

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DE OUARGLA**

**FACULTE DES SCIENCES ET DES SCIENCES DE L'INGENIEUR  
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE L'INGENIEUR**



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**

**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'INGENIEUR D'ETAT**

Spécialité : Génie des procédés

Option : Génie chimique

Présenté par :

- ZOUBEIDI Nawal

**THEME**

**Etude de l'influences des opérations pharmaceutiques sur  
Les transformations du Piroxicam**

Encadrée par :

- Dr : SEGNI Ladjel
- Mme: HAMDI Nassima

Année Universitaire 2001/2002

# Dédicace



*Je dédie le présent travail à :*

*Mon chère père "MEKKI" et ma chère mère "HAYZIA" qui ma cessé de sacrifier leur vie pour que je réussisses et je puisse leur offrir ce fruit.*

*Ahmed et sa femme samira.*

*Mes chère frères : Amar, Saci, Lazhar, Lamine, Drisse, Yacine,*

*Brahime et Mouhamed.*

*Mes chère sœurs : Hayette, Linda, Fatima, Zohra, Gozlaine, Ahlem, Samira et spécialement Chahinaz pour ces conseils précieuse et son soutienne.*

*Mes amies Sabrina, Souaad, Fatima, Zohra, Siham, Houria, Hadja,*

*Hamida, Rebha, Malika.*

*Pour tous les étudiants de 5<sup>ème</sup> année chimique industriel.*

**NAWAL**

## REMERCIEMENTS

Le travail présenté dans ce mémoire a été développé et mise en ouvre au sein des laboratoires centre de recherche et développement CRD SAIDAL. .

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers *DIEU* de ma voir guidé dans la réalisation de ce modeste travail

Je remercie tout d'abord ma promotrice madame *N. HAMDI* directrice du laboratoire analytique an CDR, pour avoir proposé et dirigé ce travail de recherche et pour l'attention et le soutien qu'elle m'accordé tout au long de l'évolution de ce mémoire.

C'est avec me vive gratitude que j'exprime mes remerciements, à mon encadreur *D'. SYGNI LADJEL* pour le suivie, les conseils et les encouragements qu'il m'a attribué.

Je tiens à remercier les deux M<sup>elles</sup> *H. KHADAM* et *C. ZOUBEIDI* pour leur suivi et leur précieux conseils.

Je remercie les membres du laboratoire galénique et analytique pour leur aide précieuse et surtout une pensée respectueuse à M<sup>r</sup> ami *RABEH*.

Je remercie également le responsable du laboratoire de chimie de l'école militaire ( E.M.P) pour son accord de suivre mes analyses par DSC.

Je remercie les membres du jury pour leur honorable présence.

En fin que toute personne ayant contribué de près au loin à la réalisation de ce mémoire trouve ici mon sincère Gratitude.



## Résumé

Le piroxicam , principe actif anti-inflammatoire faisant partie de la gamme de développement de SAIDAL et présentant le phénomène de polymorphisme , pour le mettre à une forme galénique, on a entamé toute une étude sur des méthodes d'analyses très avancées( RX ,DSC ,IRFT).

### ملخص:

البيروكسيكام عنصر فعال ضد الالتهاب، و يعتبر جزءا من برنامج التطوير الذي تقوم به "صايدال".  
ولكونه يخضع لظاهرة البوليمورفيزم ، ومن أجل الوصول إلى تشكيلة دوائية له ( الأقراص)، قمنا بدراسة كاملة حول التأثيرات التي يخضع لها هذا الأخير أثناء العمليات الصيدلانية، واعتمدنا في هذه الدراسة على طرق تحليلية جد متقدمة ، مثل : طيف الأشعة السينية، الأشعة ما تحت الحمراء ، التحليل الحراري التفاضلي.

## ABSTRACT

Piroxicam is a drug used in treatment as inflammatory . It's a part of drugs developed by SAIDAL and has a phenomenon of polymorphism in order to make it in galenique forms .  
We have interested in our studies pharmaceuticals operations and there influence to the transformation of piroxicam.  
In our studies we have used some advanced analytics methods, for example : XR, DSC, and IRFT.



<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>01</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b>	
<b>I.COMPRIMES.....</b>	<b>03</b>
I.1.Définition des comprimés.....	03
I.2.composition des comprimés.....	03
<b>II. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA FORME COMPRIME.....</b>	<b>06</b>
II.1.Avantages.....	06
II.2.Inconvénients.....	06
<b>III.PROCEDE DE FABRICATION D'UN COMPRIME.....</b>	<b>07</b>
III.1.Procédé par granulation par voie humide.....	07
III.2.Procédé par granulation par voie sèche.....	08
III.3.Procédé par compression directe.....	08
<b>CHAPITRE II : LE POLYMORPHISME</b>	
<b>I.HISTORIQUE.....</b>	<b>10</b>
<b>II. DEFINITION DU POLYMORPHISME.....</b>	<b>11</b>
<b>III. VARIETES DE POLYMORPHES.....</b>	<b>12</b>
<b>IV. ORIGINE PHYSIQUE DU POLYMORPHISME.....</b>	<b>13</b>
IV.1. Notion d'empilement.....	14
IV.2. Forces physique à l'origine des empilements moléculaires.....	15
<b>V. ETUDE DU POLYMORPHISME.....</b>	<b>15</b>
V.1. Aspect thermodynamique du polymorphisme.....	15
V.2. Aspect cinétique du polymorphisme.....	18
<b>VI. ANALYSE DES FORMES POLYMORPHES.....</b>	<b>20</b>
VI.1. Détermination des paramètres cristallographiques.....	20
VI.2. Détermination des autres propriétés physiques.....	21

## CHAPITRE III :LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

<b>I.LE BROYAGE.</b> .....	23
I.1.Définition.....	23
I.2.Les propriétés des matériaux à broyer.....	24
I.3.Appareils de broyage. ....	24
I.4.Importance du broyage.....	25
<b>II.LE MELANGE.</b> .....	25
II.1.Définition.....	25
II.2.Les mélangeurs.....	26
<b>III.LA GRANULATION.</b> .....	26
III.1.Définition.....	26
III.2.Différents modes de granulation. ....	27
III.3.Appareils de granulation. . ....	28
<b>IV.LE SECHAGE.</b> .....	28
VI.1.Définition.....	28
VI.2.Etude théorique de la dessiccation par évaporation. ....	29
IV.3.Appareils de séchage. ....	30
<b>V.LA COMPRESSION.</b> .....	30
V.1.Définition.. ....	30
V.2.Etude physique de la compression.....	31
V.3.Appareils de compression.....	32

## CHAPITRE IV :LES METHODES D'ANALYSE

<b>I.ANALYSE THERMIQUE.</b> .....	35
I.1.Introduction.....	35
I.2.Les différentes orientations de l'analyse thermique.....	35
I.3.L'analyse calorimétrique différentielle.....	36
<b>II.LA DIFFRACTION DES RAYONS X.</b> .....	37
II.1.Introduction.....	37
II.2.Principe.....	37

II.3.Obtention des résultats.....	38
<b>III.SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS IFRAROUGE.....</b>	<b>39</b>
III.1.Introduction.....	39
III.2.Infrarouge spectre de vibration-rotation.....	39
III.3.Appareil.....	40

## **PARTIE PRATIQUE**

<b>I. METHODES D'ANALYSE ET APPAREILLAGES.....</b>	<b>41</b>
<b>II. IDENTIFICATION DU PIROXICAM ET DE SES POLYMORPHES.....</b>	<b>43</b>

<b>I.1. Produits étudiés .....</b>	<b>43</b>
------------------------------------	-----------

<b>II.2. Conformité des formes aux prescriptions de la pharmacopée européenne.....</b>	<b>45</b>
--	-----------

II.2.1. Résultats .....	45
-------------------------	----

II.2.2.discussion.....	47
------------------------	----

II.2.3. Conclusion.....	60
-------------------------	----

<b>III. ETUDE DE FORMULATION .....</b>	<b>60</b>
--	-----------

<b>III.1. ETUDE DE PREFORMULATION .....</b>	<b>60</b>
---	-----------

II.1.1. Opérations chronologiques de formulation.....	61
---	----

II 1 1 Appareils et mode opératoire.....	62
--	----

III.1.3. Préparation du comprimé .....	62
--	----

III.1.4. Analyses et résultats .....	63
--------------------------------------	----

III.1.5. Discussion .....	65
---------------------------	----

<b>III 2 ETUDE SUR LE PRINCIPE ACTIF.....</b>	<b>65</b>
---	-----------

III .2 .1Analyses effectués.....	66
----------------------------------	----

III .2 . 2 Résultats et discussions.....	86
--	----

III 2 .3.Conclusion .....	88
---------------------------	----

<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>89</b>
----------------------------------	-----------

<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>90</b>
---------------------------	-----------

## **ANNEXES**



## INTRODUCTION

Un principe actif, selon sa source, le traitement mécanique ou les conditions environnementales qu'il a subit, se comporte de façon très variable à l'état solide, tant en ce qui a trait à la fabrication, à la stabilité, qu'aux caractéristiques de dissolution et même d'absorption d'une forme galénique.

Pour bien comprendre les causes des variations des propriétés qui ont une importance en formulation et qui sont généralement des propriétés dérivées, il convient de s'intéresser aux propriétés fondamentales, c'est-à-dire à la structure cristalline et à la morphologie des particules.

L'état solide d'un principe actif est dicté par la structure cristalline (polymorphisme, pseudopolymorphisme, amorphisme).

Le polymorphisme vrai est un phénomène qui touche environ un tiers des substances organiques, un autre tiers existant sous forme d'hydrates et de solvates, c'est-à-dire de pseudopolymorphes.

Dans le but d'optimiser l'activité thérapeutique du médicament, une connaissance exhaustive du polymorphisme et de la formulation galénique (mise en forme de la substance médicamenteuse) est indispensable. Elle permet de contrôler les propriétés physico-chimiques critiques du médicament incluant: la toxicité, la solubilité, la vitesse de dissolution, la biodisponibilité et la stabilité.

Des modifications de la structure cristalline du principe actif au cours de la production, du stockage ou de l'utilisation du médicament sont possibles. De tels contrôles anticipent et réduisent ces risques, évitant aux entreprises pharmaceutiques de subir d'éventuels échecs lors de la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Ces échecs ont souvent des conséquences importantes tant d'un point de vue financier que commercial.

Le piroxicam, principe actif anti-inflammatoire, faisant parti de la gamme de développement de SAIDAL et présentant le phénomène de polymorphisme, a été proposé pour l'étude de

l'influence des opérations pharmaceutiques sur les éventuelles modifications de sa structure cristalline.

Ce mémoire est constitué de deux grande partie : partie théorique et partie pratique.

La partie théorique comprend quatre chapitres rédigés après une longue recherche dans la littérature de toute information liée au terme du polymorphisme, et son impact sur le médicament ; ces chapitres abordent successivement les points suivants :

- ◆ Généralités sur les comprimés, leur méthode de fabrication ;
- ◆ Définition du polymorphisme, son origine, ces caractéristiques, son aspect thermodynamique et cinétique et ces méthodes d'identifications,
- ◆ Les différentes opérations pharmaceutiques au cours de la fabrication d'un médicament,
- ◆ Les différentes méthodes d'analyse du polymorphisme

De la théorie vers la pratique, des essais sont effectués au niveau des laboratoires du CRD afin de déterminer l'impact des opérations formulation sur les changements de l'état cristallin du principe actif PIROXICAM, pour cela les points suivants seront traités :

- ◆ Présentation et identification de la matière première ainsi que la détermination de ses polymorphes.
- ◆ L'étude de l'influence des paramètres de formulation a travers des études de préformulation.
- ◆ Analyses, résultats et discussions
- ◆ Conclusion

Nous terminons ce mémoire par une conclusion générale, donnant les différents perspectives à ce travail.

# PARTIE THEORIQUE



# CHAPITRE I

# GENERALITES

## I. COMPRIMES

### I.1. Définition des comprimés

Les comprimés sont des préparations solides. Ils contiennent chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. [ 1 ]

La monographie « comprimés » de la pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés pour la voie orale. Les autres formes ont des propriétés particulières selon leurs voies d'administration.

Cette forme pharmaceutique est assez récente. En 1843, l'Anglais **BROCKEDON** fit breveter la première presse à comprimer, et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux USA par **REMYINGTON**. Progressivement elle a remplacé la forme pilule.

C'est à la fin du dernier siècle que l'usage des comprimés a commencé à se généraliser. La première édition de la pharmacopée qui en fasse mention est celle en 1937.

Actuellement nous devons considérer que la forme « comprimés » est l'une des plus importante forme pharmaceutiques car elle représente environ la moitié des médicaments administrés sous cette forme.

### I-2. Composition des comprimés

Les comprimés sont constitués par un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires appelées excipients telles que : diluants, liants, lubrifiants, désagrégeants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif. [ 1 , 2 ,3 ]

### **I.2.1. Principe actif**

Le principe actif est un produit minéral ou organique d'origine naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique.

### **I.2.2. Excipients**

Ceux sont des matières premières inertes destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs.

Les excipients correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe, d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent. On distingue pour cela :

#### **I.2.2.1. Diluants**

Ceux sont des poudres inertes, que l'on choisit en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité.

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

**Exemple :** amidon, lactose, mannitol, sels minéraux (carbonate de magnésium).

#### **I.2.2.2. Agglutinants ou liants**

Ils permettent de lier les particules entre elles, qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression, d'une part, et de réduire la force de compression d'autre part.

**Exemple :** gomme arabique et adragante, méthylcellulose, polyvidone, carboxyméthylcellulose, amidon...

#### **I.2.2.3. Lubrifiants**

Les lubrifiants jouent différents rôles dans la fabrication :

- **Pouvoir glissant :** amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids.

**Exemple :** stéarate de magnésium, silice colloïdale, talc, huiles et graisses  
Végétales...

- **pouvoir anti-adhérent :** diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice.



**Exemple :** huiles végétales, huiles de silicon...

#### I.2.2.4. Délitants ou désintégrant

Ils accélèrent la désintégration du comprimé et donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs, ce sont soit :

- Des produits de solubilité différentes du principe actif, hydrosolubles si le principe actif est peu soluble et vice versa.

**Exemple :** carboxyméthylcelluloses sodiques, méthylcellulose et les alginates...

- Des produits gonflants dans l'eau. La pénétration de l'eau dans le comprimé est favorisée et donc l'écartement des grains.

**Exemple :** amidon, pectine, caséine, carboxyméthylcelluloses et méthylcellulose

- Des mélanges effervescents. Lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau, il se produit un dégagement gazeux ou le délitement est assuré.

**Exemples :** bicarbonate sodique, percarbonate sodique...

#### I.2.2.5. Mouillants

Les surfactifs comme mouillants sont ajoutés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants.

**Exemples :** amidon de maïs, polyvinylpyrrolidone, gomme arabique (suspension) gomme adragante...

#### I.2.2.6. Substances tampons

Elles sont ajoutées, soit pour protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses.

**Exemples :** sel de calcium (carbonate, citrate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle)...

#### I.2.2.7. Aromatisants

Ils permettent d'atténuer les saveurs désagréables.

**Exemples :** arôme fruit de la passion, arôme vanille en poudre...

### **I.2.2.8. Absorbants et adsorbants**

Pour retenir certains principes actifs volatils.

**Exemples :** carbonate de magnésium, aérosils...

### **I.2.2.9. Colorants**

Ils sont ajoutés soit pour améliorer l'aspect, soit pour éviter des confusions entre les saveurs différentes.

**Exemples :** indigotine, riboflavine...

## **II. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA FORME COMPRIME**

### **II.1. Avantages**

- Les comprimés sont facilement employés, car ils ont un volume réduit et suffisamment solides pour qu'ils subissent les manipulations de conditionnement et de transport.
- Dosage précis par unité de prise
- Milieu sec et condensé favorise une bonne conservation.
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage
- Les comprimés multicouches permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principe actif dans des couches différentes) ou de libération prolongée.

### **II.2. Inconvénients**

- Les comprimés constituent une forme concentrée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.
- La mise au point est délicate : le risque de ne pas se déliter dans le tube digestif lorsque le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié.
- Les principes actifs liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés.

### **III. PROCEDE DE FABRICATION D'UN COMPRIME**

Les opérations précédant la compression ont pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. Le granulé présente la phase intermédiaire dans la fabrication des comprimés, comme il peut être utilisé directement soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires, telles que : capsules dures, cachets, sachets ou paquets. [ 4 ]

La fabrication d'un comprimé peut être effectuée selon les procédés suivants :

- procédé par granulation par voie humide.
- procédé par pré compression (granulation sèche).
- procédé par compression directe.

#### **III.1. Procédé par granulation par voie humide**

C'est le procédé plus courante en pharmacie , mais c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases :

##### **III.1.1. Humidification ou mouillage**

Mélange de la poudre avec un liquide de mouillage .Cette opération se réalise dans des mélangeurs –malaxeurs .

##### **III.1.2. Granulation proprement dite**

Elle a pour rôle de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée .Elle s'effectue au moyen de « granulateur » .

##### **III.1.3. Séchage**

Le granulé humide subit un séchage pour éliminer un corps liquide volatil par vaporisation .En pharmacie , le liquide volatil est généralement l'eau .

Pour effectuer cette opération on utilise les étuves à plateaux et les séchoirs à lits d'aire fluidisés .



### **III.1.4. Broyage et tamisage**

Pour l'obtention des grains de dimensions bien déterminées on doit effectuer un tamisage qui permet de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux .En outre pour réduire la taille des grains ,on doit précéder cette opération par un léger broyage .

### **III.2. Procédé par granulation par voie sèche**

Cette voie est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni le séchage par la chaleur ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables.

La granulation par voie sèche comporte deux phases :

#### **III.2.1. Compression**

Celle-ci est réalisée à l'aide de presse :

- Presses à comprimer
- Presse à cylindres

#### **III.2.2. Broyage**

Les briquettes ou les plaques sont concassées et le grain obtenu tamisé.

### **III.3. Procédé par compression directe**

Ils s'agit de comprimer directement un mélange de principe actif et d'adjuvants appropriés sous forme de comprimés, définitifs prêt à être conditionnés. Grâce à un nombre réduit de stade de fabrication et d'appareillage exigé c'est le procédé le plus économique. [ 2 ]

Les différents procédés de fabrication cités précédemment sont regroupés dans le schéma suivant :

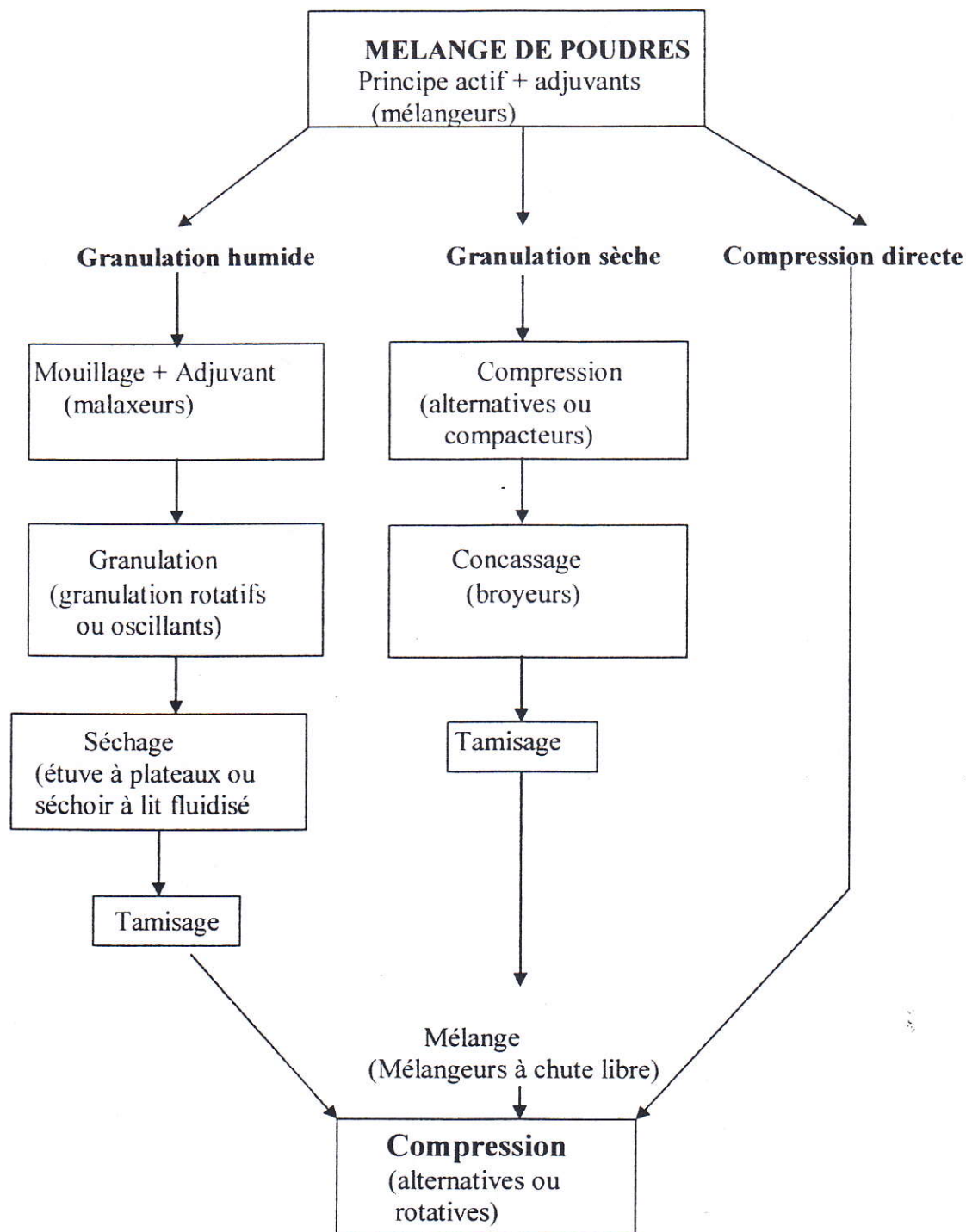


Fig.1 :Différents procédés de fabrication des comprimés.

# CHAPITRE II



## LE POLYMORPHISME

Le polymorphisme est un phénomène qui touche environ deux tiers des substances organiques d'intérêt pharmaceutique

L'étude du polymorphisme doit être partie intégrante de tout bon développement pharmaceutique, qu'il s'agisse d'une nouvelle espèce chimique, d'un produit générique ou d'une nouvelle forme galénique d'une molécule connue.

### I. HISTORIQUE

- En 1788, Klaproth observe que le carbonate de calcium cristallise suivant deux formes différentes: l'aragonite et la calcite.
- En 1809, Humphrey Davy suggère que le diamant et le graphite correspondent à deux arrangements différents du carbone à l'état solide.
- Mitscherlich fait part de ses observations concernant l'existence de formes cristallines différentes pour le monophosphate de sodium et introduit le terme *polymorphisme*.
- En 1832, Wohler et Liebig découvrent deux formes cristallines différentes pour la benzamide, c'est le premier cas publié de polymorphisme d'une molécule organique.
- En 1870, Lehman introduit la notion de monotropie et de énantiotropie.
- Dans le domaine pharmaceutique, il faut attendre le début des années 1940 pour voir des équipes comme celle de Brandstaller, s'attaquer à l'étude systématique du polymorphisme.
- En 1960, l'équipe de Higuchi a pu évaluer les impacts en terme de cinétique de dissolution et de biodisponibilité.
- Vers la fin de l'année 1960, paraît l'article de Haleblan et McCorne, sur le polymorphisme, très souvent cité et quasi incontournable. [ 5 , 6 ]

## II. DEFINITION DU POLYMORPHISME

Le polymorphisme au sens chimique est la possibilité pour un composé chimique donné, de présenter aux moins deux structures cristallines différentes, c'est à dire deux arrangements différents de molécules ou d'atomes. cette possibilité confère aux différentes formes cristallines obtenues des propriétés physico-chimiques différentes ayant des conséquences possibles sur la formulation du médicament. [ 5, 6, 7, 8, 9 ]

Le tableau suivant résume les propriétés physico-chimiques qui diffèrent suivant la forme polymorphe :

### 1. *Les propriétés de compacité:*

- a- La densité et le volume molaire.
- b- L'indice de réfraction.
- c- La conductivité électrique et thermique.
- d- Hygroscopicité.

### 2. *Les propriétés thermodynamiques:*

- a- La température de fusion et de sublimation.
- b- L'énergie interne.
- c- L'enthalpie.
- d- L'entropie.
- e- L'énergie libre et le potentiel chimique.
- f- L'activité thermodynamique.
- g- La pression de vapeur.
- h- La solubilité.

### 3. *Les propriétés spectroscopiques:*

- a- La transition électronique.
- b- La transition rotationnelle.
- c- La transition vibrationnelle.

### 4. *Les propriétés cinétiques:*

- a- La vitesse de dissolution.
- b- La vitesse de réaction.
- c- La stabilité.

### 5. *Les propriétés surfaciques:*

- a- L'énergie libre de surface.
- b- La tension interfaciale.

c- L'habitus.

**6. Les propriétés mécaniques:**

a- La dureté.

b- La résistance à la tension.

c- La compressibilité.

### III. LES VARIETES POLYMORPHES

Dans beaucoup de publications traitant du polymorphisme, on se focalise essentiellement sur l'aptitude d'une molécule donnée à cristalliser suivant différentes formes cristallines. D'autres situations sont cependant possibles pour cette molécule; celle ci peut être en effet obtenue sous forme d'une phase solvate ( pseudopolymorphisme) ou d'une phase amorphe.

#### **III.1. Le polymorphisme cristallin :**

Traduit la tendance qu'ont les molécules minérales ou organiques à se structurer dans l'espace suivant des positions moyennes répétitives sur des distances importantes ( $> 1000 \text{ \AA}$ ), ceci traduit l'existence d'un ordre à longue distance.

#### **III.2. Le pseudopolymorphisme:**

Une molécule sera dite comme présentant le phénomène du pseudopolymorphisme si elle incorpore dans la maille cristalline des molécules de solvants (solvates) ou d'eau (hydrate) en quantité discrète:

- *Les solvates*: ce sont des complexes moléculaires dans lesquels les molécules de produit sont liées à des molécules du solvant de cristallisation; en recristallisant, cet ensemble forme une nouvelle espèce cristalline caractérisée par un rapport stœchiométrique entre la substance et le solvant. Ce rapport différencie les solvates des clathrates, complexes moléculaires non-stoechiométriques.

- *Les hydrates*: ce sont des solvates dans lesquels la molécule de solvant est l'eau; ceux-ci peuvent se former lors de la recristallisation d'un produit dans un solvant contenant de l'eau, même en proportion réduite.



### III.3. La phase amorphe:

L'étude de l'existence possible de phases amorphes pour une molécule donnée doit être prise en compte au même titre que le polymorphisme cristallin. Les phases amorphes sont, elles caractérisées par l'existence d'un ordre de très courte distance entre les molécules, ( $< 100 \text{ \AA}$ ). Toutes les variétés polymorphes d'une même substance se caractérisent par leur stabilité relative.

On parle d'*énantiotropie* si chaque forme polymorphe est thermodynamiquement stable dans un domaine défini de température et de pression; chaque forme peut donc se transformer réversiblement dans l'autre selon les conditions de température et de pression. D'autre part, on parle de *monotropie* lorsqu'à toute température inférieure à son point de fusion, une forme instable se transforme en une forme stable. La seule transformation possible est irréversible est le passage de la forme instable vers la forme stable.

Lorsqu'un produit organique se présente sous plusieurs variétés polymorphes, ces différentes formes peuvent être toutes énantiotropes entre elles.

- **Remarque:**

Certaines structures tautomères, que l'on appelle aussi isomères dynamiques, ont parfois donné l'illusion de l'existence de variétés polymorphes; elles peuvent en effet avoir des températures de fusion différentes. La différence entre le polymorphisme et la tautomérie peut se percevoir au niveau des phases liquides obtenues par fusion; alors que les variétés polymorphes différentes donnent des phases liquides identiques, les structures tautomères conduisent à des phases liquides différentes qui évoluent en fonction du temps, vers un équilibre des deux structures.

## IV. ORIGINE PHYSIQUE DU POLYMORPHISME

L'existence de plusieurs variétés cristallines pour une même espèce chimique est un phénomène largement répandu parmi les substances organiques en général et les substances médicamenteuses en particulier. La plupart d'entre elles, en effet portent un ou plusieurs groupements polaires susceptibles de s'associer par formation de ponts hydrogène ou de liaisons dipôle-dipôle intermoléculaires. [ 5 , 6 ]

Les diverses possibilité d'interaction ou d'association des molécules d'une même substance à l'état solide expliquent les différences de structure cristalline.

Les solvants de cristallisation, par leur interaction avec les groupes fonctionnels, les substituants électrocapteurs ou électrodonneurs, peuvent favoriser certains arrangements moléculaires qui donneront préférentiellement naissance à une forme cristalline déterminée.

Ces explications théoriques ne permettent cependant pas de justifier pourquoi telle substance présente du polymorphisme et telle autre, de structure voisine, n'en présente pas.

Il serait évidemment intéressant de connaître les structures chimiques qui prédisposent au polymorphisme.

#### IV.1. La notion d'empilement

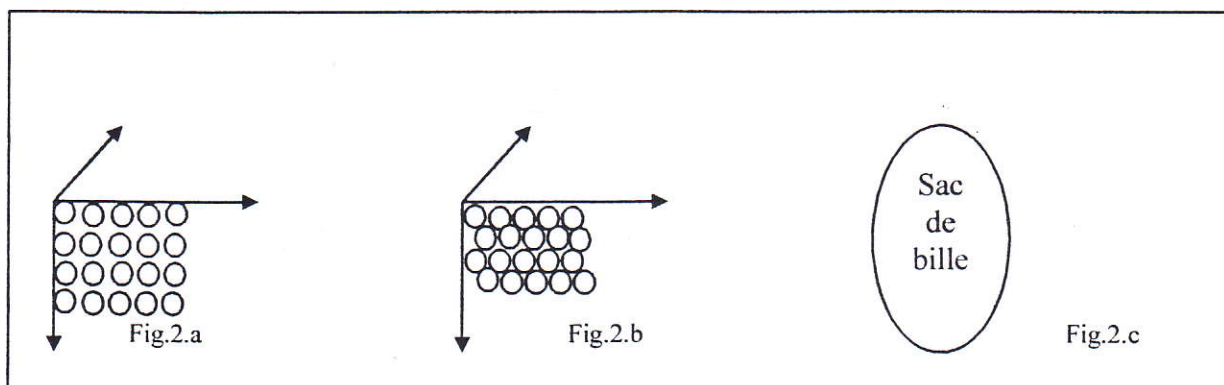
Il y a sans doute plusieurs façons d'aborder l'origine physique du polymorphisme cristallin. On peut donner une approche en partant de la notion d'empilement compact.

Imaginons trois cas d'empilements:

Le premier: chaque rangée de sphères se positionne sur la précédente. (Fig.2.a).

Le deuxième : chaque rangée s'intercale dans les espaces laissés vides. (Fig.2.b).

Le troisième : les sphères sont placées en vrac dans un sac de façon totalement désordonnée, le système est instable. (Fig.2.c).



A partir de cet exemple simple, on comprend comment des entités géométriques identiques peuvent adopter dans l'espace des arrangements répétitifs ou non présentant des stabilités différentes.

Les empilements 1 et 2 symbolisent le cas du polymorphisme cristallin. Le sac à bille représente le cas des phases amorphes.

Comme dans le cas des billes, on peut facilement imaginer que des corps simples ou des molécules pourront, sous l'effet de certaines forces adopter des arrangements tridimensionnels répétitifs correspondant à des états plus ou moins stables. Les arrangements intermédiaires



moins compacts peuvent cependant présenter une stabilité suffisante (métastabilité) pour être isolés et subsister plus ou moins longtemps.

#### IV.2. Forces physiques à l'origine des empilements moléculaires:

Les forces à l'origine des empilements moléculaires sont de plusieurs types:

Les forces ioniques.

Les forces de Wan der Waals.

Les forces de la liaisons hydrogène.

### V. ÉTUDE DU POLYMORPHISME

#### V.1. L'aspect thermodynamique du polymorphisme

**La variance:** tout équilibre chimique dépend de trois types de grandeurs appelée facteurs d'équilibre: température, pression totale et la concentration ou la pression partielle.

Peut-on fixer arbitrairement ces différents facteurs pour obtenir un état d'équilibre donné? La réponse est évidemment non, puisque les facteurs d'équilibre sont reliés les uns aux autres.

Il est important de connaître le nombre total des facteurs qu'on peut imposer à priori sans détruire l'équilibre. c'est ce nombre qui est appelé variance du système ou degré de liberté. Le système invariant est un cas particulier car il n'y a pas de variation, tous les facteurs sont bien déterminés. La représentation se réduit à un point. [ 5 , 6 , 9 , 10 ]

Donc, la variance  $v$  d'un équilibre indique le nombre de paramètre intensifs indépendants intervenant dans l'équilibre et pouvant varier sans le détruire. Elle est donnée par la règle de Gibbs:

$$v = C + n - \varphi$$

où

$\varphi$  : est le nombre de phases en présence.

$C$ : le nombre de constituants,, diminué du nombre de relations les liant.

$N$ : le nombre de variables intensives dont dépend l'équilibre.

Deux formes polymorphes en équilibre définissent un système invariant; l'état d'équilibre est caractérisé par une valeur définie de la température appelée température de transformation.

Deux cas peuvent se rencontrer selon qu'il s'agit de formes polymorphes énantiotropes ou monotrope.



Les réactions chimiques se produisent à la suite de chocs entre les molécules des réactifs. Des atomes étant libérés, leurs unions dans un sens ou dans un autre dépendent:

- De l'énergie de la liaison formée: elle a tendance à être la plus élevée possible;
- Du désordre, c'est-à-dire du nombre d'états microscopiques, qui tend à être le plus élevé possible.

Par suite, l'évolution d'un système chimique aura tendance à se faire dans le sens des liaisons les plus solides et de la structure la moins organisée.

On a relié les deux aspects qui conditionnent les transformations des systèmes en introduisant l'enthalpie libre  $G$ .

Considérons un système chimique subissant une transformation à température et pression constantes.

Sa variation d'enthalpie libre s'écrit :

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

Nous voyons apparaître dans cette expression le terme d'enthalpie  $\Delta H$  qui chiffre la différence entre les forces des liaisons à l'état initial et à l'état final, et le terme d'entropie  $\Delta S$  qui mesure le désordre consécutif à la transformation.

La formation des liaisons plus fortes signifie:

$$\Delta H < 0$$

Un désordre plus grand signifie:

$$\Delta S > 0$$

Par conséquent, une transformation est favorisée lorsque:

$$\Delta G < 0$$

une transformation est d'autant plus probable que sa diminution d'enthalpie libre est grande.

D'un point de vue thermodynamique, toute molécule A devrait exister à l'état solide sous la forme cristalline présentant à la température T et à la pression P l'enthalpie libre de Gibbs la plus faible.

Considérons le cas simple d'une molécule pouvant exister sous deux formes cristallines A et B, deux cas sont à étudier suivant la température de transformation.



**V.1.1. Polymorphe énantiotrope:**

Si la température de transformation se situe avant la température de fusion, il y a réversibilité; on parle d'énantiotropie, chaque forme à son domaine de stabilité.

Chacune des formes présente des mailles cristallines différentes,, un volume molaire différent, ce qui rend impossible la coexistence des deux formes dans le même réseau cristallin; ainsi apparaissent deux phases solides distinctes à la température de transformation  $T_t$

La phase la plus stable est celle dont l'enthalpie libre est la plus faible. (Fig.2).

**V.1.2. Polymorphe monotrope:**

Quand un polymorphe est stable au dessous de la température de fusion, les autres polymorphes sont alors instables. Ces polymorphes sont dit monotropes, et le système des deux solides est monotropique.

Pour un tel système,  $\Delta G$  ne croit pas donc une transition réversible ne peut être observer au dessous de la température de fusion. (Fig.2).

- **Remarque:**

Toutefois que le problème du polymorphisme survient, il est nécessaire, pour une bonne compréhension de caractériser le caractère énantiotropique ou monotropique des différentes formes cristallines les unes par rapport aux autres. Burger et Ramberger ont déduit des diagrammes  $G = f(T)$  des règles intéressantes permettant cette classification :

- **Règle des chaleurs de transition solide-solide:** lors d'une analyse thermique d'un polymorphe si on observe un effet endothermique que l'on peut associer à une transformation solide-solide à une certaine température, on peut admettre qu'il existe au-dessous de cette température un point de transition tel que la forme examinée (A) soit en relation d'énantiotropie avec la forme métastable à basse température (B).

Si l'on observe un effet exothermique, on peut admettre qu'il n'existe pas de point de transition en dessous de cette température. Par conséquent, la forme (B) peut être soit en relation de monotropie avec la forme stable (A), soit en relation d'énantiotropie dans le cas où le point de transformation se situe au-delà de la température de transition.

- **Règle de l'enthalpie de fusion:** la connaissance de l'enthalpie  $\Delta H_t$  devrait permettre de savoir si la transformation est énantiotrope ou monotrope. La détermination de l'enthalpie de transformation n'est pas toujours possible, surtout si la vitesse de transformation est très lente.



Toutefois, il est possible de comparer les enthalpie de fusion: les isobares enthalpiques (H) divergent quand la température s'élève alors que les isobares d'enthalpie libre (G) sont concourantes est présentent un point d'intersection ( Fig.3).

Deux formes sont énantiotropes si la forme dont la température de fusion est la plus élevée présente la plus faible enthalpie de fusion; dans le cas inverse elles sont monotropes.

**Règle de la densité:** de deux polymorphes possible d'une même entité chimique; celui qui est le plus stable à la température du zéro absolu est celui qui à la densité la plus élevée à la température ambiante.

Le tableau suivant résume les différentes règles : la forme I est celle qui a le point de fusion le plus élevé.

Enantiotrope	Monotrope
- Transition < fusion I	- Transition > fusion I
- I stable > transition	- I stable toujours
- II stable < transition	
- Transition réversible	- Transition irréversible
- Grande solubilité de I avant la transition	- Solubilité de I < II
- Faible solubilité après la transition	
- Transition de II $\rightarrow$ I est endothermique	- Transition II $\rightarrow$ I est exothermique
- $\Delta H_f^I < \Delta H_f^{II}$	- $\Delta H_f^I > \Delta H_f^{II}$
- Le pic IR de I avant II	- Le pic IR de I après II
- La densité de I > densité de II	- La densité de I > densité de II

## V.2. L'aspect cinétique du polymorphisme

Chaque transformation polymorphique est possible du point de vue thermodynamique ( $\Delta G < 0$ ) mais se réalise avec une cinétique spécifique, la plus lente impose sa vitesse au système. Ainsi s'explique l'existence de formes métastables.

Soit la transformation :  $A \rightarrow B$

Les enthalpies libres  $G_A$  et  $G_B$  correspondent respectivement à l'état initial et final , avec  $G_B < G_A$

$G_{\max}$  ( état de transition ) est la barrière énergétique.



Soient  $E_A$  l'énergie d'activation nécessaire pour passer de A à B et  $E_B$  celle pour passer de B à A; la variation d'enthalpie libre a pour expression:

$$\Delta G = E_A - E_B$$

$\Delta G$  conditionne le sens de l'évolution thermodynamique.

A l'équilibre les vitesses de transformation sont égales et la constante d'équilibre en fonction des concentrations en A et B a pour expression:

$$K = [B] / [A] \dots \dots \dots (1)$$

La loi de Van't Hoff permet d'écrire:

$$\ln K = - \Delta G / RT \dots \dots \dots (2)$$

Les équations (1) et (2) permettent d'écrire:

$$\ln K = -E_A / RT + E_B / RT \dots \dots \dots (3)$$

T en Kelvin et R la constante des gaz parfaits.

