FABRICATION DE SYSTEMES POREUX

L'accélération de libération peut se baser sur l'augmentation de la porosité des comprimés. Les premiers comprimés orodispersibles sont fabriqués par lyophilisation et nécessitent un conditionnement approprié compte tenu de leur faible résistance mécanique. Au cours des années, différentes stratégies on été développées et celles-ci sont présentées dans le tableau XLIX [BADGUJAR ATISH et MUNDADA, 2011]. Les.

Tableau XLIX : Procédés de fabrication de comprimés orodispersibles poreux

Procédé	Exemples d'applications	Références
Lyophillisation	**Zydis**® / R.P. Scherer Technologies acquis par Catalent) **-** Lyophilisation en blister d'un mélange de substance active, de polymère (ex : gélatine) et de saccharides (ex : mannitol) *- ex : Témestsa® (lorazepam,), Seresta® (oxazepam)*	[SEAGER, 1998] [KEANEY, 2003]
	Lyoc® / Laboratoire L LAFON acquis CEPHALON (CIMA lab.) **-** Lyophilisation d'une émulsion huile dans eau *ex : Spasfon-lyoc® (phloroglucinol), Para-lyoc® (paracetamol)*	[LAFON, 1986] **[**BADGUJARATISH et MUNDADA, 2011]
	Quicksolv® (Janssen Pharmaceutical/ Johnson&Johnson) - Procédé similaire à celui de Zydis avec « élimination de l'eau par excès de solvant » - ex : Propulsid® Quicksolv® (cisapride monohydrate)	[GOLE, LEVINSON, CARBONE et. al., 1993] [FU, YANG, SEONG, et. al., 2004]
Moulage par compression	**WOWtab®** « WithOut Water » **(**Yamanouchi Pharma Co., Ltd.) - Benadryl® Fastmelt® (Diphenhydramine citrate), Nasea OD (Ramosetoron HCl),	[MIZUMOTO, MASUDA, KAJIYAMA et.al., 2005] [FU, YANG, SEONG, et. al., 2004]
Compression à faible pression	**OralSolv** (CIMA Labs Inc, brevet US5178878, 1993), - Désintégration accélérée par une réaction acide-base - Conditionnement spécifique PackSolv™	[PATHER, KHANKARI et MOE, 2003]
Compression et Sublimation	Compression et (ex : camphre, urée, bicarbonate d'ammonium,…) et élimination des excipients volatiles par sublimation	[PATHAN, SHINGARE ET KURUMKAR, 2013]
Irradiation micro-ondes	Traitement à des irradiations micro-ondes de comprimés moulés à base de dioxyde de silicone et mannitol (provoquant le gonflement de comprimés)	[SANO, IWWAO, KIMURA et al., 2011]
Fusion et filage *« cotton candy process »* *« candy-floss process »*	**Flashdose®.** (Fuisz Technologies acquis par BioVail qui a fusionné avec Valeant Pharmaceutical) **-** Compression directe d'un mélange contenant des excipients combinés sous forme de fibre/fil/filament broyés - Filaments obtenus à partir d'un procédé similaire à celui employé pour obtenir de la barbe à papa, ShearForm® Technology*) *- Ralivia FlashDose® (Tramadol), Zolpidem ODT Fluoxetine ODT*	Brevets de Fuisz Technologies Ltd : US 5380473 (1995) WO 1995034290 (1995) US 5851553 (1998).] [FU, YANG, SEONG, et. al., 2004]
Impression 3D *3-dimensional printing (3DP)*	**ZipDose® technology (**APRECIA® Pharmaceuticals Company), pouvant délivrer jusqu'à 1g de substance active (demande d'AMM déposée après de la FDA en octobre 2014)	[APRECIA Pharmaceuticals, 2014]

III-E.1) c. AMELIORATION DE LA DURETE DES COMPRIMES

Les différentes stratégies on été développées pour obtenir des système plus cohésifs (tableau LI).

Tableau L : Procédés de fabrication de comprimés à libération accéléré résistants

Procédé	Exemples d'applications	Références
Force de compression supérieur	**DuraSolv®** (CIMA Labs Inc, filiale de CEPHALON) - Emploi d'un super désintégrant à effet capillaire et une compression à pression plus élevée	[McLAUGHIN, BANBURY et CROWLEY, 2009]
Lubrification externe	**AdvaTab™** (APTALIS Pharmaceutical Technologies), - Lubrifiant pulvérisé lors de la compression indirecte afin de réduire son impact négatif sur la cohésion	
Emploi d'excipients plastiques	**Flashtab® technology,** obtenu par compression de granulés très plastiques **Frosta®** (AKINA)	[JEONG et PARK, 2005]
Transition de phase	Emploi d'alcools de sucre à haute température (ex : Erythritol / fusion à 126°C) et de fusion à basse température (ex : Trehalose) [	KUNO, KOJIMA, ANDO et al., 2008]
Transition cristalline améliorant la dureté	- Comprimé à base d'un mélange binaire de saccharides de compressibilité différente - Conditionnement dans un environnement favorisant la transition cristalline)	[MIZUMOTO, MASUDA, YAMAMOTO et al., 2005]
Résine échangeuse d'ions	Comprimé fabriqué à partir de complexes [substances actives- résinse échangeuse d'ions] enrobés d'un polymère	[JEONG et PARK, 2008]

III-E.1) d. AUGMENTATION DE LA SURFACE D'ECHANGE

L'infiltration/absorption d'eau est favorisée par une porosité élevée mais également par une surface d'échange importante. Selon cette deuxième approche, des systèmes à libération accélérée ont été développés (ex :les films orodispersibles ou l'emploi de nanoparticules) [LAI, PINI, CORRIAS, et. al., 2014].

- *Les films oraux*

Développés à partir de la technologie des patches, les films oraux (*Oral films, Oral wafers, Oral Strip Technology* ou *OST*) incluent les films orodispersibles, les films muco-adhésifs, et les films mucoadhésifs à libération prolongée. La large surface des films contribue à la désintégration/dissolution rapide. Néanmoins, il est à souligner que la quantité maximale de substance active incorporée dans un film est limitée à 30 % (masse/masse). Le tableau ci-après présente : les caractéristiques des films orodispersibles, leur composition générale ainsi que les principaux procédés de fabrication et quelques exemples commerciaux. [DIXIT et PUTHLI, 2009] [BALA, PAWAR, KHANNA et al., 2013] [THAKUR, BANSAL, SHARMA et al. 2013].

Tableau LI : Les films orodispersibles : caractéristiques, composition générale, procédés de fabrication et exemples commerciaux

Caractéristiques	**Composition classique** (% masse/masse)	**Procédés de fabrication**	**Exemples commerciaux**
- Goût - Epaisseur - Endurance au pliage (Folding endurance) - Elasticité - Pourcentage d'élongation - Morphologie/ microscopie électronique - Perméabilité - Tension de surface - Indice de gonflement - Dissolution [DIXIT et PUTHLI, 2009]	- **Substance active (1-30%)** **- Polymères filmogènes hydrosolubles (40-50%)** *Ex : PVP, Pectine, Gélatine Hydroxypropylcellulose,* - **Plastifiants (0-20%)** *Ex : PEG, di-butylpthallate* **- Surfactants (q.s.)** *Ex : Sodium lauryl sulfate, polaxamer 407, tween* **- Agents stimulants la sécrétion de salive (2-6%)** *Ex : Acides (citrique, ascorbique, …)* **- Edulcorants (q.s.)** *Ex : Glucose, Fructose, Aspartame, Sucralose* **- Colorants, Arômes (q.s.)** [BALA, PAWAR, KHANNA et al., 2013]	**COULEE** **- Technique de coulée avec solvant** *(Solvent casting)* *= préparation d'une solution, coulée/moulage, puis séchage* - **Coulée semi-solide** *(Semi-solid casting)* *= coulée d'une masse gélifiée* --- **EXTRUSION** **- Extrusion d'une dispersion solide** *(Solid dispersion extrusion)* **- Extrusion à chaud de matière en fusion** *(Hot Melt Extrusion)* --- **LAMINAGE** *(Rolling method)* *= compression continue entre deux cylindres d'une masse humide puis séchage* [THAKUR, BANSAL, SHARMA et al. 2013] - ***IMPRESSION 3D*** *(procédé prometteur)* [JANSSEN, SCHLIEPHACKE, BREITENBACH et. al., 2013]	Listes non exhaustives En France : - BREAKYL (fentanyl, analgésique opioïde), Meda Pharma - SETOFILM (ondansétron, antinauséeux), Nordine BV [ANSM, 2014] Au Royaume-Uni : - Donepezil Sandoz (donepeziln, traitement symptomatique de la maladie d'Alzeimer), Sandoz, - NIQUITIN STRIPS (nicotine, traitement de substitution nicotinique), GlasoSmithKline [MHRA, 2014]

- *Nanotechnologies*

Dans le cadre des comprimés orodispersibles, les nanotechnologies peuvent présenter un intérêt pour accélérer la dissolution ou étendre les plateformes orodispersibles à des molécules peu solubles. Différents médicaments comprimés sur le marché contiennent des nanocristaux de substances actives : on peut citer par exemple Rapamune® (Rapamycine, immunosuppresseur, Wyeth) ou Tricor® (fénofibrate, hypolipémiant, Abbott). Néanmoins, il est à souligner que les nanocristaux ne sont pas encore employés dans des formulations orodispersibles. [TINKLE, MCNEIL, MÜHLEBACH, et. al., 2014] [KICA et WESSEL, 2014.].

III-E.2) Comprimés à libération localisée ou ciblée

En vue d'une action locale, et/ou d'une biodisponibilité améliorée des substances actives sensibles, la libération ciblée peut être assurée par :

- Une rétention locale obtenue :
    - Le mode d'administration du comprimé (ex : comprimés à sucer, sublinguaux, à mâcher) dans le cadre d'une libération buccale nécessitant de prendre en considération saveur et texture en bouche;
    - Le développement de systèmes bioadhésifs (cf. *III-C. 3) b. Optimisation de la formulation, p.)* ;
    - Le développement de systèmes de délivrance à rétention gastrique (Gastroretentive drug delivery systems, GRDDS)) pour une libération gastriques au niveau de l'estomac ;
- L'emploi de polymères intelligents, répondant des stimulations de l'environnement (température, pH, enzymes de la flore du colon) (cf. *III-C. 3) b. Optimisation de la formulation, p.).*

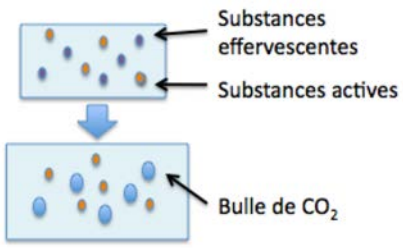
Il s'agira dans cette partie de s'intéresser aux systèmes de délivrance à rétention gastrique.

Le séjour prolongé au niveau gastrique présente un intérêt :

- Pour le traitement de pathologies gastriques tels que les infections à Helicobacter pylori (ex : metronisazole) , ulcères, et gastrites.
- Pour les substances actives qui sont plus hydrosolubles en milieu acide, plus stables au niveau de l'estomac (ex : captopril dégradé au niveau de l'intestin et du colon) et/ou mieux absorbées [EBERLE, SCHOELKOPF, GANE et al., 2014].

Différentes approches ont été développées et sont présentées dans le tableau ci-après [BARDONNET, FAIVRE, PUGH et al., 2006].

Tableau LII : Systèmes de délivrance à rétention gastriques
[BARDONNET, FAIVRE, PUGH et al., 2006]`

Système gastrique	Concept	Remarques
Co-administraion de molécules réduisant la mobilité intestinale	Co-administration de molécules réduisant la mobilité intestinale	Impact sur la digestion Réduction de la mobilité aléatoirex
Systèmes ayant une densité importante (≥2,5 g/cm^3)	Système de délivrance piégé au niveau de l'atrium 	Efficacité chez les ruminant mais pas non observé chez l'homme Pas de système commercialisé
Systèmes flottants de densité inférieure à celle des fluides gastriques(≈1,004 g/cm3).	Système équilibré hydrodynamiquement (*Hydrodynamically balanced systems: HBS*^{TM}) Forme unitaire contenant au moins un polymère qui gélifie par hydration et qui assure ainsi le maintien en surface	Juste équilibre entre libération et maintien en surface : optimisation facilitée par l'emploi de deux polymères (un pour la libération, l'autre pour faire flotter)
	Système effervescent, générant du CO_2 (Gas-generating systems) 	Remplacement des substances effervescentes (carbonates, bicarbonates) par un liquide qui devient gazeux à la température du corps
	Système formant une couche à la surface des fluides gastriques(Raft-forming systems)	Exemple commercial :Gaviscon (liquide) de GlaxoSmithkline).
	Système de faible densité flottant immédiatement	Systèmes à base d'excipients de faible densité et renfermant del'huile ou de l'air.
Systèmes expansifs (Expandable systems)	Système de taille supérieure au diamètre du pylore mais n'obstruant pas le pylore : - à base de polymères biodégradables	Différentes géométries
	Système à base d'hydrogel super poreux et gonflant rapidement	Ex d'hydrogel : crosscarmellose de sodium
Systèmes bioadhésifs	Système adhérant au mucus à base par exemple de poly(acrylic acid), chitosan, polyethylene glycol, dextran, …	Renouvellement du mucus allant à l'encontre de la bioadhésion
Systèmes magnétiques	Système contenant un petit aimant interne et rétention gastrique à l'aide d'un aimant externe	Positionnement précis de l'aimant pouvant être contraignant

III-E.3) Comprimés à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée (*extended/sustained release*) permettent d'améliorer l'efficacité du médicament (fluctuation des concentrations sanguines réduites) et la qualité de vie du patient (réduction de la fréquence d'administration du médicament).

Dans le cadre du développement de formes à libération prolongée il est préférable que le principe actif présente :

- Un dosage inférieur à 500 mg pour une taille de comprimé convenable ;
- Un grand index thérapeutique car en cas de surdosage la prise en charge serait complexe et difficile ;
- Une vitesse d'adsorption supérieure à la vitesse de libération ce qui implique :
    - Une solubilité dans l'eau supérieure à 0.1 mg/ml (absorption non dépendante du temps de transit gastro-intestinal) mais pas trop importante pour un contrôler aisé de la libération;
    - Un coefficient de répartition proche de 1000/1 (n-octanol / eau) pour permettre la traversée des membranes cellulaires ;
- Une bonne stabilité au niveau du tractus gastro-intestinal avec un métabolisme faible (notamment au niveau du site d'adsorption et du foie), non auto-induit ni auto-inhibé ;
- Une demi-vie comprise entre 2 et 4h [MADERUELO, ZARZUELO et LANAO, 2001] [DING, ALANI et ROBINSON, 2005] [VINAYKUMAR, SIVAKUMAR, TAMIZHMANI et al., 2011].

