

# Conception des comprimés pharmaceutiques : compression de poudres et conformité aux normes.

Les comprimés, bien que produits en masse, paraissent à première vue toujours strictement identiques et ne présentent jamais aucun défaut. Il semble pertinent de se questionner quant aux procédés de fabrication et de calibration des comprimés dans des usines qui produisent toujours plus.

Pour traiter des maladies plus ou moins graves, les comprimés représentent la majeure voie d'administration de médicaments en France et doivent donc suivre des règles strictes de fabrication pour ne pas représenter de danger pour leurs consommateurs. On s'intéressera dans cette étude uniquement aux problématiques physico-chimiques et non biologiques.

**Ce TIPE fait l'objet d'un travail de groupe.**

**Liste des membres du groupe :**

-

## Positionnement thématique (ETAPE 1)

*PHYSIQUE (Mécanique), PHYSIQUE (Physique de la Matière).*

.

## Positionnement thématique (ETAPE 2)

*PHYSIQUE (Mécanique), SCIENCES INDUSTRIELLES (Génie Mécanique).*

### Mots-clés (ETAPE 1)

Mots-Clés (en français)	Mots-Clés (en anglais)
<i>Comprimé</i>	<i>Pill</i>
<i>Compression</i>	<i>Compression</i>
<i>Pharmacopée</i>	<i>Pharmacopoeia</i>
<i>Résistance à l'effort</i>	<i>Stress resistance</i>
<i>Coefficient de Poisson</i>	<i>Poisson's ratio</i>

### Mots-clés (ETAPE 2)

Mots-Clés (en français)	Mots-Clés (en anglais)
<i>Comprimé</i>	<i>Pill</i>
<i>Compression</i>	<i>Compression</i>
<i>Pharmacopée</i>	<i>Pharmacopoeia</i>
<i>Résistance à l'effort</i>	<i>Stress resistance</i>
<i>Module d'Young</i>	<i>Young's modulus</i>

## Bibliographie commentée

Dans l'objectif de créer des comprimés par compression directe de poudres, il est essentiel de connaître les forces de compression mises en jeu et nécessaires à leur mise en forme. Il convient alors de modéliser le comportement des poudres soumises à un effort grâce à la loi de Hooke jusqu'à leur limite d'élasticité. En effet, celle-ci permet de rendre compte des phénomènes élastiques des matériaux et donc de la forme que prendront des poudres soumises à une contrainte donnée. Au-delà de celle-ci, la transformation devient irréversible (déformation plastique) et permet donc de former le comprimé qui restera en place par la suite sans compression [1,2].

Les forces en jeu dans la fabrication des comprimés étant très élevées (de l'ordre de 30 kN), l'utilisation de presses se révèle indispensable. Dans l'industrie, le cycle de compression dans les presses s'effectue en quatre phases principales : le remplissage, le dosage, la compression puis l'éjection [3]. Dans un premier temps, la poudre devant être compressée est introduite dans une chambre de compression. Après une élimination de l'excès de poudre par le mouvement d'un sabot, celle-ci est compressée par un poinçon. Le comprimé formé est alors éjecté par élévation d'un second poinçon inférieur [4]. Il existe trois principales voies de compression : la granulation humide, la granulation sèche et la compression directe [3]. La granulation humide est la plus répandue mais nécessite un liant liquide et ainsi un temps de séchage contrairement à la granulation sèche qui nécessite simplement un concassage et un tamisage de la poudre. Comme son nom l'indique, la compression directe est la plus simple mais requiert une poudre ayant des propriétés de compressibilité adaptée ou dans le cas contraire, l'utilisation d'un excipient comme le lactose ou l'amidon de blé.

Le remplissage et le dosage sont des opérations particulièrement importantes dans la production des comprimés. En effet, ceux-ci sont soumis à des normes très précises régies par la pharmacopée en termes de masse et d'homogénéité puisque leurs consommateurs ont besoin d'une dose de principe actif précise prescrite par leur médecin. L'homogénéité de la poudre est alors vérifiée en amont du processus de compression. La masse du produit final est au contraire vérifiée à la suite de celui-ci, par l'utilisation de deux procédés différents. Le premier est une vérification de la masse des comprimés uns à uns, ce qui pose des problèmes d'efficacité. Le second, plus rapide mais potentiellement moins précis, consiste en la pesée simultanée de nombreux comprimés pour établir des données statistiques (moyenne, écart-type, incertitude), qui peuvent être calculées informatiquement [5,6].

De plus, une fois fabriqués, les comprimés ne doivent pas subir de pertes de masse au cours de la suite du procédé de production. Là encore, la pharmacopée européenne impose des pertes maximales qui sont quantifiées à l'aide d'une roue dans laquelle des comprimés sont placés. La roue est mise en rotation pour faire s'entrechoquer les comprimés qui sont par la suite re-pesés [5,7]. Les interactions trop fortes entre les comprimés de types frottements ou chocs doivent être limitées afin d'éviter toute cassure ou tout décollement de grains [8,9].