Au point d'équilibre, les vitesses affectant les transformations sont égales par définition:

$$V_1 = K_1 [A] = V_2 = K_2 [B] \dots \dots \dots (4)$$

C'est-à-dire:

$$K_1 / K_2 = [B] / [A] \dots \dots \dots (5)$$

Soit encore:

$$\ln K_1 / K_2 = -E_A / RT + E_B / RT \dots \dots \dots (6)$$

L'équation (6) peut s'écrire sous la forme:

$$\ln K = E / RT + \ln A \dots \dots \dots (7)$$

Cette équation représente la variation de la constante K en fonction de l'énergie d'activation E, elle constitue la loi d'Arrhénius:

$$K = A e^{-E/RT} \dots \dots \dots (8)$$

La constante d'équilibre K et la vitesse de passage entre deux états consécutifs sont directement reliées à la barrière énergétique entre ces deux états.

Si le niveau énergétique de la barrière est très élevé, la transformation possible thermodynamiquement est cinétiquement impossible tant qu'un apport énergétique suffisant qui permet pas de franchir cette barrière. Ainsi s'explique la stabilité cinétique des formes

métastables. Toutefois la hauteur de la barrière énergétique peut être diminuée par la présence de catalyseurs tels que les solvants, les impuretés ou les phases amorphes.

## VI. L'ANALYSE DES FORMES POLYMORPHES

L'étude du polymorphisme des substances médicamenteuses peut être abordée soit par les caractéristiques purement cristallographiques des différentes formes soit par les autres propriétés physiques.

Les caractéristiques cristallographiques complètes d'une substance sont obtenues par diffraction des rayons X. cependant un grand nombre de renseignements peuvent être tirés de l'observation morphologique des cristaux au moyen d'un microscope à lumière polarisée et d'un goniomètre.

Les propriétés physiques des différentes variétés polymorphes d'une même substance permettent, dans la plupart des cas, de les différencier: l'indice de réfraction, la densité relative, le point de fusion, le comportement thermique, l'absorption dans l'infrarouge... contribuent à la distinction et à l'identification des formes polymorphes.

### VI.1. Détermination des paramètres cristallographiques

#### *VI.1.1. Microscopie et goniométrie:*

Les cristaux se présentent sous la forme de polyèdres convexes à faces planes.[ 9 , 11 ]

La microscopie permet de distinguer les monocristaux des différents types d'agrégats.

Quand le microcristal est suffisamment développé, les paramètres externes sont observables. Néanmoins, dans le cas des formes polymorphes, les possibilités de la microscopie sont limitées et il est souvent impossible de caractériser certaines d'entre elles. En effet, pour qu'un cristal développe sa morphologie typique, la croissance de ses faces ne peut être entravée par l'agitation et la proximité d'impuretés, de cristaux voisins ou de la paroi du récipient. Dans une même espèce cristalline, la morphologie peut varier; l'extension des faces ne représente pas un caractère constant.

C'est ainsi que des cristaux de morphologie différente n'appartiennent pas nécessairement à des espèces cristallines distinctes.

En fait, la forme extérieure des cristaux est régie par la loi de constance des dièdres qui impose que pour une même espèce cristalline, les angles entre les normales aux faces ou aux



arêtes soient constants chez tous les individus. La mesure de ces angles est donc la seule observation morphologique valable; elle s'effectue au moyen d'un goniomètre.

### **VI.1.2. La diffraction des rayons X:**

L'image de diffraction, appelée spectre, est caractéristique d'une espèce cristalline donnée. La complexité de cette technique est telle, qu'il est pratiquement impossible que deux variétés cristallines différentes possèdent le même spectre. (voir chapitre IV)

## **VI.2. Détermination des autres propriétés physiques]**

**VI.2.1. Densité relative:** comme nous le savons, la densité, ou poids spécifique, dépend,, pour une substance donnée, des paramètres de la maille cristalline. [ 9 , 12 ]

Deux variétés polymorphes peuvent être différenciées par les valeurs de leurs densités relatives. Pour ces déterminations, on utilise généralement des solutions d'iodure de potassium de densité exactement connue; des abaques donnent la densité de ces solutions en fonction de leur concentration.

**VI.2.2. Indice de réfraction:** la mesure de l'indice de réfraction des cristaux est s'avère délicate contrairement au liquides ; l'indice de réfraction varie suivant la position du cristal.

La préférence des physiciens à relever l'indice de réfraction de la substance fondue et non recristallisée sous microscope chauffant à l'aide de poudres de verre ne peut évidemment rendre compte de la forme cristalline originelle. Aussi, pour l'étude des formes polymorphes, préférera-t-on comparer sous microscope l'indice des poudres de verre et du produit cristallisé.

**VI.2.3. Spectrométrie infrarouge:** la spectrophotométrie infrarouge représente un outil apprécié dans l'étude du polymorphisme. Cette technique permet d'obtenir des informations précises sur la structure des formes polymorphes et pseudopolymorphes. (voir chapitre IV).

**VI.2.4. Analyse thermique:** on groupe sous le terme "analyse thermique" l'ensemble des méthodes de mesure des propriétés physiques d'un produit en fonction de la température ou l'évolution d'une propriété à température constante.(voir chapitre IV).



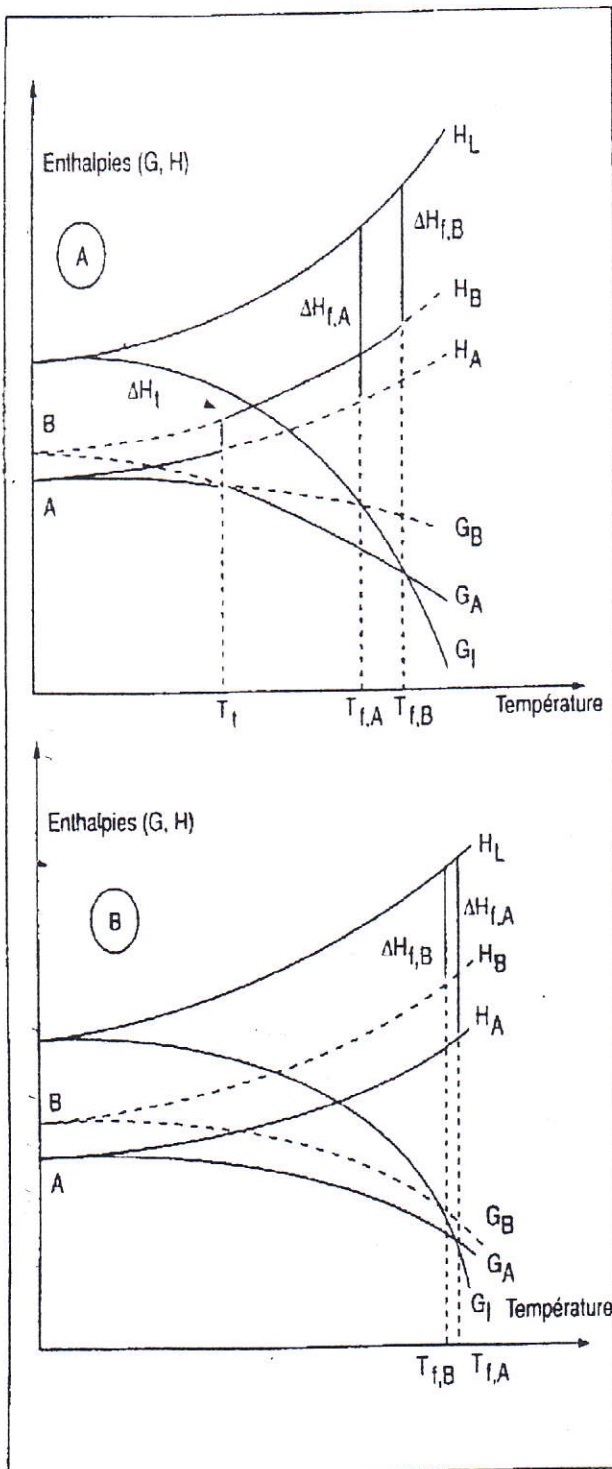


Figure 1 - Diagrammes d'équilibre énergie (enthalpie libre G et enthalpie H) en fonction de la température : (a) formes énantiotropes, (b) formes monotropes.

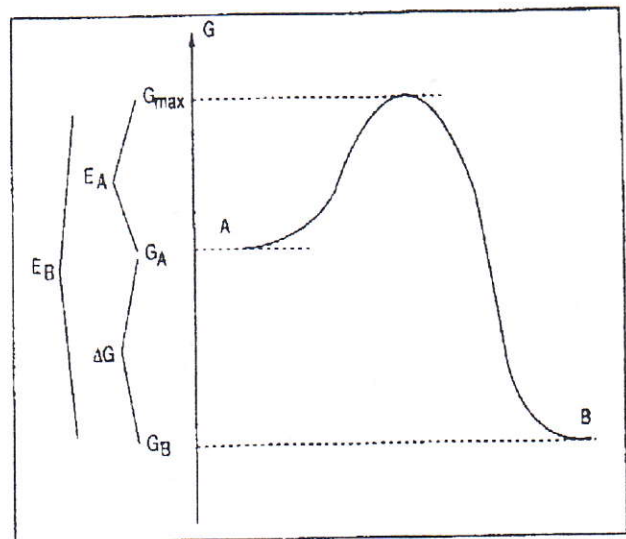


Figure 2 - Représentation énergétique d'un système concernant une transformation  $A \leftrightarrow B$ .

Fig.3: Représentation graphique des diagramme d'énergie

# CHAPITRE III

## LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

Les opérations pharmaceutiques, par les contraintes de cisaillement qu'elles engendrent, entraînent un glissement des plans cristallins. Cette déformation plastique est rendue possible par les défauts cristallins déjà présents ( les dislocations ) qui représentent des points de moindre résistance, mais elles entraînent également la multiplication de ces défauts.

Un cristal réel contient de  $10^3$  à  $10^6$  dislocations par  $\text{cm}^2$ , alors qu'après déformation la densité des dislocations se situe entre  $10^7$  et  $10^{12}$  par  $\text{cm}^2$ . Il y a donc accroissement de la désorganisation de la structure cristalline.

Le traitement mécanique peut conduire jusqu'à une destruction quasi totale du réseau cristallin, c'est-à-dire à une amorphisation du produit, qui devient ainsi plus instable, avec le risque de se transformer dans la forme initiale ou une autre forme différente.

### I. LE BROYAGE

Plus de 80% des solides utilisés dans l'industrie se trouvent sous forme divisée, de ce fait les procédés de broyage font partie des principales opérations unitaires de traitement des matériaux. Leurs domaines d'applications sont aussi vastes que variés, de la fragmentation des minéraux naturels au recyclage des déchets, en passant par la pharmacie, l'agro-alimentaire ou la valorisation des sous produits de l'industrie.

#### I.1. Définition

Le broyage est avant tout une opération qui vise à diminuer et maîtriser la granularité des solides afin de faciliter les étapes ultérieures du traitement des produits: manutention, conditionnement, mise en suspension. Cependant, si celui ci permet l'obtention de populations microniques, le broyage a comme effet de développer considérablement la surface spécifique de la poudre. [ 13 ]



## I.2. Les propriétés des matériaux à broyer

La détermination de certaines propriétés physiques des solides à fragmenter permet un choix judicieux des appareils de fragmentation. Ces propriétés sont caractérisés par des indices tels que l'indice de friabilité, l'indice d'aptitude à l'agglomération et l'indice d'abrasion. Leur détermination se fait à partir d'essais bien définis sur les échantillons à fragmenter. Parmi ces propriétés, on cite:

**La dureté:** c'est la propriété la plus connue et la plus utilisée dans le domaine du broyage. Généralement, la dureté est définie comme étant la résistance d'une particule à la pénétration par un corps étranger.

**L'abrasivité:** c'est l'aptitude d'un matériau donné à éliminer ou à user la surface d'un autre matériau.

**La granulométrie de départ:** c'est un facteur important lors du choix du type de broyeur.

La nature du principe actif et sa sensibilité à la chaleur et son taux d'humidité peuvent intervenir car certains broyeurs provoquent une élévation de température.

## I.3. Appareils de broyage

La division mécanique d'une particule solide peut se faire par différents mécanismes tel que : la compression, la percussion ou choc, l'abrasion, le cisaillement, l'arrachement, etc...

Ceux-ci peuvent être mis en œuvre séparément ou simultanément dans les différents appareils de broyage. [ 1, 14, 15 ] Il est possible de les diviser en deux groupes:

### I.3.1. Appareils de laboratoire:

- a. Mortier: c'est l'appareil le plus utilisé pour les petites quantités: mortiers de formes diverses, couverts ou non, en porcelaine, verre, fer, acier inoxydable, etc...
- b. Porphyre: pour les poudres très fines.
- c. Broyeurs à hélices, broyeurs à couteaux: ils donnent d'excellents résultats et très rapidement à condition d'opérer par petite quantité.
- d. Tamis et cribles: pour les substances très friables, ce procédé est utilisé pour détruire les agglomérations des poudres.

### I.3.2. Appareils industriels:

- a. Meules verticales ou horizontales: (Fig.4.a).
- b. Concasseurs à mâchoires: (Fig.4.b).
- c. Broyeurs à cylindres cannelés ou non: (Fig.4.c).
- d. Broyeurs à dents ou à pointes: (Fig.4.d).
- e. Broyeurs à marteaux: (Fig.4.e).
- f. Broyeurs ou moulins à boulets: (Fig.4.f).
- g. Broyeurs planétaires à boulets: (Fig.4.g).
- h. Microniseurs à air comprimé ou broyeurs à jet: (Fig.4.h).

### I.4. Importance du broyage

en pharmacie galénique, le degré de division des solides [ 1 , 15 ] c'est-à-dire leur granulométrie a souvent une très grande importance sur:

- la vitesse de dissolution,
- l'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudres ou de granulé,
- la qualité des comprimés ( régularité de dosage, dureté, friabilité, délitement, ...)
- le pouvoir adsorbant des poudres,
- le dosage ou répartition volumétrique des poudres
- la biodisponibilité des principes actifs

## II. LE MELANGE

Le mélange est une opération fondamentale car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques.

### II.1. Définition

L'opération de mélange consiste à séparer les uns des autres différents grains d'une poudre par brassage avec les particules d'une autre poudre, jusqu'à l'obtention d'une phase homogène, de composition constante par répartition régulière des grains des deux poudres.

Cette opération, qui ne réduit pas la dimension propre des différents grains, permet leur dilution en réalisant une interpénétration naturelle des particules entre elles.

Selon l'état physique des constituants, le produit obtenu est une solution vraie ou colloïdale, une émulsion, une suspension ou une poudre composée. [ 1 , 15 ]



## II.2. Les mélangeurs

À l'officine l'appareil le plus utilisé est encore le mortier mais on peut se servir de boîtes ou flacons hermétiquement clos dans lesquels le mélange est obtenu par agitation. Cette dernière technique peut être préférée pour les poudres qui ont tendance à s'agglomérer et aussi pour les poudres volatiles ou toxiques.

Dans l'industrie, les mélangeurs proprement dits peuvent être classés en deux groupes:

a) *les tambours mélangeurs* ou *mélangeurs à chute libre* ou *à retournement* sont des enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger. Ils tournent sur eux mêmes pour assurer le mélange. Ils peuvent être de formes très diverses: cylindres (les turbulences ici pouvant être augmentées par la présence de déflecteurs); parallélépipèdes ou cubes; mélangeurs en V ou en Y.

b) *les mélangeurs malaxeurs* : dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses:

- mélangeurs planétaires (Fig.5.a).
- mélangeurs types pétrin (Fig.5.b).
- mélangeurs à vis hélicoïdale (Fig.5.c).
- mélangeurs à vis hélicoïdale et mouvement planétaire (Fig.5.d).
- mélangeurs à projection et tourbillonnement (Fig.5.e).

## III. LA GRANULATION

Lors de la formulation d'un médicament, l'étape de granulation représente une opportunité pour l'apparition de nouvelles formes cristallines. Le problème sera plus accentué si l'on a recours à la granulation par voie humide.

### III.1. Définition

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. [ 1 ]

Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses: force de Van der Waals, liaisons hydrogène...

Par rapport un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantage:

- meilleur conservation de l'homogénéité,



- plus grande densité,
- facilité d'écoulement supérieure,
- plus grande aptitude à la compression,
- porosité supérieure, facilité de dissolution.

Ces différentes propriétés sont fonction des adjuvants utilisés et le mode de préparation qui sont donc à choisir en tenant compte du type d'utilisation envisagé.

### III.2. Différents modes de granulation

#### III.2.1. Granulation par voie humide

a) **Le procédé classique:** la granulation par voie humide est la plus courante en pharmacie, mais c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases. [ 1 , 15 ]

- Humidification ou mouillage: la poudre à granuler est additionné d'un liquide de mouillage. Ceci est réalisé dans des mélangeurs-malaxeurs (voir le mélange). Les liquide de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur avec ou sans précaution particulière.
- Granulation proprement dite: cette opération s'effectue au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée.
- Le séchage: le granulé humide subit un séchage de façon à avoir un taux d'humidité adapté à l'usage prévu.
- Broyage et tamisage: pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet en même temps que le tri de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux. Ce tamisage peut éventuellement être précédé d'un léger broyage pour réduire la taille des grains. Un granulateur oscillant peut parfois convenir pour réaliser simultanément le broyage et le tamisage.

b) **Granulation en turbine ou mélangeur:** dans ce procédé, la poudre à granuler est placée dans une turbine d'enrobage, soit dans un mélangeur. Le liquide de mouillage est ajouté dans des conditions bien déterminées, ce qui permet d'obtenir directement, pour certains mélanges tout au moins, un granulé bien calibré qu'il suffit de sécher et de tamiser.

c) **Granulation par fluidisation:** l'appareil utilisé est un séchoir à lit fluidisé. La poudre à granuler est placée dans le récipient à fond perforé à travers lequel passe un courant d'air qui la maintient sous agitation. Sur la poudre ainsi agitée on pulvérise un liquide de mouillage convenable. Les particules s'agglomèrent ainsi en grains qui sont ensuite séchés par un courant d'air chaud.

### III.2.2. Granulation par voie sèche

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni humidité, ni le séchage par la chaleur ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre particules, il est généralement nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais sous forme de poudres sèches. La granulation par voie sèche comporte deux phases: la compression et le broyage-tamissage.

### III.3. Appareils de granulation

En général, la granulation s'effectue dans les mêmes appareils de mélange; des mélangeurs granulateurs

## IV. LE SECHAGE

Cette opération intervient à de nombreux niveaux soit pour transformer un produit liquide ou pâteux en produit solide, soit pour éliminer l'eau facteur d'instabilité.

### IV.1. Définition

La dessiccation a pour but de réduire la teneur en eau d'un mélange complexe.

Opération pharmaceutique très importante, elle résulte, en général, de l'apport d'un fluide ou d'un rayonnement capable d'effectuer un échange thermique en transmettant ses calories à la phase liquide à éliminer; elle lui fournit l'énergie nécessaire à son autotransformation en phase gazeuse. [ 1 , 16 ]

L'eau à éliminée peut se trouver dans différents états qui sont schématiquement:

- *L'eau de constitution* ou *eau de cristallisation* liée chimiquement à la molécule et souvent difficile à enlever sans dénaturer le produit.
- *L'eau d'adsorption:* une substance placée dans une atmosphère à humidité relative déterminée acquiert une humidité en équilibre avec cette humidité atmosphérique.



L'humidité d'équilibre étant fonction de l'humidité relative de l'air ambiant, on peut tracer à température constante une courbe dite " isotherme d'adsorption" caractéristique de la substance. Chaque produit à sécher a donc son type de courbe qui permet de fixer les conditions de séchage optimales.

- *L'eau libre* imprégnant les substances à sécher.

Les techniques de dessiccation sont excessivement nombreuses. Une classification est établie en fonction du mode d'élimination de l'eau.

Les méthodes de dessiccation les plus courantes font toutes appel à *la volatilisation de l'eau par évaporation*. Elle sont divisées en quatre catégories: les méthodes d'évaporation par convection sous l'influence d'un fluide chaud, celles par conduction au contact de surfaces chaudes, celles par action de l'énergie calorifique d'un rayonnement, celle enfin par sublimation de la glace sous vide.

Auparavant, il semble opportun de rappeler brièvement l'aspect théorique du problème d'évaporation.

#### **IV.2. Étude théorique de la dessiccation par évaporation**

Lors de la dessiccation d'une substance, principalement si elle est solide et compact, il faut tenir compte de deux facteurs: la vitesse de cheminement de l'eau dans la substance et la vitesse de vaporisation à sa surface.

Lorsque l'eau passe sous forme de vapeur au sein d'une masse solide, elle doit cheminer de l'intérieur vers l'extérieur avant d'entrer en relation en surface avec les couches d'air ambiant dans lesquelles elle se disperse. La vitesse d'évaporation doit tenir compte de cette vitesse de diffusion.

Si l'évaporation superficielle est plus rapide que la diffusion interne, il se forme rapidement en surface une couche sèche, une gangue imperméable qui s'oppose au passage de la vapeur d'eau interne; la dessiccation s'arrête d'elle même. Il est donc indispensable, connaissant la vitesse de diffusion de la vapeur d'eau dans la masse à dessécher, de calculer la vitesse d'évaporation pour qu'elle reste inférieure à celle de diffusion.

L'évaporation est une fonction exponentielle qui tend vers une asymptote dont elle se rapproche indéfiniment sans pouvoir l'atteindre. l'évaporation ne conduit donc jamais à des valeurs mathématiquement nulles, quelle que soit la durée du chauffage.



\* **Remarque:** si l'on soumet une matière poreuse humide à des conditions de séchage identiques dans le temps, et quelque soit le mode de séchage, la teneur en eau varie successivement de trois manières, on distingue donc trois périodes de séchage existant:

- première période: mise en régime;
- deuxième période: le flux d'évaporation est constant, la teneur en eau diminue linéairement;
- troisième période: le flux d'évaporation diminue progressivement jusqu'au moment où l'air et la matière sont en équilibre.

#### IV.3. Appareils de séchage

1- Séchoir à air chaud: utilisé en particulier pour les poudres et les granulés, deux types existent:

a)- Séchoirs discontinus, ils reçoivent une charge complète de produit à dessécher.

Les étuve à température constante.

Les séchoir à lit fluidisé.

b)- Séchoirs continus, les substances arrivent de façon continue à une extrémité du séchoir et sortent sèche de l'autre extrémité, l'air chaud circule en sens inverse.

2- Les séchoirs infrarouges.

3- Les séchoirs micro-ondes.

4- Les séchoirs sous vide.

5- La nébulisation.

### V. LA COMPRESSION

#### V.1. Définition

La compression est une opération mécanique qui consiste à exercer, sur des substances sèches, une forte pression destinée à agglomérer ces substances avec disparition de l'état pulvérulent. [ 16 ]

Lorsqu'elle s'exerce sur une ou plusieurs substances, elle a pour but de transformer la matière première médicamenteuse en une forme pharmaceutique particulière pourvue de multiples avantages: le comprimé.

Une étude préliminaire des facteurs de compression permet seule d'assurer la qualité et le rendement de la fabrication. Le produit terminé doit répondre à certains critères qui

impliquent la connaissance, préalablement à l'opération, des qualités propres de la poudre et du mécanisme physique de la compression.

## **V.2. Étude physique de la compression**

La compression des poudres résulte de leur tendance à l'agglomération sous l'influence d'une force qui se répartit sur les différents grains de la matière.

### **V.2.1. L'agglomération des poudres :**

Est la conséquence de nombreux phénomènes dont certains sont connus, mais dont l'explication précise et générale est encore impossible. Elle est facilitée par la forme sphérique des grains qui permet l'insertion des couches supérieures dans les couches inférieures.

La réaction de pression entre ces grains est, en effet, inversement proportionnelle à l'importance des zones de contact. Or, avec la forme sphérique, les contacts sont extrêmement réduits, théoriquement égaux à un point, en fait limités à une surface très étroite ( les grains n'étant pas des sphères parfaites).

### **V.2.2. La connaissance de la répartition des efforts sur les grains de poudre :**

La connaissance de la répartition des efforts sur les grains de poudre est du plus grand intérêt. Les constructeurs de machines n'indiquent qu'un effet total qui se manifeste à la base des comprimés. Ce renseignement précieux est insuffisant.

En effet, si la matrice était remplie d'un liquide, la pression exercée par le piston se répartirait uniformément à sa surface; mais les agglomérats qui garnissent le cylindre sont solides, les efforts vont donc se répartir irrégulièrement; des différences se manifestent au niveau des parois de la matrice et de la tête du poinçon, provoquant une différences dans la force de cohésion des granules, et cela en fonction des plans du comprimés et selon la direction de la force de compression. Cette répartition est intéressante à connaître pour contrôler la qualité du comprimé.

### **V.2.3. La conséquences de ces efforts :**

La conséquences de ces efforts méritent d'être étudiées en fonction du matériel. La perte de puissance de la machine, entre la pression théorique fournie au poinçon supérieur et celle effectivement réalisée sur le poinçon inférieur, est fonction du coefficient de frottement et de la transmission latérale à la paroi de la matrice. Elle s'exprime par la relation:

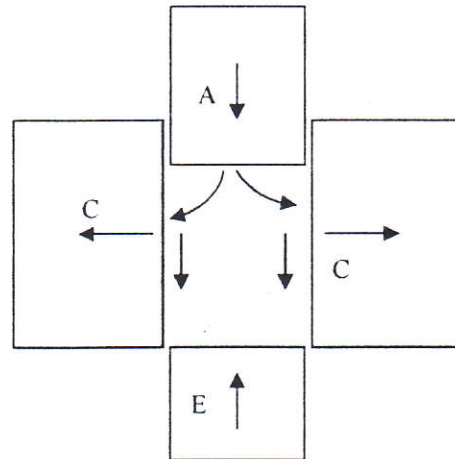
$$dP = \mu \cdot P_w$$

dans laquelle:

$dP$  = différence des pressions A et E

$\mu$  = coefficient de frottement D

$P_w$  = pression C transmise à la paroi



### V.3. Appareils de compression

Les machines à comprimer, souvent désignées sous le terme impropre de " pastilleuses ", correspondent à trois types principaux: les machines à excentriques, les machines rotatives et les machines à enrobage à sec ou par couches multiples. [ 1, 16 ]



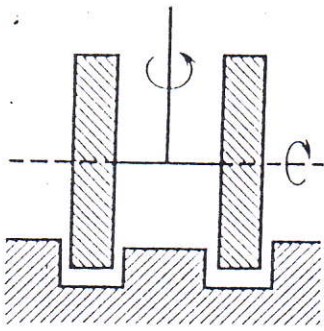


FIG. 4.a — Broyeur à meules verticales.

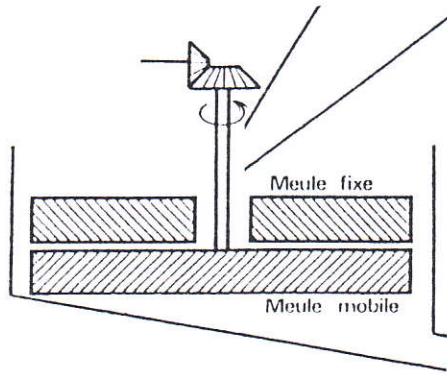


FIG. 4.a — Broyeur à meules horizontales.

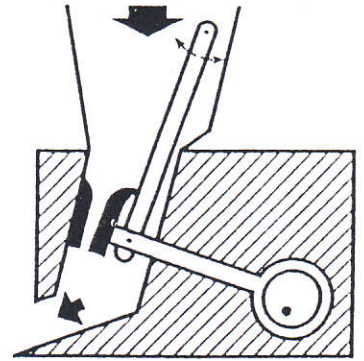


FIG. 4.b — Concasseur à mâchoires.

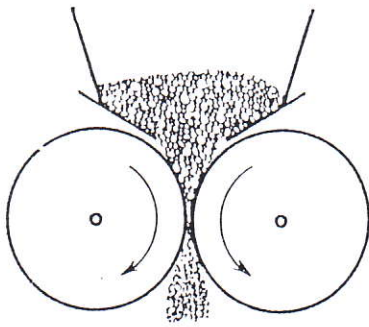


FIG. 4.c — Broyeur à cylindres (lisses).

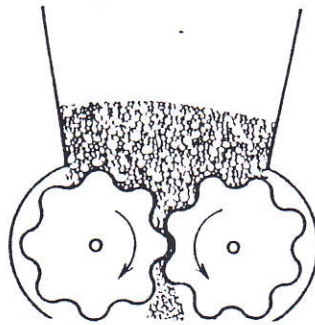


FIG. 4.d — Broyeur à cylindres (cannelés).

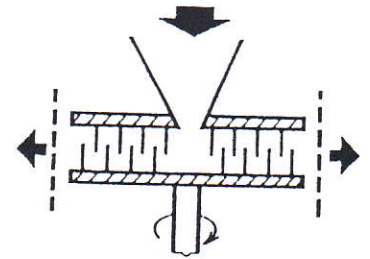


FIG. 4.e — Broyeur à pointes.

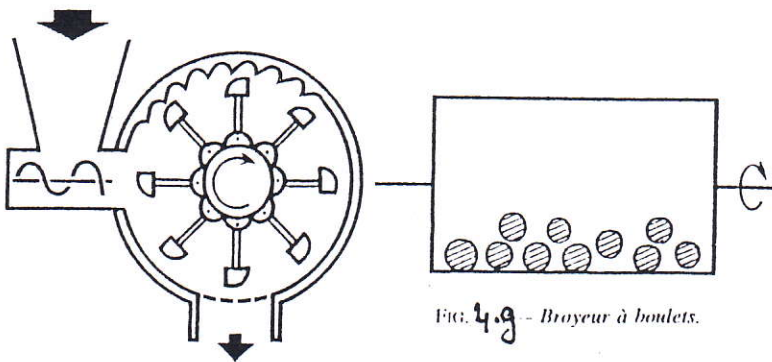


FIG. 4.f — Broyeur à marteaux.

FIG. 4.g — Broyeur à boulets.

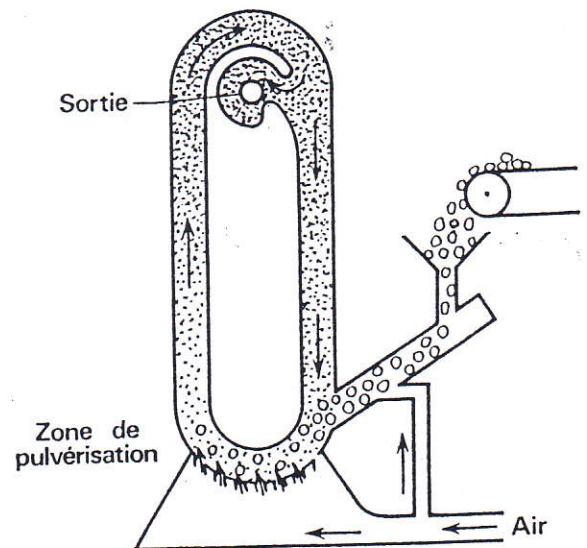


FIG. 4.h — Microniseur ou broyeurs à jet.

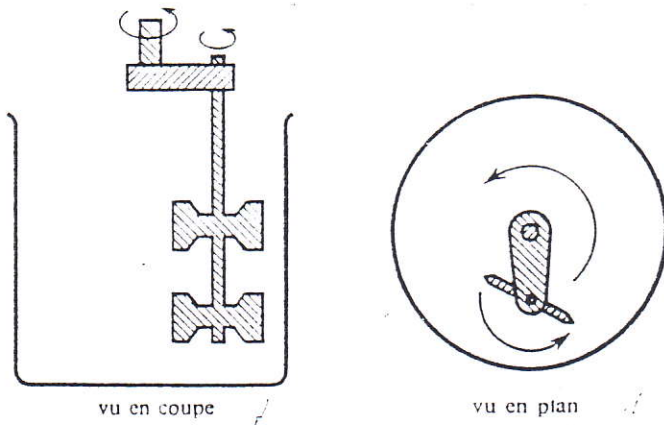


FIG. 5 a — Mélangeur planétaire.

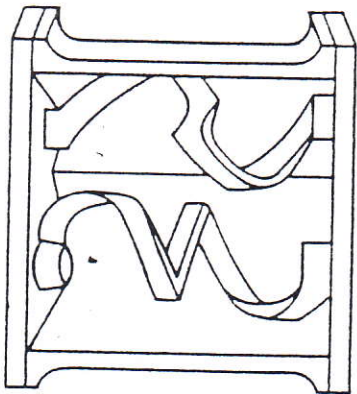


FIG. 5 b — Mélangeur type pétrin (Vu de haut).

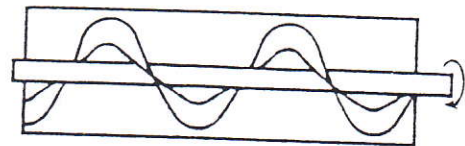


FIG. 5. c — Mélangeur à vis hélicoïdale.

— mélangeurs à vis hélicoïdale et mouvement planétaire (Fig. ).

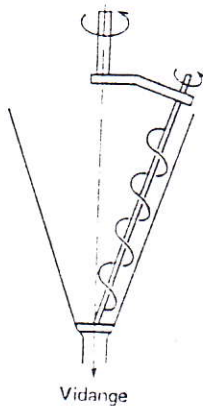


FIG. 5. d — Mélangeur à vis hélicoïdale et mouvement planétaire.

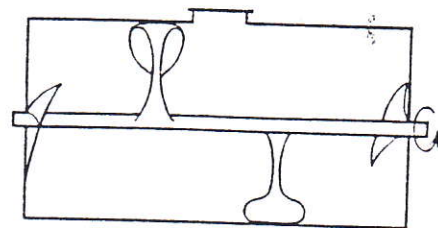


FIG. 5. e — Mélangeur à projection et tourbillonnement.

# CHAPITRE IV



## METHODES D'ANALYSE

Les méthodes d'analyse des médicaments telles que l'analyse thermique, la diffraction des rayons X et spectroscopie infrarouge, permettent de détecter et de caractériser les formes polymorphes.

### I. L'ANALYSE THERMIQUE

#### I. 1. Introduction

Si les origines de l'analyse thermique remontent au temps où les alchimistes utilisaient la chaleur, non seulement pour préparer, mais aussi pour différencier certains produits, c'est Lavoisier qui, dans son "Mémoire sur la chaleur", rapporte les premières mesures calorimétriques, chaleur spécifique et chaleur de réaction chimique. Mais on peut dire que l'analyse thermique différentielle est l'œuvre de Le Chatelier qui en 1887 avec ses recherches sur les argiles, attira l'attention, générale sur l'intérêt de l'analyse thermique. L'Analyse thermique Différentielle et Thermogravimétrie permettent l'étude des comportements thermodynamiques des matériaux et sont utilisés simultanément. [ 9 , 12 , 17 ]

Il convient de préciser que la méthode est destructrice pour l'échantillon car un broyage fin du matériau, réalisé dans un mortier en agate, est indispensable. [ 18 ]

#### I.2. Les différentes orientations de l'analyse thermique

L'analyse thermique, comprise dans son sens large, recouvre l'ensemble des techniques mesurant les variations des propriétés physiques ou chimiques d'une substance en fonction de la température; ainsi, la terminologie s'est-elle différenciée en fonction du but poursuivi. [ 19 ]

Dilatométrie (TMA)	: modification de dimension
Thermogravimétrie (TGA)	: modification de masse
Analyse thermique différentielle (DTA)	: modification d'énergie
Calorimétrie différentielle (DSC)	: modification d'énergie
Analyse de l'effluent (ETA)	: désolvatation, décomposition thermique

### I.3. L'Analyse Calorimétrique Différentielle

L'analyse thermique est la première méthode physique qui fut utilisée pour la recherche et la détection des changements de phases au cours de l'évolution d'un système chimique par variation de température. C'est une méthode calorimétrique, puisqu'elle met à profit les effets thermiques, positifs ou négatifs selon les cas, qui accompagnent ces changements.

L'intérêt de la DSC pour l'étude porte sur deux points essentiels :

- La mise en évidence des phénomènes de transition de phases.
- L'identification des phases cristallines mises en jeu après interprétation des phénomènes endothermiques ou exothermiques enregistrés à des températures caractéristiques.

#### Principe

La DSC (differential scanning calorimetry) est basée sur le principe de compensation de puissance ; c'est la propriété de la société Perkin Elmer.

Ce principe de compensation d'énergie intervient pour annuler la différence de température entre l'échantillon (E) et le témoin (R) lors d'un chauffage dans les mêmes conditions.

Le principe retenu est simple mais la réalisation nécessite la maîtrise d'une haute technologie

La tête de mesure est constituée de deux fours d'Iridium rigoureusement identiques, ce point est très important car la qualité des mesures va dépendre de ce critère.

Ces deux fours sont chauffés à l'aide de résistances et la température de chaque four est mesurée par une autre résistance.

Dans l'un des fours on place une capsule contenant l'échantillon et dans l'autre une capsule vide.

Le principe d'une compensation d'énergie intervient pour annuler la différence de température entre l'échantillon et le témoin.

Avec la DSC, la température de l'échantillon et de la référence sont maintenues égales et programmées. Au moment où l'échantillon absorbe (ou dégage) de l'énergie, le support de l'échantillon exige, pour se maintenir à la même température que celle du support de référence, une puissance électrique plus élevée (ou plus faible). Cette puissance de compensation est amenée à varier automatiquement selon les exigences en énergie de l'échantillon; elle est enregistrée comme ordonnée dans l'analyseur enthalpique différentiel.



## II. DIFFRACTION DES RAYONS X

### II.1. Introduction

La diffraction des rayons X est une méthode universellement utilisée pour identifier la nature et la structure des produits cristallisés. En effet, cette méthode ne s'applique qu'à des milieux cristallins (roches, cristaux, minéraux, pigments, argiles...) présentant les caractéristiques de l'état cristallin, c'est-à-dire un arrangement périodique, ordonné et dans des plans réticulaires tridimensionnels des atomes constitutifs. Les atomes s'organisent donc en plans réticulaires plus ou moins denses qui sont désignés par leurs coordonnées (h, k, l) dans un système de repérage de l'espace. [ 9 , 17 , 20 ]

La méthode permet ainsi clairement de distinguer les produits amorphes (verres ...) des produits cristallins.

En 1912 le physicien Laüe détermine grâce à un réseau cristallin la longueur d'onde de rayons X. Il devint donc possible de faire l'inverse, c'est-à-dire de déterminer les distances entre les atomes grâce à ces mêmes rayons. La plupart des scientifiques du début du siècle dont Pasteur utilisèrent ainsi les rayons X pour étudier les corps cristallisés.

### II.2.Principe

Les corps cristallins peuvent être considérés comme des assemblages de plans réticulaires plus ou moins denses. Les plans contiennent les atomes : certains plans contiennent bien plus d'atomes que d'autres en fonction de la formule chimique. Ces plans réticulaires sont séparés par des distances caractéristiques (d) selon la nature du cristal considéré. Trois ou quatre distances réticulaires bien choisies permettent une reconstitution du réseau cristallin . Avec un rayonnement de longueur d'onde suffisamment petit on peut obtenir des diffractions par les plans réticulaires. Cette réfraction est d'autant plus intense que le plan est « dense » c'est-à-dire riche en atomes. La figure 6 montre le réarrangement tripériodique d'un cristal.

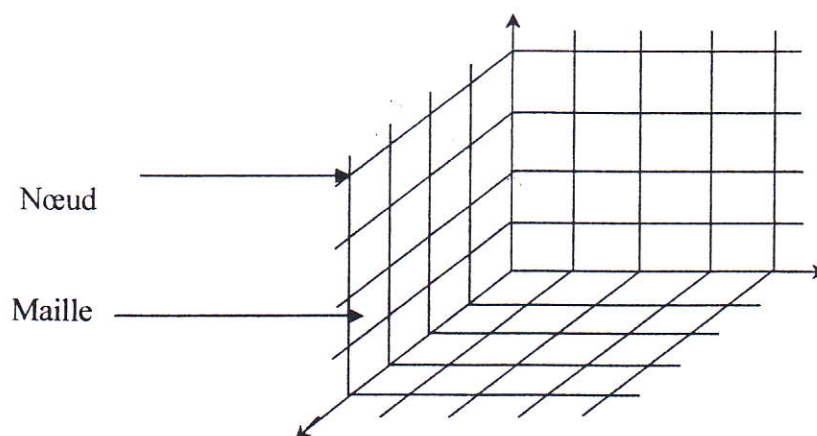


Figure 6 : Réarrangement tripériodique d'un cristal.