III-E.3) a. LES SYSTEMES DE DELIVRANCE MATRICIELS

Au sein des comprimés matriciels, le principe actif est dispersé dans un ou plusieurs excipients. La nature de la matrice détermine les phénomènes mis en jeu pour contrôler la libération du principe actif (et plus précisément pour le retenir): gonflement de la matrice, dissolution de la matrice, érosion de la matrice, dégradation chimique, dégradation enzymatique, échange ionique et/ou porosité de la matrice (Tableau LIV). [UHRICH, ANNIZARO, LANGER et al., 1999] [MODI, S.A., GAIKWAD, P.D., BANKAR et al., 2011].

La formulation de matrices nécessite de:

- Aux caractéristiques du PA et des polymères,
- Au choix de la forme galénique choisie (géométrie, taille, autres excipients…) ;
- Et au procédé de fabrication [MADERUELO, ZARZUELO et LANAO, 2001].

Tableau LIII : Classification des matrices [UHRICH, ANNIZARO, LANGER et al., 1999]

Type de matrice	Paramètres influençant la libération du principe actif	Exemples
Inertes	Porosité et tortuosité de la matrice + Solubilité du principe actif +/- Erosion	**Matrices plastiques** : éthylcellulose, copolymères méthacryliques, PVC… **Matrice minérales** : sulfate de calcium, phosphate de calcium anhydres, talc…
Sensible à l'érosion	Sensibilité de la matrice à : - l'érosion - l'action des enzymes (lipase pancréatique…) - la variation de pH	**Matrices lipidiques** = hydrophobe = cireuses Glycérides, acide et alcool gras, cires… **Matrices polymériques** de solubilité souvent pH dépendant : l'acétylphtalate de cellulose, polyvinylpyrrolidone…
Hydrophile	Structure et solubilité du gel formé par hydratation du polymère en présence d'eau +/- sensibilité à l'érosion	**Matrices hydrophiles** : Hydroxyéthylcellulose, Hydroxypropyméthyllcellulose

Différents modèles de prédiction ont été développés pour décrire et identifier le phénomène de libération des substances actives :

- Diffusion de Fick ou transport de type I (libération contrôlée par la diffusion, cas des matrices résistantes à l'érosion avec phase de gélification quasi instantanée)
- Transport de type II (libération contrôlée par la gélification)
- Diffusion anormale ou ne suivant pas la loi de Fick (libération dépendant à la fois de la gélification du polymère et de la dissolution du principe actif)
- Transport supra II (dégradation et érosion impliquées dans le contrôle de la libération) [MADERUELO, ZARZUELO et LANAO, 2001]

La connaissance du phénomène de libération facilite l'optimisation de la formulation.

Les polymères hydrophiles sont très largement utilisés dans le développement des systèmes de délivrance à libération prolongée. La libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile est contrôlée par la succession de différents phénomènes :

- L'hydratation du comprimé (diffusion d'eau) et formation de l'hydrogel ; `
- La dissolution et diffusion du principe actif ;
- Et/ou érosion ou dissolution du polymère [DING, ALANI et ROBINSON, 2005] [NOKHODCHI, RAJA, PATEL et al., 2012] [AIACHE, BEYSSAC et HOFFART, 2007].

La dissolution rapide des principes actifs à la surface des comprimés matriciels hydrophile monocouches peut être à l'origine d'une libération initiale très importante et de la décroissance du taux de libération au cours du temps. Le pic de libération initiale peut :

- Améliorer le taux d'absorption faible de certains PA au niveau des premières parties du tractus digestif (augmentation de la différence de concentration entre les deux compartiments, augmentation de la probabilité de se lier au transporteur) ;

- Entrainer des effets indésirables plus ou moins néfaste par surdosage [ABDUL et PODDAR, 2004].

Afin d'obtenir une vitesse de libération constante, différentes stratégies ont été employées :

- Optimisation de la géométrie des comprimés matriciels ;
- Développement de comprimés multicouches notamment avec des couches « barrières » réduisant la surfaces d'échange directe avec le milieu extérieur) ;
- Formulation de comprimés type « réservoir ».

III-E.3) a. COMPRIMES ENROBES

La libération des substances actives peut être contrôlée par l'enrobage et il est à souligner que celle-ci n'est pas instantanée : il existe avec les comprimés enrobé un certain délai de libération *lag time*). Les phénomènes mis en jeu dans la libération (Tableau LV) et la cinétique de libération (Figure 57) dépendent du type d'enrobage : enrobage perméable, enrobage semi-perméable, enrobage sensible à l'érosion ou encore enrobage fragile[(MARONI, ZEMA, LORETI et al., 2013].

Tableau LIV : Comparaison des paramètres contrôlant le délai de libération selon le type d'enrobage [MARONI, ZEMA, LORETI et al., 2013]

Enrobage	Paramètres ayant un impact sur le délai de libération	Exemple
Perméable	- Epaisseur de l'enrobage - Nature de l'enrobage	- Eudragit® RS
Semi-perméable	- Perméabilité sélective à l'eau et hydratation du noyau	- Acétate de cellulose acetate - Dérivés d'acrylate de cellulose
Sensible à l'érosion	- Poids moléculaire des polymères d'enrobage - Epaisseur de l'enrobage	- HydroxyPropylCellulose - HydroxyEthylCellulose (
Sensible à la rupture	- Pression hydrostatique à l'intérieure du noyau résultant du gonflement de polymères ou d'un influx osmotique d'eau	- Ethylcellulose (EC) associée avec des plastifiant

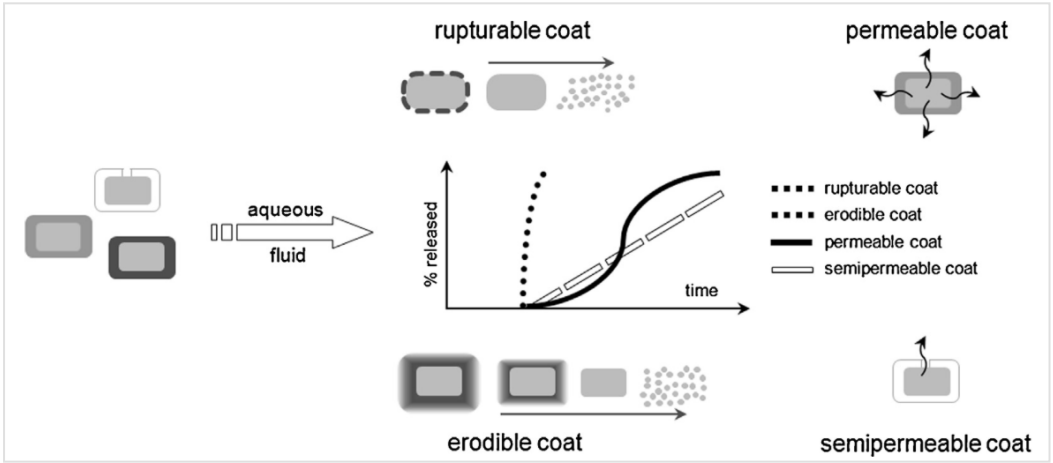


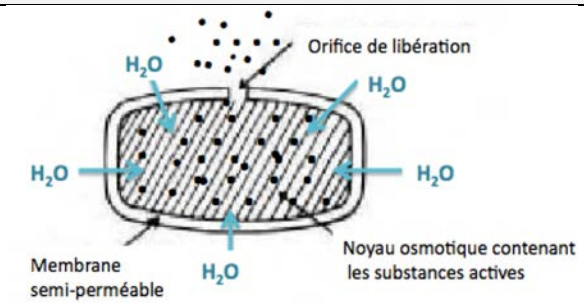
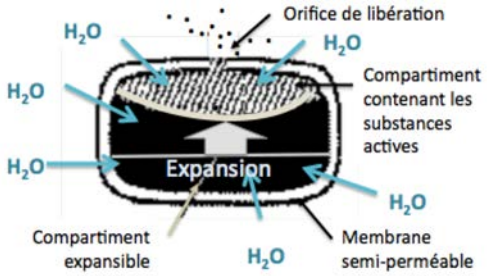
Figure 57 : Cinétique de libération des différents types d'enrobage
(extrait de [MARONI, ZEMA, LORETI et al., 2013])

III-E.3) C. COMPRIMES OSMOTIQUES

L'osmose correspond au transfert de solvant (l'eau) à travers une membrane sous l'action d'un gradient de concentration : du milieu le moins concentré (hypotonique) vers les régions les plus concentrées (hypertoniques). Ce phénomène a été exploité dans la conception de différents systèmes de délivrance à libération contrôlée :

- Les réservoirs « classiques » (à un compartiment, présentés dans le tableau LIII) où la libération est contrôlée par une membrane semi-perméable aux fluides gastro-intestinaux et imperméables au principe actif qui est libéré *via* un orifice
- Les pompes osmotiques (à compartiments multiples, présentés dans le tableau LIII) pour lesquelles la libération du principe actif est sous l'influence d'une membrane semi-perméable (à l'eau mais pas au principe actif,) d'un agent osmotique (gonflant en présence d'eau) et de l'orifice de libération du principe actif… (Tableau LVI) ;
- Les systèmes osmotiques sous forme de capsules tels que CHRONOSET^{TM}, OSMET^{TM}, L-OROS Osmotic Release controlled Oral delivery System) [MALATERRE, OGORKA, LOGGIA et al., 2009].

Tableau LV : Systèmes de délivrance osmotiques de substances actives sous formes solide [SANTUS et BAKER, 1995] [MALATERRE, OGORKA, LOGGIA et al., 2009].

Réservoir à un compartiment	**Réservoir à plusieurs compartiments**
	
→ ***Elementary Osmotic Pump, EOP :*** pompe osmotique élémentaire correspondant à un noyau entouré d'une membrane semi-perméable rigide (« standard » EOP développé par Alza Corp.USA) - *Self-Emulsified Unitary-Core, SEOP* : EOP contenant un agent modifiant les propriétés thermodynamiques de la substance active (ex : cyclodextrine, surfactant, acide ou base,) - *Effervescent EOP* : pompe osmotique contenant du bicarbonate de sodium en vue de promouvoir le libération des substances actives → **Single-Composition Osmotic Pumps, SCOT** : noyau enrobé sans orifice de sortie, formation *in situ* de fissures sous l'effet de la pression. →***Controlle-Porosity Osmotic Pump, CPOP*:** Libération des substances actives à travers les pores de la membrane	→ **Push-Pull Osmotic Pump, PPOP :** Système osmotique « Pression-Traction » réprésenté précedemment → **Push-Stick Osmotic Pump, PSOP** : Système osmotique « bâton poussoire » présentant 2 compartiments réservoirs avec principe actif →**Over-coated PPOP :** PPOP présentant un enrobage gastrorésistant, ou enrobage qui dissout qu'après un laps de temps défini (système COER-24^{TM}) → **Muco-adhesive osmotic system (MOTS) :** pompe osmotique conçue pour une délivrance buccale

Les différents systèmes de délivrance cités précédemment (*Oral Osmotically Driven Systems, OODS*) libèrent les substances actives sous l'effet de la pression osmotique qui s'exerce au sein du réservoir. Il est à souligner que la libération des substances actives n'est pas influencée par le pH du milieu. A noter que la vitesse de libération peut être constante (cinétique d'ordre 0). . La libération dépend principalement de la solubilité des substances actives, de la pression osmotique et des polymères expansibles (si présents), de l'orifice de libération et de l'enrobage (nature, épaisseur, porosité, perméabilité membranaire, …) [MALATERRE, OGORKA, LOGGIA et al., 2009].

Ainsi la libération prolongée des substances actives est principalement assurée par la matrice dans laquelle sont dispersés les substances actives, un enrobage particulier ou la conception de pompes osmotiques.

III-E.4) Comprimé à libération pulsatile /séquentielle / programmée

Si l'on suit l'évolution de différents paramètres biologiques, on peut s'apercevoir qu'il existe différents rythmes et horloges biologiques : cycle de renouvellement cellulaire, cycle de sécrétion hormonale (pic de cortisol le matin, sécrétion pulsatile d'hormones gonadotrophiques), cycle de métabolisme... Parallèlement certaines pathologies se manifestent de manière périodique et/ou affectent les horloges biologiques. Il s'agit donc de délivrer au meilleur moment les substances actives afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance d'un médicament : on parle de chronothérapie. Il est également question de mettre en place un traitement de substitution et d'assurer une délivrance proche de la sécrétion physiologique. Différentes formulations à libération pulsatile, séquentielle ou programmée ont été développées pour répondre à ces enjeux et faciliter la qualité de vie des patients. Ces systèmes de délivrance s'appuient sur la combinaison de différents modes de contrôle de la libération (matrice, enrobage).

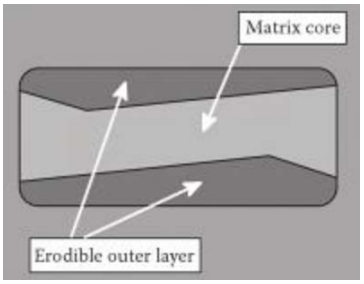
III-E.4) A. COMPRIMES MULTICOUCHES

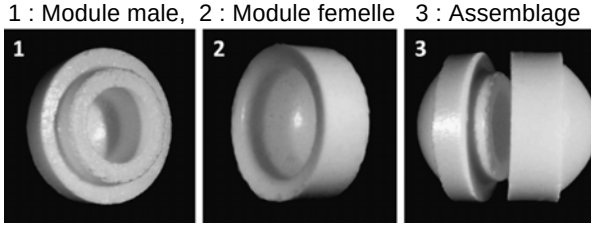
Les comprimés multicouches présentent différentes couches superposées ou concentriques. Les configurations sont multiples (tableau LVII) et ont pour objectif :

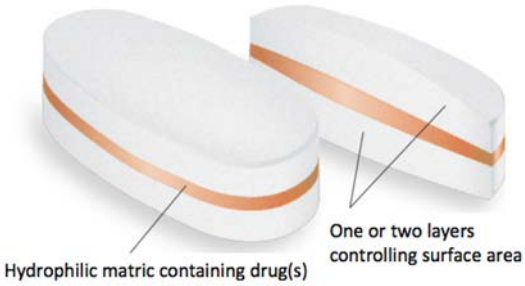
- D'obtenir une cinétique de libération d'ordre 0 ;
- D'associer des substances actives non compatibles au sein d'un même comprimé (association de principes actifs) ;
- Et/ou de développer des systèmes de délivrance à libération fractionnées, pulsatiles/séquentielles, ou programmée.