Enfin, les comprimés doivent être résistants à la casse pour ne pas se briser lors d'une chute ou du

transport. Cette résistance, qui dépend notamment de la forme des comprimés, est évaluée grâce au test Brésilien (ou test de rupture diamétrale) : le comprimé est placé verticalement puis on lui applique une force qui est dans le même temps mesurée. Connaissant cette force, on peut ensuite calculer la contrainte de rupture du comprimé  $\sigma$  exprimée en pascals [1]. De plus, certains comprimés doivent pouvoir être séparés en deux à la main, donc avec des forces faibles, d'où la présence de fentes en leur milieu qui modifient encore leur résistance à l'effort [2,4]. La forme de ces derniers doit également privilégier une facilité d'absorption pour les consommateurs, par exemple, les comprimés ovoïdes sont plus faciles à avaler.

## Problématique retenue

Comment fabriquer un comprimé par compression directe d'une poudre ?

Les comprimés vérifient-ils rigoureusement les normes imposées par la pharmacopée ?

## Objectifs du TIPE

1. Déterminer les forces de compression théoriques nécessaires à la fabrication d'un comprimé par une modélisation utilisant la loi de Hooke.
2. Réaliser une pièce (imprimante 3D) permettant d'adapter la presse de notre lycée afin de fabriquer un comprimé par compression directe d'une poudre.
3. Quantifier la résistance à l'effort avant rupture d'un comprimé, déterminer l'influence de sa forme sur celle-ci.
4. Quantifier la perte de matière due aux chocs entre comprimés pendant le processus de fabrication, en faire un traitement statistique grâce à un test réalisé sur de nombreux comprimés (fournis par un professeur de l'université de Bordeaux, Vincent MAZEL).

## Références bibliographiques (ETAPE 1)

- [1] AMAL TITA-GOLDSTEIN : Mise en forme des poudres par compression : influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage : *Université de Lorraine, 2013. Français. NNT : 2013LORR0238. tel-01750532. <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750532>*
- [2] VIRGINIE BUSIGNIES : Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes granulaires compactés : *[https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/66525/filename/these\\_recto\\_verso\\_VB\\_oct2005.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/66525/filename/these_recto_verso_VB_oct2005.pdf)*
- [3] JUSTINE POURCHAYRE : Le PAT (process analytical technology) et ses perspectives d'application en compression à l'échelle industrielle : *Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01715842. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01715842>*
- [4] FIBUSTIER : Formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale : les comprimés : *<https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-9-les-comprims-chap-iv-tome-1-1-10>*
- [5] CHARLES-VIANNEY MOUTON : La validation d'un process pharmaceutique appliquée à une forme orale solide : *Université de Lille, 2018. 2018LILUE153. [https://lillocat.univ-lille.fr/discovery/fulldisplay/alma991001259099605601/33UDLILLE\\_INST:ULILLE](https://lillocat.univ-lille.fr/discovery/fulldisplay/alma991001259099605601/33UDLILLE_INST:ULILLE)*

- [6] ALAIN RUSTERHOLTZ : L'essentiel sur les comprimés : <http://www.alainrusterholtz.com/wp-content/uploads/2013/10/comprimés.pdf>
- [7] DIRECTION EUROPÉENNE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT & SOINS DE SANTÉ : Pharmacopée européenne : <https://www.edqm.eu/fr>
- [8] JEAN-YVES DELENNE : Milieux granulaires à comportement solide. Modélisation, analyse expérimentale de la cohésion, validation et applications. : *Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2002. Français. tel-00007302v2. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00007302v2>*
- [9] GEA : Problèmes de compression : Causes et remèdes : <https://www.gea.com/fr/customer-cases/compression-issues.jsp>

## DOT

- [1] *Octobre-Décembre 2021: Documentation bibliographique et détermination des axes de recherche du TIPE. Contact d'employés de Sanofi et de Teva pour en savoir plus sur la conception des comprimés en laboratoire.*
- [2] *Janvier: Contact de Vincent Mazel, chercheur à l'université de Bordeaux. Modélisation sur Solidworks des premiers moules à comprimés.*
- [3] *Mi-février: Réception de comprimés réalisés par Vincent Mazel.*
- [4] *Mi-mars: Etude du fonctionnement de la presse et réalisation des premiers essais de compression, soldés par des échecs au moment du démoulage.*
- [5] *17 mai: Amélioration des modèles Solidworks et réalisation du premier comprimé mais déformation des pièces imprimées en 3D.*
- [6] *18 mai: Dernières améliorations des pièces, réalisation de nos comprimés et exploitation des courbes.*
- [7] *Fin mai: Réalisation des tests liés à la pharmacopée: test de masse, essai brésilien et friabilité des comprimés.*