Pour effectuer les mesures, l'appareil de base est un goniomètre qui sert à mesurer les angles entre les plans des faces cristallines (les angles dièdres) si ce n'est la présence d'une source de rayons X (les rayons utilisés ont généralement une longueur d'onde de l'ordre de 0,5 à 2 Å) et d'un détecteur ou d'un film photographique.

La théorie a été élaborée concomitamment par W.L.Bragg et G. Wulff : on appelle la relation de Wulff-Bragg. Un faisceau de rayon X incident de longueur d'onde  $\lambda$  sera réfléchi par une famille de plan (h, k, l) que dans la mesure où il rencontre ces plans sous un certain angle de Bragg tel que :

$$\sin \theta = n \lambda / 2 d_{(h,k,l)}$$

### II.3. Obtention des résultats

Les différentes distances réticulaires des substances organiques naturels ou artificiels sont disponibles sous forme de recueils de fiches ou sur CD-ROM. Ils ont été élaborés par l'ASTM (American Society for Testing Materials) et constituent la référence : plusieurs milliers de minéraux et de substance organiques sont ainsi décrits avec toutes leurs distances réticulaires. L'identification se fait manuellement (on « indexe » les pics) ou maintenant automatiquement par les logiciels d'identification et les banques de données de références ASTM.

## III. SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS L'INFRA ROUGE

### III.1. Introduction

Lorsque un faisceau lumineux de lumière monochromatique traverse une substance transparente, une partie de son énergie peut être absorbée par le milieu matériel. [11 , 20 , 21 ]

Si on appelle  $I_0$  son intensité avant l'absorption et  $I$  après l'absorption alors :

$$I = I_0 e^{-klc} \quad (\text{loi de Beer})$$

Avec

$k$ : coefficient d'extinction moléculaire;

$l$ : longueur du trajet optique dans le milieu absorbant ( en cm);

$c$ : concentration en substance absorbante (mole /litre).

A partir de cette relation, on définit:

La transmission  $T = I / I_0 = e^{-k \cdot l \cdot c}$

La densité optique  $D = \log_{10} 1/T = \epsilon \cdot l \cdot c$

( $\epsilon = k/2.3$  à cause du changement de base logarithme).

Lorsque la transmission passe par un minimum ( ou la densité optique passe par un maximum), on dit qu'il se présente une "bande d'absorption", qui se caractérise usuellement par les valeurs de la longueur d'onde et du coefficient d'extinction correspondant à ce minimum ( ou maximum): respectivement  $\lambda_{\max}$  et  $\epsilon_{\max}$ .

Les domaines de longueur d'onde où on effectue le plus couramment les mesures sont:

L'ultra-violet longueur d'onde entre 2000 et 4000 Å°

Le visible longueur d'onde entre 4000 et 7000 Å°

L'infra-rouge longueur d'onde entre 2 et 15 microns.

### III.2. L'infra-rouge, spectre de vibration-rotation :

Le rayonnement infra-rouge, de plus grande longueur d'onde donc de plus faible fréquence, ne peut fournir que des quanta de faible énergie et ne peut provoquer de modification dans l'état énergétique des électrons, il peut par contre, exciter des mouvements de vibration ou de rotation.

A chaque groupe d'atomes susceptibles d'entrer en vibration ou en rotation correspond une bande d'absorption à une longueur d'onde déterminée.

Dans la région usuelle de l'infrarouge, on observe principalement des bandes en rapport avec deux sortes de vibrations:

**Vibration de valence:** vibration de deux atomes dans l'axe de la liaison qui les unit, qui alternativement "s'allonge" et se "raccourcit"; les deux atomes oscillent comme s'ils étaient reliés par un ressort



Exemples:

<i>Nature du groupe vibrant</i>	<i>position de la bande</i>
C-H .....	entre 2850 et 2960 $\text{cm}^{-1}$
O-H (alcools).....	entre 3590 et 3650 $\text{cm}^{-1}$
C=C (non conjuguée).....	entre 1620 et 1680 $\text{cm}^{-1}$
C=C (conjuguée).....	vers 1600 $\text{cm}^{-1}$
C=O (aldéhyde non conjugué).....	entre 1720 et 1740 $\text{cm}^{-1}$
C=O (aldéhyde conjugué).....	entre 1680 et 1705 $\text{cm}^{-1}$

C=O (cétone non conjuguée)..... entre 1705 et 1725  $\text{cm}^{-1}$

C=O (cétone conjugué)..... entre 1665 et 1685  $\text{cm}^{-1}$

- **Vibrations de déformation:** déplacements alternatifs d'atomes, entraînant une modification de l'angle des liaisons.



- A ce mode de vibration sont aussi liées des bandes caractéristiques d'un groupe particulier.

Exemple:

<i>Nature du groupe vibrant</i>	<i>position de la bande</i>
C=CH <sub>2</sub> .....	à 890 $\text{cm}^{-1}$
-C=CH <sub>2</sub> .....	à 910 et 990 $\text{cm}^{-1}$
-CH=CH- (cis).....	à 690 $\text{cm}^{-1}$
-CH=CH- (trans).....	à 965 $\text{cm}^{-1}$
-CH=C-.....	entre 790 et 840 $\text{cm}^{-1}$

### III.3. Appareils

Il s'agit d'un photomètre classique constitué d'un système optique susceptible de fournir une lumière monochromatique dans la région de 2.5 à 1.5  $\mu\text{m}$  (4000 à 600  $\text{cm}^{-1}$ ) et par un dispositif de mesure du rapport de l'intensité de la lumière transmise à celle de la lumière incidente. Un tableau représentatif des différentes bandes d'absorption dans IR est donné en annexe IV.



# PARTIE PRATIQUE

# PARTIE PRATIQUE

La conception pharmaceutique fait appel aux essais de préformulation qui comprennent entre autres la validation des principes actifs pharmaceutiques.

Les principes actifs à l'étude subissent différents tests physico-chimiques, pharmacotechniques et comportementaux pour prédire si leur mise en œuvre galénique apporte les caractéristiques de qualité, d'efficacité et de sécurité.

La partie pratique de ce mémoire a porté d'une part sur l'étude des caractères physiques du piroxicam, médicament anti-inflammatoire, d'autre part sur l'effet des opérations unitaires pharmaceutiques (broyage, mélange, granulation, séchage, compression) sur les modifications de la structure cristalline du principe actif.

## I. METHODES D'ANALYSE ET APPAREILLAGES

Les méthodes d'analyse utilisées pour effectuer notre travail sont: la spectroscopie infra rouge (FTIR), l'analyse calorimétrique différentielle (DSC) et la diffraction des rayons X (XRD).

La perte à la dessiccation, la mesure de la teneur en eau par Karl Fischer Titrimetry (KFT) et la détermination du point de fusion par le tube capillaire sont des méthodes préliminaires pour le contrôle de la matière première.

### *1)- Analyse calorimétrique différentielle DSC:*

Les diagrammes thermiques ont été réalisés à l'aide d'un analyseur enthalpique différentielle Perkin Elmer DSC-7, la vitesse de chauffe était de 20°C/min. Le traitement des données a été réalisé avec le logiciel ORIGIN.

Les prises d'essai correspondent à environ 1.8 mg de substance (piroxicam) placées dans des capsules serties en Aluminium, pour la détermination du point et l'enthalpie de fusion.

### *2)- Absorption dans l'infra rouge:*

Les spectres ont été réalisés en pastilles de KBr sur un spectrophotomètre Nicolet Magna IR 550. Le traitement des données est réalisé sur le logiciel OMNIC.

Une prise d'essai d'environ 1 mg d'échantillon est ajoutée à une quantité de KBr (300 mg), préalablement broyé, le mélange est comprimé pour former une pastille opaque.

**3)- Diffraction des rayons X sur poudre XRD:**

Les spectres ont été relevés à l'aide d'un diffractomètre de marque Philips de génération PW 1820, la source de diffraction est constituée d'une anticathode en cuivre ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ )

La vitesse de balayage est de 0.02 par seconde dans un intervalle de 5-70  $2\theta$

Haute tension de 45 Kv et 35 mA.

Les données sont traitées sur le logiciel DIFFRACT PLUS .

**4)- La teneur en eau:**

La mesure de la teneur en eau est effectuée sur un KFT de marque Mettler.

**5)- Microscope électronique à balayage:**

Les spécifications et les caractéristiques de cet équipement ne nous ont pas été transmises.



## II. IDENTIFICATION DU PIROXICAM ET DE SES POLYMORPHES

Le piroxicam, principe actif de la famille des oxicams, substance médicamenteuse, figure dans toutes les pharmacopées disponibles à savoir européennes, british, américaines, etc.

Le piroxicam est commercialisé sous deux aspects différents : poudre blanche (I) et poudre jaune (III).

Une recherche bibliographique approfondie a montré l'existence de plusieurs polymorphes du piroxicam : une forme monohydratée (II) et des formes polymorphes anhydre métastable (I\*).

[ 22 , 23 , 24 , 29 ]

### II.1. Produits étudiés

Dans le cadre du développement d'un médicament générique du piroxicam sous une forme de comprimé dispersible, du piroxicam anhydre commercialisé par la firme AMSA et CHINA MEHECO, a été utilisé pour cette étude.

#### II.1.1. Le piroxicam anhydre stable I

##### a)- Présentation:

Piroxicam de formule brute  $C_{15}H_{13}N_3O_4 S$ , est le 4 hydroxy-2-méthyl-N(pyridin-2-yl)-2H-1,2 benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxyde, de masse moléculaire  $M = 331.4$  g/mole, sa structure développée est:

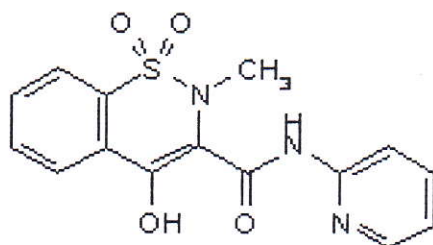


Figure 1 : la structure du piroxicam

**b)- Caractère:**

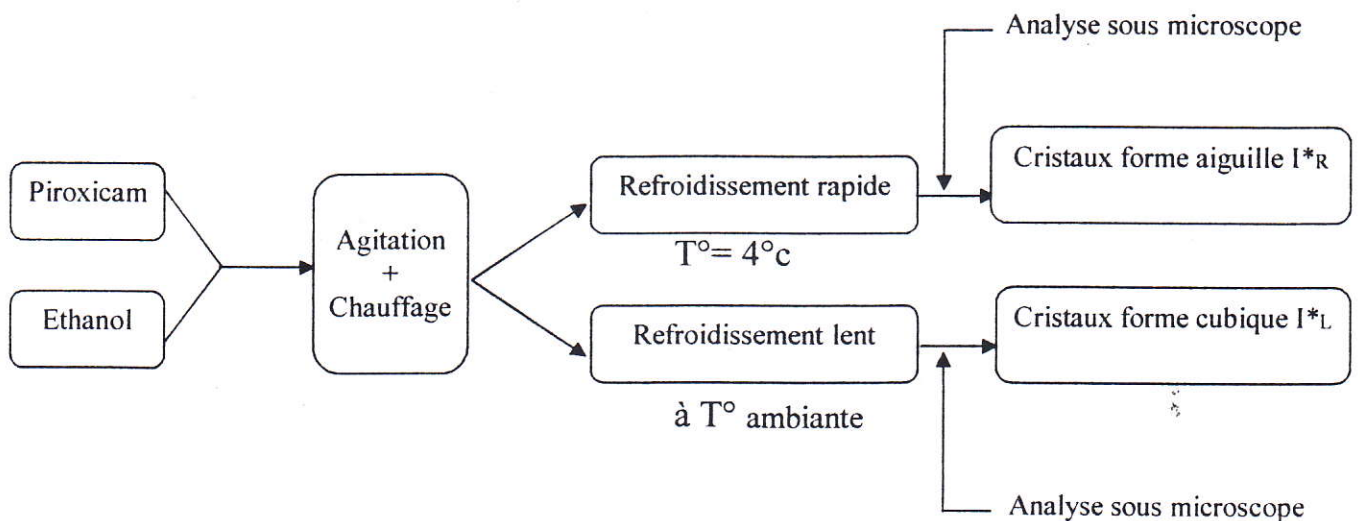
le piroxicam anhydre est une substance cristalline blanche ou légèrement jaune, inodore, pratiquement insoluble dans l'eau. Sa température de fusion se situe entre 198°C et 202 °C.

**II.1.2. les polymorphes**

Les formes polymorphes du piroxicam sont préparées selon les références bibliographie citées ci dessus par une recristallisation de la poudre du piroxicam dans des différents solvant avec des conditions opératoires différentes. [ 29 ]

**a)- Préparation des polymorphes**

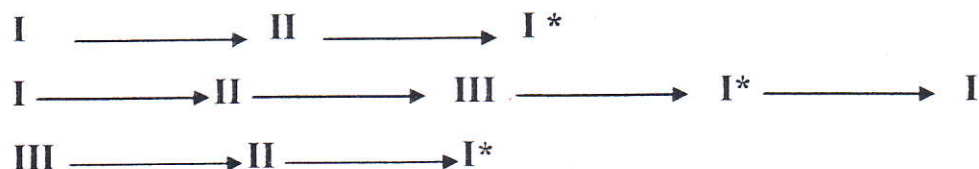
le schéma suivant montre la méthode de préparation des polymorphes du piroxicam :



La forme **II** appelée également le pseudo-polymorphe est le résultat de l'hydratation de la forme **I** ou **III** dans des conditions particulières.

La forme **I\***, comme toute forme métastable, se transforme rapidement cherchant l'état le plus stable (piroxicam anhydre) selon:

Le schéma suivant montre les éventuelles transformations du piroxicam



Avec :

**I** : piroxicam blanc

**II** : piroxicam monohydraté (pseudo-polymorphe)

**III** : piroxicam jaune

**I\*** : piroxicam métastable (polymorphes)

## II.2. Conformité des formes aux prescriptions de la pharmacopée européenne :

Suivant la pharmacopée européenne l'identification du piroxicam, matière première, est réalisée par spectroscopie infra rouge, perte à la dessiccation, la mesure de la teneur en eau par Karl Fischer Titrimetry (KFT) et par la détermination du point de fusion et XRD.

Par ailleurs, une identification des polymorphes du piroxicam a été tentée par microscope électronique à balayage et par diffraction des rayons X (XRD) et par DSC.

### II.2.1. Résultats

Les résultats des analyses sont présentés sous forme de tableau pour chaque forme. Les résultats de la forme **I** stable sont considérés comme référence pour la comparaison avec les deux autres polymorphes.



**Tableau 1** : identification de la forme I

Aspect	FORME I Piroxicam blanc						
$T_F(^{\circ}C)$	201.736						
$\Delta H_F (J/G)$	104.305						
Spectres IR ( $Cm^{-1}$ )	3335.07	3100.00	3073.13	2979.13	1932.09	1573.13	1524.44
	1298.22	1180.22	1147.01				
KFT(%)	0.229						
XRD ( $2\theta$ )	4.265	5.770	6.1260	7.185	7.875	8.550	8.795
	9.385	11.175	12.47	12.85	21.650	15.015	

**Tableau 2** : identification de la forme III

Aspect	FORME III Piroxicam jaune						
$T_F(^{\circ}C)$	199.653 – 203						
$\Delta H_F (J/G)$	112.70						
Spectres IR ( $Cm^{-1}$ )	3395.52	3335.07	3066.42	2992.54	2938.81	1573.13	1524.44
	1298.51	1180.22	1147.39				
KFT(%)	0.223						
XRD ( $2\theta$ )	4.475	4.505	5.035	6.16	7.56	7.86	8.485
	8.985	9.015	9.82	10.785	11.22	11.48	11.95
	12.325	12.645	12.875	13.345	15.235	17.11	19.105
	21.450	26.810					

Les figures:

2a,2b, représentent les thermogrammes calorimétriques différentielle du piroxicam.

3a, 3b, représentent les spectres d'absorption dans IR du piroxicam.

4a, 4b, représentent les diffractogrammes des rayons X du piroxicam.

5a, 5b, représentent les photos prises par microscope électronique à balayage du piroxicam.

Tableau 3 : identification des polymorphes I\*

FORME I*							
Aspect	POLYMORPHE CUBIQUE I*_L						
T <sub>F</sub> (°C)	201.755						
ΔH <sub>F</sub> (J/G)	90.042						
Spectres IR (Cm <sup>-1</sup> )	3993.22	3126.87	3066.42	3005.57	2938.01	1573.13	1524.44
	1298.51	1180.22	1147.39				
Aspect	POLYMORPHE CRISTAUX I*_R						
T <sub>F</sub> (°C)	199 - 202						
ΔH <sub>F</sub> (J/G)	116.632						
Spectres IR (Cm <sup>-1</sup> )	3393.42	3338.4	3120.15	3073.13	2992.54	2932.09	2878.36
	1573.13	1524.44	1298.51	1180.22	1147.39		

Les figures:

2c, 2d, représentent les thermogrammes calorimétriques différentielle des polymorphes

3c, 3d, représentent les spectres d'absorption dans IR des polymorphes.

5c, représentent les photos par microscope électronique à balayage des polymorphes.

### II.2.2. Discussion

Les produits étudiés ( forme I, III, I\*\_R et I\*\_L) conduisent à des courbes d'analyses calorimétriques différentielles représentées sur la figure 3;

Pour les formes I et I\*\_L un seul pic endothermique de fusion est décelé à 201°C, alors que pour la forme III et I\*\_R deux pics endothermiques ont été observés, le premier à 199 °C, et le second à 202 °C pic de fusion. La présence des deux pics dans les figures.2a. et 2d montre l'existence d'un mélange de deux produits ou de deux polymorphes

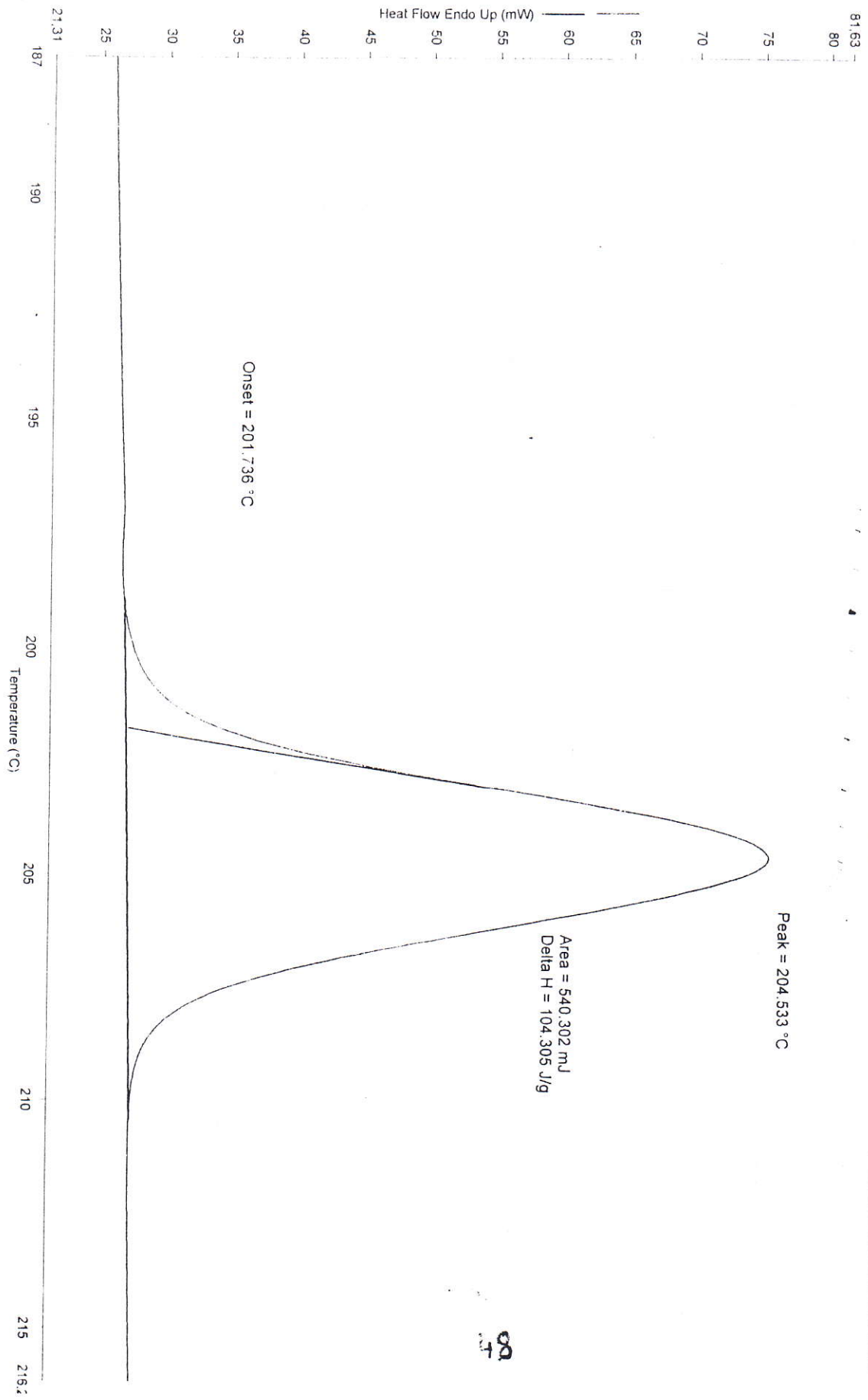
Les spectres infra rouges des formes I et III comportent des différences significatives (Fig.3);

La forme III présente un pic d'absorption à 3395 cm<sup>-1</sup> qui n'existe pas dans la forme I, et qui correspondant à la présence de liaison OH dû à l'eau ou à une impureté.

Le spectre de forme polymorphe I\*\_R présente des bandes d'absorption semblables avec le forme III, par contre, celle (I\*\_L) se distingue par des modifications importantes dans une zone d'absorption et on observe des bandes très intenses entre 4000 et 3000 cm<sup>-1</sup> qui correspondent à l'absorption de la liaison -OH ou -NH

Fig. 2-c : Le spectre de DSC du piroxiam forme I

Filename: C:\Nassima\pbro flacon2.dsd  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 5.180 mg  
Comment: poudre blanche légèrement granulée





Filename C:\Massimario\facon7.dsd  
 Operator ID rassima  
 Sample Weight 4.950 mg  
 Comment poudre jaune

68 12 -

65 -

60 -

55 -

50 -

45 -

40 -

35 -

30 -

25 -

21.54

183.4 185 190 195 200 205 210 215 219.2

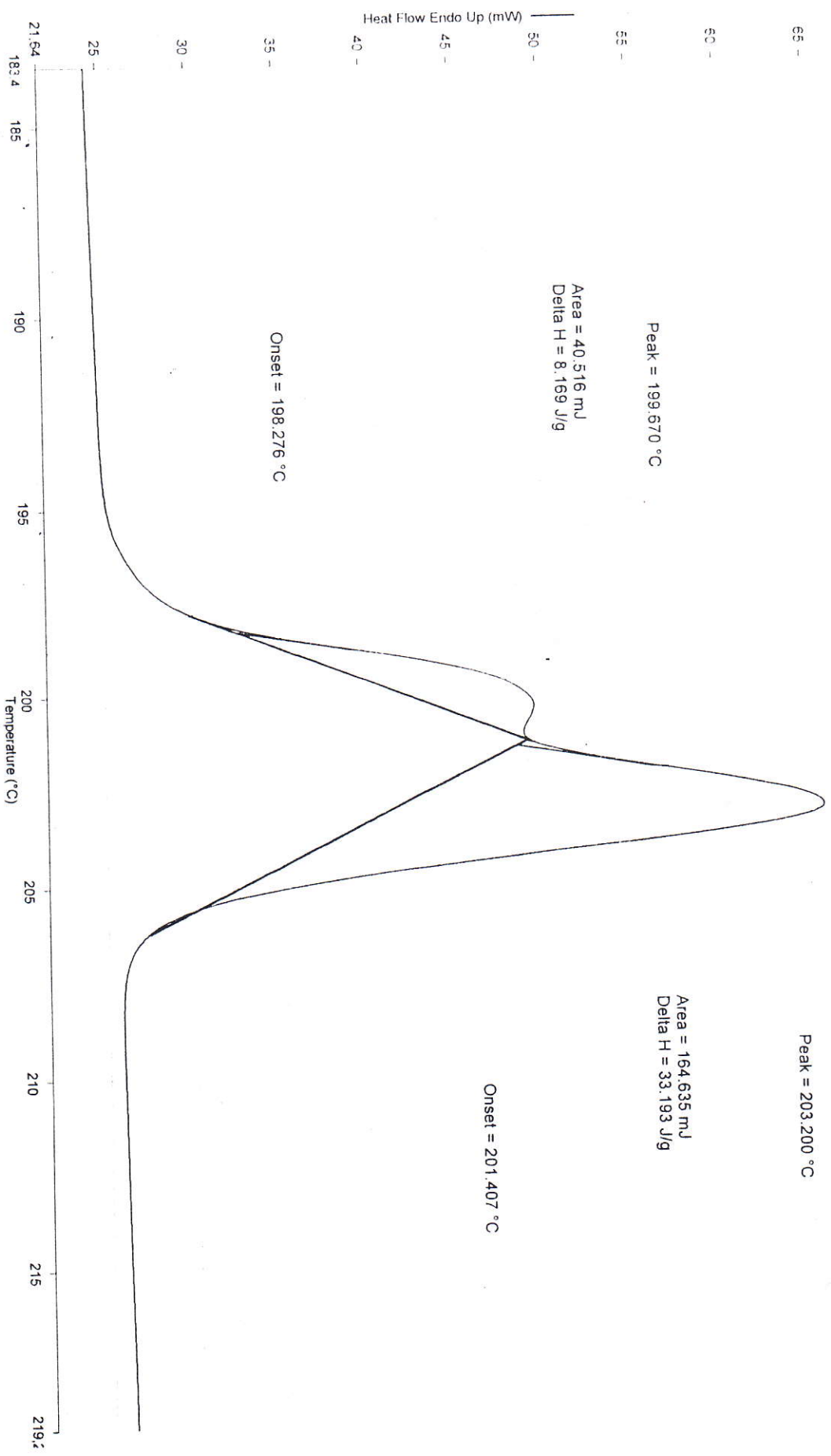


Fig. 2-b: Le spectre de DSC du piroxiam forme III

Fig. 38

Fig. 38: Le spectre de IR du piroxiam forme I

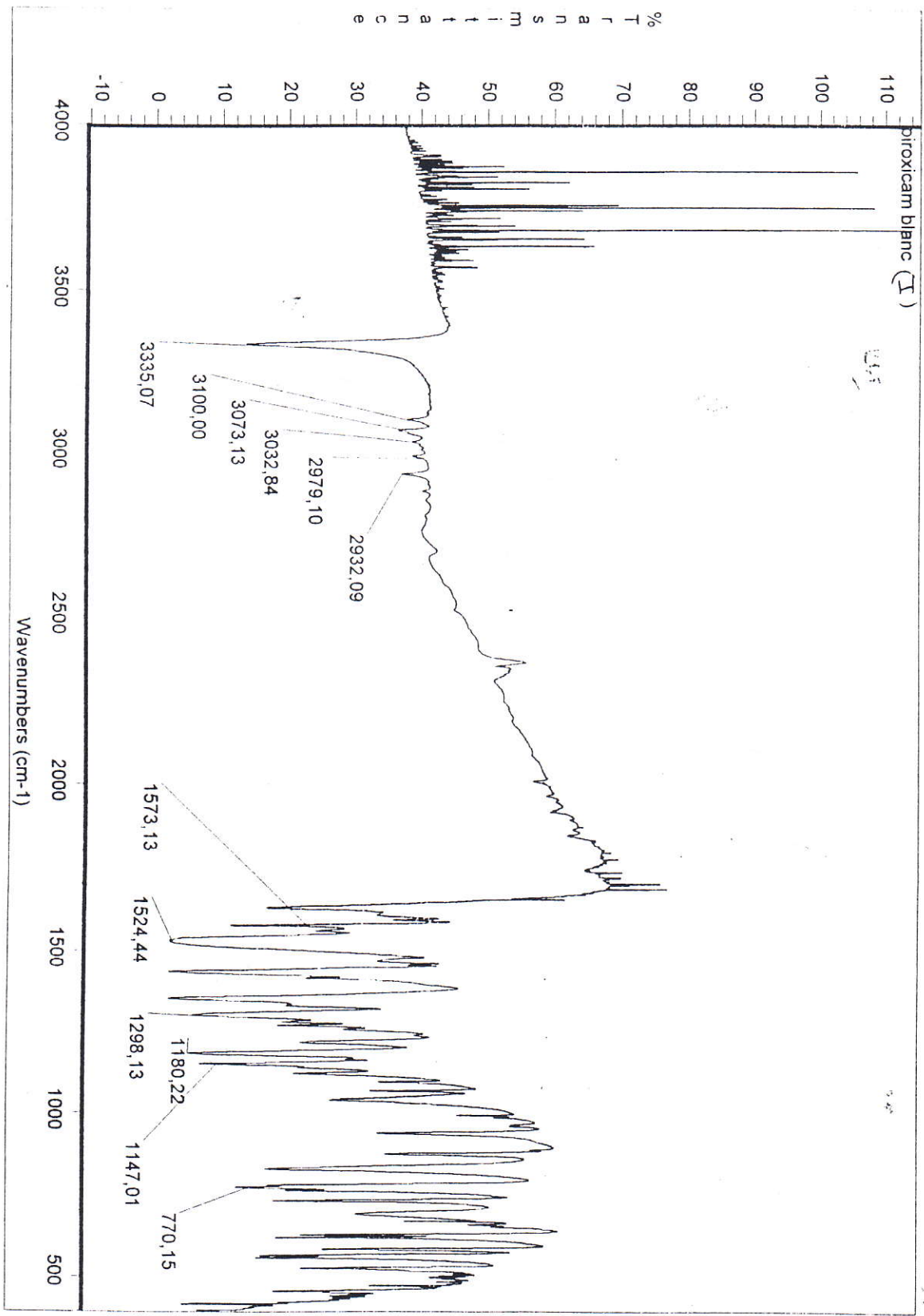


Fig 3b

Fig: 3-b: Le spectre de IR du piroxiam forme III

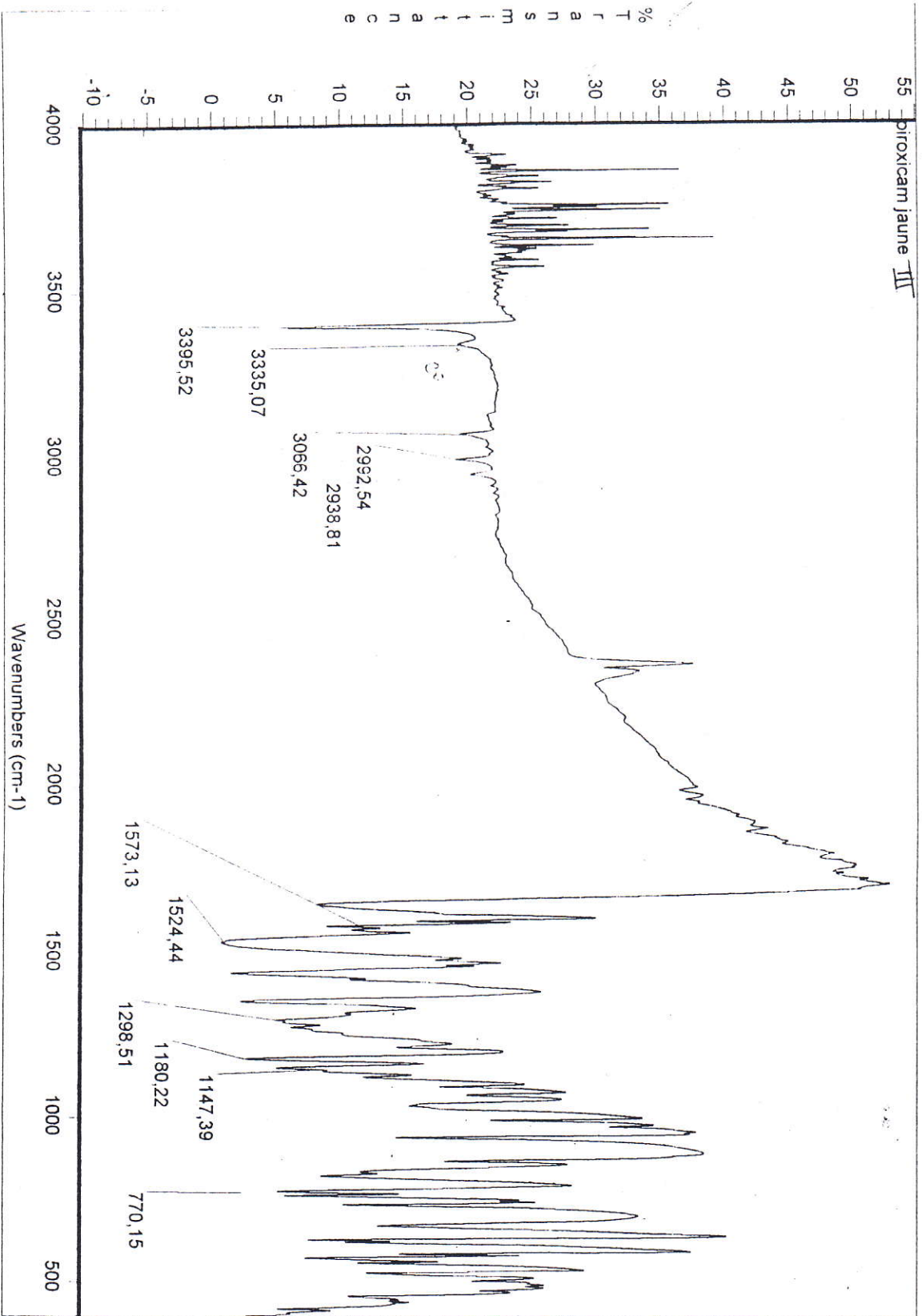
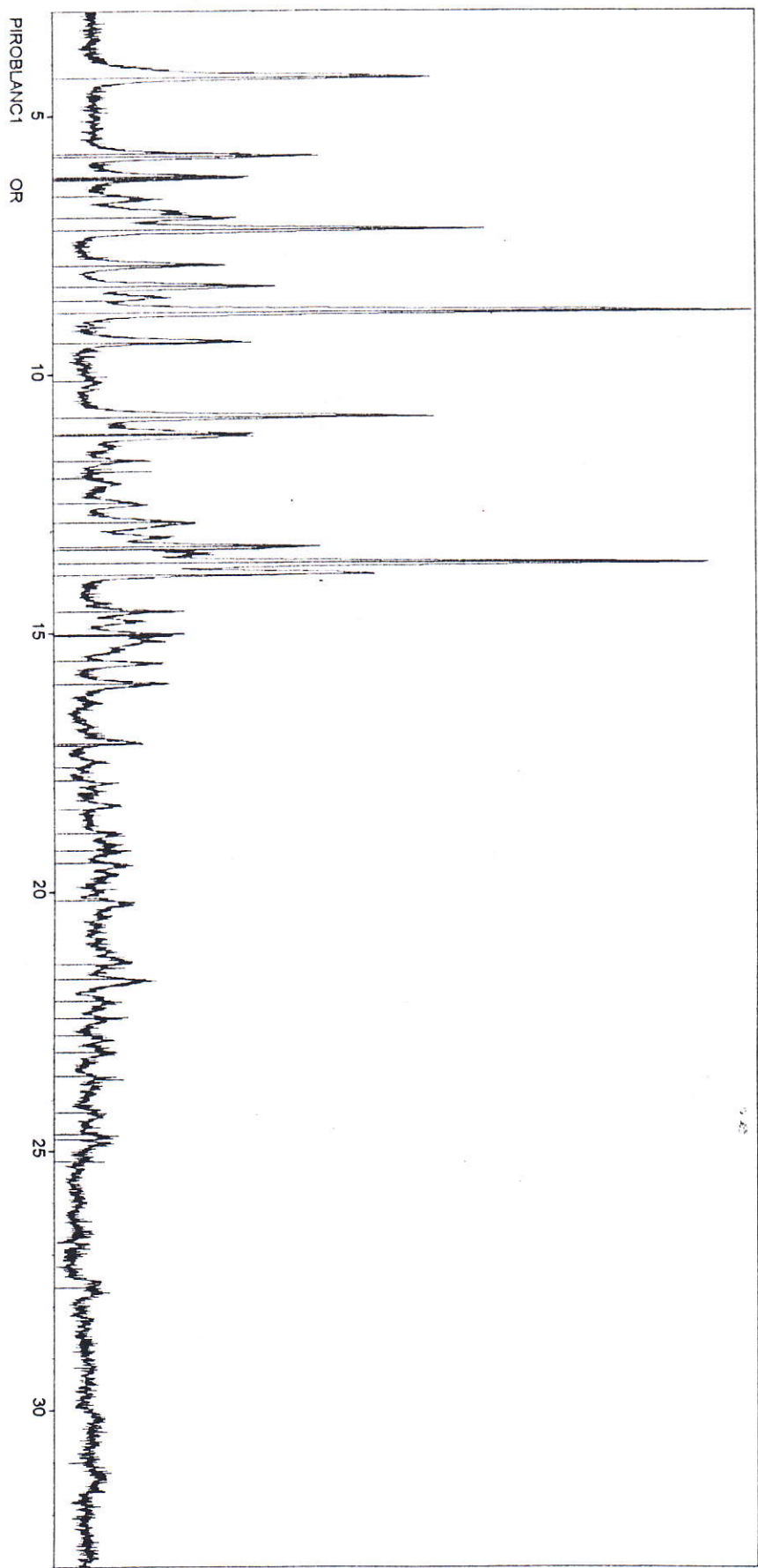