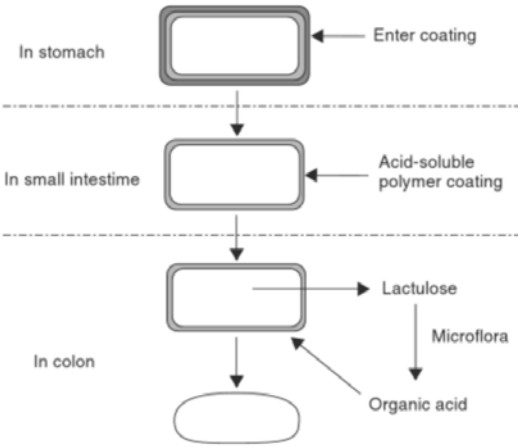
Tableau LVI : Exemples de systèmes de délivrance multicouches brevetés

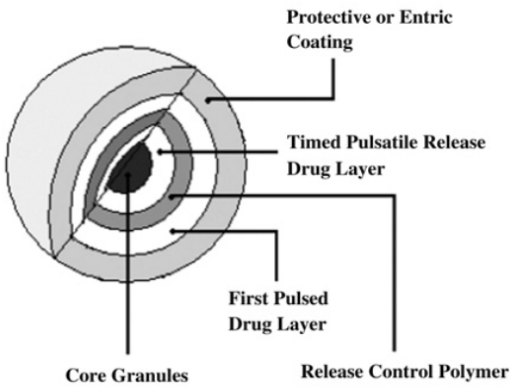
<table>
<tr><th>VersaTab</th><th>Smartrix Technology</th></tr>
<tr><td>(en orange : polymère, en jaune : PA)

[MOODLEY, PILLAY, CHOONARA et al., 2012; p.28]</td><td> 

[RANADE et CANNON, 2011, p.208]</td></tr>
<tr><th>Dome Matrix®</th><th>Geomatrix TM</th></tr>
<tr><td>1 : Module male, 2 : Module femelle 3 : Assemblage
 

[OLIVEIRA, BERNARDI, STRUSI et al., 2011]</td><td> 

[SKYEPHARMA, 2015]</td></tr>
<tr><th>CODES Technology</th><th>Spheroidal Oral Drug Absorption System – SODAS</th></tr>
<tr><td> 

[ANAL, 2008 ; p379]</td><td>Microparticle
 

[ROY et SHAHIWALA, 2009 ; p.76]</td></tr>
</table>

III-E.4) a. COMPRIMES MULTIPARTICULAIRES

Des microgranules, pellets ou microcomprimés (diamètre <2mm) rassemblés au sein d'une gélule ou dispersés dans une matrice constituent de systèmes de délivrances à libération contrôlée. En effet l'association de petites unités de délivrances de propriétés différentes permet d'obtenir différentes cinétiques de libération (Figure 58). Les microgranules (libérés à partir d'une gélule ou d'une matrice) séjournent comme les liquides très peu de temps au niveau de l'estomac. Leur dispersion dans le fluide intestinal est bénéfique :

- Surface d'échange importante avec le milieu de libération ;
- Réduction de la concentration locale en substances actives pouvant être à l'origine d'effets secondaires (ex : agression des muqueuses intestinales).

Ont été brevetées différentes technologies telles que DIFFUCAPS® ou SODAS (Spheroidal Oral Drug Absorption System) et l'on peut souligner la personnalisation aisée des systèmes.

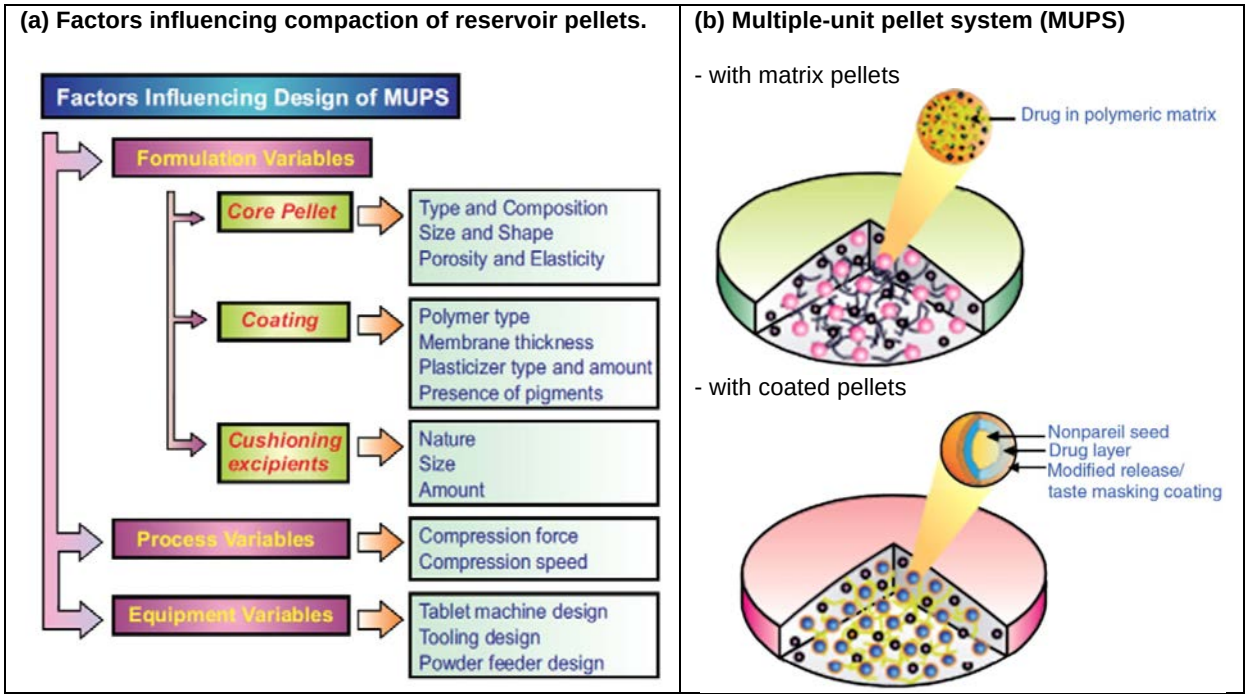


Figure 58 : Systèmes à pellets multiples (Multiple-unit pellet system, MUPS) : paramètres à considérer lors de la formulation (a) et exemples (b)
[ABSUL, CHANDEWAR et JAISWAI, 2010 p. 3 et p.4]

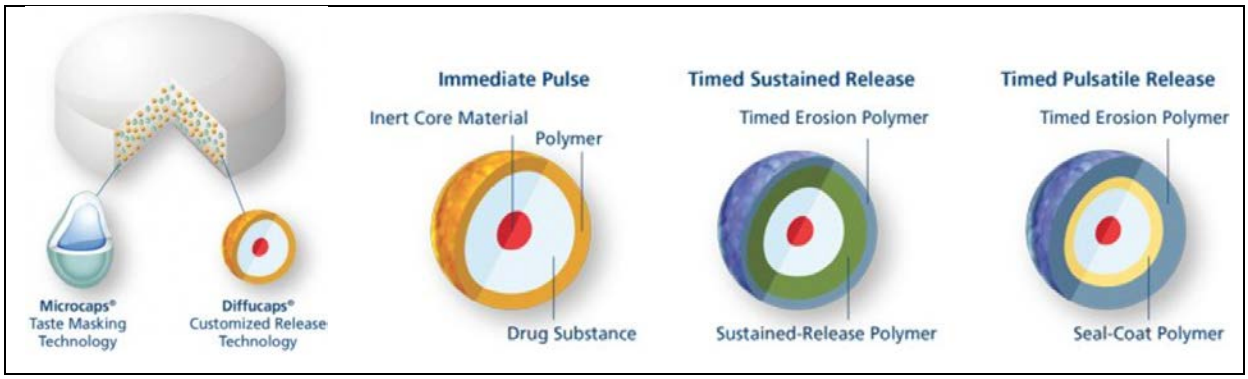


Figure 59 : Diffucaps® [ADARE PHARMACEUTICALS TM, 2015]

Les enjeux de formulation sont liés aux avancées scientifiques, technologiques et thérapeutiques. Il ne s'agit plus de faciliter l'administration des substances actives mais de les délivrer au sein de l'organisme selon des cinétiques particulières (libération accélérée, ciblée, prolongée, programmée. Différentes stratégies ont été ainsi employées : les comprimés regroupent aujourd'hui des systèmes de délivrance complexes.

III- CONCLUSION

Bien que très diversifiés (en termes de formes, de couleur, de tailles, de modalités d'administration ou encore leur profil de libération), les comprimés se caractérisent par leur forme unidose solide.

La compression a longtemps été le seul procédé de fabrication des comprimés. D'apparence très basique, l'opération de compression peut se révéler complexe selon les propriétés des matières premières : sa réussite est en effet très dépendante des caractéristiques du mélange à agglomérer. L'optimisation de la composition est parfois insuffisante pour obtenir le mélange adéquat en termes d'homogénéité, coulabilité et compactibilité. Une étape de granulation se révèle alors indispensable. L'étude des phénomènes mis en jeux lors de la compression a permis de définir des modèles de prédiction facilitant l'évaluation des propriétés du mélange . Parallèlement, les presses à comprimer ne cessent d'évoluer afin de répondre aux enjeux de formulation et objectifs de production toujours plus ambitieux.

Depuis son emploi au niveau thérapeutique, le comprimé a évolué pour répondre aux différents challenges thérapeutiques (optimisation de la saveur et texture, administration de peptides ou encore la maitrise de la libération des substances actives). Dans le cadre de la formulation, les substances actives délivrées ne sont plus limitées à la classe BCS I. Les excipients employés sont plus nombreux avec la mise sur le marché de nouveaux excipients, de mélanges prêts à l'emploi. Le choix de procédés de fabrication constitue quant à lui un paramètre important de formulation.

L'apparence générale n'a pas changé (unité solide) mais la simple agglomération de poudre visant à faciliter l'administration peut avoir été remplacé par un système de délivrance complexe. En effet, la mise au point de comprimés à libération prolongée est sollicitée pour améliorer l'efficacité du médicament et la qualité des patients. Les associations de substance es actives sont également plus nombreuses sur le marché. A noter que les comprimés à libération contrôlée et l'association de substances actives permettent également de redonner une seconde vie au médicament, notamment quand le brevet arrive à expiration.

La définition des comprimés étant bien générale, il est difficile d'imaginer que l'avenir des comprimés soit compromis. L'accroissement de la diversité des comprimés peut être prédite aisément pour les années à venir tout comme celui des gélules. Il est à souligner que comprimés et gélules ne sont pas toujours en mis en concurrence : une gélule peut contenir des comprimés, notamment en vue d'une libération programmée. Ainsi les comprimés (et gélules) ne sont prêts de disparaître.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT. 1950-1960 Abbott in the Age of Atoms and Antibiotics. **In** : *A Promise for Life. The Story of ABBOTT* [en ligne]. Abbott, 2013, pp. 352-366.

ABDUL S., PODDAR S.S. A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. *J. Control. Release.,* 2004, vol. 97, pp. 393-405.

ADAMSKA K., VOELKEL A., HEBERGER K. Selection of solubility parameters for characterization of pharmaceutical excipients. *J. Chromatogr A.,* 2007, vol.1171, pp.90-97.

ADARE PAHRAMCEUTICALS ™. *Customized Drug Release. Technologies to optimize therapeutics performance* [**en ligne**]. Mise à jour du site le 13 mai 2015. Disponible sur : http://www.adare pharma.com/customized-drug-release/diffucaps/ (Consulté le 17 mai 2015).

AFSSAPS (Agence Française de la Sécurité SAnitaire des Produits de Santé). *Rapport NanoDM : Evaluation biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux* [en ligne]. Rapport scientifique, 2011, 117 p. Disponible sur : http://ansm.sante.fr. (Consulté le 3 décembre 2014).

AHMAT N., CASTRO G.G., UGAIL H. Automatic shape optimisation of pharmaceutical tablets using Partial Differential Equations. *Comput. et Structures*, 2010, vol.130, pp.1–9.

AIACHE, J-M., CARDOT, J-L., BEYSSAC, E., HOFFART, V. Formes à libération modifiée destinées aux voies orale et parentérale. **In** : VAUBOURDOLLE, M. *Médicaments*. 3ème Edition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2007, pp. 183-230. (Le Moniteur -Internat-).

ALDERBORN G., Frenning G. Mechanical Strength of Tablets. In : Augsburger L.L., Hoag. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 3: Manufacture and Process Control. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 207-236. ISNB : 9781420063455.

ALLEN L. V., ANSEL H.C. Tablets. In : *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th ed. Wolters Kluwer, 2013b, pp. 263-298. ISBN : 9781451188769.

ALLEN L.V., ANSEL H. C. Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations. **In** : *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th ed. Wolters Kluwer, 2013a, pp. 102-165. ISBN : 9781451188769.

ALLO O., BLANC P., DALMASSO M-A , REYNIER J-P. *Pharmacie galénique BP.* 3ème éd. Wolters Kluwer France, 2013, 132 p. ISBN : 9782362920127.

AMIDON G.L., LENNERNAS H., SHAH V.P., CRISON J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, 1995, vol.12, pp. 413–420.

AMMARCHA C. *Mélange des poudres en continu : modèles dynamiques et caractérisation des mélanges en ligne*. Thèse de doctorat d'université en Génie des Procédés et de l'Environnement. Toulouse : Institut National Polytechnique de Toulouse, 286 p.

ANAL A.K. Controlled-Release Dosage Forms. **In** : Gad S.C. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey : John Wiley & Sons, 2008, pp 345-303. ISBN: 9780470259580.

ANAND V., KATARIA M., KUKKAR V., SAHARAN V., CHOUDHURY P.K. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discov. Today*, 2007, vol. 12, pp 257-265.

ANDERSSON S., ARMSTRONG A., BJÖRE A., BOWKER S., CHAPMAN S., DAVIES R., DONALD C., EGNER B., ELEBRING T., HOLMQVIST S., INGHARDT T., JONNESSON P., JOHANSSON M., JOHNSTONE C., KEMMITT P., KIHLBERG J., KORSGREN P., LEMURELLM., MOORE J., PETTERSSON J.A., POINTON H., PONTEN F., SCHOFIELD P., SELMI N., WHITTAMORE P. Making medicinal chemistry more effective—application of Lean Sigma to improve processes, speed and quality. Review. Drug Discovery Today, 2009, vol. 14, pp.598–604.

ANDREOTTI B., FORTERRE Y., POULIQUEN O*. Les Milieux Granulaires Entre Fluide Et Solide*. EDP Science, 2011, 510 p.

ANSM (Agence National de la Sécurité du médicament et des produits de Santé). *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques* [**en ligne**]. Mise à jour du site le 26 septembre 2014. Disponible à l'adresse : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php (Consulté le 18 octobre 2014).

ANSM (Agence National de la Sécurité du médicament et des produits de Santé). *Pharmacopée française* [**en ligne**]. 11ème éd. 2012. Disponible à l'adresse : http://ansm. sante .fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index (Consulté le 18 octobre 2014).

APRECIA PHARMACEUTICALS COMPANY. Aprecia® Pharmaceticals [**en ligne**]. Disponible sur : https://aprecia.com (Consulté le 3 décembre 2014).

ARMAND C., GAMBIER N., MANEL J. LAMBERT H. Apport du fichier d'identification des formes orales solides du centre antipoison de Nancy dans la mise en évidence du détournement d'usage des médicaments (Poster) [en ligne]. Troisièmes Ateliers de la Pharmacodépendance ; 27 - 28 octobre 2003 ; Biarritz. Disponible sur : http://www.centres-pharmacodependance.net/Congres/archives/biarritz_2003/posters/a7_c_armand.pdf (Consulté le 19 octobre 2014).

AUBRY J-M., SCHORSCH G. Formulation - Présentation générale. In : *Techniques de l'ingénieur* [**en ligne**]. J2110. Paris : Editions T.I., 1999, 20 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaireControlledRele/procedes-chimie-bio-agro-th2/principes-de-formulation-42489210/formulation-j2110/ (Consulté le 18 octobre 2014).

BADGUJAR B.P. MUNDAGA A.S. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm*., 2011 ; 61(2) : 117-139.

BALA R., PAWAR P., KHANNA S., ARORA S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system [**en ligne**]. *Int. J. Pharma. Investig*., 2013, vol. 3, pp. 67-76. Disponible sur : http://www.jpionline.org/article.asp?issn=2230-973X;year=2013;volume=3;issue=2 ;spage=67;epage=76;aulast =Bala (Consulté le 3 décembre 2014).

BALAKIN K.V., SAVCHUK N.P., TEKKO V. In silico approaches to prediction of aqueous and DMSO solubility of drug-like compounds: trends, problems and solutions. *Curr. Med. Chem*., 2006, vol.13, pp. 223-241.

BAR-SHALOM D., ROBERT M., FORD J. L. Extrudable Technology for Controlling Drug Release and Absorption (Chapitre 13). **In** : WILSON C.G., CROWLEY P. J. (Eds). *Controlled Release in Oral Drug Delivery.* New York : Spinger / Controllled Release Society, 2011, pp 239-256. ISBN : 9781461410034.

BARBARIT A. Extrusion [en ligner]. In : *Techniques de l'ingénieur* [**en ligne**]. A3650a. Paris : Editions T.I., 1987, 28 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-plastiques-et-composites-tiaam/archive -1/extrusion-a3650a/ (Consulté le 18 octobre 2014).

BARDONNET P.L., FAIVRE V., PUGH W.J., PIFFARETTI J.C., FALSON F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori. *J. Control. Release,* 2006, vol.11, pp.1-18.

BASU A., DE A., DEY S. Techniques of Tablet Coating : Concepts and Advancements. A comprhensive review. *RRJPPS (Research ans Reviews : Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences)*, 2013, vol. 2, pp. 1-4.

BEDAR N. *La dragée de Verdun* [*en ligne*]. 2014. Disponible sur : http://www.patrimoinevivantdelafrance.fr/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=15&cntnt01returnid=24 (Consulté le 23 octobre 2014).

BENET L.Z., AMIDON G.L., BARENDS D.M., LENNERNAS H., POLLI J.E., SHAH V.P., STAVCHANSKY S.A., YU L.X. The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs. *Pharm. Res.* 2008, vol. 25, pp. 483– 488.

BENOÎT J.P., BRIANÇON S., FATTAL E., FESSI H., LEGRAND P. et PASSIRANI C. Sphéroides et formes vectorisée [**en ligne**]. **In** : Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, 2007, pp. 221-250. Disponible sur : https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00385473 (Consulté le 3 décembre 2014).

BERGSTROM C.A., ANDERSSON S.B., FAGERBERG J.H., RAGNARSSON G., LINDAHL A. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached ? *Eur. J. Pharm. Sci.,* 2014, vol. 57, pp. 224-231.

BERTHIAUX H., Mélange et homogénéisation des solides divisés. In : *Techniques de l'ingénieur* [**en ligne**]. J3397. Paris : Editions T.I., 2002, 22 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/melange-et-homogeneisation-des-solides-divises-j3397/ (Consulté le 7 mai 2014).

BHATTACHARYA T., MCCARTHY J.J. Chute flow as a means of segregation characterization. *Powder Technol.,* 2014, vol. 256, pp. 126-139

BILLAM R., PATHY F.V. Amélioration continue dans l'entreprise [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. AG4100. Paris : Editions T.I., 2002, 16 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/industrialisation-des-procedes-defis-et-nouvelles-approches-42602210/amelioration-continue-dans-l-entreprise-ag4100/ (Consulté le 18 octobre 2014).

BLEICHER K.H., BÖHM H-J., MÜLLER K., ALANINE A.I. Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, vol., pp. 369-378.

BOISSEAU P., LOUBATON B. Nanomédecine et nanotechnologies pour la médecine [en ligne]. *Comptes Rendus Physique*, 201, vol. 12, pp. 620-636.

BOLHASSANI A. Potential efficacy of cell-penetrating peptides for nucleic acid and drug delivery in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 201, vol. 1816, pp. 232–246.

BOURLAND M.E., MULLARNEY M.P. Compaction Simulation. **In** : Augsburger L.L., Hoag. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 519- ISNB : 780849390142

BOUVIER J-M., CAMPANELLA O.H. Generic Extrusion Processes. **In** : *Extrusion Processing Technology. Food ans Non-Food Biomaterials*. John Wiley & Sons Ltd., 2014, pp. 1-12. ISBN : 9781444338119.

BREITENBACH J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.,* 2002, vol. 54, pp. 107-17.

BRONDEL L., JACQUIN A., MEILLON S., PENICAUD L. Le goût : physiologie, rôles et dysfonctionnements. *Nutri. Clin. Métabol.*, 2013, vol. 27, pp. 123-133.

BROOKFIELD. Powder Flow Tester [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.brookfield engineering.com/products/pft/powder-flow-tester.asp (Consulté le 15 octobre 2014).

BRUNNER E. Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Z. Phys.Chem.*, 1904 ; vol. 43, PP. 56–102.

BRUNER L., TOLLOCZKO S. Uber die Auflõsungsgeschwindigkeit Fester Körper. *Z. Phys. Chem.*, 1900, vol. 35, pp.283-290.

BUSIGNIES V. *Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécanisues de systèmes granulaires compactés*. Thèse de doctorat d'université en Pharmacotechnie et Physico-chimie. Châtenay-Malabry : Université Paris XI, 2005, 378 p.

Carson J.W., Wilms H. Development of an international standard for shear testing. *Powder Technol.*, 2006, vol. 67, pp.1-9.

CALVET R. Transport de l'eau dans le sol – Hydrodynamique du sol. In : *Le sol : propriété et fonctions.* Tome 2 : Phénomnèes physiques et chimiques. Applications agronomiques et environnementales. Frande Agricole Eds, 2003, pp. 124-243. ISBN : 9782855572444.

CASTEL B. Mise en forme des solides - Procédés et appareils. In : *Techniques de l'ingénieur* [**en ligne**]. J3382. Paris : Editions T.I., 1996, 26 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/mise-en-forme-des-solides-j3382/ (Consulté le 18 octobre 2013).

CATALENT. OSDrC® OptiDose™ Drug Delivery Technology [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.catalent.com/index.php/offerings/A-Z-Offerings/OSDrC-R-OPTIDOSE-drug-delivery-technology (Consulté le 23 octobre 2014).

CELIK M. Overview of compaction data analysis techniques. *Drug. Dev. Ind. Pharm*., 1992, vol 18, pp. 767-810.

CHIODO A., ROSENHAUER E., WORSOWICZ G. Performance Improvement Methods : Not Just For Maintenance of Certification. *PM&R*, 2011, vol. 3, pp. 163-167.

CHOUGULE A.S., DIKPATI A., TRIMBAKE T. Formulation Development Techniques of CO-processed Excipients [**en ligne**]. *JAPS (Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences),* 2012, vol. 2, pp. 231-249. Disponible sur : http://japsjournal.com/journals/2.Ajay_review_final_copy.pdf (Consulté le 17 octobre 2014).

CIMA LABS Inc. (Wehling F., Schuehle S., Madamala N.) *Tablet with saliva activated agent and protective material; time-release agents; psychotropic drugs.* Brevet américain US 5178878, 1993.

CLARKE A., JOHNSON E.S., MALLARD N., CORN T.H., JOHNSTON A., BOYCE M., WARRINGTON S., MacMAHON D.G. A new low-dose formulation of selegiline: clinical efficacy, patient preference and selectivity for MAO-B inhibition. *J. Neural. Transm.,* 2003 ; vol. 110, pp. 1257-1271.

CLAVERIE I., HEDDE H. Phase Pharmaceutique. In : *Pharmacologie générale Toxicologie - Mécanismes fondamentaux*. 2ème éd. Wolters Kluwer France, 2008, pp. 7-11. (Collection Porphyre, Cahier du préparateur en Pharmacie). ISBN : 978-2-9155-8560-5

CLEXTRAL. Technologie d'extrusion bivis [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.clextral.com/fr/technologies-and-lines/6204-2/twin-screw-extrusion-features-and-benefits/

COIGNET F. Improved malaxator for the preparation of plastic materials for artificial stone. Brevet américain US 98035, 1869.

COLOMBO R. Brevet Italian 370578, 1939.

CONDOTTA R. *Coulabilité des poudres cohésives : mesure aux faibles contraintes, granulaires humide et applications à une poudre industrielle.* Thèse de doctorat d'université en Génie des Procédés et Environnement. Toulouse : Institut National Polytechnique de Toulouse, 2005, 257 p.

COOPER, A.R., EATON L.E. Compaction behavior of several ceramic powders. *J. Am. Ceram. Society,* 1962, vol. 45, pp. 97-101.

CUENIN P. Fonderie et moulage de l'acier – Généralités [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur.* M3620. Paris : Editions T.I., 1994a, 8 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/materiaux-th11/fonderies-et-moulages-aspects-generaux-42352210/industrie-de-la-fonderie-m3500/ (Consulté le 15 octobre 2014).

CUENIN P. Moulage – Noyautage [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. M3512. Paris : Editions T.I., 1994b, 71 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/materiaux-th11/fonderies-et-moulages-aspects-generaux-42352210/moulage-noyautage-m3512/ (Consulté le 15 octobre 2014).

CUENIN. Industrie de la fonderie [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur.* M3500. Paris : Editions T.I., 1994, 8 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/materiaux-th11/fonderies-et-moulages-aspects-generaux-42352210/industrie-de-la-fonderie-m3500/ (Consulté le 18 octobre 2014).

CUSTODIO J.M., WU C.Y., BENET L.Z. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. A*dv. Drug. Deliv. Rev.*, 2008, vol. 60, pp. 717-33.

DAGNELI P. Le plan d'expérience évolue… [**en ligne**] Rev. Modulad, 2008, vol. 38, pp.13-36. Disponible sur : http://www.modulad.fr/archives.htm (Consulté le 19 octobre 2013).

DASH, S., MURTHY P.N., NATH, L., CHOWDHURY, P. Kinetic modelling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research,* 2010, vol 67, pp. 217-223.

DEAKIN S. The benefits of tablet tooling standardization: a single, global tooling standard would offer many benefits, but one has been slow to emerge [en ligne]. *Pharm.Techn.,* 2011, vol.35. Disponible sur : http://www.pharmtech.com/benefits-tablet-tooling-standardization (Consulté le 3 juin 2014).

DEEPAK S., DINESH K., MANKARAN S., GURMEET S., RATHORE M.S. Fast disintegrating tablets: a new era in novel drug delivery system and new market opportunities. *JDDT (Journal of Drug Delivery & Therapeutics),* 2012, vol. 2 : 74-86.

DEFAYE J., GARCÍA FERNÁNDEZ J-M, ORTIZ MELLET C. Glycochimie et thérapeutique: Les cyclodextrines en Pharmacie, perpectives pour le ciblage d'actifs thérapeutiques et le contrôle d'interactions membranaires. *Ann. Pharm. Fr.,* 2007, vol. 65, pp. 33-49.

DEGOUET C. *Caractérisation de matériaux granulaires et de leurs écoulements dans les silos verticaux. Mise en oeuvre d'une méthode d'investigation expérimentale et numérique.* Thèse de doctorat d'université en Mécanique. Brest : Université de Bretagne Occidentale, 2005, 127 p.

DEMEYE J-F. *Mécanismes et dynamique du mélange des poudres & caractérisation de 'homogénéité de mélanges de poudres* [en ligne]. Rapport bibliographique, 2004, 26 p. Disponible sur : http://perso.mines-albi.fr/~demeyre/contrib.html (Consulté le 7 mai 2014).

DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé). *Pharmacopée Européenne*. 8ème éd. 2014.

DING X., ALANI A.W.G., ROBINSON J.R. Extended-Release and Targeted Drug Delivery. **In**: GERBINO P.P. *Remington: The Science And Practice of Pharmacy,* 21th ed. Philadelphia (United States) : Lippincott, Williams & Wilkins, 2005, pp.939-964. ISBN : 9780781763783.

DIXIT R.P., PUTHLI S.P. Oral strip technology: overview and future potential. *J. Control. Release.,* 2009, vol. 139, pp. 94-107.

DOBETTI L. Fast-Melting Tablets Developments and Technologies [**en ligne**]. *Pharm. Techn Drug Deliv.,* 2001, pp. 44-50 Disponible sur : http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard//pharmtech/512001/5137/article.pdf (Consulté le 18 octobre 2014).

DOKOUMETZIDIS A, MACHERAS P. Historical Perspectives. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *Int. J. Pharm.,* 2006, vol. 321, pp.1–11.

DRESSMAN J., BUTLER J., HEMPENSTALL J., REPPAS C. The BCS : Where Do We Go from Here? *Pharm. Techn Drug Deliv*., 2001, pp. 68-76.

DRUGS.COM. Pill Identifier. **In** : Drugs.com, Know more. Be sure. [**en ligne**]. Mise à jour du site le 16 octobre 2014. Disponible sur : http://www.drugs.com/pill_identification.html (Consulté le 24 octobre 2014).

DUCHENE D. Pastillage. **In** : *Techniques de l'ingénieur* [**en ligne**]. A5760. Paris : Editions T.I., 1988, 10 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/archive-2/pastillage-a5760/ (Consulté le 18 octobre 2014).

DUFFY B.C., ZHU L., DECORNEZ H., KITCHEN D.B. Early phase drug discovery: cheminformatics and computational techniques **In** identifying lead series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 2012, vol. 20, pp. 5324–5342.

DURAN J. *Sables, poudres et grains*. 1ère éd. Eyrolles, 1997, 264 p. (Collection : Eyrolles Sciences). ISNB : 9782212058314.

EBERLE V.A., SCHOELKOPF J., GANE P.A.C., ALLES R. , HUWYLER J., PUCHKOV M. Floating gastroretentive drug delivery systems: Comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior. *Eur. J. Pharm. Sci*., 2014, vol. 58, pp. 34-43.

EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*). *European Pharmacopeoia*. 8th ed., 2014.

EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*). Harmonisation internationale et Groupe de discussion des Pharmacopées [**en ligne**]. **In** : *Rapport annuel 2013.* Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2014, *p. 13.* Disponible sur : https://www.edqm.eu/fr/accueil-DEQM-628.html (Consulté le 30 octobre 2014).

EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*). Publication de l'addendum 5.8 [**en ligne**]. Pharmeuropa 19.2, 2007, pp. 182-185*.* Disponible sur : https://www.edqm.eu/fr/accueil-DEQM-628.html (Consulté le 30 octobre 2013).

EDQM (*European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare*). Groupe de discussion des Pharmacopées. Enoncé de la politique d'Harmonisation [**en ligne**]. *Pharmeuropa*, 2003 ; 16(3) : 467. Disponible sur : https://www.edqm.eu/fr/Harmonisation-pharmacopee-europeenne-614.html (Consulté le 30 octobre 2014).