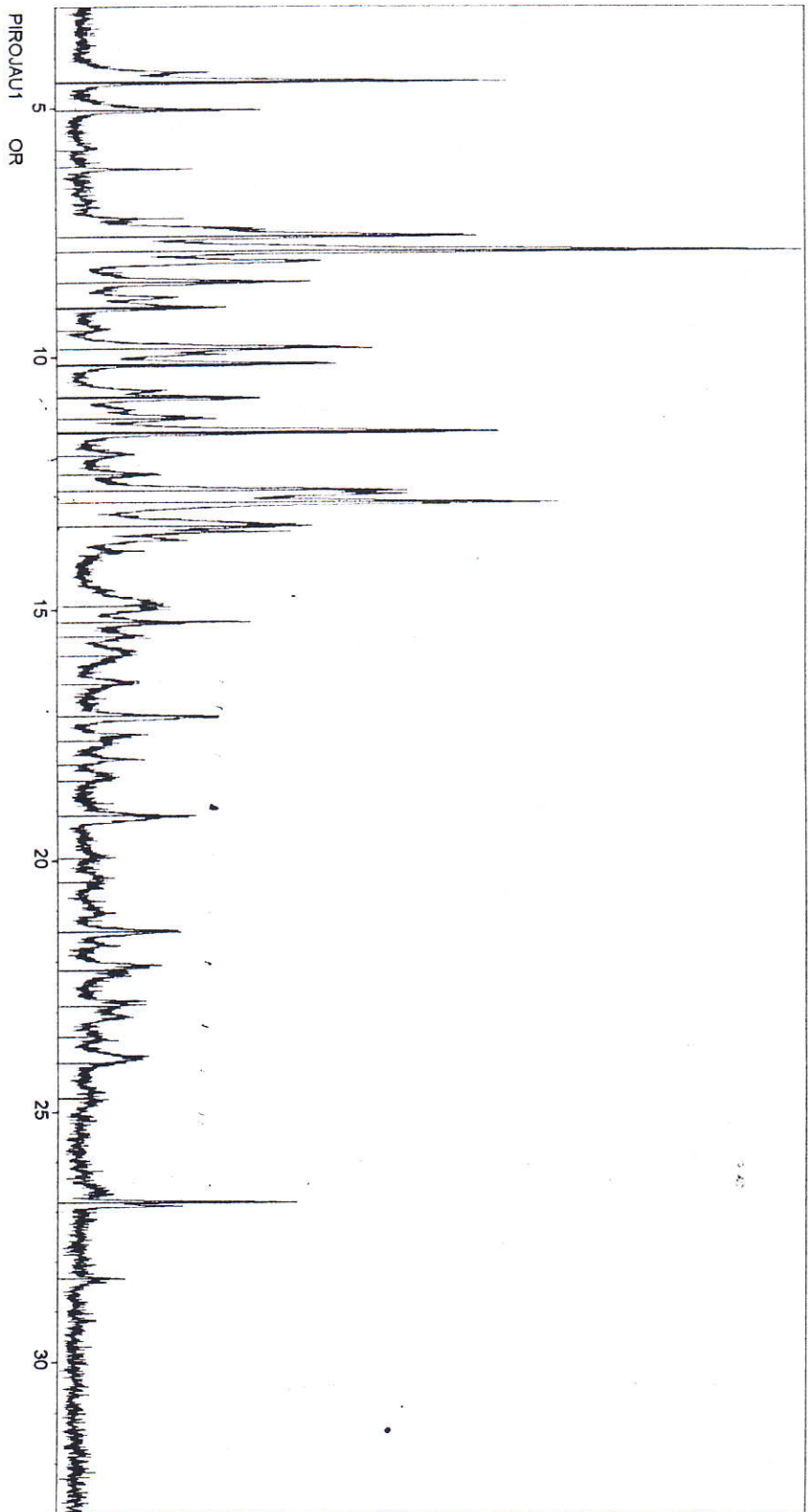
Fig 4a

Fig. 4-a : Le spectre de RX du piroxiam forme I



log 41 b

Fig. 4-b : Le spectre de RX du piroxiam forme III  
piroxiam jaune





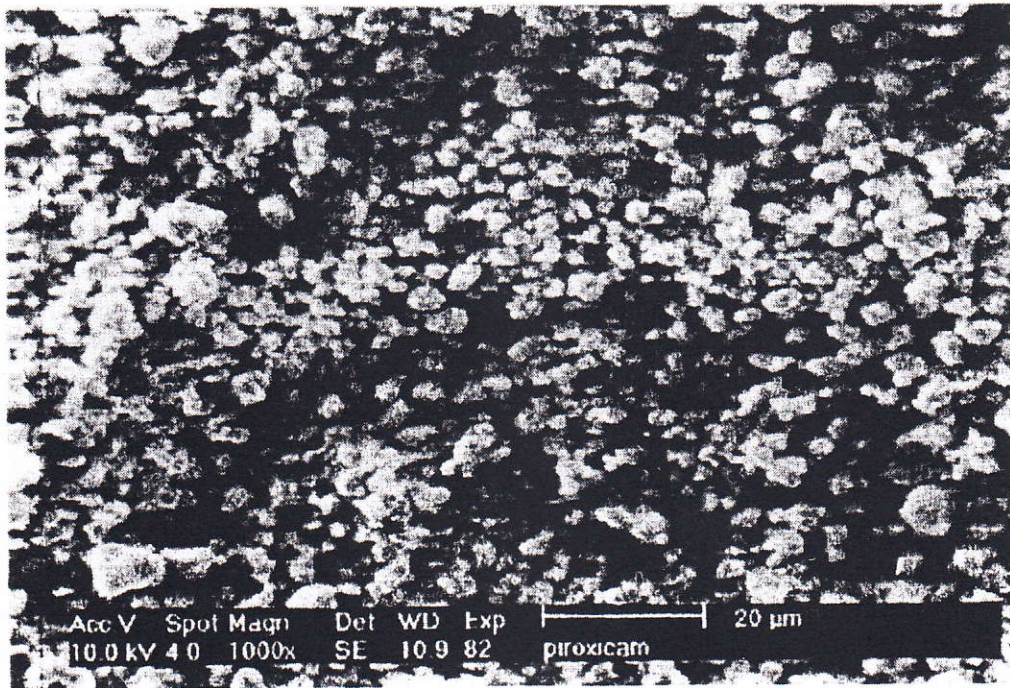


Fig.5a : piroxicam forme I sous microscope

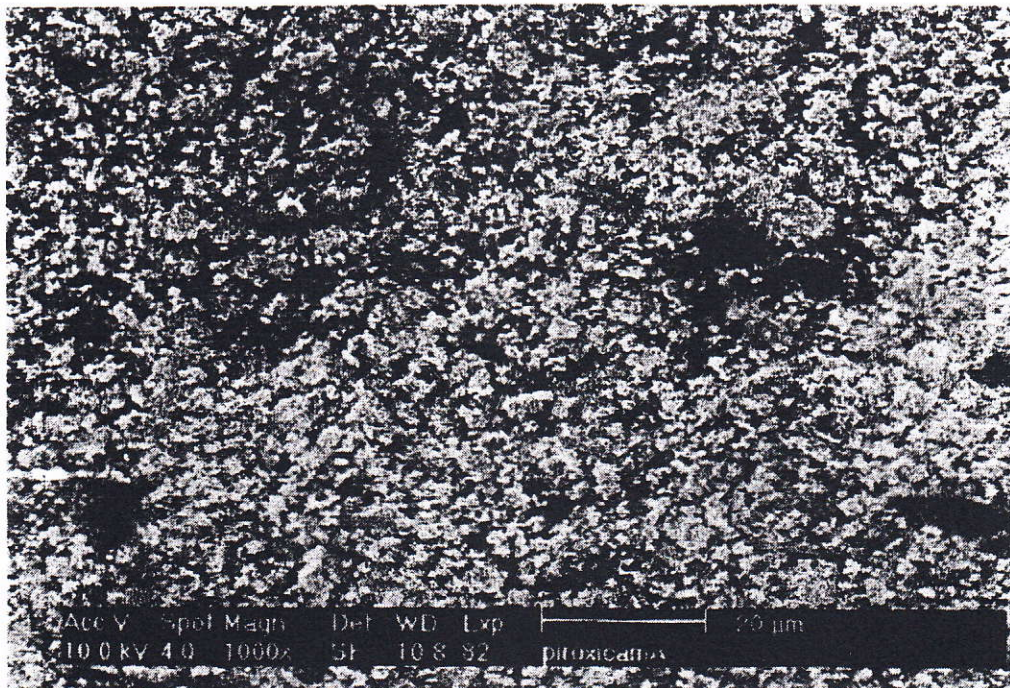
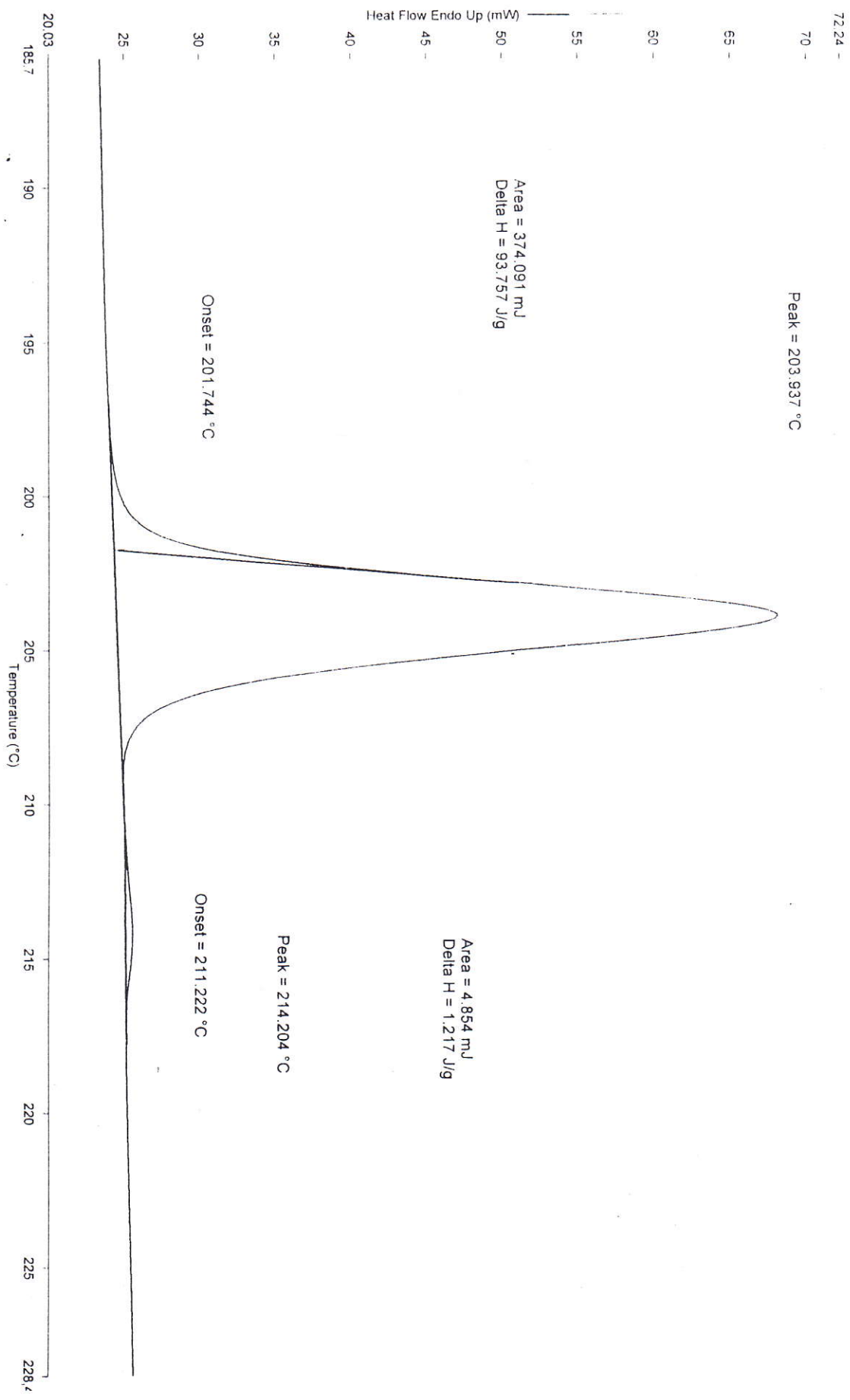


Fig.5b : piroxicam forme III sous microscope



Filename C:\Nassima\fiac piroxi blan dsd  
Operator C nassima  
Sample Weight 3.990 mg  
Comment: fiac on de goutte multivitaminée contenant piroxicam blanc

Fig. 2-a: Le spectre de DSC du piroxiam forme I\*



23

Filename C:\Massim\fac\_piroxi jaune.dsd  
Operator ID nassima  
Sample Weight 3.890 mg  
Comment flacon de goutte multivitrinée contenant piroxicam jaune

Fig. 2-d : Le spectre de DSC du piroxiam forme I\*R

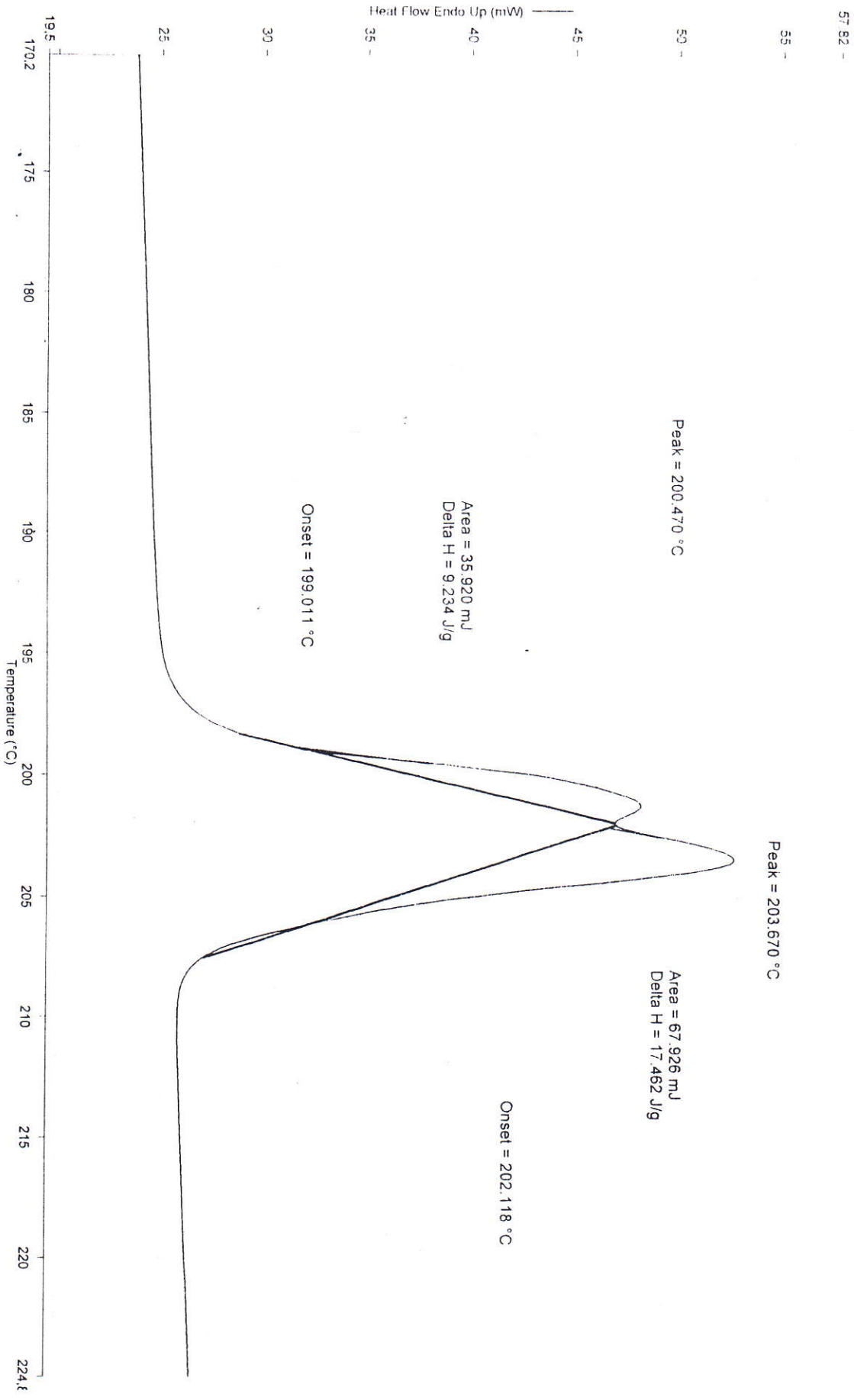


Fig. 3-c

Fig. 3-c : Le spectre de IR du piroxiam forme I\*

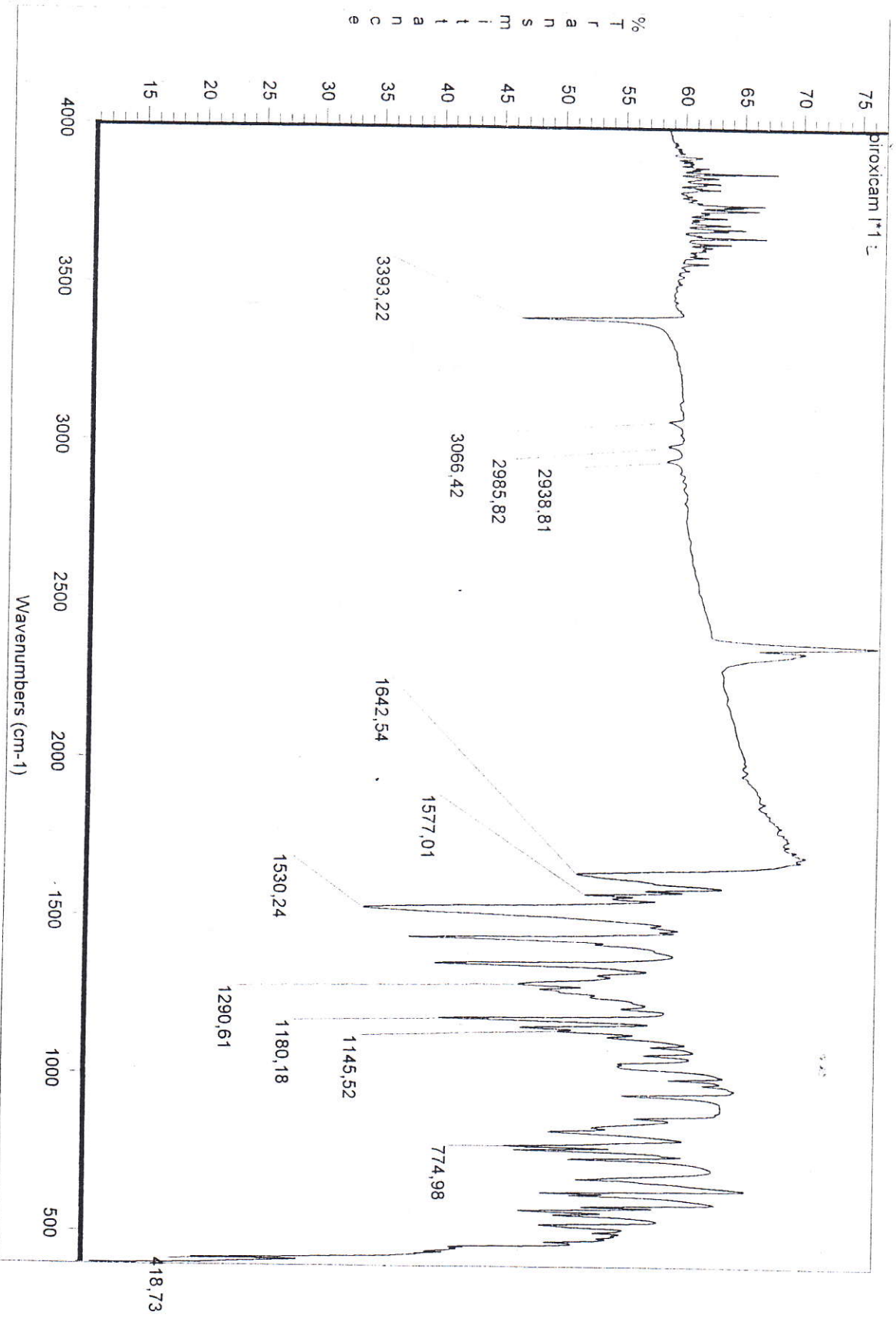
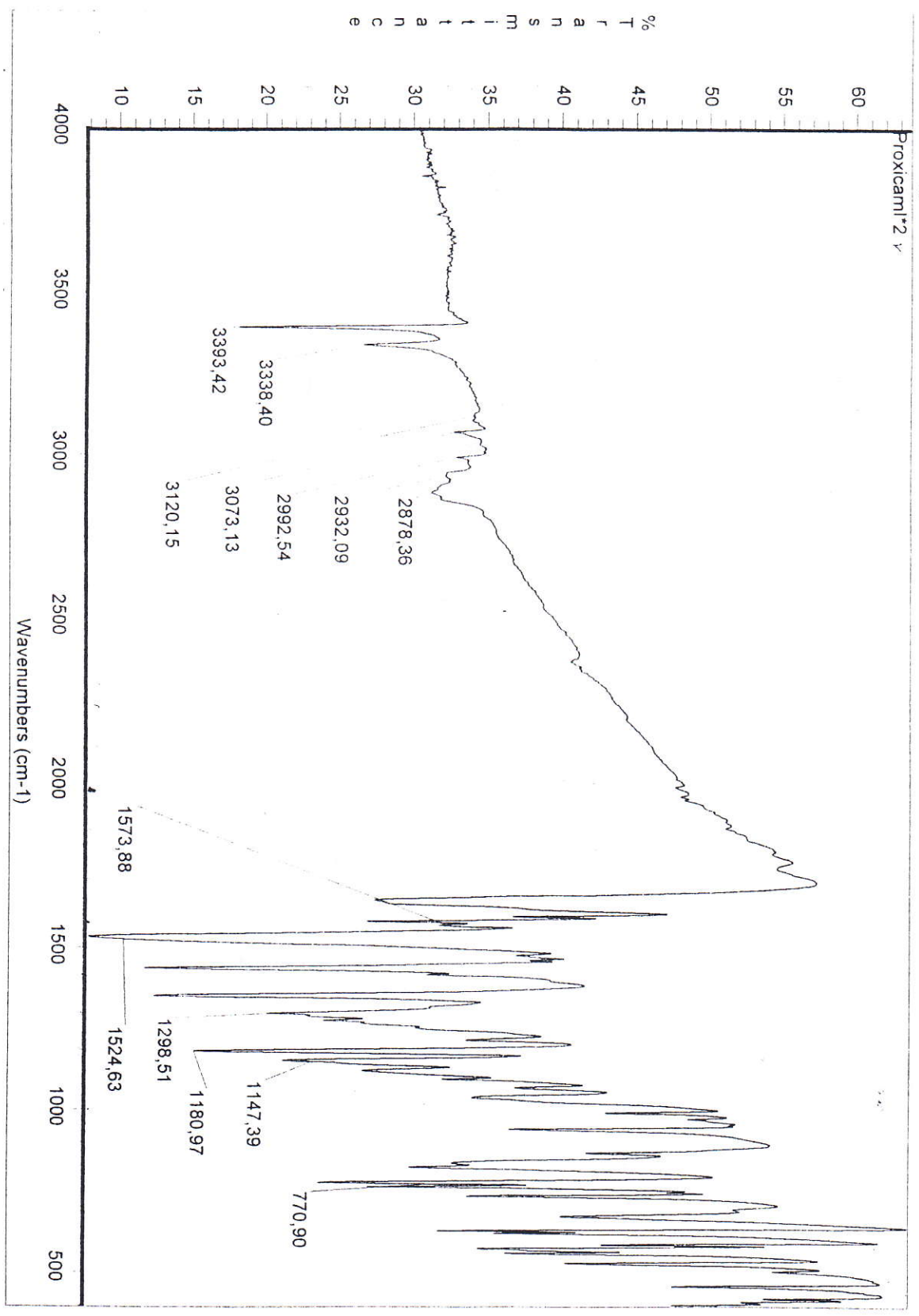




Fig. 3-d

Fig. 3-d : Le spectre de IR du piroxiam forme I\*



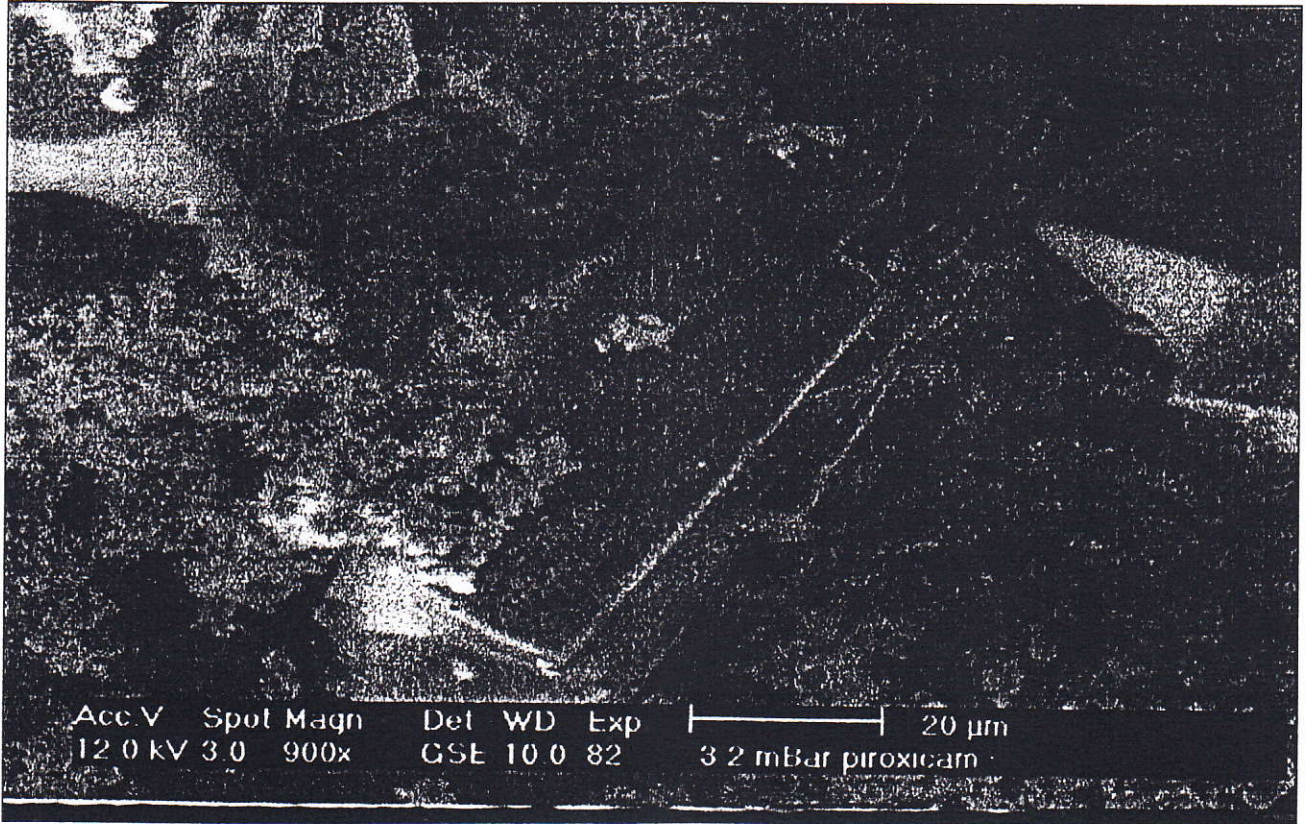


Fig.5c. piroxicam(polymorphe)sous microscope électronique



Les diffractogrammes des rayons X confirment cette différence.

### **II.2.3. Conclusion**

Le piroxicam présente le phénomène du polymorphisme, on a pu préparer et caractériser les formes polymorphes par les différentes méthodes d'analyse.

La préparation de la forme métastable nécessite des conditions opératoires très strictes, difficiles à réaliser avec les moyens mis à notre disposition, et à cause du caractère instable de cette forme qui cherche toujours à atteindre l'état le plus stable; l'identification de I\* reste à prouver par d'autres travaux.

A l'issue de ces travaux préliminaires nous avons pu nous orienter sur le choix et la qualité du piroxicam à utiliser ( poudre blanche ) au laboratoire de les essais de préformulation en galiniques permettent de confirmer cette proposition.

## **III. ETUDE DE FORMULATION**

### **III.1. ETUDE DE PREFORMULATION**

La préformulation permet de confirmer la qualité des matières premières entrant dans la composition du médicament. La formulation quant à elle, permet de déterminer les conditions opératoires optimales tant en ce qui concerne la composition que le process. Elle permet de confirmer un certain nombre de paramètres de fabrication.

Pour la production des comprimés, le passage par plusieurs opérations unitaires est nécessaire à savoir : le mélange, la granulation par voie humide ou sèche, le séchage, la compression, etc.

Pour obtenir la formule et le process optimal, une multitude d'essais sont à réaliser, et comme le piroxicam présente le phénomène du polymorphisme des précautions sont à prendre

Un essai de préformulation a été réalisé au niveau du laboratoire de pharmacie galénique du CRD ; cet essai consisté à formuler un comprimé dispersible à base du piroxicam.

Le procédé de fabrication et celui de granulation par voie humide, le mélange des poudres subit plusieurs opérations.



### III.1.1. Opérations chronologiques de formulation

Le principe de fabrication des comprimés est simple mais la réalisation est assez complexe; en effet, il ne suffit pas de placer la poudre dans la matrice d'une machine à comprimer entre deux poinçons pour les obtenir, il faut d'abord que la poudre subisse plusieurs opérations unitaires avant d'être comprimée.

Des contrôles sont effectués sur le grain puis sur le comprimé au cours de la fabrication, il est important de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques de la matière première en particulier la forme cristalline, répondent aux normes exigées.

Ces opérations sont indiquées sur la figure 6, dans leur ordre chronologique.

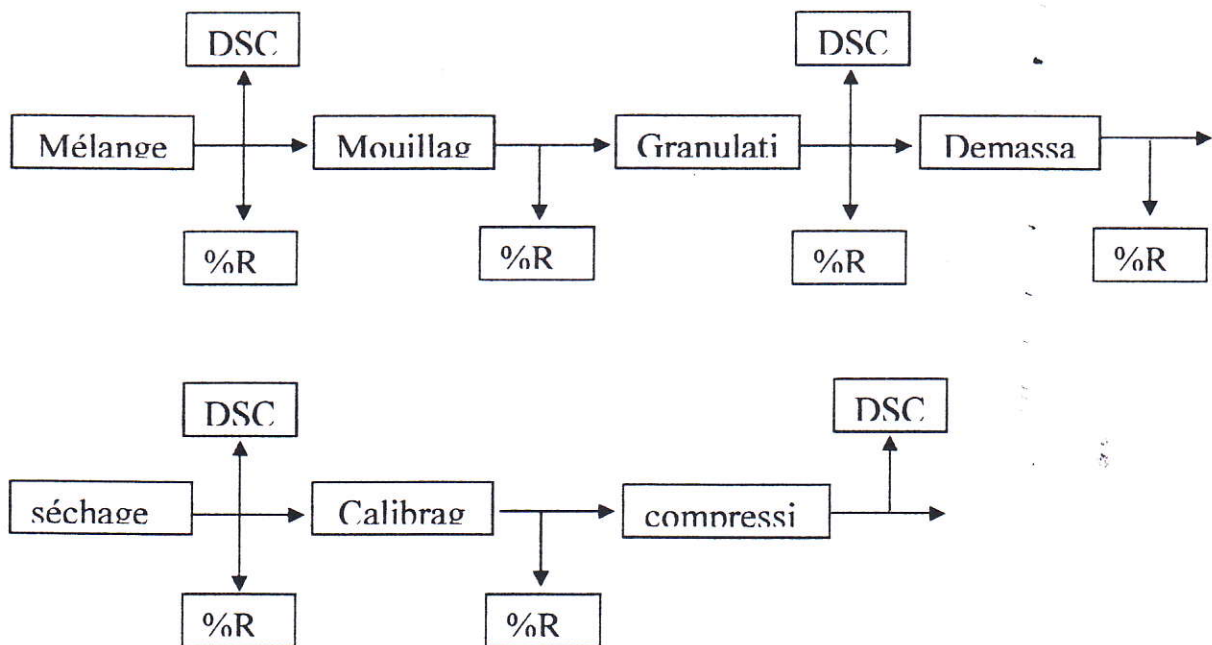


Figure 6: opérations de formulation et contrôles

### III.1.2. Appareils et mode opératoire

**Tableau 4:** Caractéristiques des appareils de formulation

Opérations	Appareil	Caractéristique
Le mélange	Appareil : LODIG	Capacité: 1000g V = 220 tr/min F = 50 Hz
La granulation	Appareil : LODIG	Mêmes caractéristiques
Le démassage	Grilles FRIWITT	Ouverture de la grille 2.5 mm
Le séchage	Étuve à plateaux GLATT	T° réglable 60 °C
Le calibrage	Granulateur oscillant FRIWITT	Ouverture de la grille 1.6 mm
La compression	Comprimeuse alternative	Poinçon de 12 mm de diamètre

### III.1.3. Préparation du comprimé

D'après VIDAL 2002 la composition du comprimé dispersible est la suivante :

Piroxicam

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Stearyl fumarate de sodium

♦ **Caractéristiques des excipients**

Excipients	Rôle	%
Lactose monohydraté	Diluent	80%
Cellulose microcristalline	Désintégrant	14%
Hydroxypropylcellulose	Liant	2%
Stearyl fumarate de sodium	Lubrifiant	1%

1000 g du mélange de principe actif et d'excipient dans les proportions données est introduit dans le mélangeur granulateur LODIGE, pendant 10 mn la poudre est mélangée, le solvant de mouillage (eau distillée) est préparé, on verse le solvant tout en contrôlant l'opération jusqu'à obtention d'un mélange mouillé homogène;

la quantité d'eau nécessaire pour ce mouillage est de 250 ml pendant un temps de 120 secondes.

Le grain obtenu est séché dans l'étuve à plateaux GLATT le temps nécessaire pour atteindre une humidité résiduelle entre 2-3 %

Le contrôle de l'humidité est effectué par un dessiccateur infrarouge.

Le grain séché est calibré avec une grille de 1.6 mm d'ouverture de maille puis le lubrifiant est ajouté et le mélange des granulé est effectué dans un mélangeur à chute libre TURBULA pendant 15 min.

Le grain ainsi obtenu est comprimé avec une comprimeuse alternative FROGERAIS munie de poinçons de 12 mm de diamètre, plat avec barrette de sécabilité.

Les facteurs entrant en jeu et qui sont susceptibles de provoquer des transformations sont:

- le mélangeur;
- la granulation;
- le séchage;
- la force de compression.

Des prélèvements sont effectués après chaque opération pour la réalisation des contrôles indiqués en figure 6.

#### **III.1.4. Analyses et résultats**

##### ***1)- Mesure de l'humidité:***

La mesure est réalisée dans un dessiccateur infrarouge, l'échantillon (environ 5 g) est placé sur un plateau d'une balance de haute technologie. Le résultat est le pourcentage de l'humidité résiduelle. Cette valeur est obtenue directement avec un thermocontrôle YTC.OTL de SARTORIUS.

Durant l'opération de séchage, des prélèvements sont effectués chaque 15 min.

Le tableau et les graphes représentant la variation de l'humidité en fonction du temps sont donnés ci-dessous :



**Tableau 5** : humidité résiduelle au cours du séchage

Temps	15 mn	30 mn	45 mn	60 mn	75 mn
% RH	22.15%	15.52%	11.32%	6.5%	2.83%

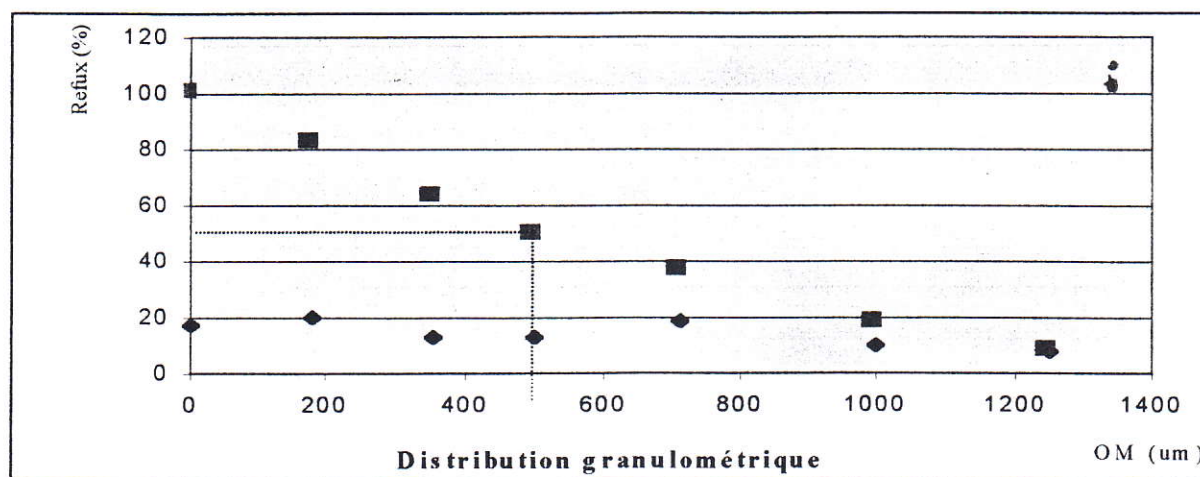
**2)- Analyse granulométrique**

la connaissance de la taille moyenne des grains ainsi que la distribution granulométrique de la poudre est un facteur très important pour la suite du travail. Les résultats de la mesure sont les suivants :

**tableau 6** : distribution granulométrique du grain du piroxicam

OM um	Tamis pleins (g)	Tamis vide (g)	Refus sur tamis (g)	Refus cumulé (%)
1250	548	540.2	7.8	7.8
1000	542.1	532.3	9.8	17.6
710	523.8	504.9	18.9	36.5
500	489.2	476.1	13.1	49.6
355	495.3	482.3	13	62.6
180	476.2	456.4	19.8	82.4
0	445.7	428.2	17.5	99.9
<b>Total</b>				99.90

La distribution granulométrique du grain obtenu est donnée dans le graphe suivant qui nous permet la détermination du diamètre moyen des grains ainsi que le taux de fine

**Figure 7** : distribution granulométrique du grain

### 3)- Analyses effectuées

les analyses par DSC, IR sont effectuées sur le produit fini "comprimé" et sur les échantillons prélevés après chaque opération comme indiqué sur la figure 6.

a) **DSC**: la DSC nous donnent les températures de fusion, ainsi que les températures d'éventuelles transformations.

Les thermogrammes représentatifs de l'analyse du produit au cours des opérations pharmaceutiques sont donnés en annexe I.

b)- **IR**: l'analyse par spectroscopie infrarouge nous donne des informations la structure des différentes organisations des molécules au sein de la substance cristalline.

Les différents spectres du produit représentatif de l'analyse du produit au cours des opérations pharmaceutiques sont donnés en annexe II.

Le tableau des bandes d'absorption des différentes liaisons est donné en annexe II.

#### III.1.5. Discussion

Les différentes analyses effectuées sur le grain du piroxicam, nous permettent de confirmer que si une éventuelle transformation du principe actif survient au cours de la fabrication, elle serait due au principe actif.

Les thermogrammes, les spectres et les diffractogrammes montrent que les interactions entre principe actif et excipients sont négligeables.

Pour la suite du travail une étude sur le principe actif seul sera effectuée, afin d'étudier les principales modifications.

### III.2. ETUDE SUR LE PRINCIPE ACTIF

L'étude de formulation qui a été menée sur le principe actif va nous permettre de mettre en évidence les facteurs de formulation qui influencent la structure du principe actif et qui provoquent ces modifications.

Les mêmes étapes de formulation ont été suivies :

Une quantité de 1000 g de principe actif d'origine différente a été introduite dans le mélangeur granulateur LODIGE, pendant 5 mn la poudre est mélangée, le solvant de

mouillage ( eau distillée ) est ajouté tout en contrôlant l'opération jusqu'à obtention d'un mélange mouillé homogène;

la quantité d'eau nécessaire pour ce mouillage est de 300 ml pendant un temps de 90 secondes.

Le grain obtenu est séché dans l'étuve à plateaux GLATT le temps nécessaire pour atteindre une humidité résiduelle entre 2 -3 %

Des contrôles sont effectués sur le grain au cours du procédé de granulation par voie humide comme indiqué sur la figure 7.

- **Remarque :**

Le principe actif utilisé est d'origine différente

1- PA du fournisseur AMSA : poudre cristalline blanche

2- PA du fournisseur CHINA MEHECO : poudre cristalline légèrement jaunâtre

### III.2.1. Analyses effectuées

Les analyses par DSC, IR, XRD sont effectuées sur le produit fini "comprimé" et sur les échantillons prélevés après chaque opération.

8 a, b, c, d, représentent les thermogrammes calorimétriques différentielles des différentes opérations pour le piroxicam I.

9 a, b, c, d, représentent les spectres d'absorption dans IR des différentes opérations pour le piroxicam I.

10 a, b, c, d, représentent diffractogrammes des rayon X des différentes opérations pour le piroxicam I.

11 a, b, c, d, représentent les thermogrammes calorimétriques différentielles des différentes opérations pour le piroxicam III.

12 a, b, c, d, représentent les spectres d'absorption dans IR des différentes opérations pour le piroxicam III.

13 a, b, c, représentent diffractogrammes des rayon X des différentes opérations pour le piroxicam III.



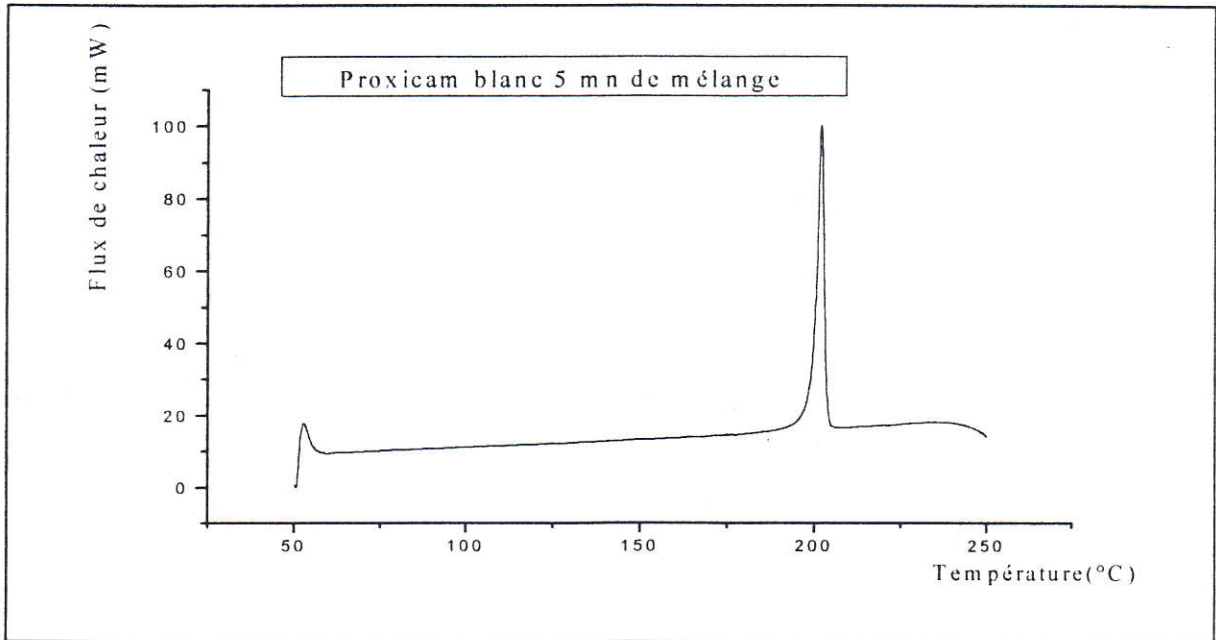


Figure 9a : DSC de la forme I après 5 mn de mélange

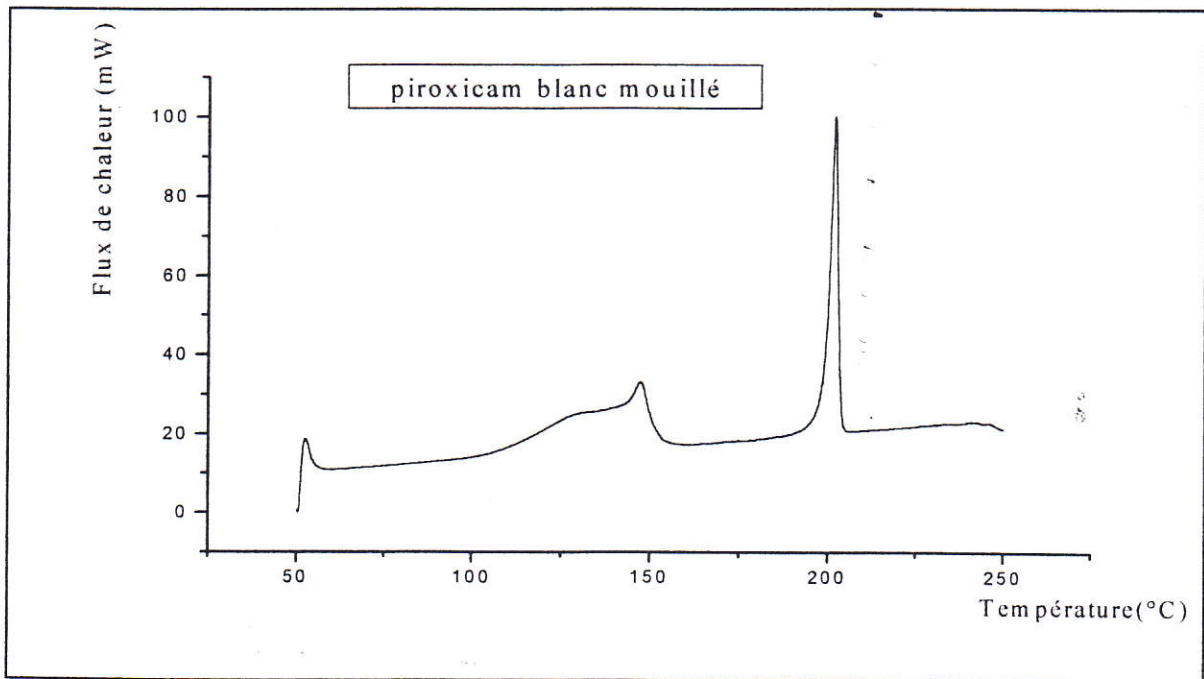


Figure 9b : DSC de la forme I après mouillage

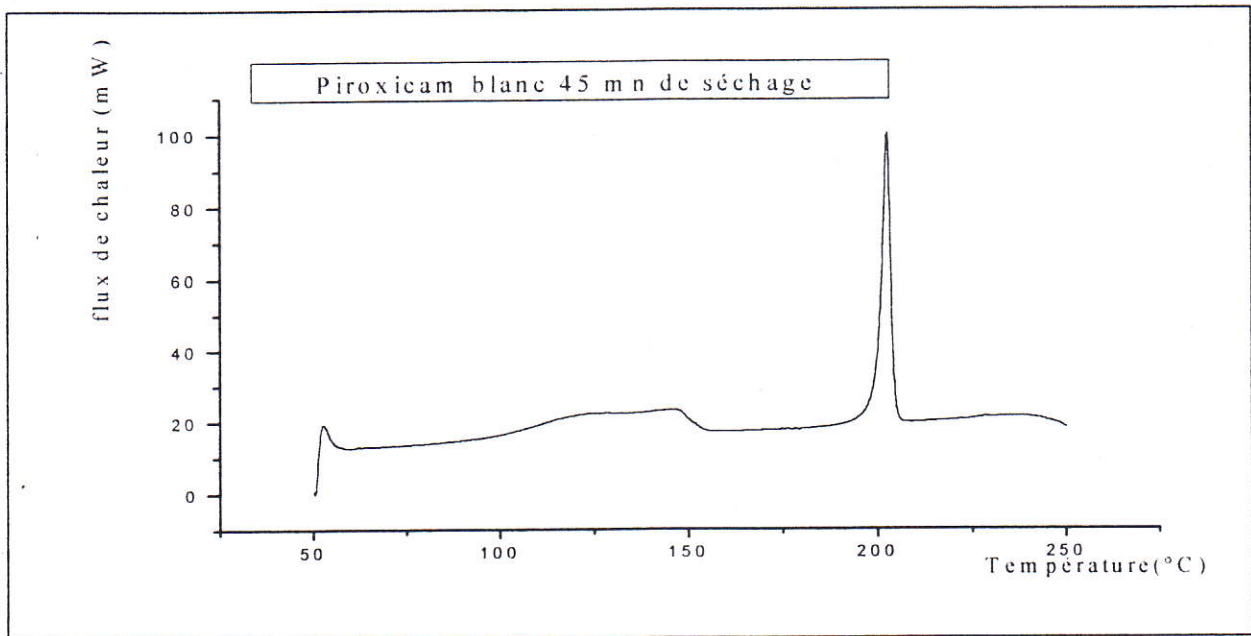


Figure 8c : DSC de la forme I après séchage

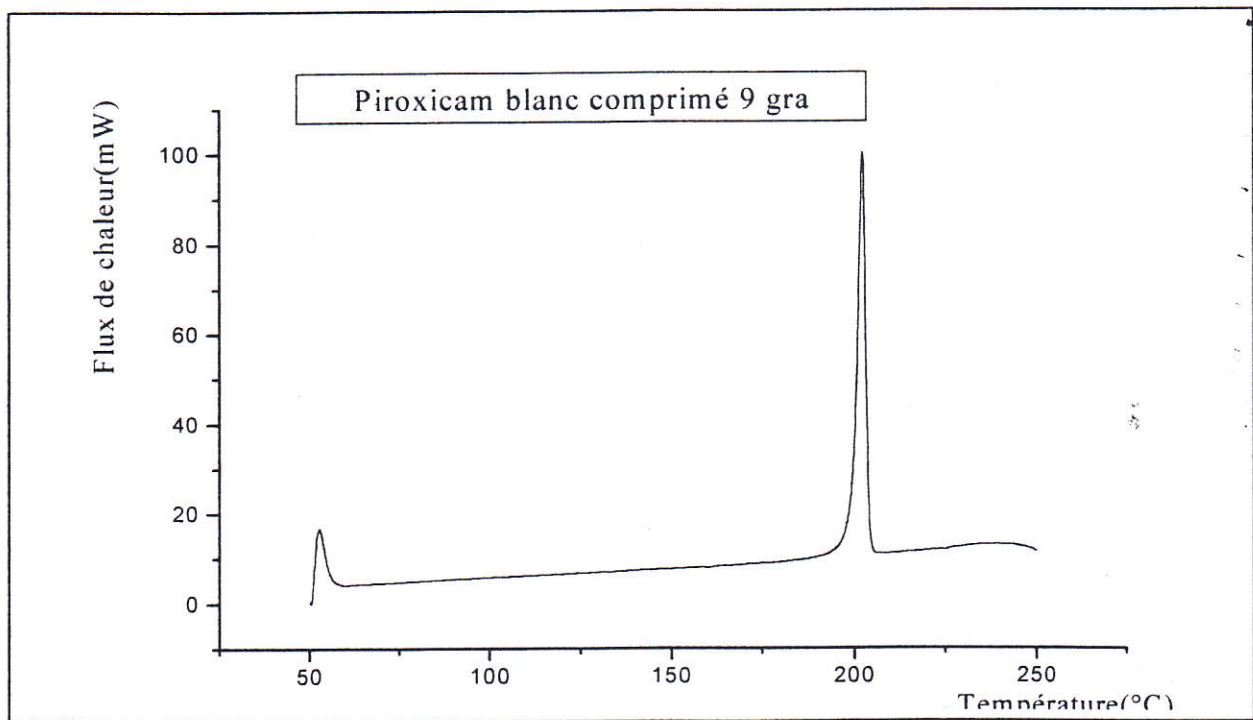


Figure 8d : DSC de la forme I après compression

Fig. 9-a : Le spectre de IR du piroxiam forme I à 5 mn de mélange

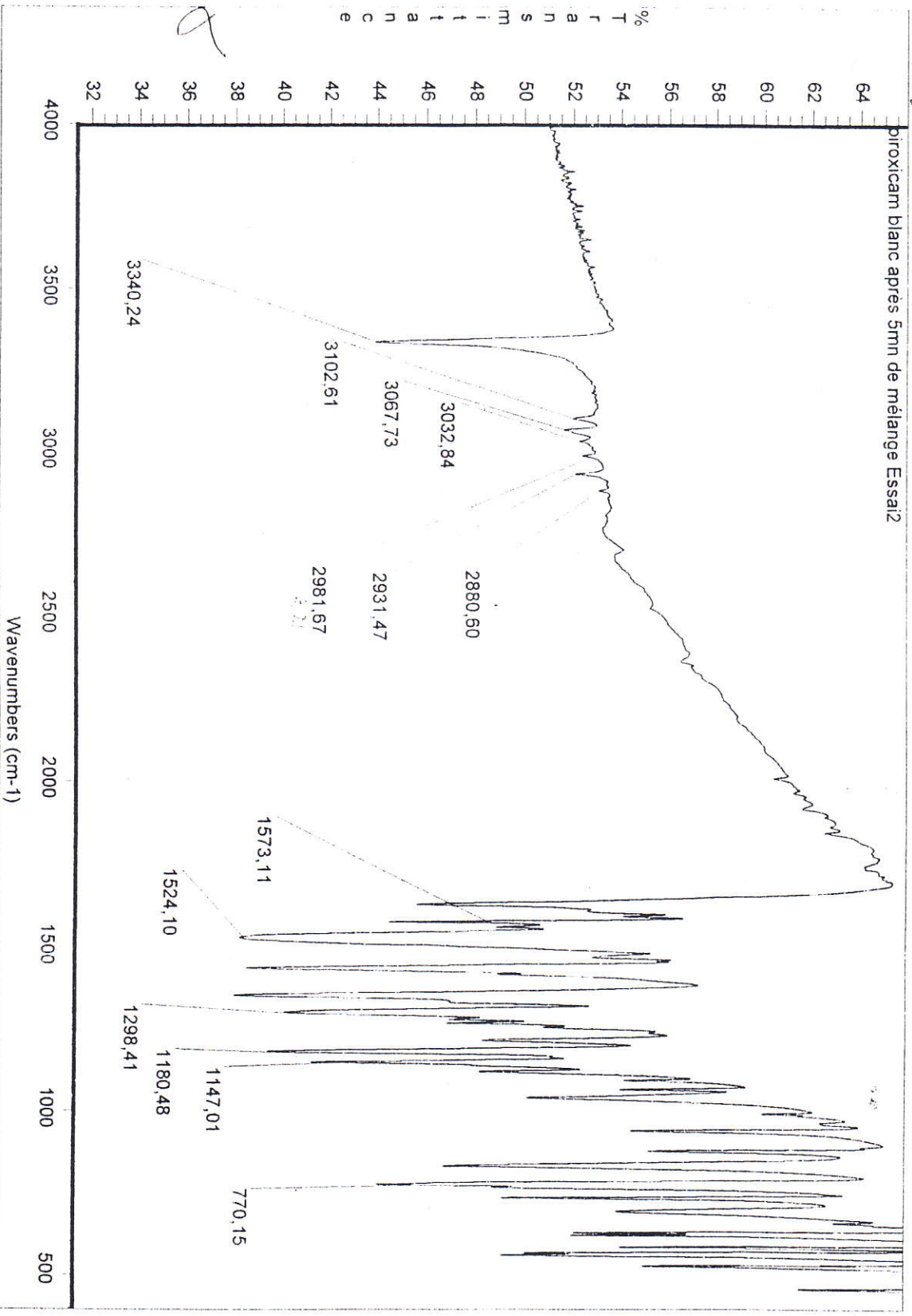




Fig. 9-b

Fig. 9-b : Le spectre de IR du piroxicam forme I après démassage

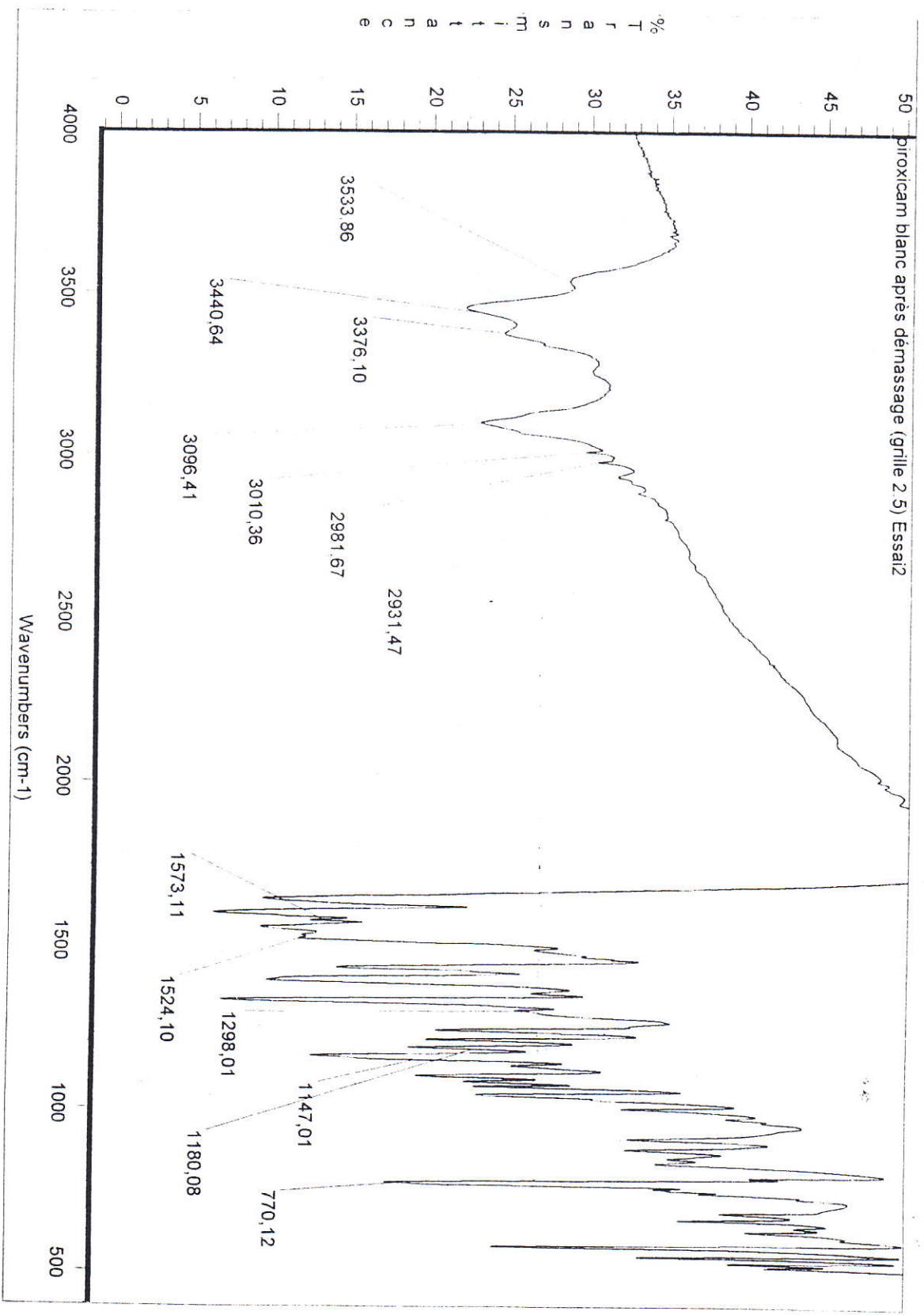


Fig. 9-c : Le spectre de IR du piroxicam forme I après 45mn de séchage

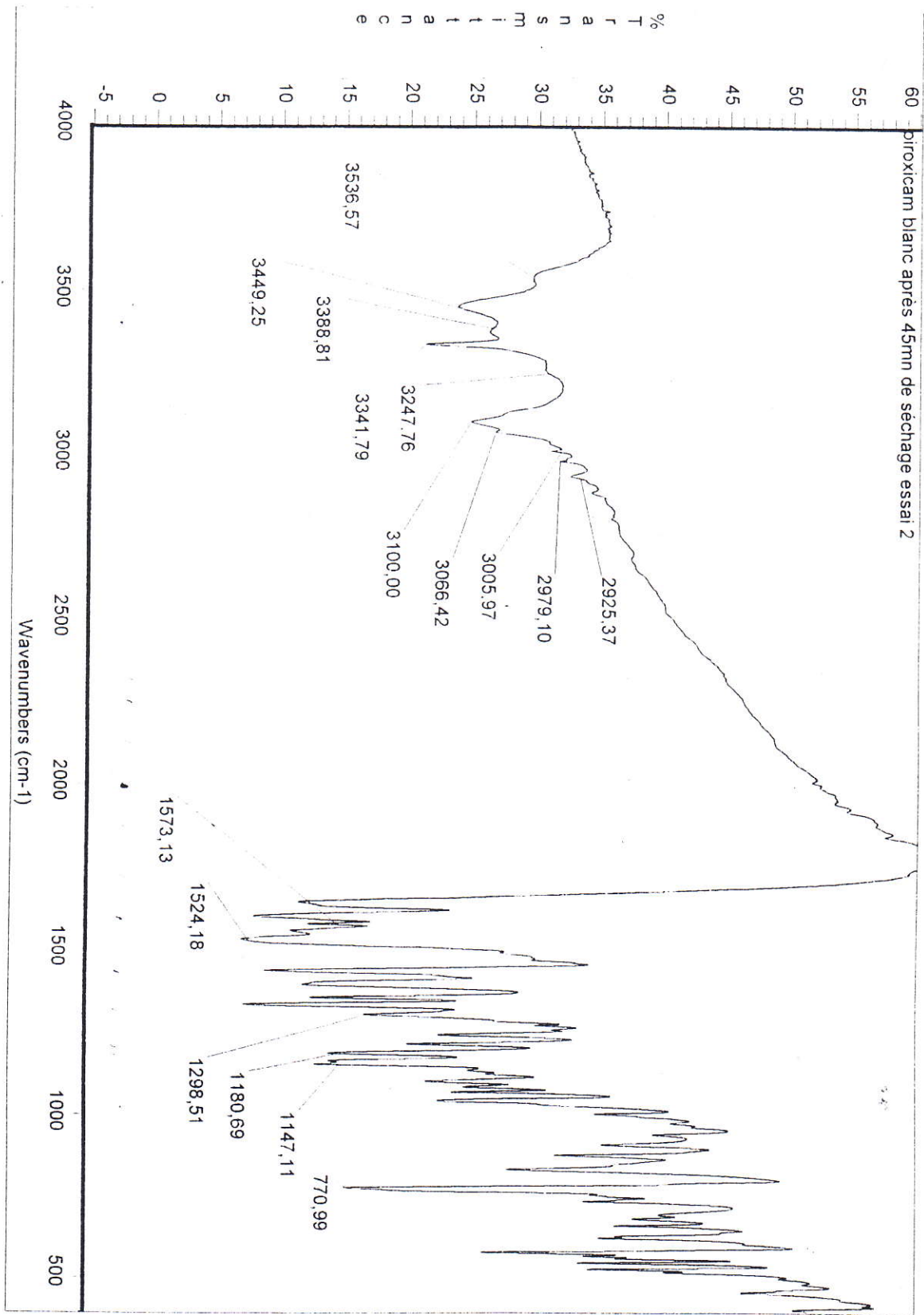


Fig. 9-d : Le spectre de IR du piroxicam forme I comprimé à 9 graduation

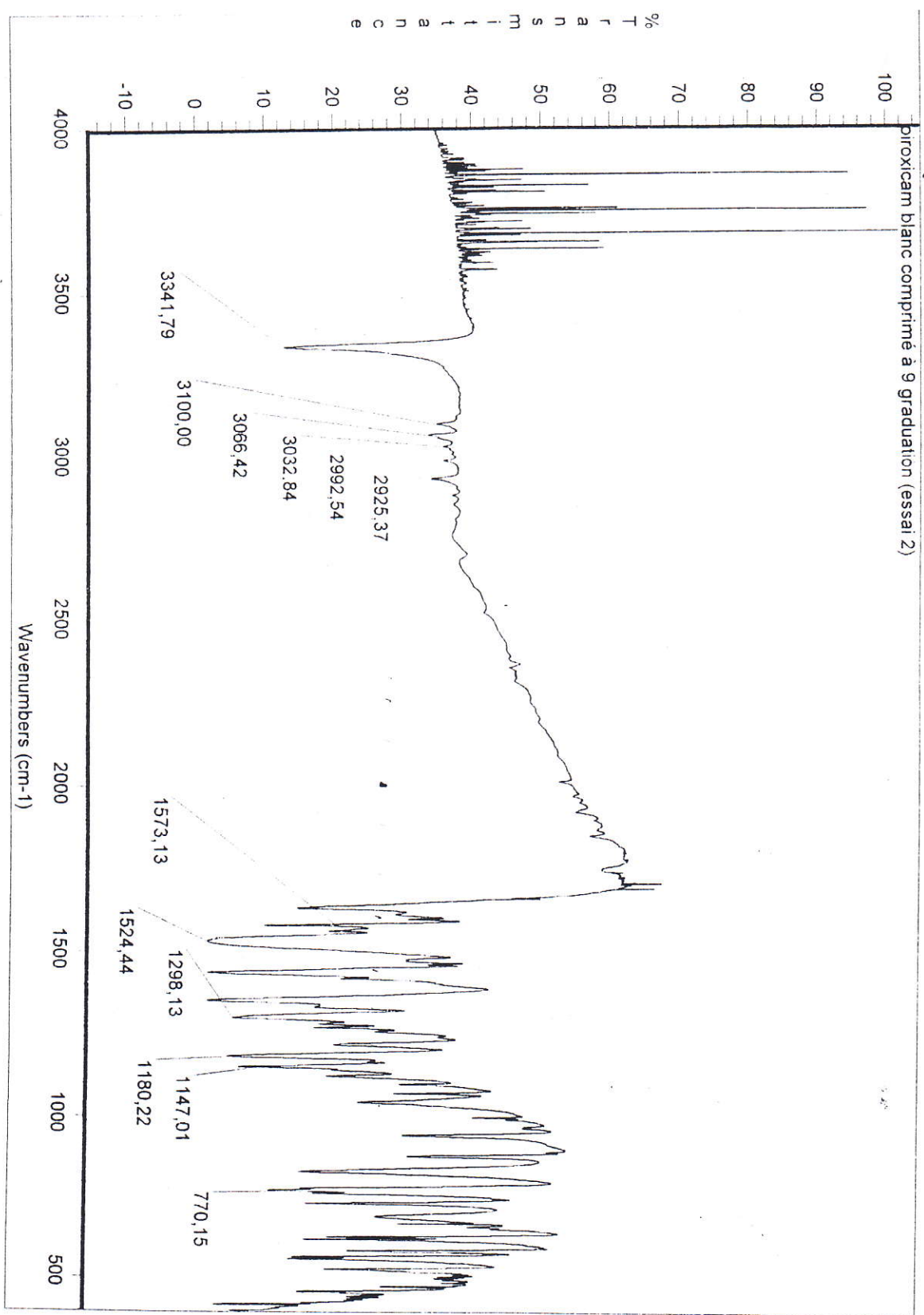
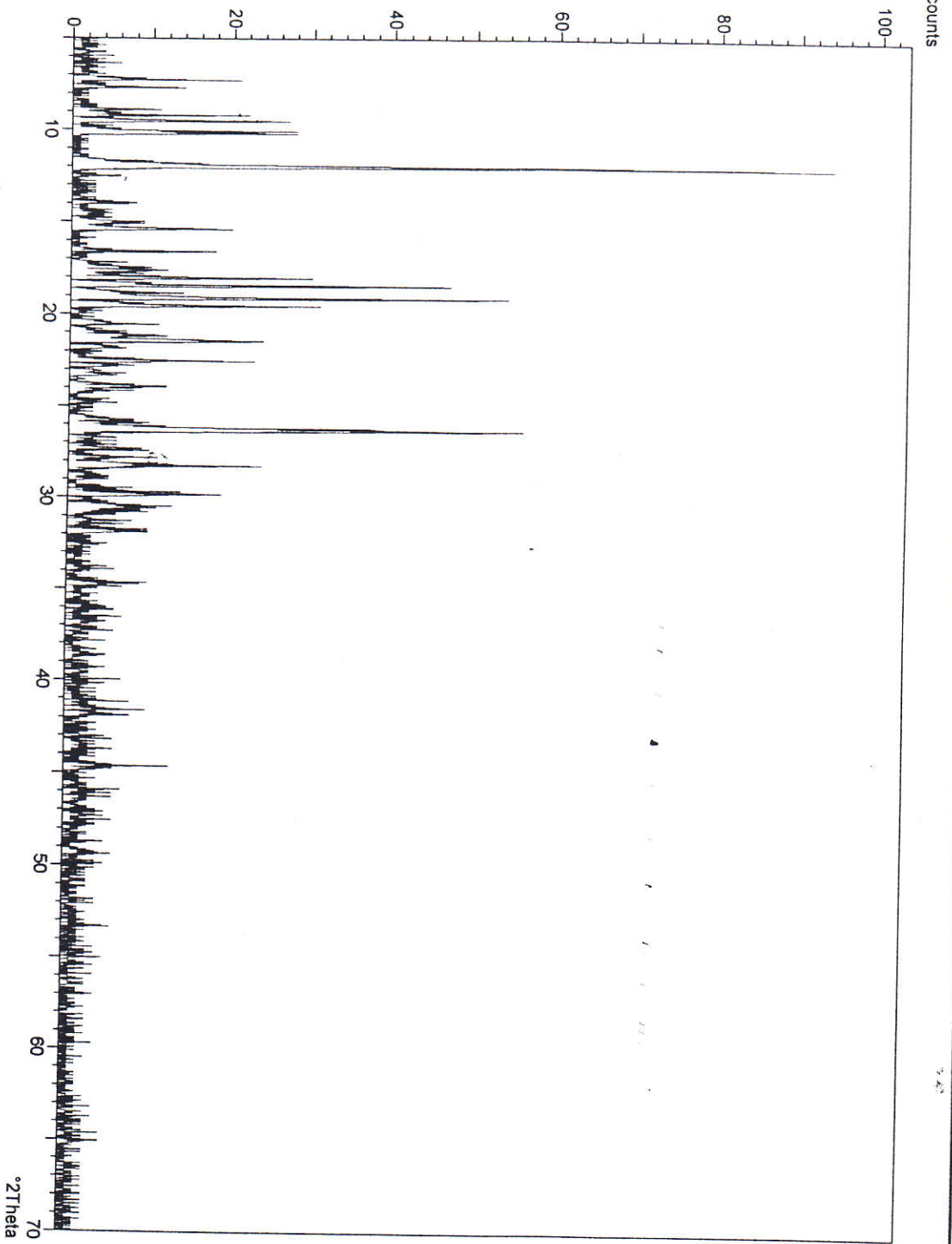




Fig. 10-a : Le spectre de RX du piroxicam forme I après démassage



B6  
11/09/02 12:54  
(M)

Fig. 10-b

Fig. 10-b : Le spectre de RX du piroxicam forme I après 45 mn de séchage

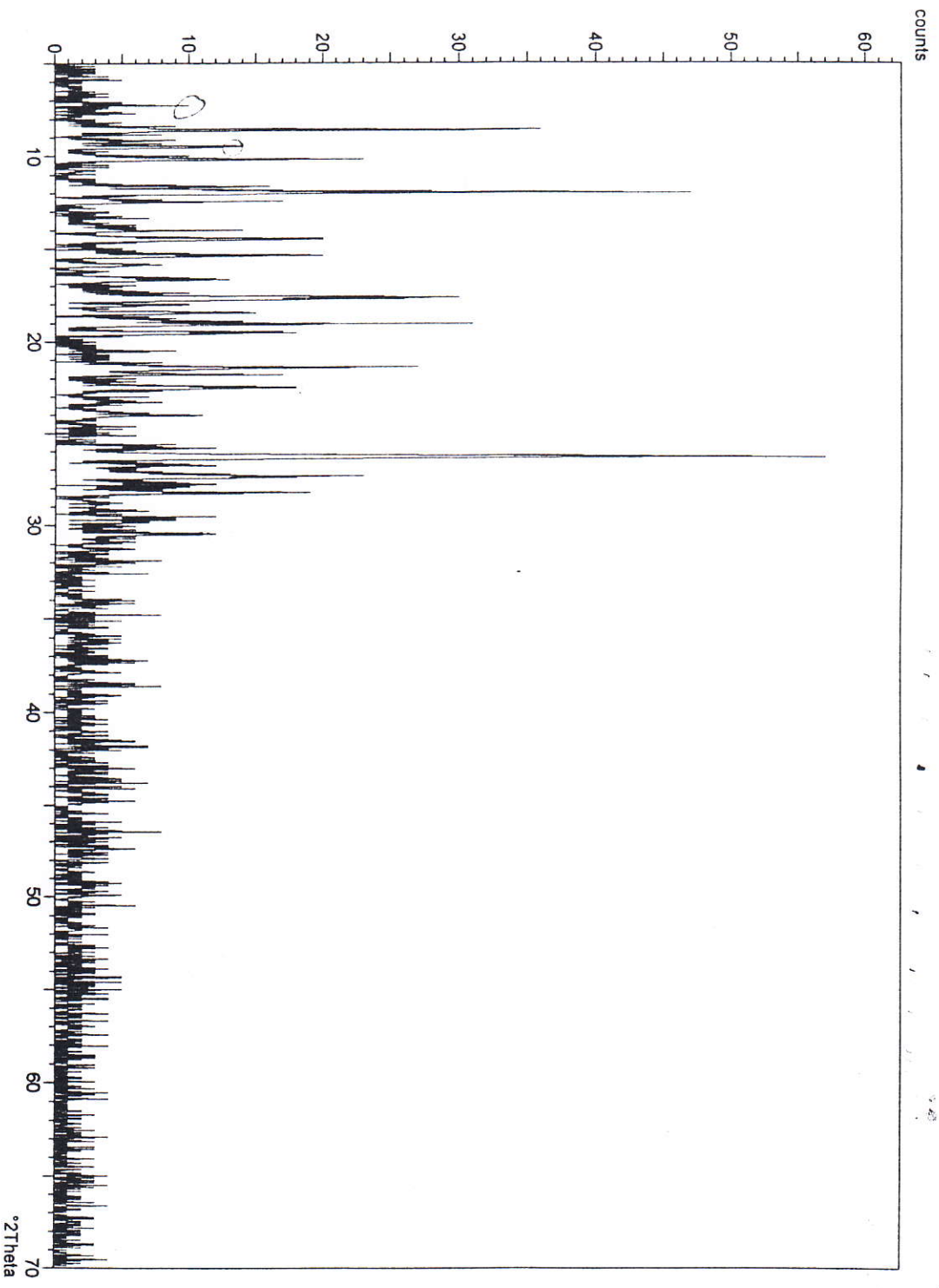


Fig. 10 c,

Fig. 10-c : Le spectre de RX du piroxicam forme I comprimé à 8 graduation

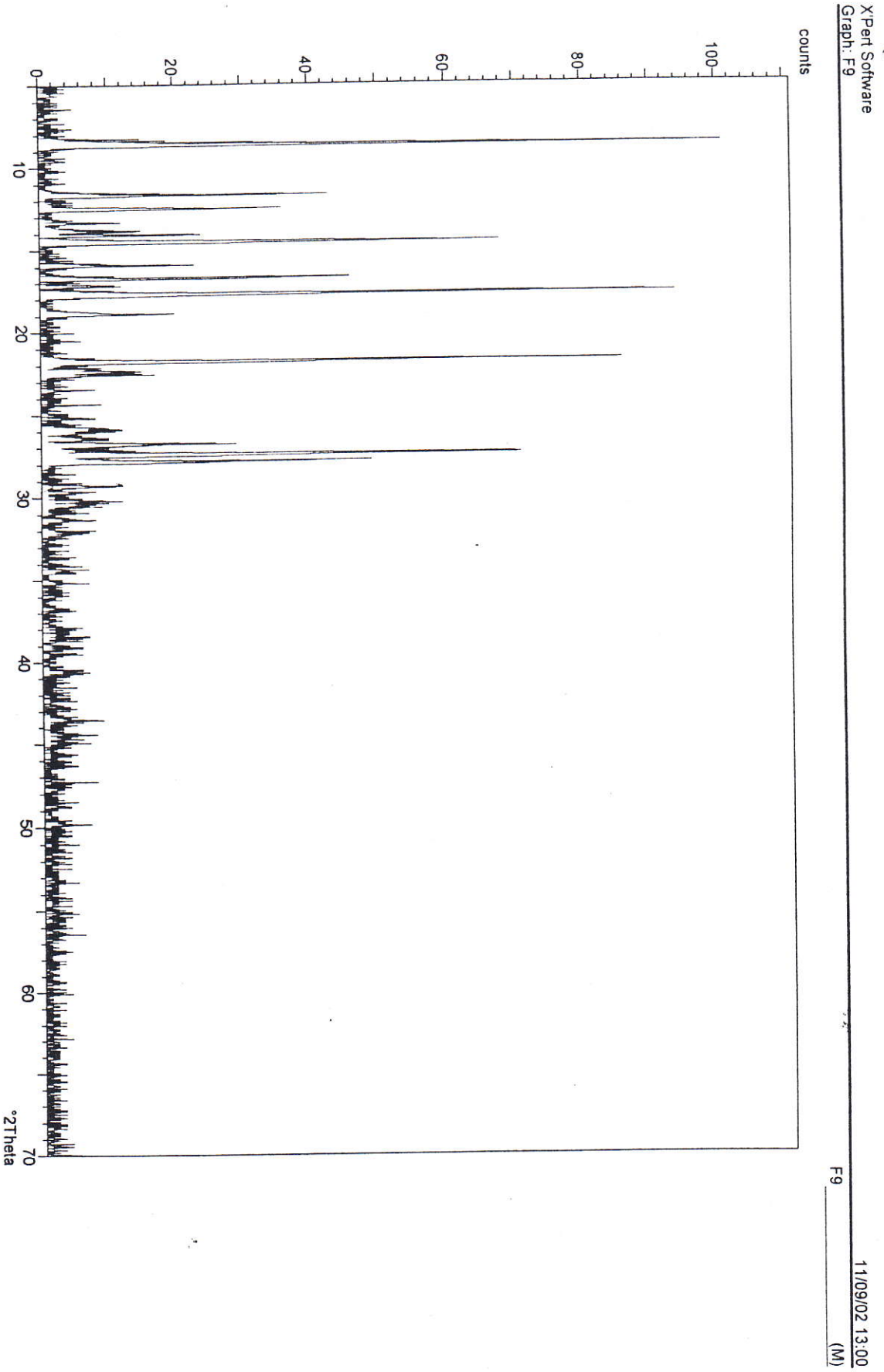
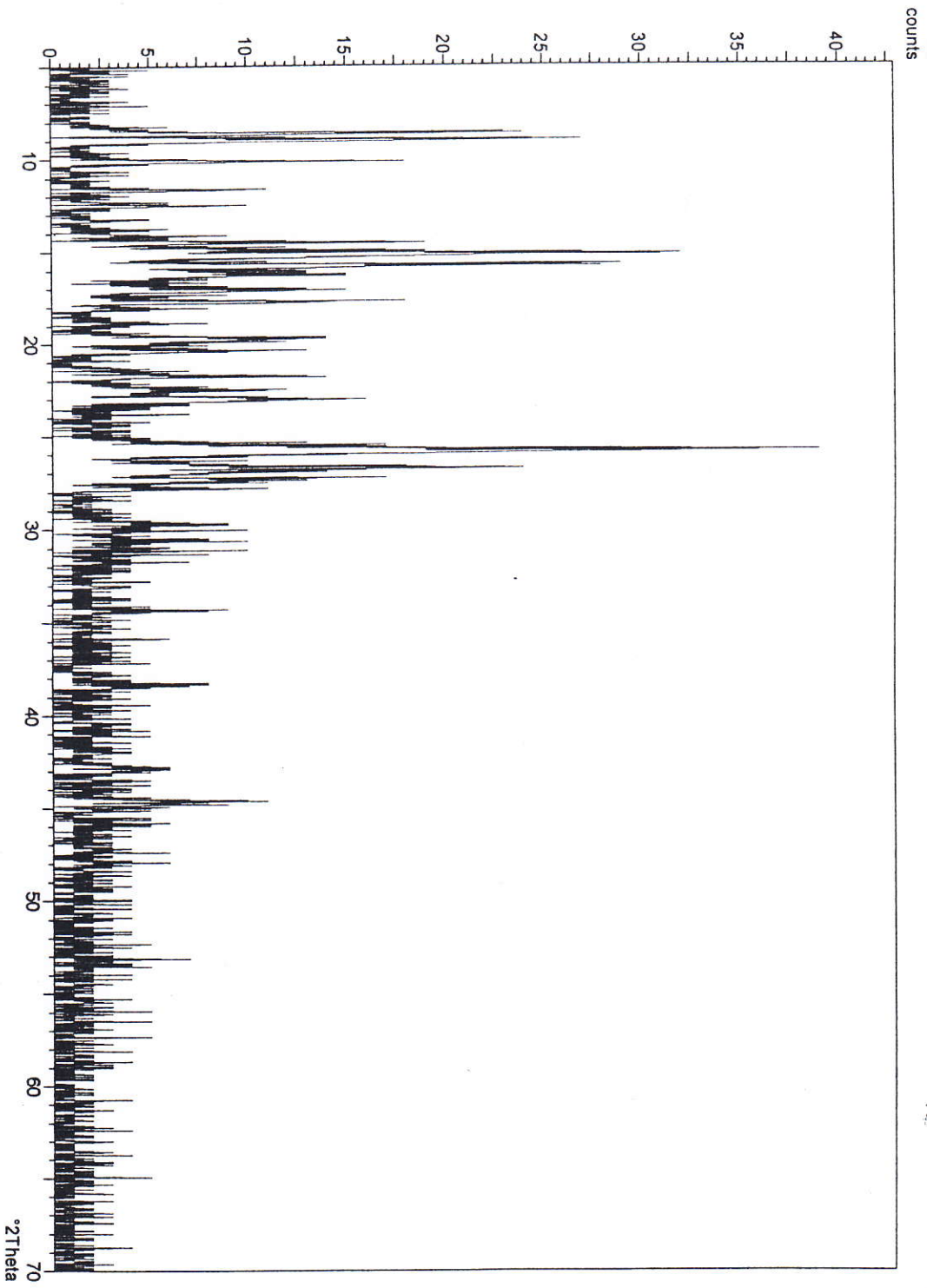