ELLOUZE F., AMAR N.B., DERATANI A. Les cyclodextrines a large cycle : synthèse, purification et applications. Large ring cyclodextrins: Synthesis, purification and applications

EMA (European Medicine Agency). Guideline on the investigation of bioéquivalence [**en ligne**]. London, CMPH (Committee for Medicinal Products for Human Use), 2010, 27 p. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/ (Consulté le 28 octobre 2014, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **).

EMEA (European Medicines Agency) / CHMP (Committee for médicinal products for human use). Guideline on excipients in the dossier for application for marketting autorisation of a médicinal product [**en ligne**]. London, 2007, 12 p. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/ (Consulté le 18 octobre 2014).

ETIENNE A. Extraction solide-liquide [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. J2780. Paris : Editions T.I., 1965, 20 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/archive-1/extraction-solide-liquide-j2780/ (Consulté le 10 décembre 2014).

EUDIER M. Fabrication des produits frittés. **In** : *Techniques de l'ingénieur* [En ligne]. M864. Paris : Editions T.I., 1994, 10 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-mise-en-forme-des-metaux-et-fonderie-tiamc/archive-1/fabrication-des-produits-frittes-m864/ (Consulté le 2 février 2013).

FAGRON. *CapsiCards® System – Operating Manual V. 1.0* [**en ligne**]. 2014, 30 p. Disponible sur : http://www.fagron.fr/fr/53544 (Consulté le 18 octobre 2014).

FAN L.T., CHEN Y-M. Recent Developments in Solids Mixing. *Powder Technol*., 1990, vol. 61, pp. 255 – 287.

FARAJI A.H., WIPF P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorg. Med. Chem*., 2009, vol. 17, pp. 2950-2962.

FARKHANI S.M., VALIZADEH A., KARAMI H., MOHAMMADI S., SOHRABI N., BADRZADEH F. Cell penetrating peptides: efficient vectors for delivery of nanoparticles, nanocarriers, therapeutic and diagnostic molecules. Peptides. 2014, vol. 57 , pp. 78-94.

FAUDUET H. Propriétés des solides. **In** : *Mécanique des fluides et des solides appliquée à la chimie*. Deuxième partie : Mécanique des solides (Chapitre 6). Editions TEC & Doc, Lavoisier, 2011, pp. 224-257. ISBN : 9782743013158.

FDA (Food and Drug Administration) / Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets [**en ligne**]. Silver Spring (US), 2008, 6 p. Disponible sur : http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070578.pdf (Consulté le 2 décembre 2014).

FDA (Food and Drug Administration). *Guidance for Industry. Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules* [**en ligne**]. Draft guidance, 2013, 11 p. Disponible sur : http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377938.pdf (Page consultée le 11/09/14).

FDA (Food and Drug Administration). Part 206 – Imprinting of solid oral dosage form drug products for human use. In : *Code of Federal Regulations Title 21*[**en ligne**]. Version révisée le 1er avril 2014. Disponible sur : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=206.3 (Consulté le 19 octobre 2014).

FDA (Food and Drug Administration). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [**en ligne**]. Guidance for Industry, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2000, 16 p. Disponible sur : http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070246.pdf (Consulté le 28 octobre 2014).

FELL J.T., NEWTON J.M. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J. Pharm. Sci.,* 1970, vol. 59, pp. 688-691.

FERREBOEUF C. Qualité en conception – Méthodologie et mise en œuvre [**En ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. BM5010. Paris : Editions T.I., 2014, 20 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/genie-industriel-th6/qualite-et-securite-des-systemes-industriels-42153210/qualite-en-conception-bm5010/ (Consulté le 30 octobre 2014).

FETTE Compacting. Tablet presses [**en ligne**] 2014. Disponible sur : http://www.fette-compacting.com/products/?tags=39 (Consulté le 3 juin 2014).

FITZPATRICK. Compacteur à rouleau [**en ligne**]. **In** : Chilsonator® Special Features and Models. The Fitzpatrick Company, 2014. Disponible sur : http://www.fitzmill.com/pharmaceutical/dry_granulation/features_models/features_models_dg.html (Consulté le 5 févier 2014).

FONTANILLE M., GNANOU Y. Principales techniques de mise en forme des matériaux polymères. **In** : *Chimie et physico-chimie des polymères*. 3ème éd. Paris : Dunod, 2013, pp. 431-438. ISBN : 978-1-1006-0130-1

FREEMAN technology. About the FT4 Powder Rheometer [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.freemantech.co.uk/_powders/?pt=About the FT4 Page&p=MQ== (Consulté le 15 octobre 2014).

FROGERAIS *A. Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle* [**en ligne**]. 2013. Disponible sur : https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00787009 (Consulté le 15 octobre 2013).

FROGERAIS A. *Les Pilules : histoire de la fabrication industrielle* [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://fr.slideshare.net/Frogerais/la-fabrication-industrielle-des-pilules-5 (Consulté le 17 octobre 2014).

FU Y., YANG S., JEONG S.H., KIMURA S., PARK K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* ,2004, vol. 21, pp. 433-476.

FUCHS J. The amount of liquid patients use to take tablets or capsules [en ligne]. *Pharm. Pract.*, 2009, vol. 7, pp. 170-174. Disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139049/ (Consulté le 19 octobre 2014).

FUISZ TECHNOLOGIES LTD. (BOGUE B.A., FUISZ R.C., HISCOCKS P.G.) *Process for making shearform matrix.* Brevet américain US 5380473, 1995.

FUISZ TECHNOLOGIES LTD. (CHERUKURI S.R., MYERS G.L., BATTIST G.E., FUISZ R.C.) *Process for forming quickly dispersing comestible unit and product therefrom.* Brevet international WO 1995034290, 1995.

Fuisz Technologies Ltd. (MYERS G.L., BATTIST G.E., FUISZ R.C.). *Process and apparatus for making rapidly dissolving dosage units and product therefrom.* Brevet américain US 5851553, 1998.

GANDHI R., KAUL C. L., PANCHAGNULA R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. PSTT, 1999, vol. 2, pp. 160-170.

GANJI, F., VASHEGHANI-FARAHANI, S., VASHEGHANI-FARAHANI, E. Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review. Iranian Polymer Journal, 2010, vol. 19, pp. 375-398.

GEA Pharma Systems. Courtoy™ Tablet Compression [**en ligne**]. Mise à jour en 2014. Disponible sur : http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/WebDoc/webb82qflt (Consulté le 3 juin 2014).

GEOFFROY J-M., RIVKEES D. Pharmaceutical Manufacturing: Changes in Paradigms. *In* : Augsburger L.L., Hoag. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 3: Manufacture and Process Control. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 85-118. ISNB : 9781420063455

GERA M., SAHARAN V.A., KATARIA M., KUKKAR V. Mechanical methods for dry particle coating processes and their applications in drug delivery and development. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2010, vol. 4, pp. 58-81.

GERL M. Phénomènes de transport [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur* [En ligne]. A247. Paris : Editions T.I., 1976, 20 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-physique-chimie-tiafp/phenomenes-de-transport-a247/ (Consulté le 10 janvier 2015).

GILLARD J. De la poudre au comprimé. Evolution de la microstructure. *Labo. Pharm. Probl. Tech.,* 1981, vol. 309, pp.359-369.

GLATT. Fluided bed systems [**en ligne**]. Product brochures, 2014. Disponible sur : http://www.glatt.com/en/metanav/downloads-media/ (Consulté le 19 octobre 2014).

GLATT. Innovative Technologies for Granules and Pellets [**en ligne**]. Product brochures, 2011. Disponible sur : http://www.glatt.com/en/metanav/downloads-media/ (Consulté le 19 octobre 2014).

GOBEL M.C., JOGANI P.D. A review of co-processed directly compressible excipients [**en ligne**]. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.,* 2005, vol. 8, pp. 76-93. Disponible sur : http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS8(1)/P.Jogani/excipients.htm (Consulté le 15/10/2014).

GOLE D.J., LEVINSON R.S., CARBONE J.,DAVIES J.D. *Preparation of pharmaceutical and other matrix systems by solid-state dissolution*. Brevet américain 5,215,756., 1993.

GOMEZ F., SALEH K. Mise en forme des poudres - Séchage par atomisation. Principes [**En ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. J2256. Paris : Editions T.I., 2012, 29 p. Disponible sur : http://www. techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaireControlledRele/procedes-chimie-bio-agro-th2/principes-de-formulation-42489210/formulation-j2110/ (Consulté le 24 octobre 2014).

GORIS A., LIOT A., GORIS A. *Pharmacie galénique.* Masson et Cie, 1942, 200 p.

GOUPY J. *La modélisation par des plans d'expériences*. [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. R275. Paris : Editions T.I., 2000, 24 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/capteurs-et-methodes-de-mesure-42419210/modelisation-par-les-plans-d-experiences-r275/ (Consulté le 19 octobre 2013).

GRAY M. British Patent 5056, 1879.

GREF R., DOMB A., QUELLEC P., BLUNK T., MÜLLER R.H., VERBAVATZ J.M., LANGER R. The controlled intravenous delivery of drugs using PEG-coated sterically stabilized nanospheres. *Adv Drug Deliv Rev.*, 1995, vol. 16, pp. 215-233.

GUHMANN M., PREIS M., GERBER F., PÖLLINGER N., BREITKREUTZ J., WEITSCHIES W. Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system. *Int. J. Pharm.,* 2012, vol. 438 : pp.81-90.

GUHMANN M., PREIS M., GERBER F., PÖLLINGER N., BREITKREUTZ J., WEITSCHIES W. Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system. *Int. J. Pharm.,* 2012, vol. 438, pp. 81-90.

GUITARD E-H. *La pilule (Le mot et la chose)* [**en ligne**]. Revue d'histoire de la pharmacie, 1955, vol. 43, pp. 113-116. Disponible sur le site Persée: http://www.persee.fr/web/guest/home (Consulté le 19 octobre 2014).

GUPTA H., SHARMA A., KUMAR S., ROY S.K. E-tongue: a tool for taste evaluation. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, 2010, vol. 4, pp. 82-9.

GUYOT J.C., DELACOURTE A., DEVISE B., TRAISNEL M. Optimisation en technologie de compression. *Labo. Pharm. Probl. Tech*., 1977, vol. 25, pp. 209-214.

HA D., SUN Q., SU K., WAN H., LI H., XU N., SUN F., ZHUANG L., HU N., WANG P. Recent achievements in electronic tongue and bioelectronic tongue as taste sensors. *Sensors and Actuat. B-chem.,* 2015, vol. 207, pp. 1136–1146.

HANCOCK B.C., YORK P ROWE R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *Int. J. Pharm.,* 1997, vol. 148, pp. 1-21.

HANSEN C.M. *The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient. Their Importance In Surface Coating Formulation*. [**en ligne**]. Copenhagen : Danish Technical Press, 1967, 103 p. Disponible sur : http://hansen-solubility.com/Contents/HSP1967-OCR.pdf (Consulté le 19 octobre 2014).

HANSEN C.M. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*. 2nd ed. CRC Press, 2007, 544 p. ISBN : 978-0849372483.

HAS (Haute Autorité de Santé). *Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments* [**en ligne**]. 2011. Disponible sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments (Page consultée le 12/09/14).

HECKEL, R.W. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Metal. Soc. AIME*, 1961, vol. 221, pp. 1001- 1008.

HEDOUX A. Lyophilisation de produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques. In : *Techniques de l'ingénieur* [**en ligne**]. PHA2026. Paris : Editions T.I., 2013, 23 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/lyophilisation -de-produits-pharmaceutiques-et-biopharmaceutiques-pha2026/ (Consulté le 18 octobre 2014).

HELFAND W.H., COWEN D.L. Evolution of pharmaceutical oral dosage forms. *Pharm .Hist.,* 1983, vol. 25 : pp. 3-18.

HIESTAND E.N. Tablet bond. I. A theoretical model. *Int. J. Pharm*., 1991, vol. 67, pp. 217-229.

HOFFMAN The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. *J. Control. Release*, 2008, vol. 132 pp. 153-163.

HOLWEG M. The genealogy of lean production. J*. Oper. Manag.*, 2007, vol. 25, pp. 420-437.

HOORSPOOL K. Excipients: pharma's silent partners [**en ligne**]. World Pharmaceutical, 2013. Disponible sur : http://www.worldpharmaceuticals.net/features/featureworld-pharmaceutical-frontiers-excipients-boehringer-ingelheim/ (Consulté le 11 mars 2014).

HUANG J., KAUL G., CAI C., CHATLAPALLI R., HERNANDEZ-ABAD P., GHOSH K., NAGI A. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *Int. J. of Pharm.,* 2009, vol. 382, pp. 23–32.

HUGHES J., REES S., KALINDJIAN S., PHILPOTT K. Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 2011, vol. 162, pp.1239–1249.

ICH M4 (R3): Organisation Including the Granularity document that provides guidance on document location and paginations [**en ligne**]. 2004 ; Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3__organisation.pdf (Consulté le 19 octobre 2014).

ICH Q8 (R2) *Pharmaceutical Development Q8* (R2) [**en ligne**]. 2009. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (Consulté le 19 octobre 2014).

ICH Q9. *Quality Risk Management* [**en ligne**]. 2005. Disponible sur http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9Guideline.pdf (Consulté le 19 octobre 2014).

I HOLLAND. I HOLLAND tabletting science [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://fr.tablettingscience.com (Consulté le 19 octobre 2014).

IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council). IPEC Guidelines [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://ipec-europe.org/page.asp?pid=59 (Consulté le 19 octobre 2014).

IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council). *Qualification of excipients for use in pharmaceuticales* [**en ligne**]. Arlington (US) : IPEC America, 2008, 66 p. Disponible sur : http://ipecamericas.org (Consulté le 19 octobre 2014).

ISO 18084 : 2011. *Outillage de presse pour comprimés -- Poinçons et matrices.* 2011, 14p.

JAIN S. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. *Pharm. Sci. Technolo. Today*. 1999, vol. 2, pp. 20-31.

JANNIN V., RODIER J-D. Formulation et fabrication des suppositoires [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. PHA2020. Paris : Editions T.I., 2013, 18 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/formulation-et-fabrication-des-suppositoires-pha2020/ (Consulté le 19 octobre 2014).

JANSSEN E.M., SCHLIEPHACKE R., BREITENBACH A., BREITKREUTZ J. Drug-printing by flexographic printing technology--a new manufacturing process for orodispersible films. *Int. J. Pharm*. 2013, vol. 441, pp. 818-825.

JEDINGER N., KHINAST J., ROBLEGG E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping--a review *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2014, vol. 87, pp. 217-226.

JEONG S.H., FU Y., PARK K. Frosta®: a new technology for making fast-melting tablets. *Expert. Opin. Drug. Deliv.,* 2005, vol. 2, pp. 1-10.

JEONG S.H., TAKAISHI Y., FU Y., PARK K. Material properties for making fast dissolving tablets by a compression. *J. Mater. Chem.,* 2008, vol.18, pp. 3527–3535.

JENIKE A.W., Storage and Flow of Solids. *Bulletin No. 123. of Utah Engineering Experimen Station*, 1964, vol.53, 197 p. (Rev. 1976).