Fig 10-d

Fig. 10-d : Le spectre de RX du piroxicam forme I comprimé à 9 graduation



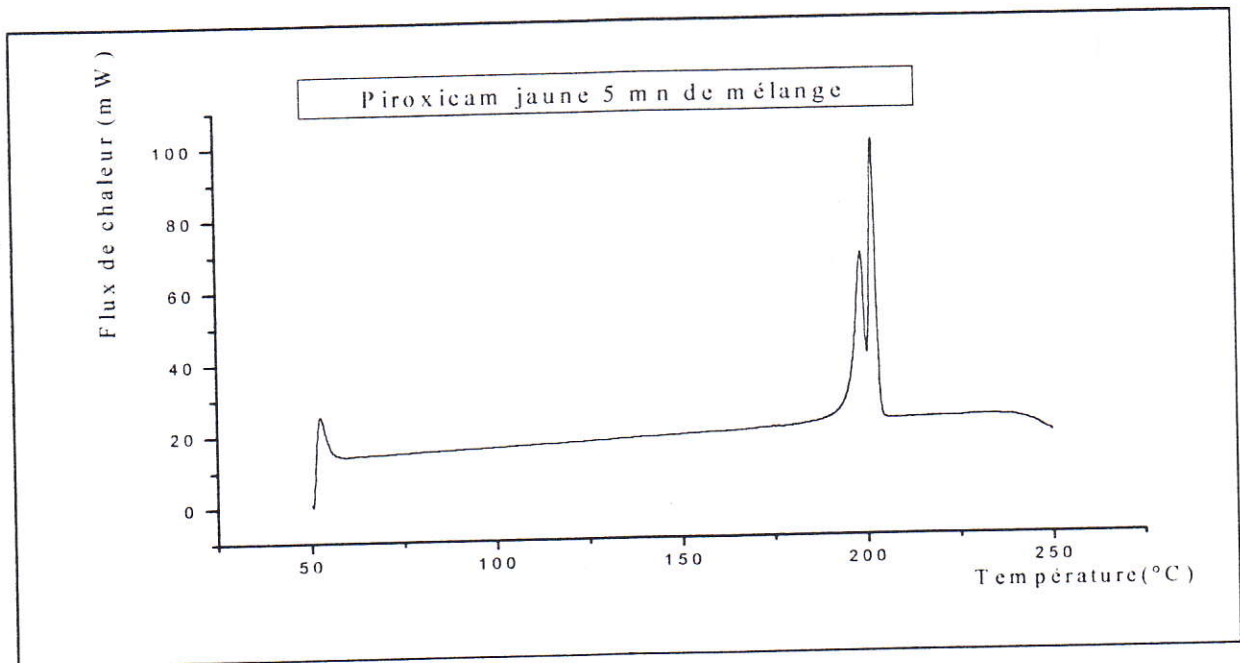


Figure 11a : DSC de la forme III après 5 mn de mélange

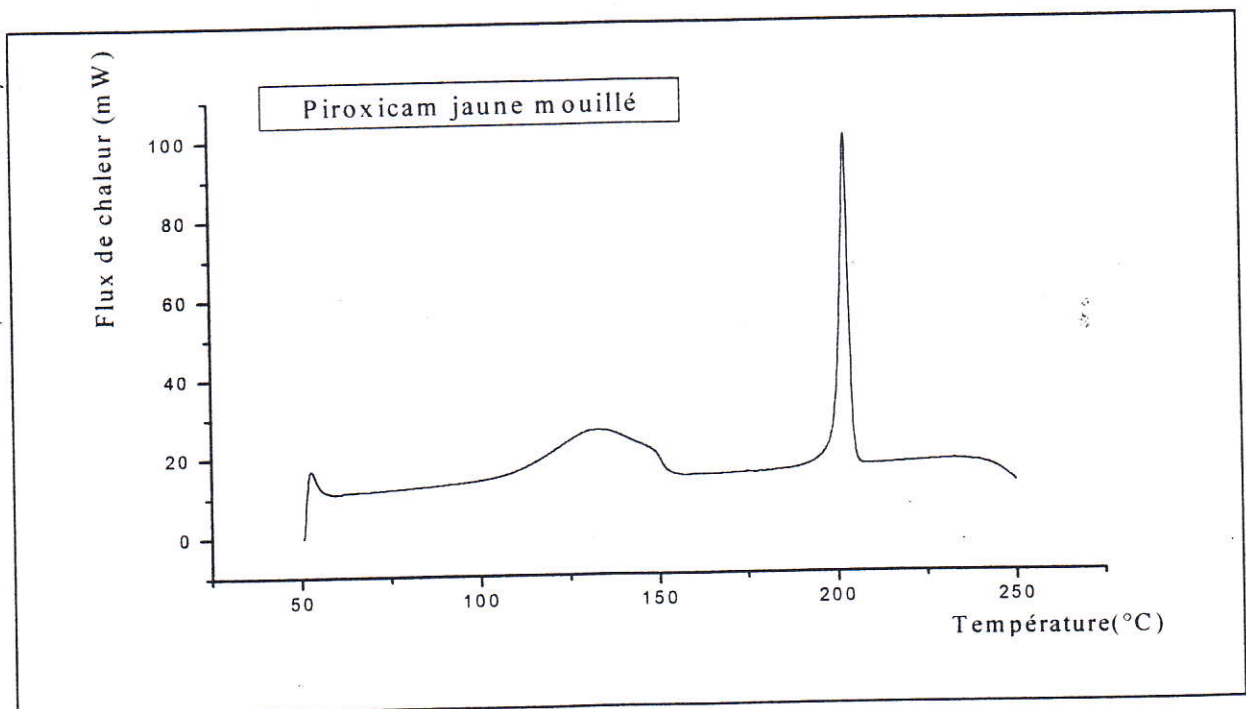


Figure 11b : DSC de la forme III après mouillage

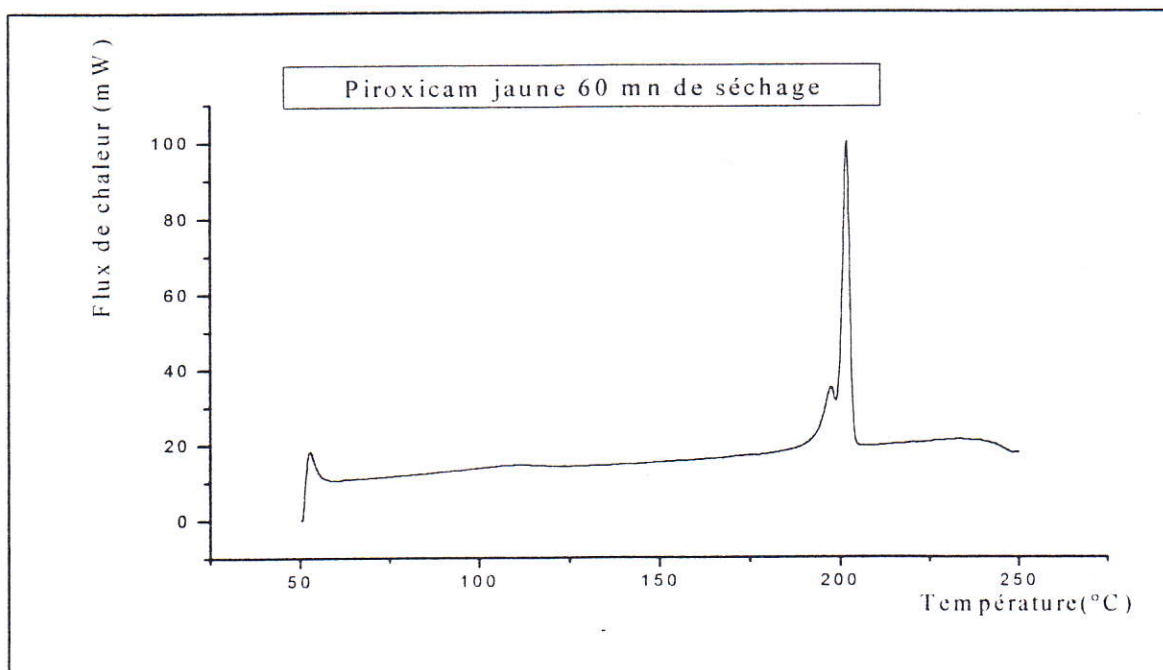


Figure 11c : DSC de la forme III après séchage

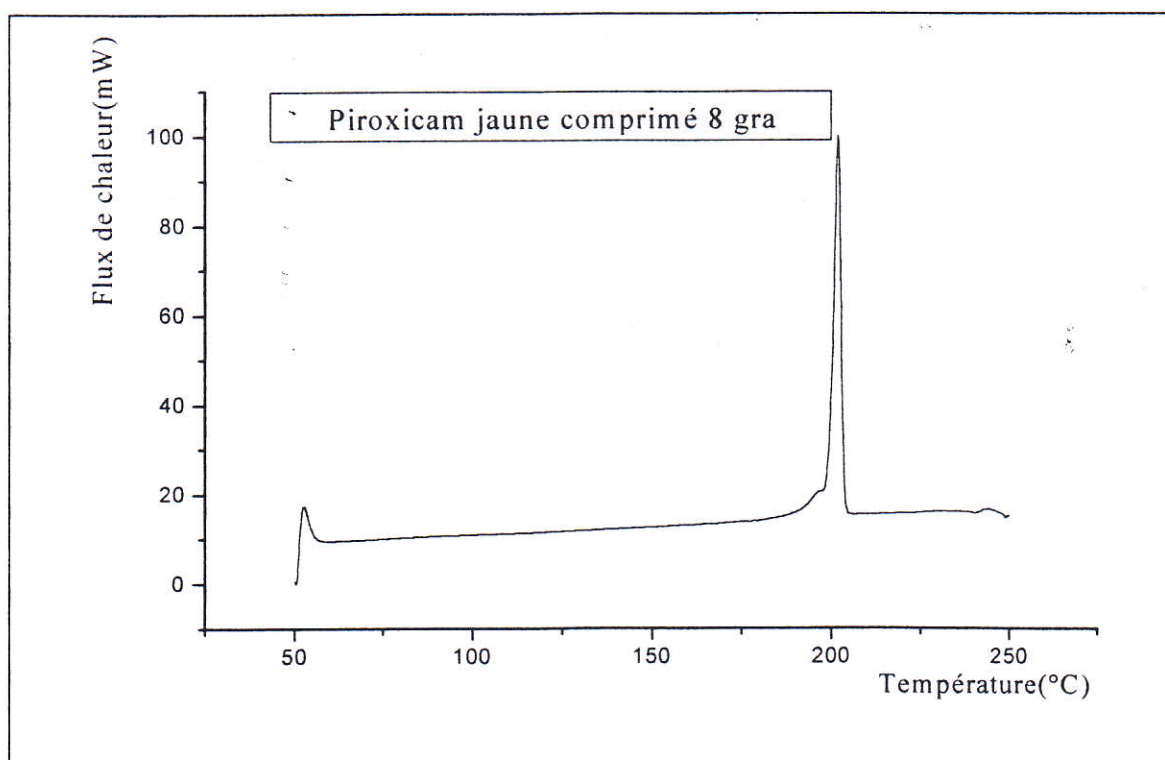


Figure 11d : DSC de la forme III après compression



Fig. 12-a : Le spectre de IR du piroxicam forme III après 5mn de mélange

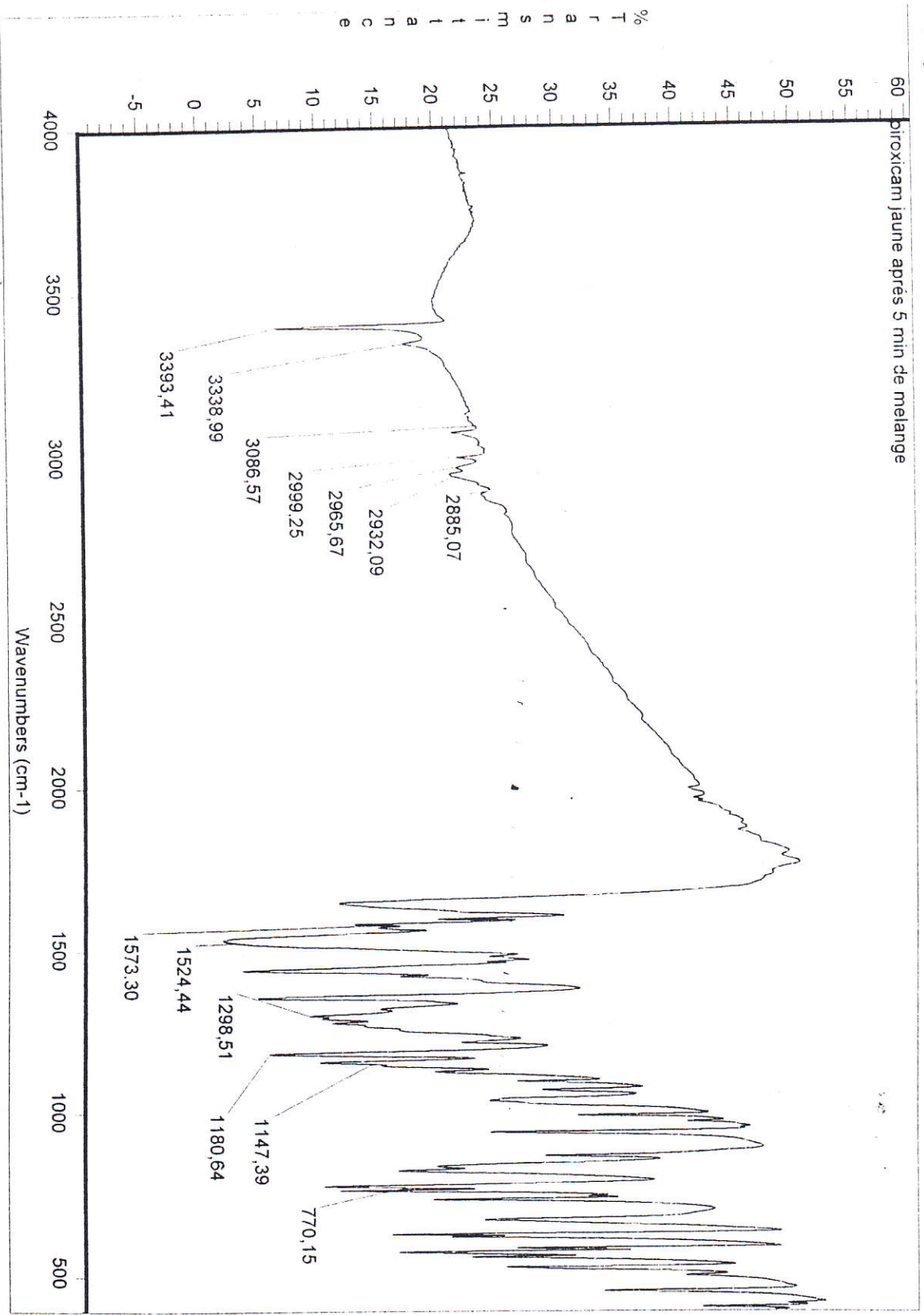


Fig. 12-b : Le spectre de IR du piroxicam forme III après demassage

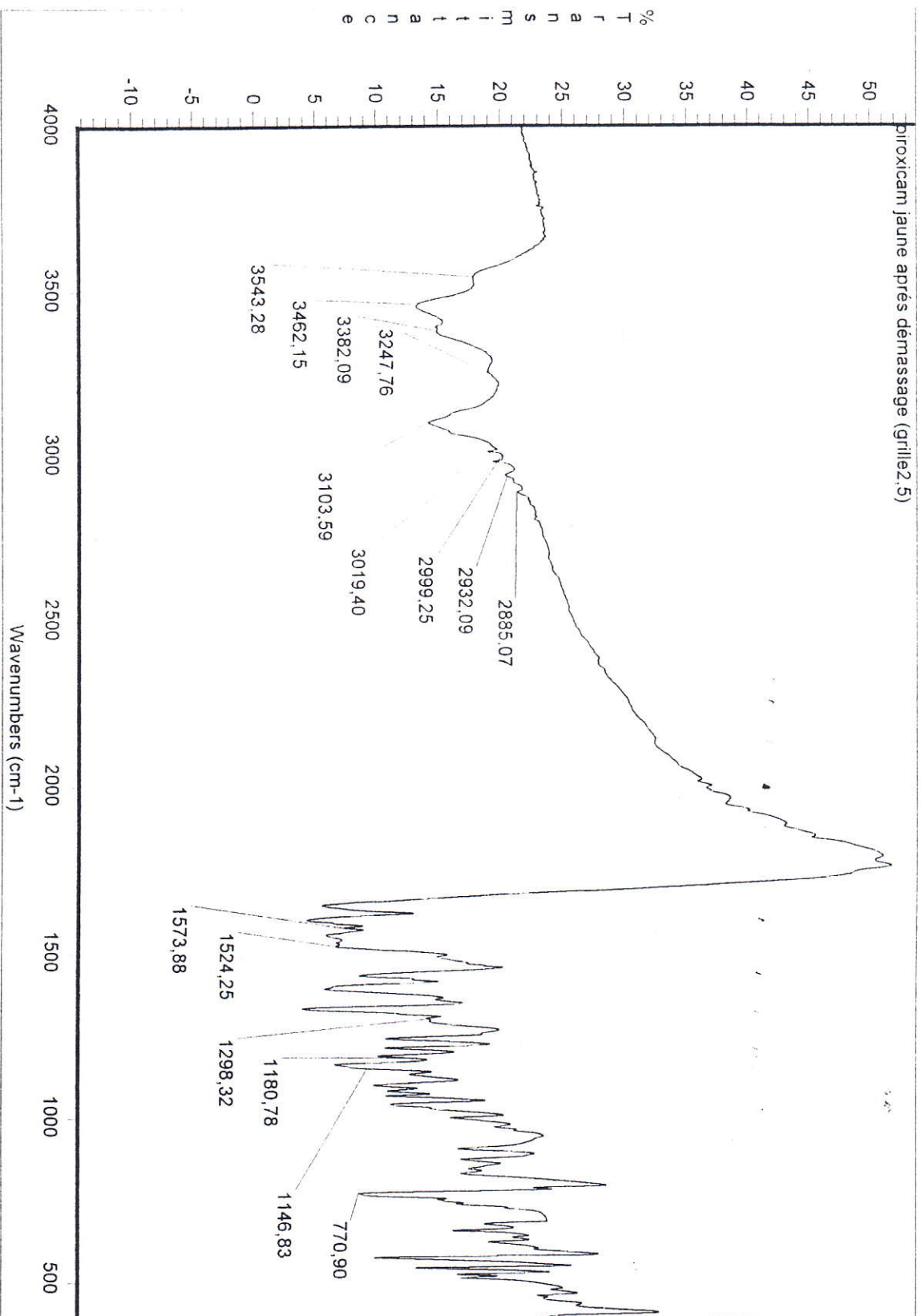


Fig. 12-c

Fig. 12-c : Le spectre de IR du piroxicam forme III après 1h de séchage

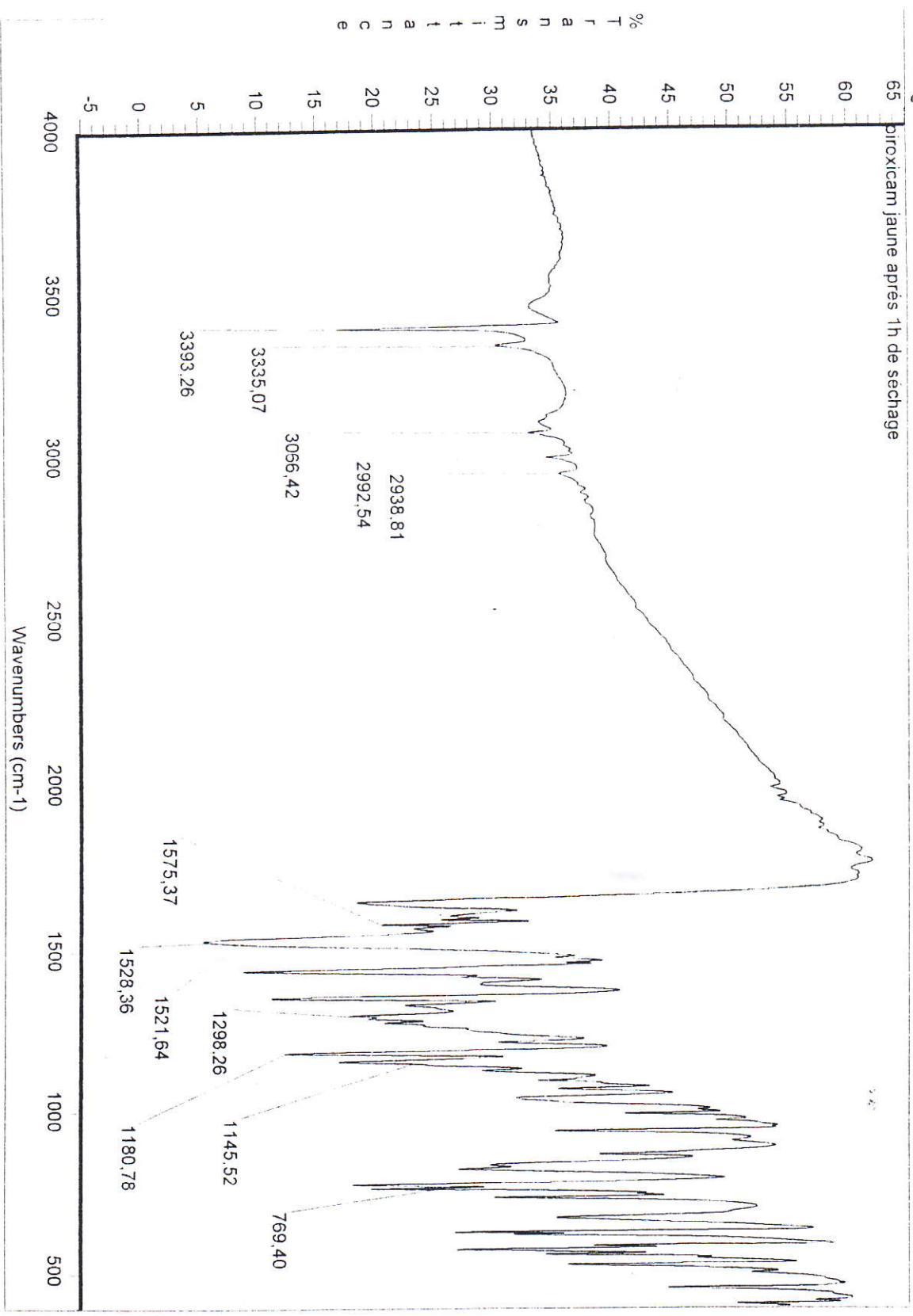
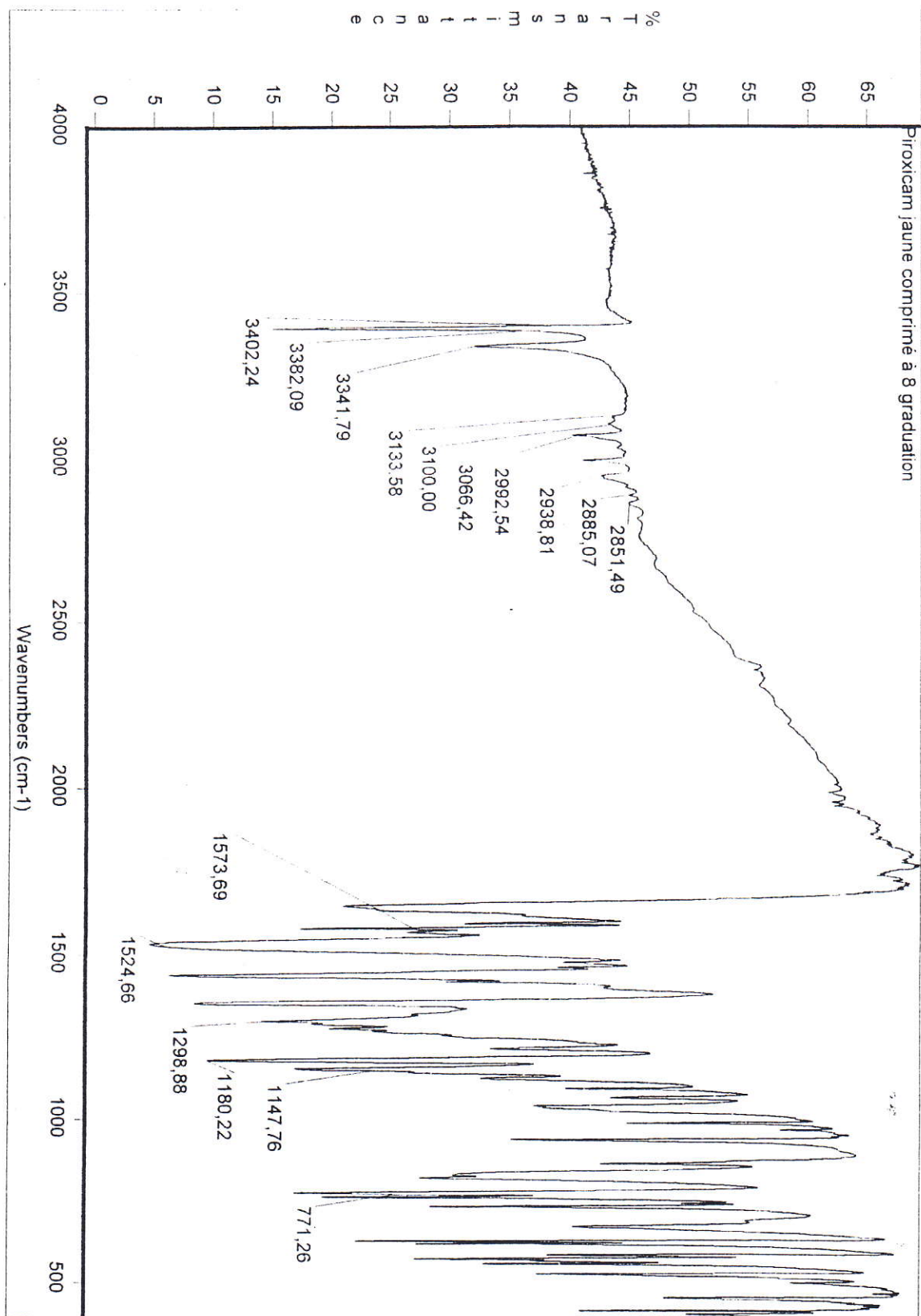




Fig. 12-d

Fig. 12-d : Le spectre de IR du piroxicam forme III comprimé à 8 graduation



11091304

Fig. 13a: Le spectre de R du piroxicam forme III après démassage

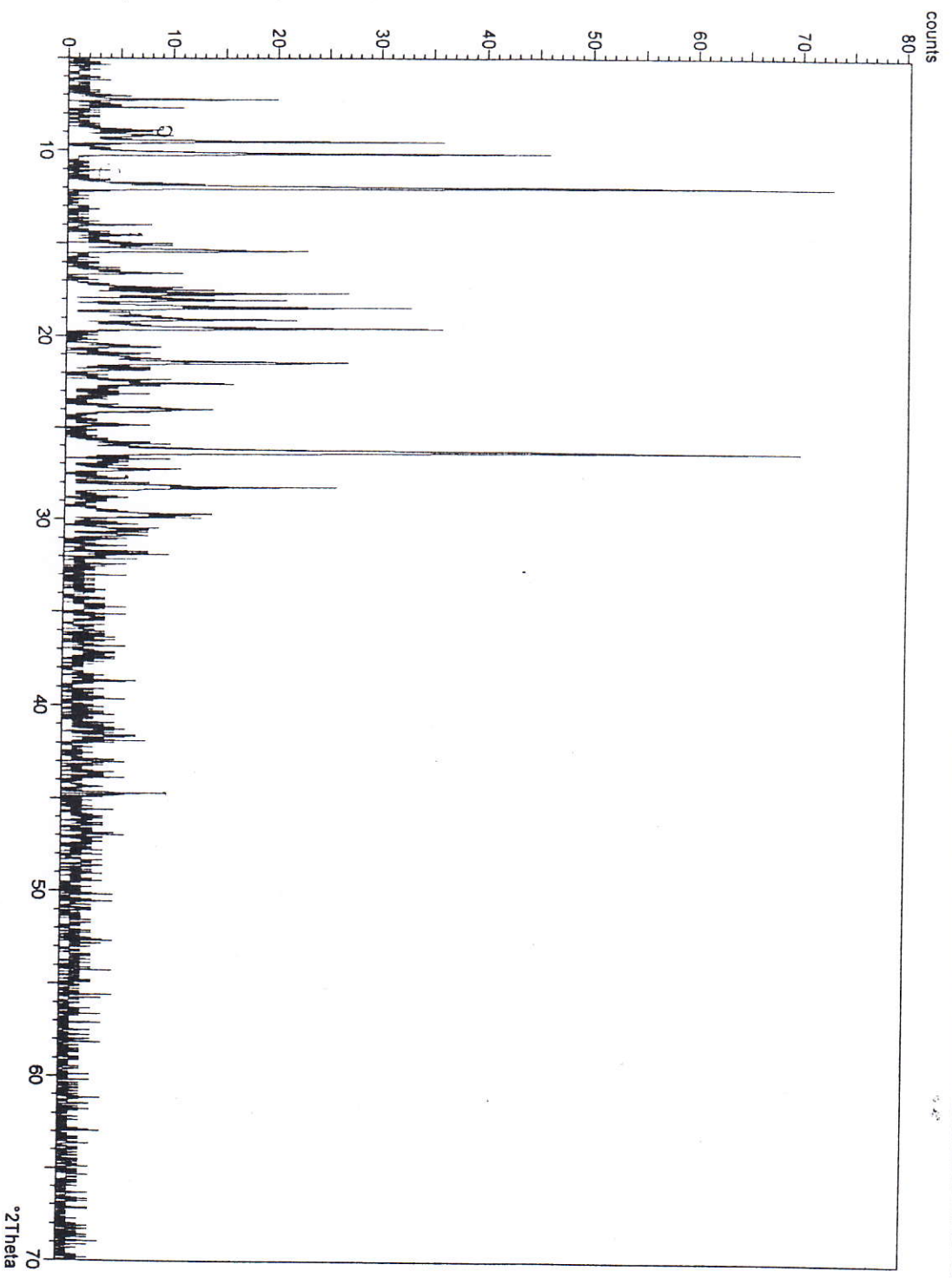


Fig. 13b

Fig. 13b: Le spectre de R X du piroxicam forme III comprimé à 8 graduation

XPert Software  
Graph: C9

11/09/02 12:57  
C9 (M)

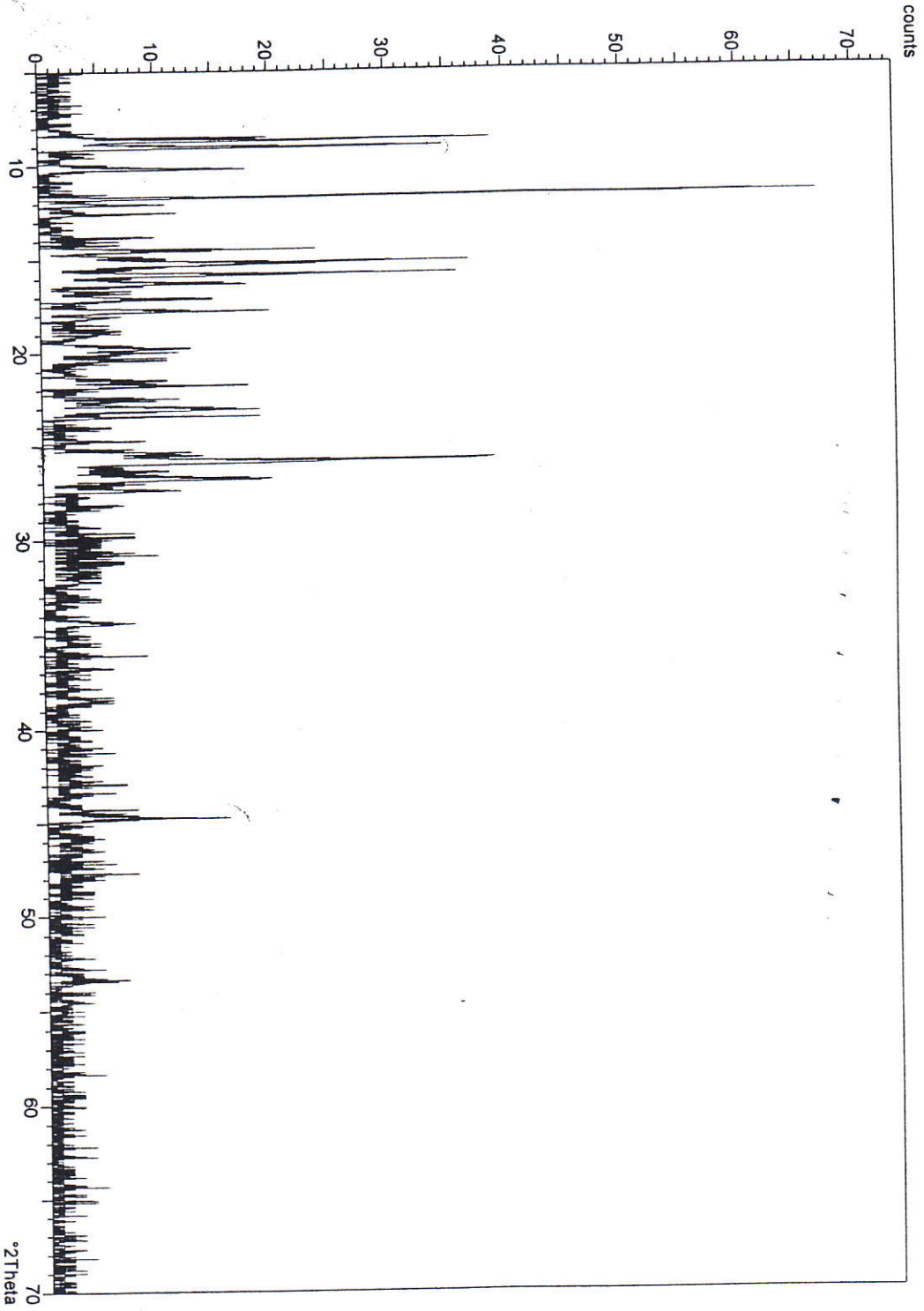
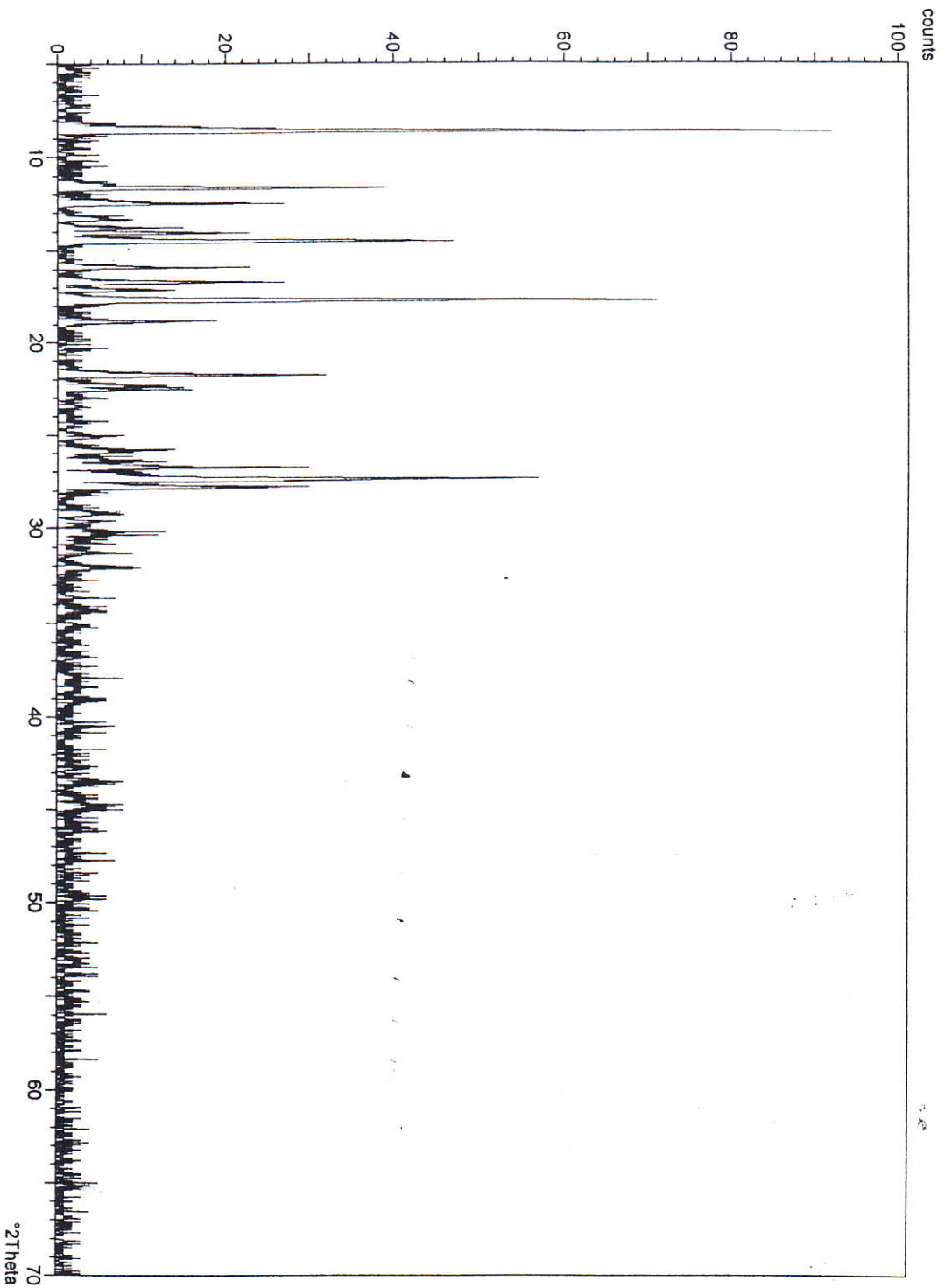




Fig. 13c: Le spectre de R X du piroxicam forme III comprimé à 9 graduation



G13

11/09/02 13:02  
(M)

### III.2.2. Résultats et discussion

L'identification des formes cristallines du principe actif piroxicam au cours des opérations de granulation par voie humide a été effectuées par spectroscopie infrarouge, par analyse thermique différentielle et par diffraction des rayons X.

A la lumière de ces analyses, nous avons pu dégager quelques remarques et résultats très importants pour la formulation de comprimé à base du piroxicam.

#### 1)- Effet du broyage :

bien que le broyage n'est pas une opération qui entre dans le procédé de granulation par voie humide, il représente un source de modification cristalline pour le piroxicam [ 22 , 23 , 31 ].

Le principe actif a été broyé pendant 02 heures à l'aide d'un broyeur à hélice, un prélèvement est effectué après chaque 15 minutes pour des analyses par IR, DSC et par XRD.

Les résultats obtenus montrent que :

Au bout de 30 minutes de broyage, une transformation commence à apparaître, elle est bien déterminée à 1 heure de broyage, les spectres IR, les DSC le montrent bien.

Après 2 heures de broyage, le principe actif commence à perdre sa structure organisée, il tend vers un système amorphe.

Donc, plus on augmente le temps de broyage plus les chances de l'apparition des formes polymorphes est grande.

Les résultats des analyses effectuées sur la matière broyée est sont donnés en annexe III

#### 2)- Effet des opérations de formulation

##### ♦ Effet du mélange :

Le mélange (dans notre étude 5 minutes) n'a aucun effet sur le principe actif, aucun changement n'est survenu sur le piroxicam (voir les spectre IR, DSC).

##### ♦ Effet de la granulation :

La granulation de la poudre à comprimer permettra une densification de celle-ci et la constitution d'un grain s'écoulant mieux, Le mode et les conditions de granulations vont influencer grandement sur la structure du principe actif.