JOHNSON J.L. Tablet coating. In : SATAS D., TRACTON A.A. Coating Technology Handbook. 2nd ed. New York : Marcel Dekker, 2001, pp. 863-866. ISNB : 9780824704391.

JOHNSTONE C., PAIRAUDEAU G., PETTERSSON J.A. Creativity, innovation and lean sigma: a controversial combination ? *Drug. Discov. Today*., 2011, vol. 16, pp. 50-7.

JONE D.M. Coating Processes and Equipment. **In** : AUGSBURGER L.L., HOAG. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, vol 1, pp. 373-397. ISNB : 9780849390142

JONES H.M., K ROWLAND-YEO K. Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development [**en ligne**]. *CPT (Pharmacometrics & Systems Pharmacology),* 2013 ; vol. 2., pp.1-12. Disponible sur le site : http://www. nature.com/psp/index.html (Consulté le 24 octobre 2014).

JOUANY C., CHENU C., CHASSIN P. Détermination de la mouillabilité des constituants du sol à partir de mesures d'angles de contact : revue bibliographique [**en ligne**]. *Science du Sol,* 1992, vol. 30, pp. 33-48. Disponible sur : http://www.afes.fr/sds.php (Consulté le 10 décembre 2014).

JOUYBAN A., FAKHREE M.A., SHAYANFAR A. Review of pharmaceutical applications of N-methyl-2-pyrrolidone. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2010, vol. 13, pp. 524-535.

JUNGHANNS J.U., MÜLLER R.H. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications [en ligne]. *Int. J. Nanomedicine*. 2008, vol.3, pp. 295-309. Disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626933/ (Consulté le 3 décembre 2014).

KABLITZ C.D., HARDER K., URBANETZ N.A. Dry coating in a rotary fluid bed. *Eur. J. Pharm. Sci.,* 2006, vol. 27, pp. 212-219.

KANEKAR H., KHALE A. Coloring Agents: Current Regulatory Perspective for Coloring Agents Intended for Pharmaceutical and Cosmetic Use [**en ligne**]. *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.,* 2014, vol. 3, pp. 365-373. Disponible sur : http://www.eijppr.com (Consulté le 15/10/2014).

KAWAKITA K., LUDDE K-H. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technol*., 1971, vol. 4, pp. 61- 68.

KEANEY P. The Zydis Oral Fast-dissolving Form. **In** : Ra Michael J. Rathbone M.J., Hadgraft J., Roberts M.S. *Modified-release Drug Delivery Technology*. New York : Marcel Dekker. 2003, pp. 191-202. ISBN : 0824708695.

KERALIYA, R. A., PATEL, C., PATEL, C., KERALIYA, V., SONI, T. G., Patel, R.C., PATEL, M.M. Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form [**en ligne**]. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, vol. 2012, 528079. Disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407637/ (Consulté le 18 ovtobre 2014).

KETTERHAGEN W. R. Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM. *Int. J. Pharm.,* 2011, vol. 409, pp.137-149.

KICA E., WESSEL R.A. *Transnational Arrangements in the Governance of Emerging Technologies: The Case of Nanotechnology* [**en ligne**]. Biennial ECPR Standing Group for Regulatory Governance Conference on 'Regulatory Governance: between Global and Local', Institut Barcelona d'Estudis Internacionals (IBEI), Barcelona. (Panel: Explaining regulatory governance II), Juin 2014. Disponible sur : http://reggov2014.ibei.org/bcn-14-papers/67-218.pdf (Consulté le 3 décembre 2014).

KORSCH. KORSCH the specialist [en ligne]. 2014. Disponible sur : http://www.korsch.com (Consulté le 3 décembre 2014).

KOLTER K., KARL M., GRYCZKE A. *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers* [**en ligne**]. Extrusion Compendium 2nd ed. Ludwigshafen (Allemagne) : BASF, 2012, pp. 201. Disponible sur : http://www.in-pharmatechnologist.com/smartlead/view/687252/4/BASF-s-Hot-Melt-Extrusion-Compendium-2nd-edition (Consulté le 19 octobre 2014). ISNB : 9783000394157.

KOUADRI-HENNI A. *Contribution à l'étude des propriétés physiques des produits pulvérulents. Corrélation coulabilité-granularité. Application : produits alimentaires*. Thèse de doctorat d'université en Chimie des matériaux. Montpellier : Université des Sciences et Techniques de Montpellier 2, 2002, 202 p.

KUNO Y., KOJIMA M., ANDO S., NAKAGAMI H., Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition. *Int. J. Pharm*, 2008, vol. 355, pp. 87-92.

KWON Y. *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists.* New York: Springer, 2002, 291 p. ISBN : 9780306462344

LAFON L. Galenic form for oral administration and its method of preparation by lyophilization of an oil-in-water émulsion [en ligne]. Brevet américain US 4616047, 1986. Disponible sur : http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&at=11&locale=en_EP&FT=D&CC=US&NR=4616047A&KC=A (Consulté le 3 décembre 2014).

LAFON LABOR (Inventeur : Jacquot-Leyder J., Nguyen T.T.). Procédé de préparation de particules renfermant un ingredient actif par extrusion et lyophilisation. Brevet international WO1994021371, 1994.

LAGOS J., LISS E., GLASSER B. Segregation of powders during gravity-driven flow through ducts [**en ligne**]. The Rutgers Scolar, An electronic Bulletin of Undergraduate Research, 1999, vol. 1. Disponible sur : http://rutgersscholar.rutgers.edu/volume01/glaslago/glaslago.htm (Consulté le 8 mais 2014).

LAI F., PINI E., CORRIAS F., PERRICCI J., MANCONI M., FADDA A.M., SINICO C. Formulation strategy and evaluation of nanocrystal piroxicam orally disintegrating tablets manufacturing by freeze-drying. *Int. J. Pharm.,* 2014 ; 467(1-2) : 27-33.

LAPIERRE A. L'empreinte. *Le sens de l'absence* [**en ligne**]. Mémoire de fin d'études. Paris : E.N.S.C.I (Ecole Nationale Supérieur de Création Industrielle), Les Ateliers, 2006, 132 p. Disponible sur : http://www.ensci.com/uploads/media/memoire_arnaud_lapierre.pdf (Consulté le 19 octobre 2014).

LAROUSSE. Dictionnaire de français [**en ligne**]. Paris : Editions Larouse, 2014. Disponible sur : http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais (Consulté le 19 octobre 2014).

LE HIR A., CHAUMEIL J-C., BROSSARD D*. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicament*. 9ème éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2009, 387 p. Abrégés de la Pharmacie. ISBN 978-2-2946-1204-6.

LE LAN A. Mélange de solides [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. A5940. Paris : Editions T.I., 1983, 22 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/archive-1/melange-de-solides-a5940/ (Consulté le 7 mai 2014).

LEANE M., PITT K., REYNOLDS G., The Manufacturing Classification System (MCS) Working Group. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms [**en ligne**]. *Pharm. Dev. Technol.,* 2014, Early Online, pp. 1–10. Disponible sur : http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10837450.2014.954728 (Consulté le 15 avril 2014).

LEE B.K., YUN Y.H., PARK K. Smart Nanoparticles for Drug Delivery: Boundaries and Opportunities. Chem. Eng. Sci., 2015, vol. 125, pp. 158-164.

LEEM (Les Entreprise du Médicament). Recherche et Développement. *Bilan économique des Entreprises du Médicament* [En ligne]. Edition 2014, 25 juin 2014. Disponible sur : http://www.leem. org/bilan-economique-2012 (Consulté le 10 août 2014).

LEGIFRANCE. *Arrêté du 10 août 2004 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication* [en ligne]. JORF n°196 du 24 août 2004, p.15159. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr (Consulté le 17 octobre 2014).

LEGIFRANCE. *Code de la Santé Publique* [en ligne]. Version consolidée au 16 octobre 2014. Disponible sur le site Legifrance : http://www.legifrance.gouv.fr (Consulté le 17 octobre 2014).

LEGIFRANCE. *Code de la Santé Publique* [en ligne]. Version consolidée au 16 octobre 2014. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr (Consulté le 17 octobre 2014).

LEGRAND P., BENOIT J-L., BRIANÇON S., FATTAL E., FESSI H., et al.. Sphéroides et formes vectorisées. **In : Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique,** Maloine, 2007, pp.221-250,

LETURIA M., BENALI M., LAGARDE S., RONGA I, SALEH K. Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods. Powder Technol., 2014, vol. 253, pp. 406–423

LEUENBERGER H., The compressibility and compactibility of powder systems. *Int. J. Pharm*., 1982, vol. 12, pp. 4l-55.

LEUENBERGER. H. The compressibility and compactibility of powder systems, *Int. J. Pharm*., 1982, vol. 2, pp. 41-55.

LEVIN M. Tablet Press Instrumentation. **In** : SWARBRICK J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* 3rd ed. Chapter 265. New York : Marcel Decker Inc, 2002, pp. 3684-3706. ISBN : 9780849393990

LIN C., CHEN F.F., WAN H-D., CHEN Y.M., KURIGER G. Continuous improvement of knowledge management system using Six Sigma methodology. Robotics Com-Int. Manuf., 2013, vol. 29, pp. 95-103.

LIPINSKI C.A., LOMBARDO F., DOMINY B.W., FEENEY P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev*., 1997, vol. 23, pp. 3-25.

LIU F., MERCHANT H.A., KULKARNI R.P., ALKADEMI M., BASIT A.W. Evolution of a physiological pH 6.8 bicarbonate buffer system: Application to the dissolution testing of enteric coated products. *Eur. J. Pharm Biopharm*., 20117, pp. 8, 151-157.

LOOK-O-LOOK. *Nos bonbons* [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.lookolook.com/nos_bonbons (Consulté le 17 octobre 2014).

MAC EWAN, P. *The Art Of Dispensing.* 9th ed. London : The Chemist And Druggist, 1915, 596 p.

MADERUELO, C.; ZARZUELO, A., LANAO, J.M. *Critical factors in release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. J. Control. release,* 2011, vol. 154,PP. 2-19.

MALAMATARIS S., BIN BAIE S., PILPEL N. Plasto-elasticity and tableting of paracetamol, Avicel and other powders. *J. Pharm. Pharmacol*., 1984, vol. 36, pp. 616-617.

MALATERRE V., OGORKA J., LOGGIA N., GURNY R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur. J. Pharm. Biopharm*., 2009, vol. 73, pp. 311–323.

MATTHES M., REICHE J., HAASE H. Machine à fabriquer des comprimés. Brevet international WO 2007131906 A3. 2007.

MARONI A., ZEMA L., DEL CURTO M.D., LORETI G., GAZZANIGA A. Oral pulsatile delivery: rationale and chronopharmaceutical formulations. *Int. J. Pharm*. 2010, vol. 398, pp. 1-8.

MARTEL J. Dysphagie iatrogénique. *Pharmactuel,* 2001, vol. 34, pp. 11-15.

MARTIS E.A., RADHAKRISHNAN R., BADVE R.R. High-Throughput Screening: The Hits and Leads of Drug Discovery - An Overview. *JAPS (Journal of Applied Pharmaceutical Science)*, 2011, vol. 1, pp. 2-10.

MASSOL-CHAUDEUR S. *Caractérisation de l'été de mélange de poudres – Cas de mélanges faiblement dosés*. 2000, Thèse de doctorat d'université en Génie des Procédés. Vandoeuvre-les-Nancy : Institut National Polytechnique de Lorraine, 2000, 362 p.

MAULUDIN R., MÜLLER R.H., KECK C.M. Development of an oral rutin nanocrystal formulation. *Int. J. Pharm*. 2009, vol. 370, pp. 202-209.

McGEE P. A. Catalent and Sanwa Announce Exclusive License For OSDrC Technology, Bringing New Modified Release Delivery Technology to the Rx and OTC Global Market [**en ligne**]. Reuters Editions, 2014. Disponible sur : http://www.reuters.com/article/2011/07/14/idUS124910+14-Jul-2011+BW20110714 (Consulté le 23 octobre 2014).

McLAUGHLIN A.T.R., BANBURY S. CORNELL S. ODTs help to make the medicines to go down [**en ligne**]. Manufacturing Chemist (http://www.manufacturingchemist.com), 2010, pp. 38-40. Disponible sur : http://www.catalent.com/index.php/thinking/science/the-importance-of-ODTs (Consulté le 3 décembre 2014).

McLAUGHLIN R., BANBURY S., CROWLEY K. Orally Disintegrating Tablets : The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications. Pharmaceutical Technology, 2009. Disponible sur : http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=623097&pageID=1&sk=&date= (Consulté le 20 septembre 2014).

MERISKO-LIVERSIDGE E., LIVERSIDGE G.G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 2011, vol. 63, pp. 427-440.

MERISKO-LIVERSIDGE E.M., LIVERSIDGE G.G. Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds. *Toxicol. Pathol.,* 2008, vol. 36, pp. 43-48.

MHRA. Medicines Information: SPC & PILs [**en ligne**]. 2015. Disponible sur : http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/ (Consulté le 17 octobre 2014).

MISSAGHI S., PATEL P., TIWARI S.B, PHD; FARRELL T.P., RAJABI-SIAHBOOMI A.R. Investigation of the Influence of Tablet Shape, Geometry et Film Coating on Drug Release from Hypromellose Extended-Release Matrices [**en ligne**]. *Drug Delivery Technology*, 2010 ; 10(2) : 32-41. Disponible sur le site de Colorcon : https://www.colorcon.com/spanish/products-formulation/all-products/excipients/tablets/methocel-low-viscosity (Consulté le 17 octobre 2014).

MIZUMOTO T., MASUDA Y., KAJIYAMA A., YANAGISAWA M., NYSHADHAM JANAKI R.

MODI, S.A., GAIKWAD, P.D., BANKAR, V.H., PAWAR, S.P. Sustained Release Drug Delivery System : a review. International Journal of Pharmaceutical Research & Development (IJPRD), 2011, vol. 2,, pp. 147-160

MORETON R.C. Disintegrants in Tabletting. **In** : AUGSBURGER L.L., HOAG. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 2: Rational Design and Formulation. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 217-250. ISNB : 9780849390159.

MORIN G. Les défauts de fabrication des comprimés [**en ligne**]. *Pharmaterm^{MD}, Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique, 2006, vol. 1*7, pp.1-6. Disponible sur le site de Rx&D ou Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada : http://www.groupe traduction.ca/index_f.htm (Consulté le 3 juin 2014).

MORIN-CRINI N., CRINI G. Environmental applications of water-insoluble -cyclodextrin–epichlorohydrin polymers. *Prog. Polym. Sci.,* 2013, vol. 38, pp. 344-368.

MOODLEY K., PILLAY V., CHOONARA Y.E., DU TOIT L.C., NDESENDO V.M., KUMAR P., COOPPAN S., BAWA P. Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery. *Int. J. Mol .Sci*. 2012, vol. 13, pp. 18-43.

MOUTH DISSOLVING TABLETS: A NOVEL APPROACH TO DRUG DELIVERY

NATOLI D. Tooling for Pharmaceutical Processing. **In** : AUGSBURGER L.L., HOAG. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 3: Manufacture and Process Control. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 1-48. ISNB : 9781420063455

NATOLI D., LEVIN M., TSYGAN L., LIU L. Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Tablet Compression. **In** : QIU Y., CHEN Y., ZHANG G.G.Z., LIU L., PORTER W.R. *Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory And Practice*. Elsevier, 2009, pp. 725-759. ISBN : 9780444532428.