Elle est l'une des opérations les plus critique pour le piroxicam vu l'effet qu'elle engendre.

Nous avons remarqué que au cours de cette opération la formation d'un pseudopolymorphe, c'est à dire une forme hydraté du piroxicam, et d'un point de vu physique, c'est la même forme pour les deux matières premières I et III

Le principe actif sous la forme I ou III a le même comportement en présence de l'eau : apparition de la forme II comme indiqué sur le schéma des transformations polymorphiques. La forme II est traduite par un large et apparent épaulement dans le domaine de 130 à 170 °C sur les thermogrammes représentatifs des deux matières mouillées, ces pics représentent la température de déshydratation du piroxicam.

La granulation humide est très couramment utilisée avant la compression d'un mélange de poudre ; L'humectation de la poudre nécessite l'incorporation d'un liquide; cette addition doit se faire par ajout régulier et contrôlé de façon à avoir un grain homogène et stable.

♦ **Effet du séchage :**

Le séchage du grain a été effectué dans une étuve à plateaux à une température de 60°C, notre but était de sécher le grain dans les même conditions de formulation, c'est à dire pour atteindre une humidité résiduelle du grain comprise entre 2 % et 3 %

- pour la forme I : le temps de séchage de 45 minutes n'était pas suffisant pour déshydrater la forme II malgré que le %RH est respecté. Donc après 45 mn de séchage, la forme II et la forme I forment la structure du principe actif, ceci est confirmé par le spectre IR, le thermogrammes de la DSC et le diffractogramme des XRD.

- pour la forme III : 1 heure de séchage était suffisante pour le séchage total de la matière première, donc le principe actif a atteint l'état anhydre mais l'état qui se rapproche de la forme I, ceci se traduit par le commencement de la disparition du 1<sup>er</sup> pic de la forme III comme indiqué sur le thermogramme et le diffractogramme.

♦ **Effet de la compression :**

Il semble logique de penser que plus la force d compression augmente, plus les surfaces de contact établies entre les particules sont grandes, plus la surface d'adhésion interparticulaire sera importante et donc moins il y aura d'espace vide. Ceci se traduira par une porosité de plus



en plus faible du comprimé mais jusqu'à une certaine limite au-delà de laquelle toute force supérieure ne pourra plus agir.

- piroxicam forme I : aucun changement significative n'est survenu au cours de la compression sur le principe actif , et pour des raisons de formulation la force de compression de 7 graduation est la force la plus adéquate pour la fabrication du comprimé.
- Piroxicam forme III : on constate que plus la force de compression augmente plus la forme III tend à se transformée en forme I disparition du 1<sup>er</sup> pic .

Donc, il semble qu'il y ait une force de compression optimale ; en effet des auteurs ont montré que des formes polymorphes apparaissaient avec la force de compression, et il y a une force de compression pour laquelle le principe actif est stable et ne subit aucun changement.

### III.2.3. conclusion

L'étude que nous avons mené nous a permis d'apprécier les effets des opérations de formulation sur la matière première PIROXICAM de deux provenances différentes.

Les analyses que nous avons effectué, ont montré comment influencent les opérations de formulation au cours du procédé de granulation par voie humide ;

Le mélange n'a pas d'effets significatifs sur la structure du principe actif ;

Le mouillage peut être considéré comme le facteur le plus critique, car il provoque une transformation qui peut avoir des conséquences très importantes si elle n'est pas contrôlé,

Le séchage, est l'opération qui permet de contrôler l'étape de mouillage ;

La force de compression, elle représente également un facteur très important, elle influence de façon significative sur la structure du principe actif.

Afin de vérifier si les modifications ont un effet sur la qualité et l'efficacité du comprimé, nous proposons de terminer cette étude avec des tests de dissolutions pour évaluer les modification de la cinétique de libération du principe actif en fonction de la forme polymorphe.

## CONCLUSION GENERALE

L'amélioration de la forme galénique est l'une des préoccupations majeures de l'industrie pharmaceutique, elle dépend de la nature du principe actif qui selon sa source, le traitement mécanique ou les conditions environnementales qu'il a subi, se comporte de façon très variable à l'état solide. Cet état est dicté par la structure cristalline du composé (polymorphisme, pseudopolymorphisme, amorphisme).

La stabilité physico-chimique des principes actifs susceptibles de présenter le phénomène de polymorphisme retient l'attention; nombreux sont les exemples d'interconversion des variétés polymorphes au sein de la forme galénique.

Le Piroxicam, principe actif entrant dans la formulation de nouveaux médicaments génériques présentant le phénomène du polymorphisme a suscité l'intérêt du CRD vue les différentes formes cristallines qu'il présente lors du processus de formulation.

L'étude que nous avons menée, nous a permis de répondre, en quelque sorte, aux questions relevées concernant le manque d'informations sur l'influence que peuvent exercer les différents paramètres de formulation (mélange, granulation, séchage, compression, etc....) sur la stabilité de ce principe actif et donc sur l'apparition d'éventuelles formes polymorphes.

Nous avons pu constater l'influence de l'opération de granulation, de séchage et de compression sur le principe actif issu de deux fournisseurs différents;

Le mouillage du piroxicam (quel que soit le fournisseur) provoque son hydratation, qui traduit par une coloration jaunâtre de la poudre et par un pic très large au environs de 150 à 170 °C.

Le séchage transforme le piroxicam de la forme II en forme I, et plus le temps de séchage augmente, la forme I tend vers la forme III.

L'opération de compression, influence considérablement sur le principe actif jusqu'à une certaine limite au-delà de laquelle toute force supérieure ne pourra plus agir.

Pour la forme I, la force de compression n'a eut aucun incident sur la structure du principe actif ce changement significative n'est survenu au cours de la compression sur le principe actif, et pour la forme III, on a constaté que plus la force de compression augmente plus la forme III tend à se transformer en forme I.

Au terme de cette étude, nous pouvons nous prononcer favorablement quant à l'utilisation du principe actif sous la forme I vu sa stabilité au cours des opérations pharmaceutiques, alors que l'usage de la forme III n'est pas souhaité dans la formulation des comprimés.

Une étude plus approfondie concernant l'aspect biopharmaceutique c'est à dire la solubilité du principe actif après chaque opération complétera ce travail.



## BIBLIOGRAPHIE

- 1- LE HIRE.A. ; (1992) ; " Bonnes pratique de fabrication d'un médicament " ; pharmacie galénique , 7<sup>ème</sup> édition , édition Masson, Paris.
- 2- DENOLE.A. et JARMINER.FR ; (1971) ; " Formes médicamenteuse solides divisionnées à la voie orale " ; pharmacie galénique , nouvelle édition revue et mise au point ; tome III ; les presses universitaires le lièges A.S.B.L.
- 3- CALESMAR CIANO et COORDINATEUR LE MEDICAMENT : Ethique et réalité industrielles . Recherche et développement pharmaceutique.
- 4- LE HIR.Pharmacie galénique ( 6<sup>ème</sup> édition) .
- 5- EDOELKER ; (1999) ; " caractères physico-chimiques des princes actifs par leur conséquences sur la faisabilité et la stabilité des formes galénique " ; STP PHARMA PRATIQUE 9(5) , P 399 – P 409.
- 6- BAUER. M. ; ( 1999) ; " Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domine pharmaceutique" ; STP PHARMA PRATIQUE 9(5) , P354 – P 362.
- 7- BAUER. M., BILLOT . P., BROQUAIRE . M. CHAUVET .A. , DOVEZE . J., GARINOT .O. , GIRON .D. , POPOFF .C. et MASSE . J. ; (1997) ; " Etude du polymorphisme et du pseudo polymorphisme à l'aide des méthodes thermo-analytiques " , STP PHARMA PRATIQUE 7(4) , P235 – P 246.
- 8- GIRON .D. ; (1988) ; " influence de la qualité des matière premières sur la biodisponibilité" , STP PHARMA PRATIQUE 4(4) , PP-330,340.
- 9- BOUCHE .R. et DRAGUET BRU GAHMANS ; (1977) ; " le polymorphisme des substances organiques médicamenteuses " ; journal la pharmacie de Belgique , volume 32 , n° 1 , P23 – P51.
- 10- OUAHES R. et DEVALLEZ . B. ; (1993) ; " chimie générale " , OPU.
- 11- GEORGE SCHWIDT , " méthodes d'analyse " , ATLAS de poche , édition française.
- 12- Développement récent de l'analyse thermique , journal pharmacie Belgique.
- 13- GUELLOUR .A. BOUDOUKHA ; (2000) ; " Etude des paramètres influençant a granulation en lit d'air fluidisé" , Faculté de pharmacie , Université de Paris sud.
- 14- WARRAN .L. , MC CABE , SMITH .J. et HARRIOT .P. ; ( 1993) ; " Unit operations of chemical engineering " , 5<sup>th</sup> EDITION INTERNATIONAL.



- 15- GADENICAG; (1984) ; "Formes orales solides " ; 2<sup>ème</sup> édition.
- 16- DOELKER . E . ; (1999) ; " polymorphisme of solide substance " .
- 17- Thermologie pharmaceutique , 5<sup>ème</sup> édition.
- 18- SAIDAL ; Février (2002) ; " le médicament générique ; procédure scientifique et technique de développement " .
- 19- JOCACHIN .J. , OPOTA .D. O. , JOACHIN .G. , REYNIER .P. , MONOGES et MAURY.L. , (1995) , " effet of solvate formation on bioavailability of LORA ZEPAM during wet granulation " , STP PHAMA SCIENCES , volume 5 , n° 6 , P486 – P488.
- 20- LABO ; (1984) ; " Guide pratique de laboratoire de chimie " , édition de LTA et SPES.
- 21- ARNAULD .R. ; (1975) ; " cours de chimie organique " , édition BORDAS 3<sup>ème</sup> édition.
- 22- RECK<sup>1</sup> .G. et LABAN<sup>2</sup> . G. , (1990) , " modification and establishment of a new cristallinne piroxicam modification " , Bratislova , Tshechoslovakei.
- 23- RECK<sup>1</sup> . G . , DIETZ .G. , LABAN<sup>2</sup> . G. , GUNTHER<sup>2</sup> , BANNIER . G. Et HOUNE<sup>1</sup> . E. ; (1988) ; " X Ray studies on piroxicam modificatins " , Poland.
- 24- VRECER .F. , SRČIC . S. et SMID – KORBAR ; (1991) ; " invistigation of piroxicam polymorphism " , intrnational journal of pharmaceutiques , Yugoslavia.
- 25- VIDAL ; ( 1991 ) ; dictionnaire vidal 67 édition , Paris.
- 26- CLARK'S ; ( 1986 ) ; " isolation and identification of drungs " , second édition , London .
- 27- Pharmacopie oropienne 2000.
- 28- LABO ; ( 1984 ) , " Guide pratique de laboratoire de chimie" , édition de LTA et SPES.
- 29- ESOKA .G., BALOGH .E., MARTON .S. , FARKAS .E. et RACZ .I.; (1999) ; " examination of the polymorphism of piroxicam in correction with the preparation of a new " Soft-Path" type pharmaceutical dosage forme " .
- 30- GHAN .G. A. , LALLA .J. K. , PRINCIPAL KUNDNANI .K. M. college of pharmacy; (1992) ; "effet of compressional forces on piroxicam polymorphs" , pharme pharmacol , India.
- 31- DECOM .D. et HOCHA PFEL .A. ; ( 1977 ) , " étude du polymorphisme cristallin de cristaux liquide nouveaux par calorimétrie différentielle .

# ANNEXES

# ANNEXE I

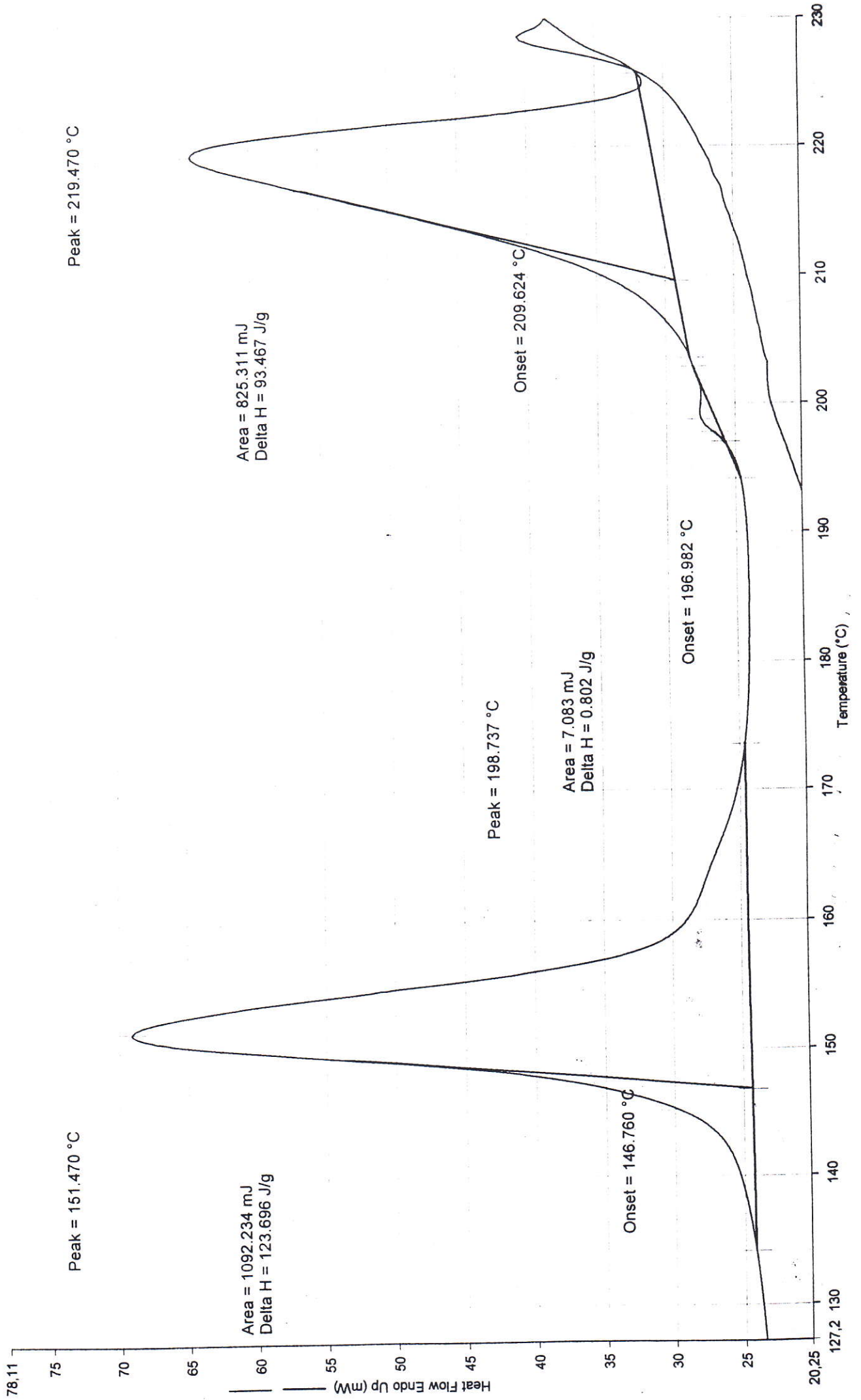


C:\Nassima\granulation.dsd

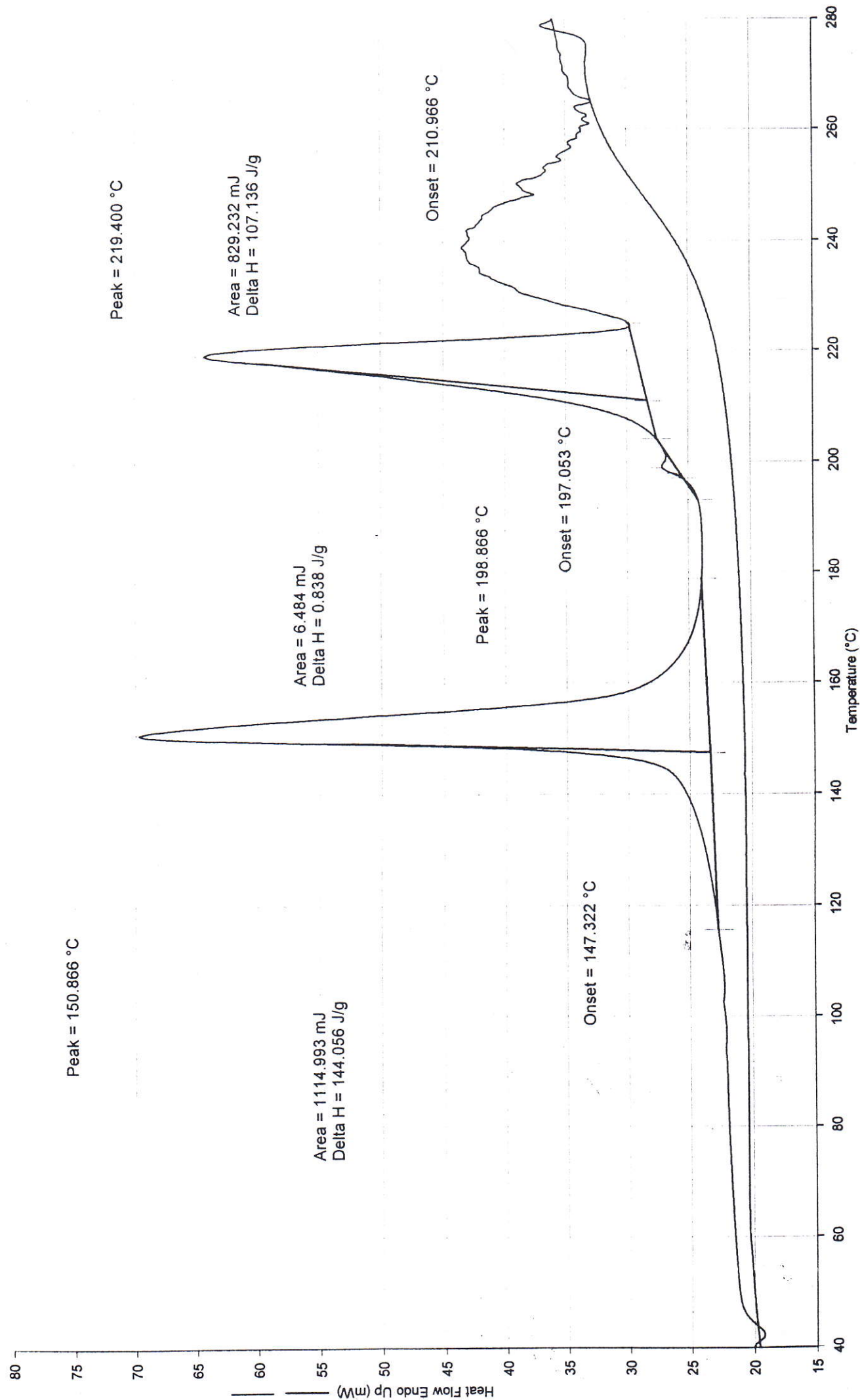
ID: nassima

Sample Weight: 8.830 mg

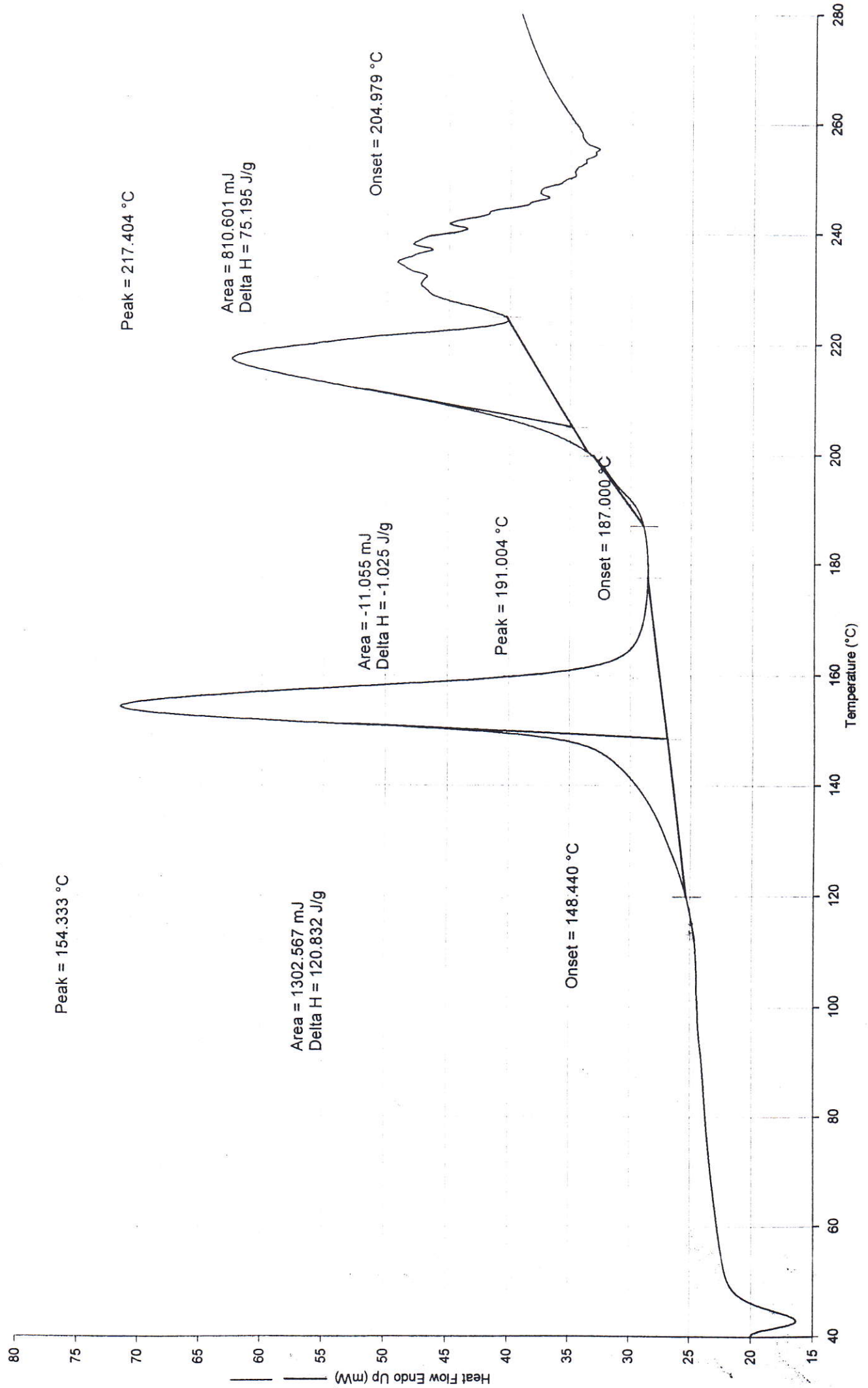
Comment: après granulation



Filename: C:\Nassima\pirox séchage.dsd  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 7.740 mg  
Comment: piroxicam après mélange et séchage

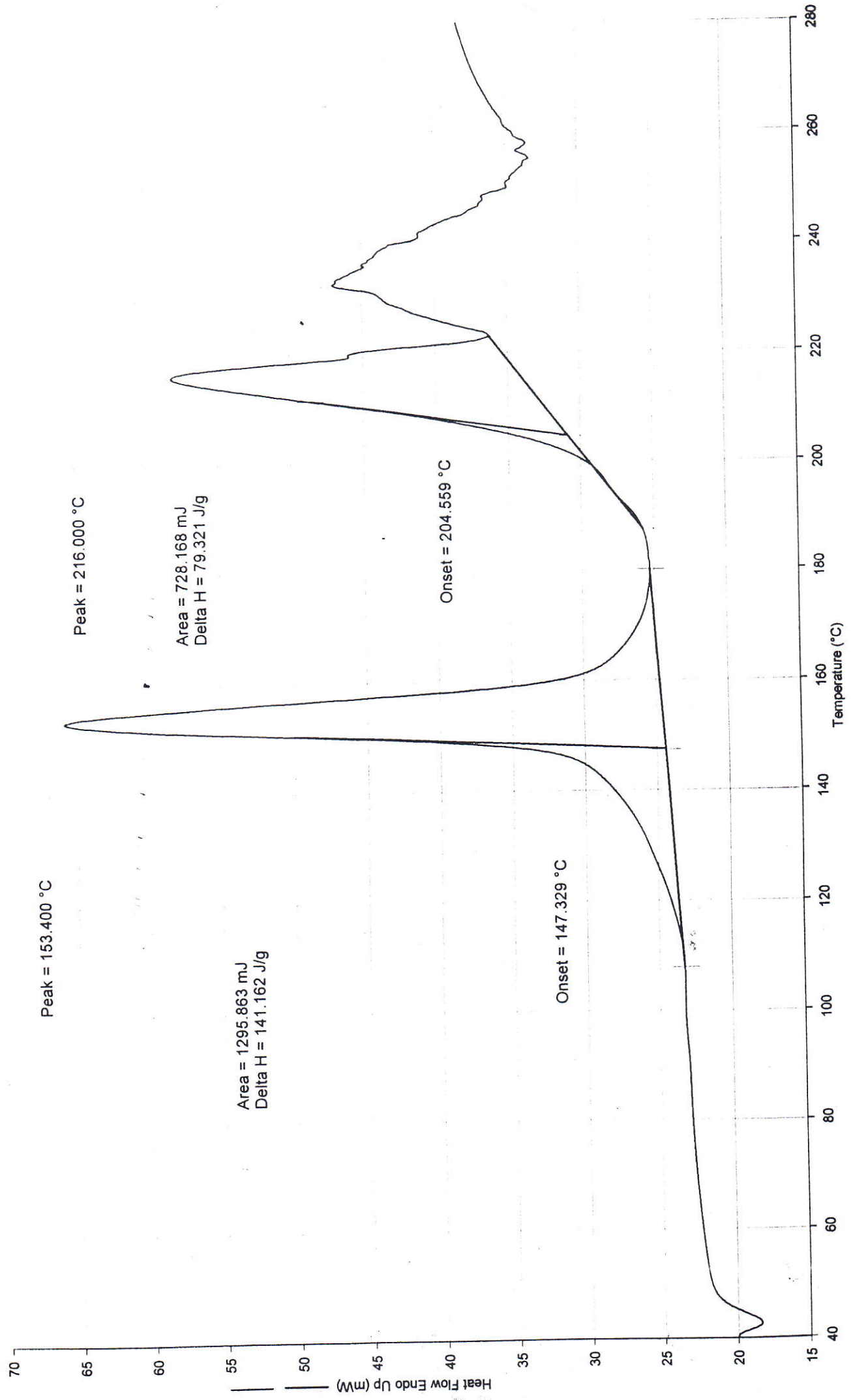


Filename: C:\Nassimalcomp piro 7 .dsc  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 10.780 mg  
Comment: piroxicam comprimé à 7 graduation

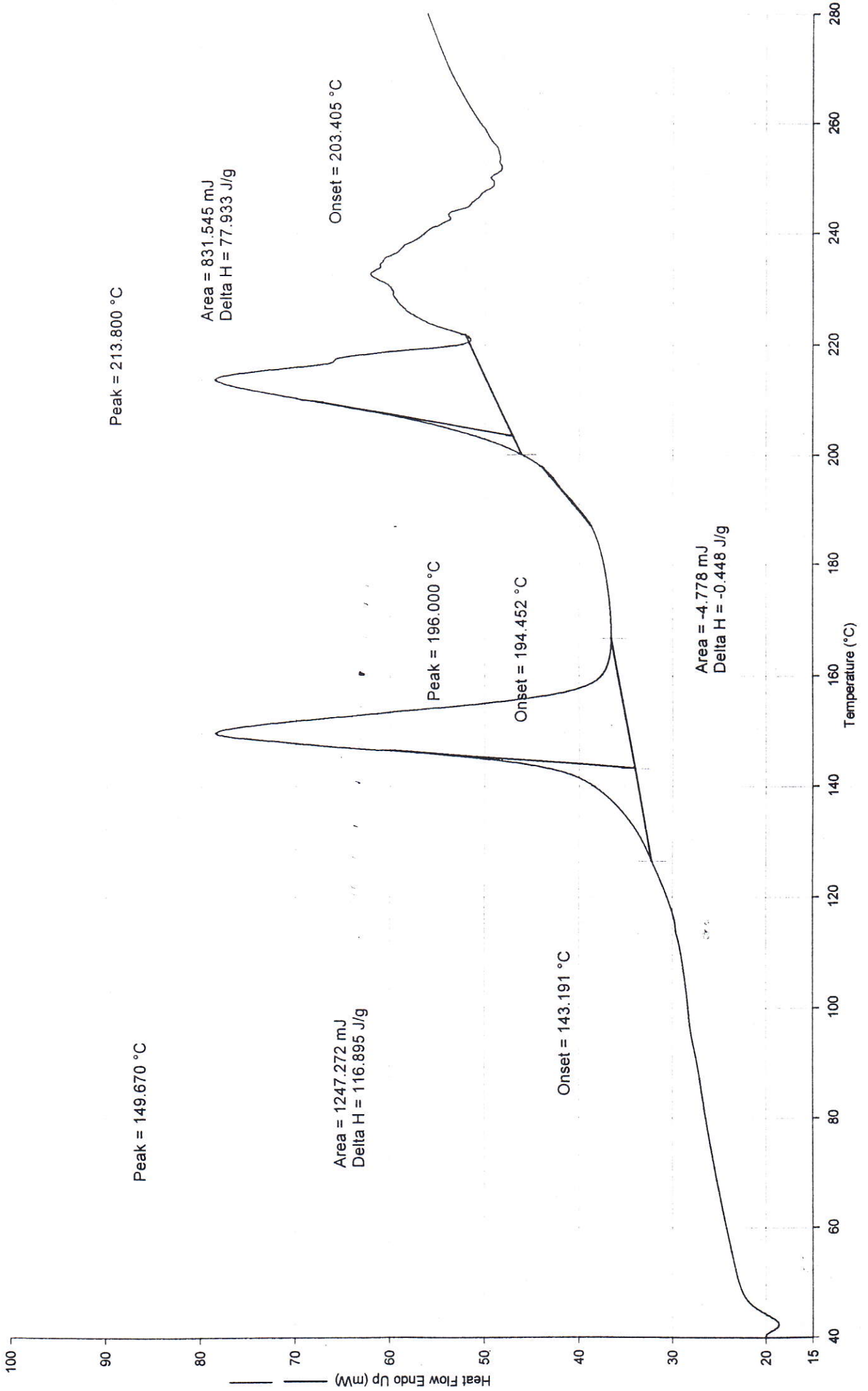




Filename: C:\Nassimalcomp piro 7.5.dsd  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 9.180 mg  
Comment: piroxicam comprimé à 7.5 graduation



Filename: C:\Nassima\comp piro 8 .dsd  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 10.670 mg  
Comment: piroxicam comprimé à 8 graduation



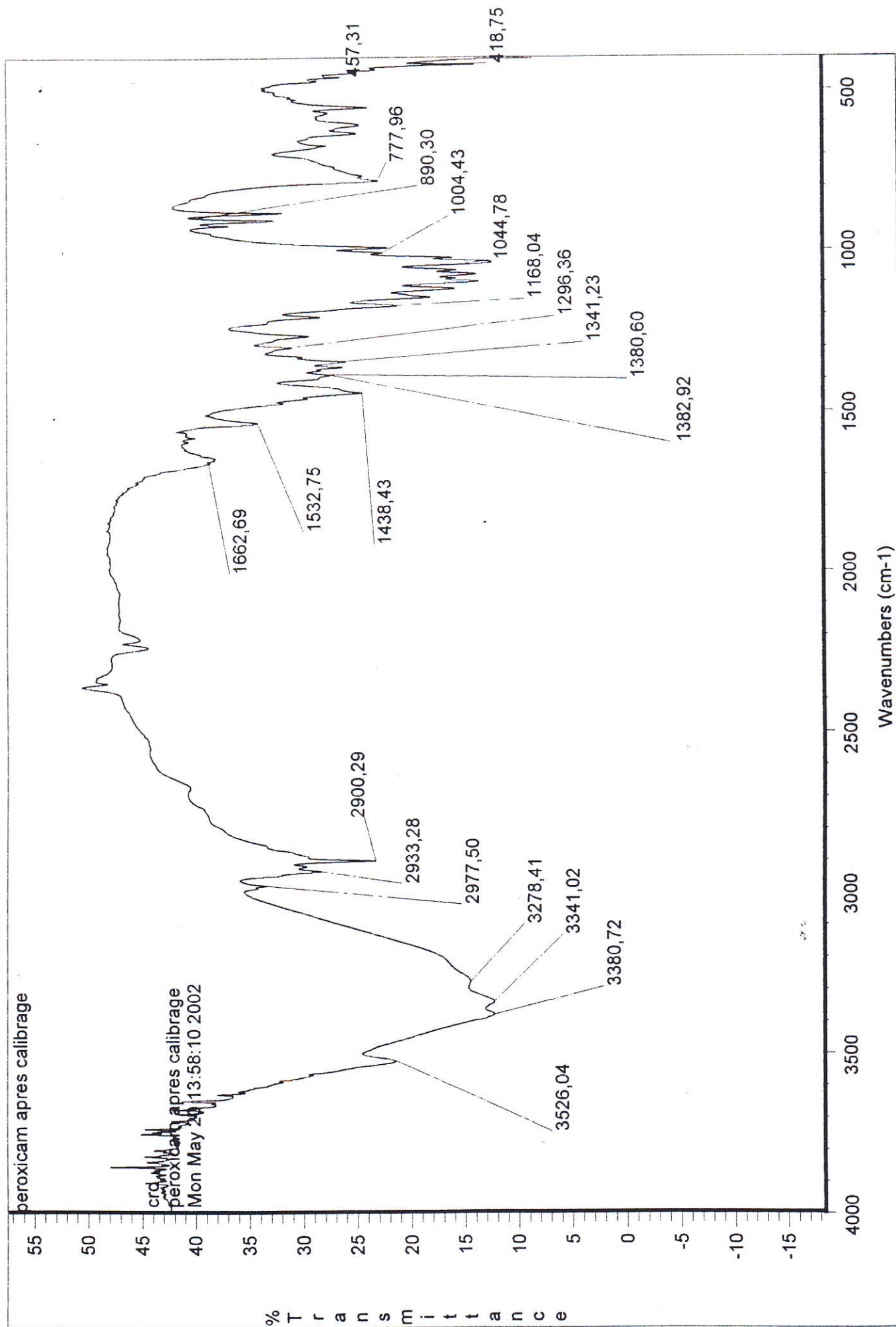
# ANNEXE II



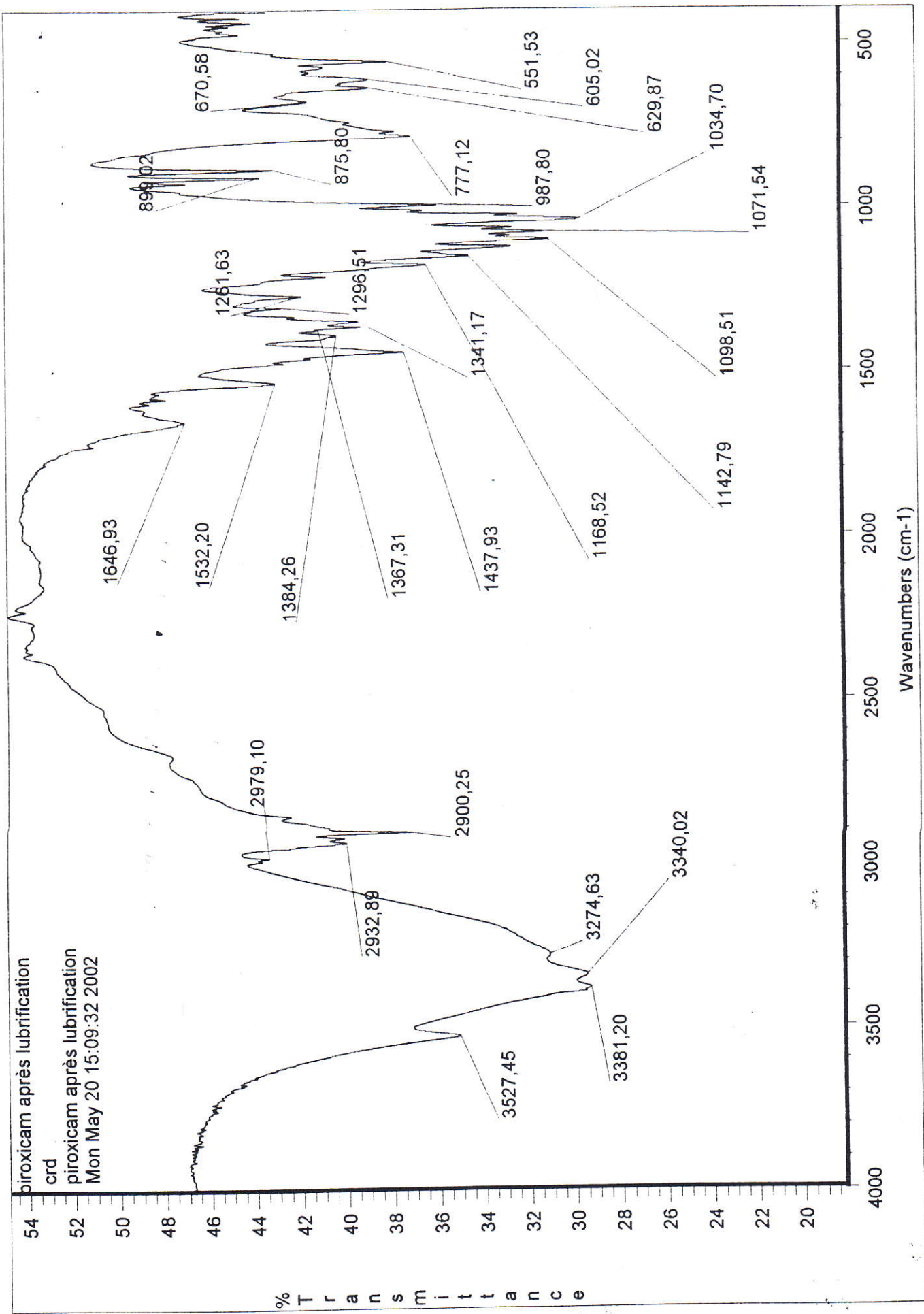
Fréquences caractéristiques de groupe et de structure