NDINDAYINO F., VERVAET C., VAN DEN MOOTER G, REMON J.P. Bioavailability of hydrochlorothiazide from isomalt-based moulded tablets. *Int. J. Pharm*., 2002 , vol. 246, pp. 199-202.

NEGRÍN, C.M., DELGADO, A., LLABRÉS, M., ÉVORA, C. Methadone implants for methadone maintenance treatment. In vitro and in vivo animal studies. *J. Controlled Release,* 2004, vol. 95, pp. 413-421.

NERNST W., Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Z. Phys. Chem.,* 1904, vol. 47, pp. 52-55.

NEWTON J.M. The Preparation of Pellets by Extrusion/Spheronization. **In** : AUGSBURGER L.L., HOAG. S.W. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets.* Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 554. ISNB : 780849390142

NIWA M., HIRAISHI Y. Quantitative analysis of visible surface defect risk in tablets during film coating using terahertz pulsed Imaging. *Int. J. Pharm*., 2014, vol. 461, pp. 342–350.

NLM (United States National Library of Medicine). Pillbox rapid identification, reliable information [en ligne]. Mise à jour le 4 novembre 2013. Disponible sur : http://pillbox.nlm.nih.gov/pillimage /search.php (Consulté le 24 octobre 2014).

NOKHODCHI, A., RAJA, S., PATEL, P., ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*, 2012, vol. 2, pp. 175-187.

NOYES A.A., WHITNEY W.R., The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.,* 1897, vol. 19, pp. 930-934.

OLIVEIRA P.R., BERNARDI L.S., STRUSI O.L, MERCURI S., SILVA M.A.S., COLOMBO P., SONVICO F. Assembled modules technology for site-specific prolonged delivery of norfloxacin. *Int. J. Pharm.,* 2011, vol. 405, pp. 90–96.

ONO A., SUGANO K. Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.,* 2014, vol. 64, pp. 37-43.

OOMS F. Molecular Modeling and Computer Aided Drug Design. Examples of their Applications in Medicinal Chemistry. *Curr. Med. Chem.*, 2000, vol. 7, pp. 141-158.

Ordre National des Pharmaciens. La Qualité de la chaine du Médicament à l'heure de la mondialisation. Des rumeurs à l'information [**en ligne**]. Ordre National des Pharmaciens, 2013, 32 p. (Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens). Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/La-qualite-de-la-chaine-du-medicament (Consulté le 20 mars 2014).

OZEKI Y., WATANABE Y., INOUE S., DANJO K. Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC). *Int. J. Pharm.,* 2003, vol. 259, pp. 69-77.

KEARNEY P., THOMPSON AR., YARWOOD RU. Method for manufacturing freeze dried PAGE C-P., CURTIS M-J., SUTTER M-C., WALKER M-J, HOFFMAN B.B. Facteurs influençant l'action des médicaments. **In** : *Pharmacologie intégrée*. Bruxelles : De Boerk, 1999, 606 p. ISNB : 978-2-7445-0015-2

PAGE C.P., CURTIS MJ, SUTTER M.C. WALKER M.J., HOFFMANN B.B. Facteur influençant l'action des médicaments. **In** : *Pharmacologie intégrée.* 1er ed. Bruxelles : De Boeck Université, 1999, pp.67-92. ISBN : 2744500151.

PAHWA R., GUPTA N. Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets : a review [en ligne]. *IJPSR (International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research),* 2011, vol. 2, pp.2767-2780. Disponible sur : http://www.ijpsr.com/V2I11/2 Vol.2 (11), IJPSR ,RE-351, 2011, Paper 2.pdf (Consulté le 3 décembre 2014).

PAINCHAUD L., GOULET E., LECOMTE S., LAGACE M., LAVOIE M., CARON A., LEVESQUE M. *Guide visuel d'identification des médicamets* [**en ligne**]. Québec, Institut universitaire en santé mental de Québec (Département clinique de Pharmacie), 2010, 78 p. Disponible sur : http://www.institutsmq.qc.ca/en/publications/pharmacie/index.html (Consulté le 24 octobre 2014).

PALMIERI G.F., JOIRIS E., BONACUCINA G., CESPI M., MERCURI A. Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. *Int. J. Pharm*., 2005, vol. 298, pp. 164-175.

PARK K. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. Perspective review. *J. Control. Release,* 2014, vol. 190, pp. 3-8.

PARKASH V, MAAN S., DEEPIKA, YADAV S. K., JOGPAL H, JOPAL V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J. Adv. Pharm. Technol. Res*., 2011, vol. 2, pp. 223-235.

PARKASH V, MAAN S., DEEPIKA, YADAV S. K., JOGPAL H, JOPAL V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J. Adv. Pharm. Technol. Res*., 2011, vol. 2, pp. 223-235.

PARTICLE SCIENCES. Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development [**en ligne**]. *Technical Brief, Particle Siences Drug Development Services*, 2011, vol. 9, pp. 1-4. Disponible sur : http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/

PATEL N., MEHTA A., PATEL P., PRAJAPATI S., PATEL C., SHAH D. Oral disintegrating tablets : a patented review on currents status and future prospectives [**en ligne**]. *PhTechMed,* 2012, vol. 1, pp. 93-108. Disponible sur : http://www.pharmtechmedica.com (Consulté le 17 octobre 2014).

PATEL R.C., KERALIYA R., JANSARI J. PATEL M.M. Application of Biopharmaceutics Classification System in Formulation Development [**en ligne**]. *Ph. Tech. Med*., 2013, vol. 4, pp. 334-340. Disponible sur : http://www.pharmtechmedica.com/upload/Application of Biopharmaceutics Classification System in Formulation Development.pdf (Consulté le 27 octobre 2014).

PATHAN I.B., SHINGARE P.R., KURUMKAR P. Formulation design and optimization of novel mouth dissolving tablets for venlafaxine hydrochloride using sublimation technique. *Journal of Pharmacy Research (JPR),* vol. 6, pp. 593-598.

PATHER S.I., KHANKARI R.K., MOE D.V. OraSolv and DuraSolv: Efficient technologies for the production of orally disintegrating tablets. **In** : RATHBONE M.J., HADGRAFT J., ROBERTS M.S. *Modified-Release Drug Delivery Technology (Drug and Pharmaceutical Sciences).* New York : Marcel Dekker Inc. 2003, pp. 203-216. ISBN : 0824708695.

PAULETTI G.M., GANGWAR S., SIAHAAN T.J., AUBE J., BORCHARDT R.T. Improvement of oral peptide bioavailability: Peptidomimetics and prodrug stratégies. *Adv.Drug Deliv. Rev.,* 1997, vol. 27, pp. 235–256.

PAWAR V.K., MEHER J.G., SINGH Y., CHAURASIA M., SURENDAR REDDY B., CHOURASIA M.K.Targeting of gastrointestinal tract for amended delivery of protein/peptide therapeutics: strategies and industrial perspectives. *J. Control. Release*, 2014, vol. 196, pp. 168-183.

PECK G.E., SO J.L.P. et MORRIS K.R. Dry Granulation. **In** : AUGSBURGER L.L., HOAG. S.W. *Pharmaceutical dosage. forms. Tablets.* Volume 1 : Unit Operation and Mechanical Properties. 3rd ed. New York : Informa Healthcare, 2008, pp. 1-48. ISNB : 9780849390142.

PEIN M., PREIS M., ECKERT C., KIENE F.E. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms–A critical review. *Int. J. Pharm*., 2014, vol. 465, pp. 239–254.

PERRIER-ROBERT A. Dragée. **In** : *Dictionnaire de la gourmandise*. Paris : Editions Robert Laffont, 2012, pp. 1283. ISNB : 9782221115244.

PFEFFER R., DAVE R.N., WEI D., RAMLAKHAN M. Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating. Powder Technol., 2001, vol. 117, pp. 40–67.

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. Pills Pills Pills … [**en ligne**]. Pharmaceutical Technology Europe digital, Advanstar, April 2011, 4 p. Disponible sur : http://www.roquette-pharma.com/2011/ solid-dosage-forms-pills-excipients-tablets-capsules-caplet/ (Consulté le 28 octobre 2014).

PHARMACOPEE EUROPEENNE, 8ème éd. (Ph. Eu. 8.0.) [**en ligne**]. EDQM Conseil de l'Europe, 2014. Disponible sur : http://online.edqm.eu/EN/entry.htm. (Consulté le 28 juin 2014).

POISSON J. Galénique : l'aventure d'un mot. **In** : PREAT, V., ROLAND-MARCELLE, N., VAN DEN ABEELE, B. *Histoire de la pharmacie galénique : l'art de préparer les médicaments de Galien à nos jours.* Louvain-la-Neuve : Presses Universitaire de Louvain, 2006, pp. 11-20. ISBN : 978-2-8746-3049-1

POKORNY A., POKORNY J. Fractographie – Boses physiques [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. M4120. Paris : Editions T.I., 2002, 24 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/materiaux-th11/essais-metallographiques-des-metaux-et-alliages-42343210/fractographie-m4120/ (Consulté le 7 mai 2014).

POUX M., FAYOLLE P., BERTRAND J., BRIDOUX D., BOUSQUET J. Powder mixing : some practical rules applied to agitated systems. *Powder Technol*., 1991, vol. 68, pp. 213-234.

GREEN R., KEARNEY P. Process for preparing fast dispersing solid oral dosage form. US patent 5976577, 1999.

RANADE V.V., CANNON J.B. Oral Drug Delivery. **In :** *Drug Delivery Systems*. 3rd ed. CRC press (Taylor & Francis Group), 2008, pp. 169-242. ISBN : 9781439806180.

RATHORE A.S. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol*., 2009, vol. 27, pp. 546-553.

RAUWENDAAL C. Different Types of Extruders. **In** : *Polymer Extrusion*. 5th ed. Carl Hansen Verlag GmbH & Co. KG, 2014, pp. 11-47. ISBN : 97815699905395.

REICHARDT C., WELTON T. Solute-Solvent interactions. **In** : *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 4th ed. Weinheim (Germany) : Wiley-VCH, 2011, pp. 7-64. ISBN: 9783527324736.

REKHA M.R., SHARMA C.P. Oral delivery of therapeutic protein/peptide for diabetes – Future perspectives*. Int. J. Pharm.,* 2013, vol. 440, pp. 48-62.

RENUKUNTLA J., VADLAPUDI A.D., PATEL A., BODDU S.H.S.,. MITRA A.K., Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int. J. Pharm*, 2013, vol. 447, pp. 75–93.

REPKA M.A., CHEN L-I., CHAN R.A. Buccal Drug Delivery. **In** : WILSON C.G., CROWLEY P.J., (eds.). *Controlled Release in Oral Drug Delivery.* Springer US, 2011, pp. 329-360. ISBN : 9781461410041.

RIBET J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et saccharoses. Thèse de doctorat d'université en Sciences Biologie Santé. Limoges : Université de Limoges, 2003, 263 p.

ROSIER P. *Le moulage : méthodes et matériaux nouveaux.* Dessain Et Tolra, 2005, 158 p.

ROUSTEL S., CHAPET et BOUVIER. Cuisson-extrusion des aliments [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur.* F3120. Paris : Editions T.I., 2000, 9 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-du-genie-industriel-alimentaire-42430210/cuisson-extrusion-des-aliments-f3120/ (Consulté le 19 octobre 2013).

ROWE R.C., SHESKEY P.J., QUINN M.E. Coloring agents. **In** : *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London : Pharmaceutical Press / Chicago : American Pharmacist Association, 2009, pp. 189-196.

ROWLAND M., NOE C. R., SMITH D. A., TUCKER G. T., CROMMELIN D.J., PECK C. C., ROCCI M. L. JR., BESANÇON L., SHAH V.P. Impact of the pharmaceutical sciences on health care: a reflection over the past 50 years. *J. Pharm. Sci*., 2012, vol. 101, pp. 4075-4099.

ROY P., SHAHIWALA A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: Current perspectives. *J. Control. Release*, 2009, vol. 134, pp. 74-80.

ROY, J. *An Introduction to Pharmaceutical Sciences, Production, Chemistry, Techniques and Technology.* 1st éd. Cambridge : Woodhead publishing, 2011, 446 p. ISBN : 978-1-9088-1804-1

SAKR A. A., ALANAZI F. K. Oral Solid Dosage Forms. Chapter 30. **In** : FELTON L. A. *Remington : Essentials of Pharmaceutics*. 1st ed. London : Pharmaceutical Press, 2013, pp. 581-610. ISNB : 9780857111050

SALAMAT-MILLER N., CHITTCHANG M., JOHNSTON T.P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2005, vol. 57, pp.1666–1691.

SALEH K. GUIGON P. Coating and Encapsulation Processes in Powder techology. **In** : SALAM A. A., HOUNSLOW M. J., SEVILLE J.P.K. *Granulation*. Amsterdam : Elservier, 2007, pp 323-376. ISBN : 97804444518712.

SALEH K., GUIGON P. Caractérisation et analyse des poudres - Propriétés physiques des solides divisés [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur.* J110. Paris : Editions T.I., 1999, 20 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/principes-de-formulation-42489210/caracte risation-et-analyse-des-poudres-j2251/ (Consulté le 10 décembre 2014).

SALEH K., GUIGON P. Mise en œuvre des poudres – Stockage et écoulement des silos [**en ligne**]. **In :** *Techniques de l'ingénieur*. J2255. Paris : Editions T.I., 2009, 27 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/principes-de-formulation-42489210/mise-en-uvre-des-poudres-j2255/ (Consulté le 30 octobre 2013).

SALEH K., GUIGON P. Mise en œuvre des poudres - Technique de granulation humide et liants [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur.* J2254. Paris : Editions T.I., 2009, 27 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-tri-et-traitement-des-liquides-et-des-solides-42446210/mise-en-uvre-des-poudres-j2254/ (Consulté le 30 octobre 2013).

SANO S., IWAO Y., NOGUCHI S., KIMURA S., ITAI S. Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol. *Int. J. Pharm.* 2013, vol. 448, pp. 132-141.

SANTUS G., BAKER R.W. Osmotic drug delivery: a review of the patent littérature. *J. Control. Release,* 1995, vol. 35, pp. 1-21.

SCENIHR (Scientific committee on Emerging and Newly Identified Health Risk). *The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies* [**en ligne**]. 2006, 79 p. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scenihr_cons_01_en.htm (Consulté le 26 octobre 2013).

SCHER J. Rhéologie, texture et texturation des produits alimentaires [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. F3300. Paris : Editions T.I., 2006, 18 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-du-genie-industriel-alimentaire-42430210/rheologie-texture-et-texturation-des-produits-alimentaires-f3300/ (Consulté le 2 février 2013).

SCHMIDT R.F. Circulation sanguine. **In** : *Physiologie*. 2ème éd. De Boeck, 2008, pp. 175-192 (Collection En bref). ISBN : 978-2-8041-2576-9

SCHULZE D. Flow properties of powders and bulk solids (fundamentals) [**en ligne**]. Technical papers, 2011, 21 p. Disponible sur : http://www.dietmar-schulze.de/fre.html (Consulté le 15 octobre 2014).

SCHWEDES J., Testers for Measuring Flow Properties of Particulate Solids, *Powder Handling & Processing,* 2000, vol. 12, pp. 337-354.

SEAGER H. Drug-deliver Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form. *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1998, vol. 50, pp. 375-382.

SENCHEV V.Y., TERESHATOV V.V. Theories of compatibility. **In** : WYPYCH G. *Handbook of Plasticizers*. 2nd ed. Toronto, Ontario (Canada) : ChemTee Publishing, 2012, pp. 121-150. ISBN : 9781895198508.

Seville J.P.K.,. Willett C.D., Knight. P.C. Interparticle forces in fluidisation : A review. *Powder Technol.,* 2000, vol. 113, pp. 261-268.

SEWING A. Evolution in thinking and processes ? *Drug Discov. Today Technol.,* 2008, vol. 5, pp. 9-14.

SHAH S., MADDINENI S., LU J., REPKA M.A. Melt extrusion with poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.,* 2013, vol. 453, pp. 233-252.

SHAH S., REPKA M. A. Melt Extrusion in Drug Delivery : Three Decades of Progress. **In** : Repka M. A., Langley N., DiNunzio J. *Melt Extrusion: Materials, Technology and Drug*

Product Design. New York : Science et Business Media, 2013, pp. 3-46. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 9). ISBN : 978146148432-5.

SHANBHAG A., YAM N., JASTI B. Produgs as Drug Delivery Systems. (Chapter 3). **In** : LI X., JASTI B.R. *Design of Controlles Release Drug*. New York : McGraw-Hill, 2006, pp. 75-105. ISNB : 9780071417594.

SHARMA A., CHAURASIA S., Multiparticulate drug delivery system: Pelletization through Extrusion and Spheronization. *Int. Res. J. Pharm,* 2013, vol. 4, pp.6-9.

SHERWOOD L. Appareil Digestif. **In** : *Physiologie humaine: A Human Perspective*, 2ème Ed. Bruxelles : De Boeck, 2006, pp. 465-510. ISBN 2804148137.

SHP (Société d'Histoire de la Pharmacie). *Histoire des machines à comprimés* [**en ligne**]. 2012. Disponible sur : http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=expositionmachines Consulté le 19 octobre 2014).

SAKR A.A., ALANAZI F.K. Soft Elastic Capsules. In : Allen L.V. *Remington - The Science and Practice of Pharmacy,* 22nd ed., London : Pharmaceutical Press, 2013, pp. 974–976.

SKK (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd). OSDrC® Technology [**en ligne**]. 2007. Disponible sur : http://www.osdrc.com/technology/ (Consulté le 23 octobre 2014).

SKYEPHARMA. Geomatrix: customisable oral drug delivery Platform [**en ligne**]. Dernière mise à jour le 12/05/15. Disponible sur : http://www.skyepharma.com/Technologies/Oral_drug_delivery_technologies/Geomatrix/Default.aspx?id=62 (Consulté le 17 mai 2015).

SMIKALLA M., MESCHER A., WALZEL P., URBANETZ N.A. Impact of excipients on coating efficiency in dry powder coating. *Int. J. Pharm.,* 2011, vol. 405, pp. 122-131.

SONNERGAARD J.M. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.,* 2006, vol. 63, pp. 270-277.

SOULIE F. *Cohésion par capillarité et comportement mécanique de milieux granulaires.* Thèse de Docteur d'université en Mécanique, Génie Mécanique, Génie Civile. Montpellier : Université Monpellier II. 140 p.

SPEISER P. Injection molded oral medicament in solid form. US Patent 343 2592. 1969

SREEKANTH B.S., AJAY K., SUMAN D.R. Co-Processed Excipients : A Review. IJCTPR (International Journal of Current Trends in Pharmaceutical Research), 2013 ; 1 (2) : 205-214.

Disponible sur : http://www.pharmaresearchlibrary.com/wp-content/uploads/2013/09/PRL2013-IJCTPR1792.pdf

STEGEMANNA S., LEVEILLERB F., FRANCHIC D., DE JONG H., LINDÉN H. When poor solubility becomes an issue : From early stage to proof of concept. *Eur. J. Pharm. Sci.,* 2007, vol. 31, pp. 249-261.

STOKES J.R., BOEHM M.W., BAIER S.K. Oral processing, texture and mouthfeel: From rheology to tribology and beyond. *Current Opin. Colloid In*., 2013, vol. 18, pp. 349-359.

Int J Pharm. 2014 Aug 15;470(1-2):15-27. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.068. Epub 2014 May 2.

SUÑE-NEGRE J.M., ROIG M., FUSTER R., HERNANDEZ C., RUHI R., GARCIA-MONTOYA E., PEREZ-LOZANO P., MIÑARRO M., TICO J.R. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagarm Expert System. *Int. J. Pharm*., 2014, vol. 470, pp. 15-27.

SUZZI D., TOSCHKOFF G., RADL S., MACHOLD D., FRASER S. D., GLASSER B. J., KHINAST J. G. DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability. *Chem. Eng. Sci.,* 2012 ; 69 : 107–121.

SZCZESNIAK A.S. Texture is a sensory property. *Food Qual. Prefer.,* 2002 ; 13 : 215–225.

Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and procès for producing the same [en ligne]. Brevet international WO 9947124, 1999. Disponible sur : http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19990923&CC=WO&NR=9947124A1&KC=A1 (Consulté le 3 décembre 2014).

TADMOR Z., GOGOS C.G. History, Structural Formulation of the Field Through Elementary Step, and Future Perspectives. In : *Principle of Polymer Processing*. 2nd ed. John Wiley & Son, Inc., 2006, pp. 1-24. ISBN : 9783527319282.

TAKAHASHI M., ONISHI H., MACHIDA Y., Development of implant tablet for a week-long sustained release. *J. Controlled Release*, 2004, vol. 100, pp. 63–74.

THAKUR N., BANSAL M., SHARMA N., YADAV G., KHARE P., A novel approach of fast dissolving films and their patents [**en ligne**]. *Advan. Biol. Res*., 2013, vol. 7, pp. 50-58,. Disponible sur : http://www.idosi.org/abr/7(2)13/4.pdf (Consulté le 3 décembre 2014).

THOMPSON J. E., Capsules, Lozenges, and Other Solid Oral Dosage Forms. **In** : *A pratical guide to contemporary pharmacy practice (With CD/audiovisual by DAVIDOW L.W.)*. 3rd ed. Lippincott Williams et Wilkins, 2009. (Wolter Kluwer Health). ISBN : 9780781783965.

TINKLE S., MCNEIL S.E., MÜHLEBACH S., BAWA R., BORCHARD G., BARENHOLZ Y.C., TAMARKIN L., DESAI N. Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 2014, vol.1313, pp. 35-56.

UHRICH, K.E., ANNIZARO, S.M., LANGER, R.S., SHAKESHHEFF, K.M. Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chem. review,* 1999, vol 99, pp. 3181-3198

US Phamacopeial Convention. USP 37v(United States Pharmacopeia). General Chapter <1151> Pharmaceutical dosage forms tablets [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.usp.org/usp-nf (Consulté le 3 décembre 2014).

VAASSEN J., BARTSCHER K., BREITKREUTZ J. Taste masked lipid pellets with enhanced release of hydrophobic active ingrédient. *Int. J. Pharm.,* 2012, vol. 429, pp. 99–103.

VALEANT PHARMACEUTICALS NORTH AMERICA. ZELAPAR ® (selegiline hydrochloride) Orally Disintegrating Tablets [**en ligne**]. 2006. Disponible sur : http://www.valeant.com/Search Results/tabid/1502/language/en-US/Default.aspx?Search=zelapar (Consulté le 3 décembre 2014).

VENTURI M., HULOT J-C. Diffusion de particules. **In** : *Thermodynamique - MP-MP* PT-PT* PC-PC* PSI-PSI.* Paris (France) : Nathan, 2008, pp. 103-136. ISBN : 9782091607528.

VERBEECK R.K., MUSUAMBA F.T. The Revised EMA Guideline for the Investigation of Bioequivalence for Immediate Release Oral Formulations with Systemic Action [**en ligne**]. *J. Pharm. Pharm. Sci.,* 2012 ; 5(3) : 376 – 388. Disponible sur : http://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/view/11759/13883 (Consulté le 28 octobre 2014).

VERGNES B., CHAPET M. Extrusion Procédé d'extrusion bivis [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieu.* AM3653. Paris : Editions T.I., 2001, 25 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/materiaux-th11/plasturgie-procedes-d-extrusion-42150210/extrusion-am3653/ (Consulté le 18 octobre 2014).

VERGNES B., PUISSANT S. Extrusion – Extrusion monovis (partie 1) [**en ligne**]. **In** : *Techniques de l'ingénieur*. AM3650. Paris : Editions T.I., 2002, 16 p. Disponible sur : http://www. techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/materiaux-th11/ plasturgie-procedes-d-extrusion-42150210/extrusion-am3650/ (Consulté le 18 octobre 2014).

VERVAET C., BAERT L., REMON J. P. Extrusion-spheronisation. A literature review. *Int. J. Pharm.*, 1995, vol. 116, pp.131–146.

VIDAL. *Vidal.fr - La Base de données en ligne des prescripteurs libéraux* [**en ligne**]. 2014. Disponible sur : http://www.vidal.fr (Consulté le 19 octobre 2014).

VINAYKUMAR K.V., SIVAKUMAR T., TAMIZH MANI T. Colon targeting drug delivery system: a review on recent approaches. *Int. J. Pharm. Biomed. Sci.*, 2011, vol. 2, pp. 11-19.

VYNCKIER A. K., DIERICKX L., VOORSPOELS J., GONNISSEN Y., REMON J. P., VERVAET C. Hot-melt co-extrusion: requirements, challenges and opportunities for pharmaceutical applications. *J. Pharm. Pharmacol.,* 2014, vol. 66, pp.167-179.

WALKER E.E. The properties of powders - Part VI: The compressibility of powders. *Trans. Faraday Soc.,* 1923, 19, pp. 73-82.

WALSH J., CRAM A., WOERTZ K., BREITKREUTZ J., WINZENBURG G., TURNER R., TULEU C., On behalf of the European Formulation Initiative (EuPFI). Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. *Adv. Drug Deliv. Rev* ., 2014, vol. 73, pp. 14-33.

WEN H., Park K. Introduction and a overview of oral controlled release formulation design. **In** : *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice.* Hoboken (Etats-Unis) : John Wiley & son, 2010, 376 p. ISBN: 9780470253175. pp. 1-20.

WHITE J.L., BUMM S.H. Poymer Blend Compounding and Processing. Introduction and Early Studies of Blending. **In** : ISAYEV A.I. *Encyclopedia of Polymer Blends*. *Volume 2 – Processing.* Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011, pp. 1-26. ISBN : 9783527319305.

WHO (World Health Organisation) / MENDY C. *The international Pharmacopoeia* [**en ligne**] One-day Briefing, Geneva, 28 april 2009. Disponible sur : http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/pptIntPharma-Overview.pdf (Consulté le 20 septembre /2014).

WHO (World Health Organisation). *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms* [**en ligne**]. **In** : WHA expert committee on spécifications for pharmaceutical préparations. Annexe 8. 40ème ed. WHO Technical Report Series n°937, 2006, pp. 391-438. Disponible sur : http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf (Consulté le 28 octobre 2014).

WOERTZ C., PREIS, M. BREITKREUTZ J., KLEINEBUDDE P. Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview. *Eur. J. Pharm Biopharm.* 2013, vol. 85, pp.843-853.

WOLFF E., GILBERT H. Sublimation. **In** : *Techniques de l'ingénieur* [En ligne]. J2470. Paris : Editions T.I., 1989, 9 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/tiajb-archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique/download/j2470/1/sublimation.html (Consulté le 18 octobre 2014).

WU C.Y., BENET L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm. Res*., 2005, vol. 22, pp. 11–23.

ZEMA L., LORETI G., MELOCCHI A., MARONI A., GAZZANIGA A. Review - Injection Molding and its application to drug delivery. *J. Controlled Release*, 2012, vol.159, pp. 324–331.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 septembre 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Myriam VO

Sujet : Les comprimés, une forme d'avenir?

Jury :

Président M. P. MAINCENT, *Professeur*
Directeur M. P. MAINCENT, *Professeur*
Juges M. F. ROBIN, *(Pharmacien – Ingénieur)*
Grp Leader Formulation and Process Dev
Mme. MP BONEFOI, *Ph. Praticien Hospitalier, Responsable PUI*
Mme. F. STAUFFERT (*Pharmacien – Ingénieur)*
Doctorante

Vu,

Nancy, le 20 juillet 2015

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. P. MAINCENT ***M. P. MAINCENT.***

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Béatrice FAIVRE
Vice-Doyen,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 28 AOUT 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 7069

N° d'identification :

TITRE

Les comprimés, une forme d'avenir ?

Thèse soutenue le 25 septembre 2015

Par Myriam VO

RESUME :

Le médicament est un produit de consommation soumis à une règlementation stricte compte tenu de son rapport Bénéfice/Risque. Son développement est un processus long et coûteux incluant une étape cruciale : la formulation des substances actives. En effet, le choix de la forme pharmaceutique, la détermination du procédé de fabrication et la sélection des excipients contribuent à l'efficacité du médicament.

En officine, le comprimé est une forme médicamenteuse très répandue et dispensée. Il a donc été question de s'intéresser à son avenir au travers d'une synthèse de connaissances. Cette thèse présente plusieurs objectifs : vulgarisation des acquis scientifiques, promotion du bon usage des comprimés et, présentation des enjeux et innovations dont fait l'objet les comprimés administrés par voie orale.

Depuis son introduction en Pharmacie, le comprimé a évolué d'une simple présentation unidose solide vers des systèmes de délivrance à libération contrôlée. Sa fabrication n'est plus limitée à la compression et, les avancées scientifiques sont à l'origine d'innovation et de nouveaux défis. La diversité des comprimés ne cesse de s'accroitre et témoigne de leur adaptation aux différents enjeux thérapeutiques, règlementaires et économiques.

La définition des comprimés est très bien générale, celle-ci peut intégrer les nouveaux « comprimés ». Ainsi l'avenir des comprimés est loin d'être compromis. Toutefois, il est difficile de prédire comment seront les comprimés de demain.

MOTS CLES : Comprimé, Système de délivrance, Libération contrôlée, Biodisponibilité, Excipient Compression Optimisation, Paramètres critiques
Qualité par la Conception (*QbD, Quality by Design*)

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. Philippe MAINCENT	EA 3452 – CITHEFOR « Cibles thérapeutiques, formulation et Expertise préclinique du médicament »	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ■ **Thème** ■

Thèmes	~~**1 – Sciences fondamentales**~~ **3 – Médicament** ~~**5 – Biologie**~~	~~**2 – Hygiène/Environnement**~~ ~~**4 – Alimentation – Nutrition**~~ ~~**6 – Pratique professionnelle**~~