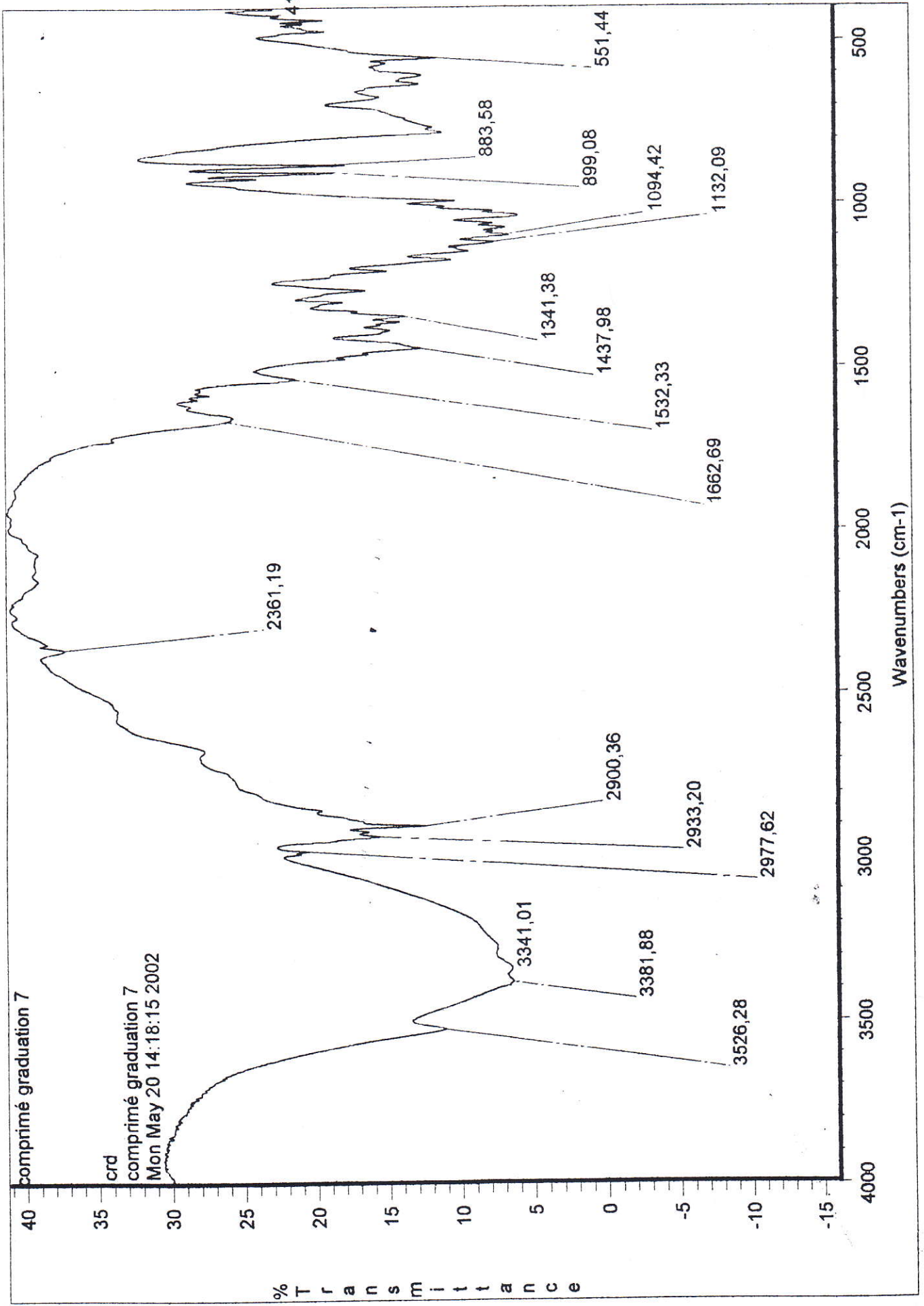
Nombres d'ondes (cm <sup>-1</sup> )	Type de vibration	Liaisons
3700-3600 (bande étroite)	-O-H valence (non associée)	alcools, phénols, acides
3500-3500 (bande large)	-O-H valence (associée)	
3550-3350	>N-H valence (non associée)	amines primaires (2 bandes), amines secondaires et amides
3500-3100	>N-H valence (associée)	
3300-3270	≡C-H valence	alcynes monosubstitués
3350-3150 (bande large)	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> valence	chlorhydrates d'amine
3300-2500 (bande très large)	-O-H valence (associée)	acides carboxyliques
3100-3000	=C-H valence	aromates, alcènes
3000-2800	-C-H valence	alcanes, cycloalcanes
2962, 2872	-CH <sub>3</sub> valence	alcanes
2926, 2853	-CH <sub>2</sub> valence	alcanes
2820	-CH <sub>3</sub> valence	éthers méthyliques
2300-2100	-C≡X valence	alcynes, nitriles (X=C, N, O)
2260-2190	-C≡C valence	alcynes 1,2-disubstitués
2245-2220	-C≡N valence	nitriles
2140-2100	-C≡C valence	alcynes monosubstitués
1900-1600	-C=O valence	substances carbonylées
1850-1740	-C=O valence	halogénures d'acide
1840-1780 1780-1720	-C=O valence	anhydrides d'acide (2 bandes)
1760-1700	-C=O valence	acides saturés
1750-1730	-C=O valence	esters alkylés des acides saturés
1730-1710	-C=O valence	aldéhydes et cétones saturés, esters non saturés et aromatiques
1745	-C=O valence	cyclopentanone
1715	-C=O valence	cyclohexanone
1715-1680	-C=O valence	aldéhydes α, β insaturés et aromatiques
1690-1660	-C=O valence	cétones α, β insaturés et aromatiques
1680-1630	-C=O valence	amides primaires
1660-1600	-C=O valence	amides primaires

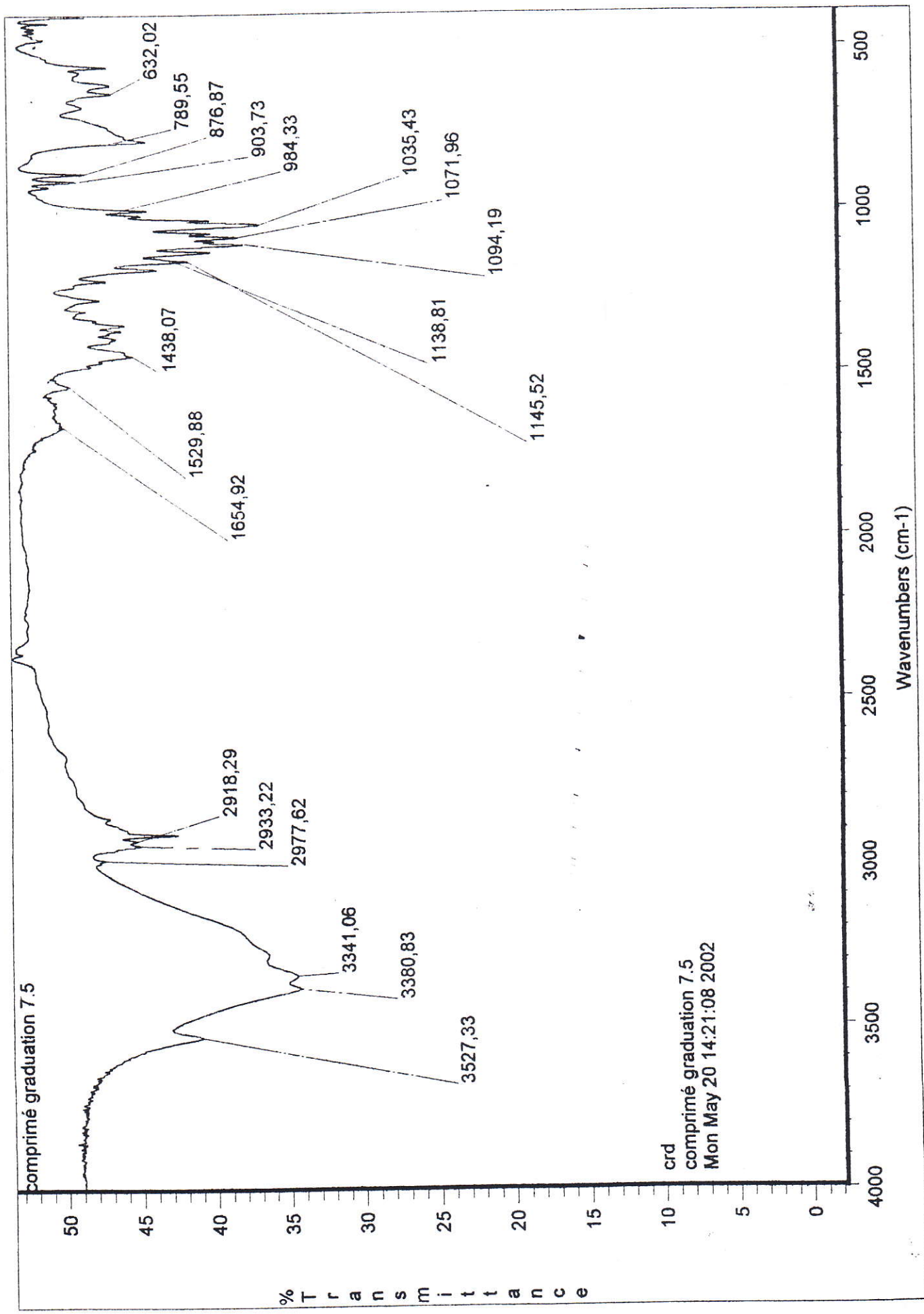
1660-1660	-C=C valence	aromates, alcènes
1650-1620	-NH <sub>2</sub> déform.	amides primaires
1650-1580	-N-H déform.	amines primaires et secondaires
1630-1615	H-O-H déform.	eau de cristallisation
1610-1590	vibration de cycle	aromates
1560	-NO <sub>2</sub> valence	nitroalcanes
1518	-NO <sub>2</sub> valence	substances nitroaromatiques
1500-1480	vibration de cycle	aromates
1480-1430	-CH <sub>3</sub> et -CH <sub>2</sub> déform.	esters, hydrocarbures
1420	-OH déform.	alcools, phénols, acides
1390-1370	-CH <sub>3</sub> déform.	hydrocarbures
1360-1030	-C-N valence	amides, amines
1350-1240	-NO <sub>2</sub> valence	nitroaliphatiques et aromatiques
1290-1050	-C-O valence	éthers, alcools
1250-1180	-C-O valence	esters saturés
1200-600	-C-C valence squelette	alcanes, cycloalcanes, alcènes, aromates substitués
970-960	=C-H déform.	alcènes (trans) 1,2-disubstitués
995-985 915-905	=C-H déform.	alcènes monosubstitués
900-860 810-750 725-680	=C-H déform.	benzènes 1,3-disubstitués
885-855	=C-H déform.	alcènes 1,1-disubstitués
860-800	=C-H déform.	benzènes 1,4-disubstitués
770-735	=C-H déform.	benzènes 1,2-disubstitués
770-730 710-690	=C-H déform.	benzènes monosubstitués
720	=C-H déform.	alcanes avec plus de 4 groupes - CH <sub>2</sub>
690	=C-H déform.	alcènes (cis) 1,2-disubstitués
670	=C-H déform.	benzène



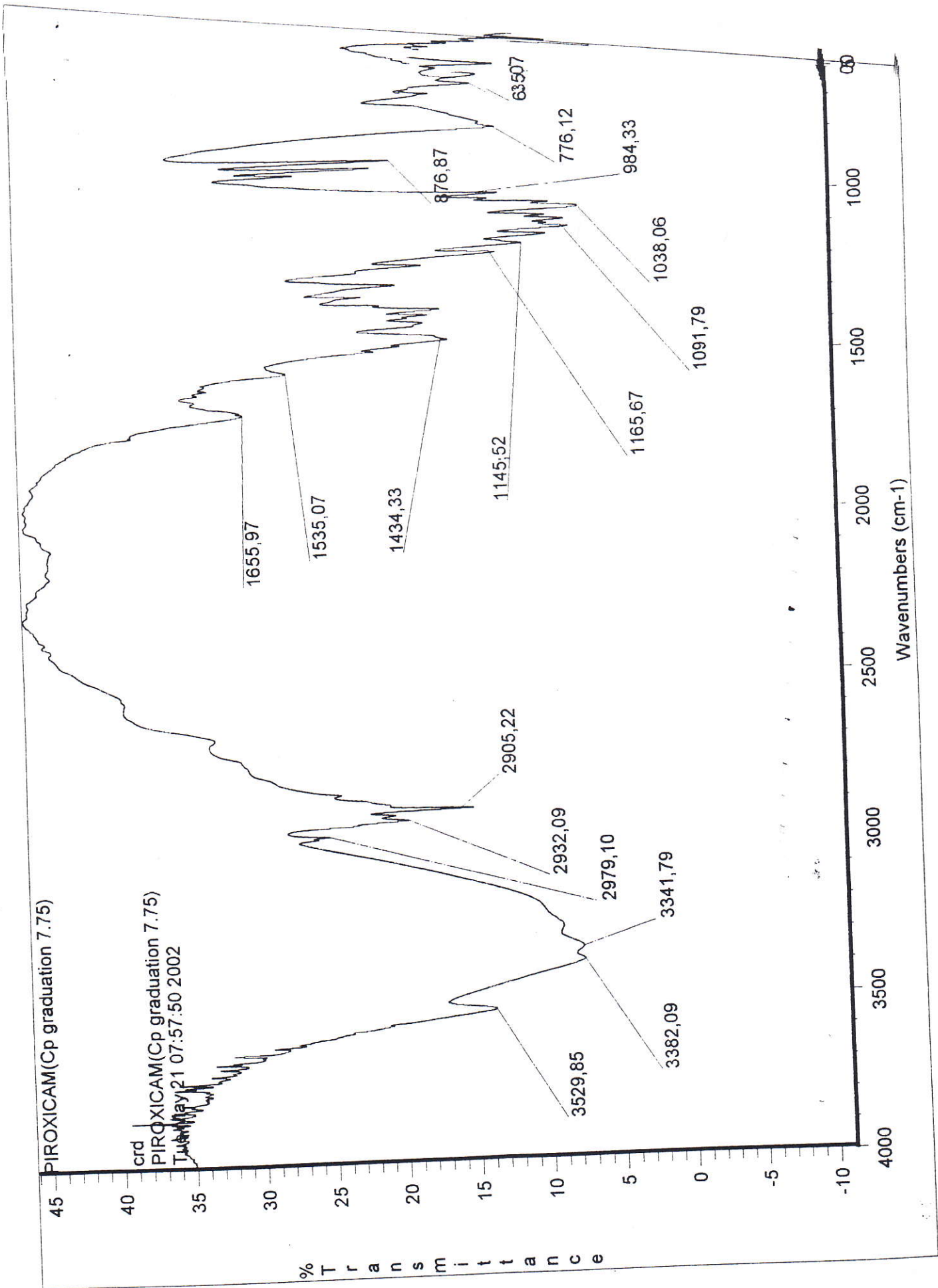


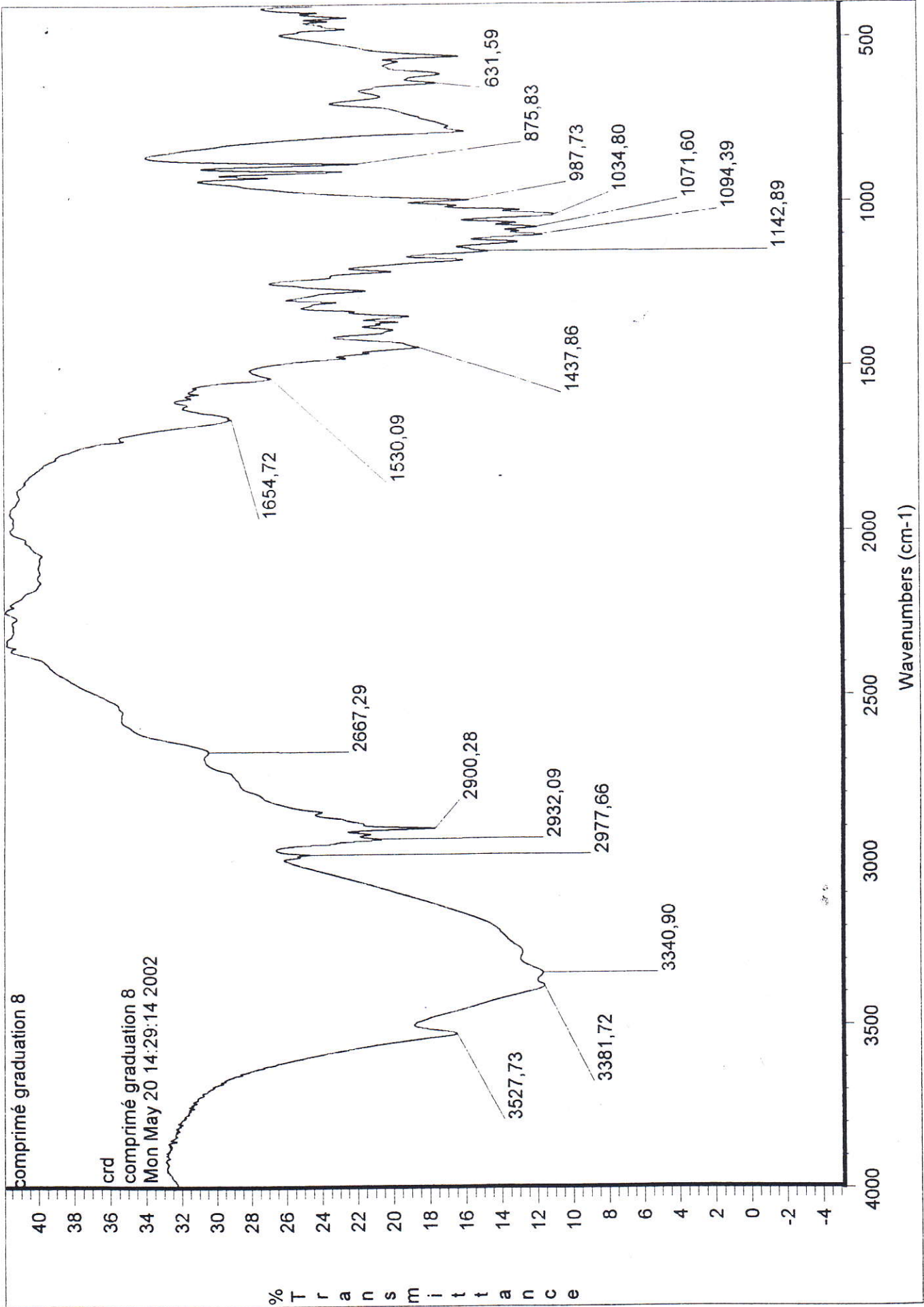












# ANNEXE III

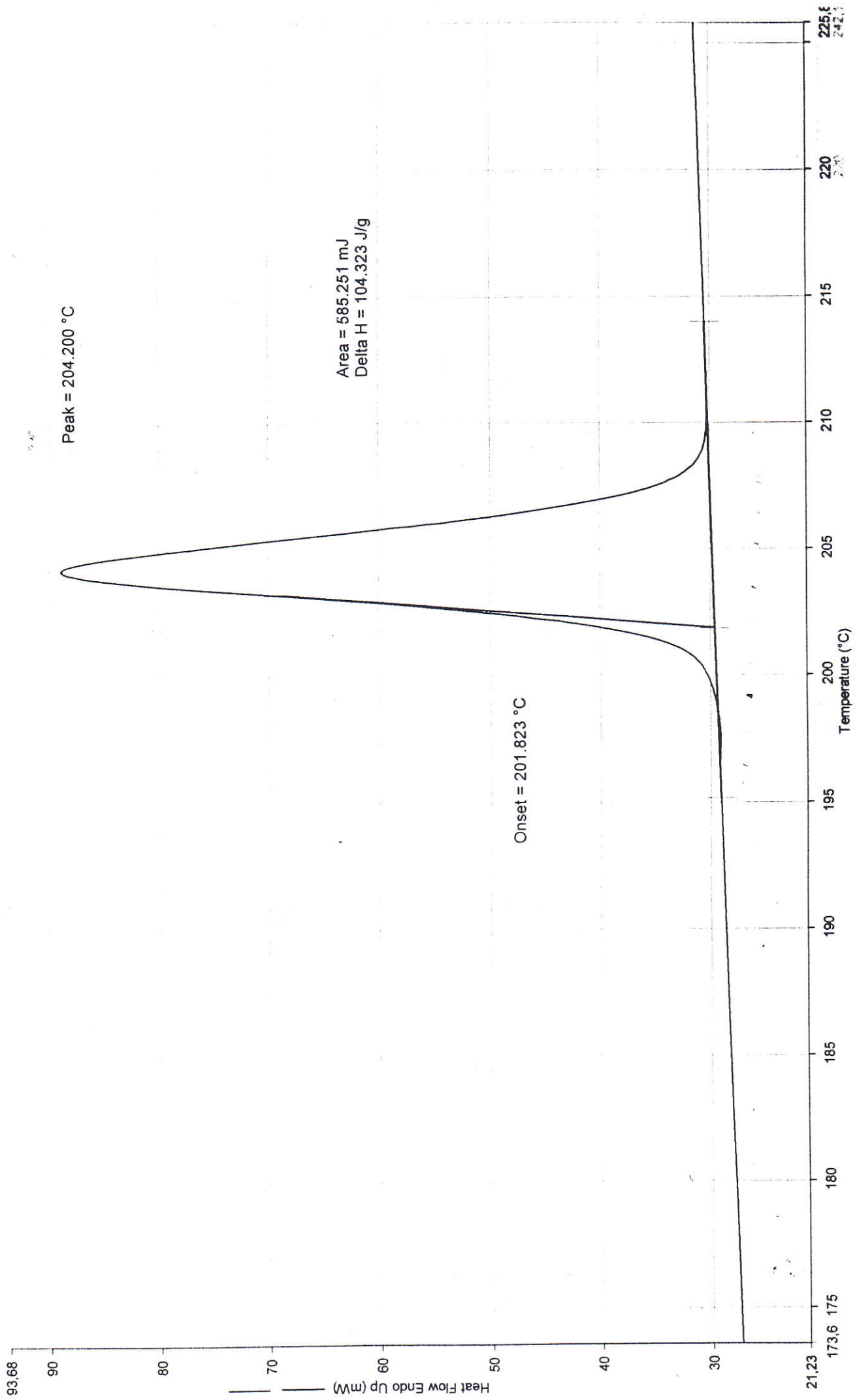


C:\Nassima\piroxicam broye 30mm.dsd

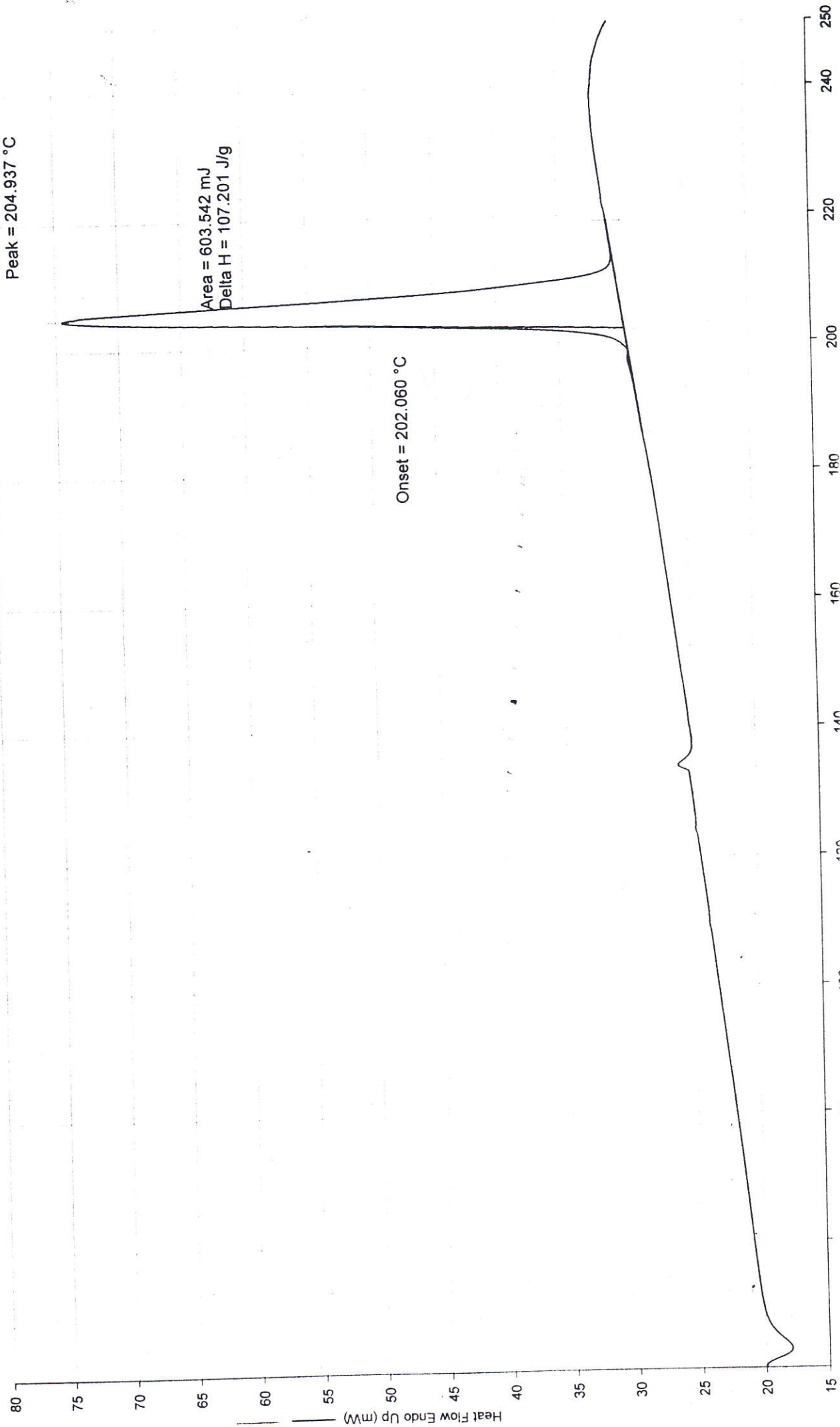
.ID: nassima

.Sample Weight: 5.610 mg

.Comment: piroxicam broyé 30 min



Filename: C:\Massima\piroxicam broye 1.dsd  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 5.630 mg  
Comment: piroxicam broyé 1 heure

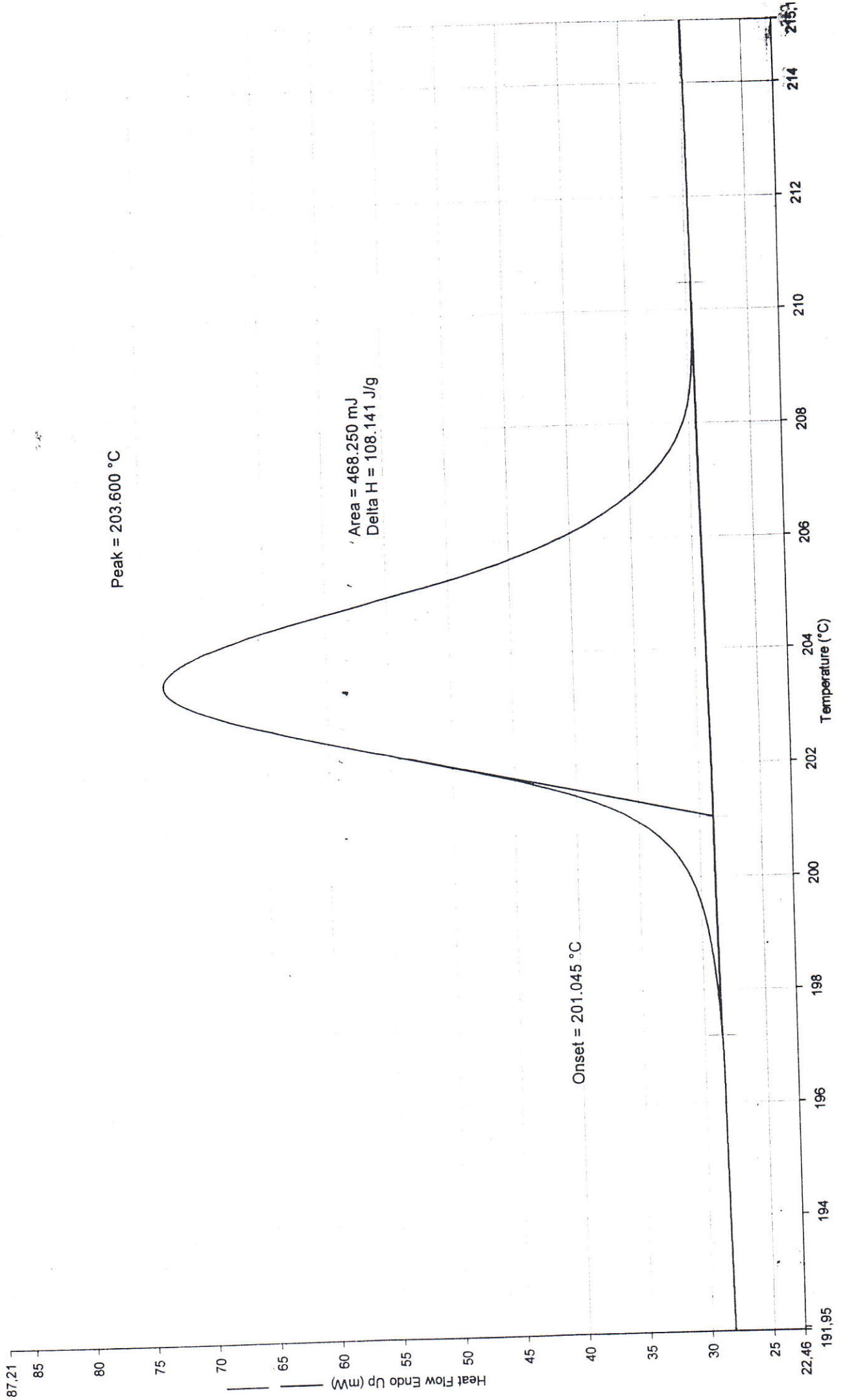


File name: C:\Nassima\piroxicam broye1H 30mn.dsd

Operator ID: nassima

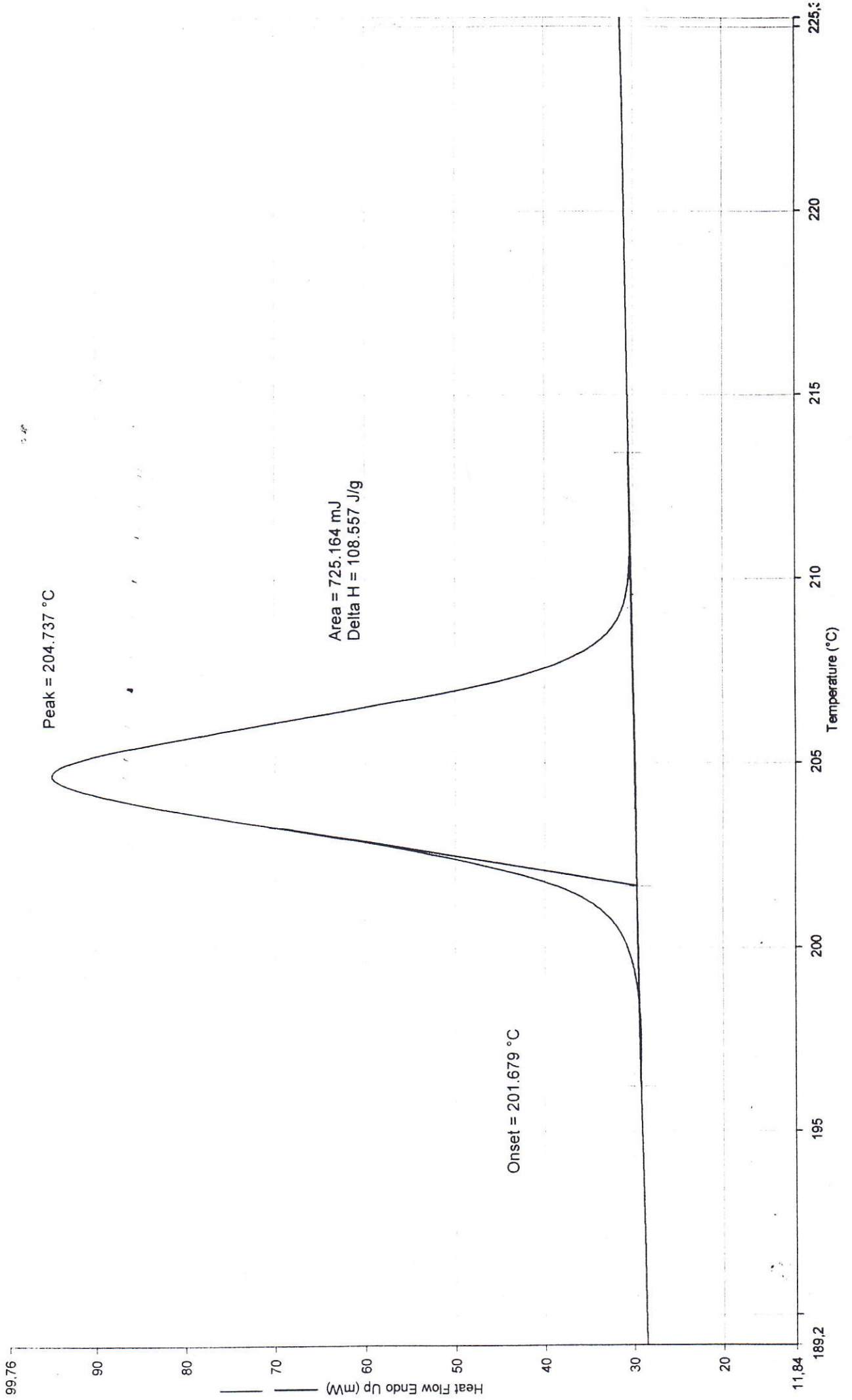
Sample Weight: 4.330 mg

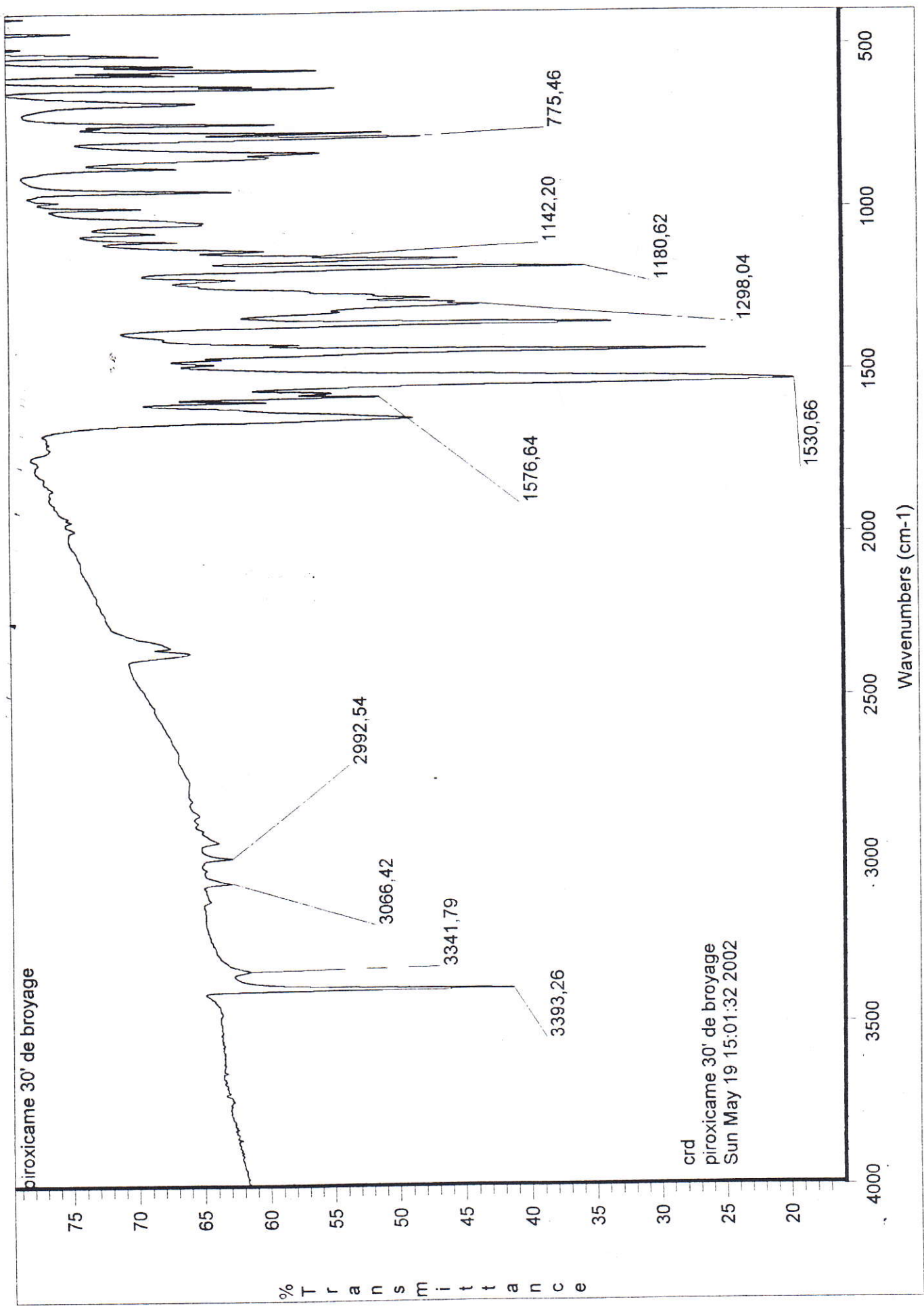
Comment: piroxicam broy1H30 min





Filename: C:\Nassima\piroxicam broyé TH 2 essai.dsd  
Operator ID: nassima  
Sample Weight: 6.680 mg  
Comment: piroxicam broyé 2 heures essai 2  
poudre fine blanche





piroxicame 30' de broyage

% T r a n s m i t t a n c e

crd  
piroxicame 30' de broyage  
Sun May 19 15:01:32 2002

Wavenumbers (cm-1)

2992,54

3066,42

3341,79

3393,26

1576,64

1530,66

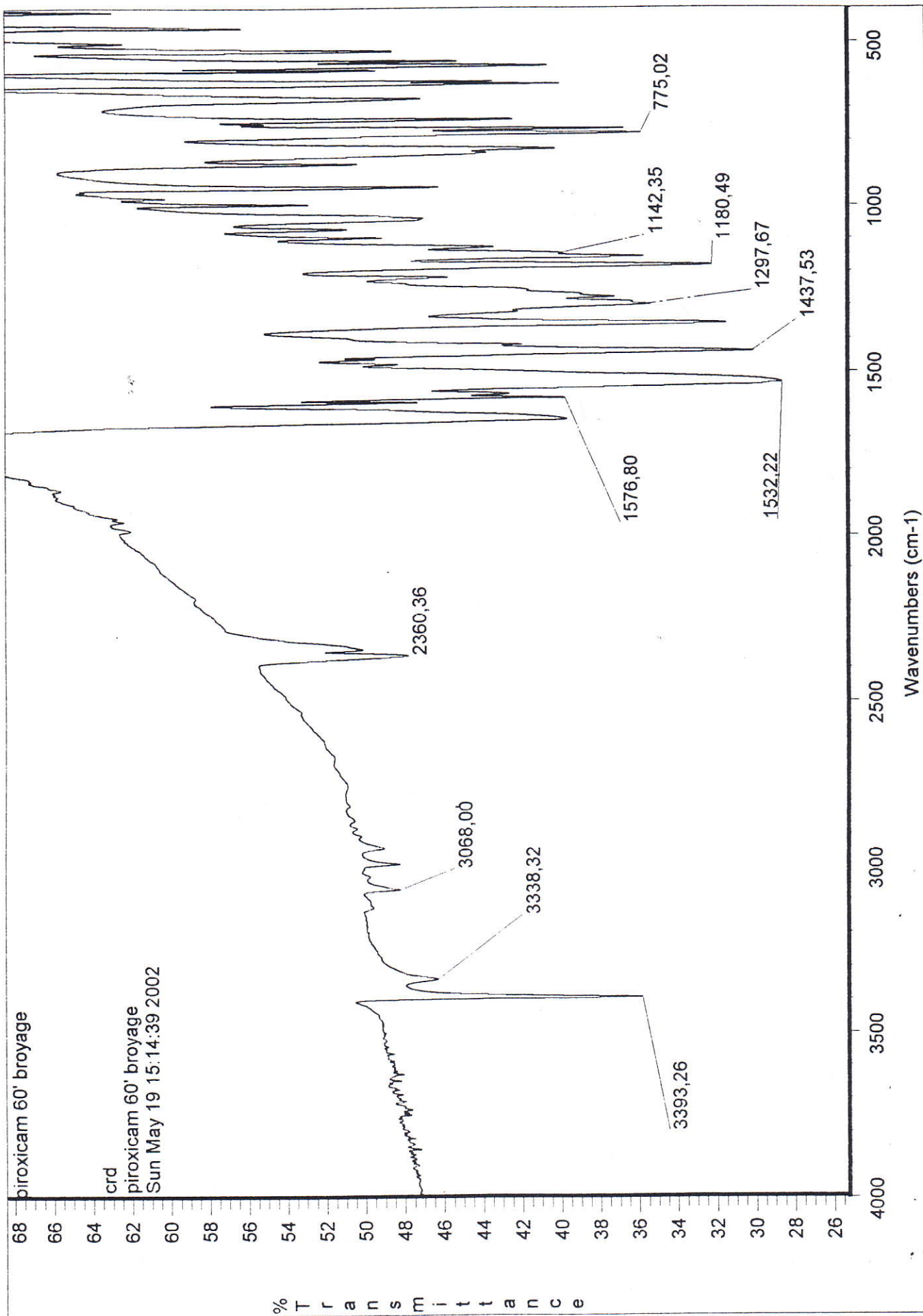
1298,04

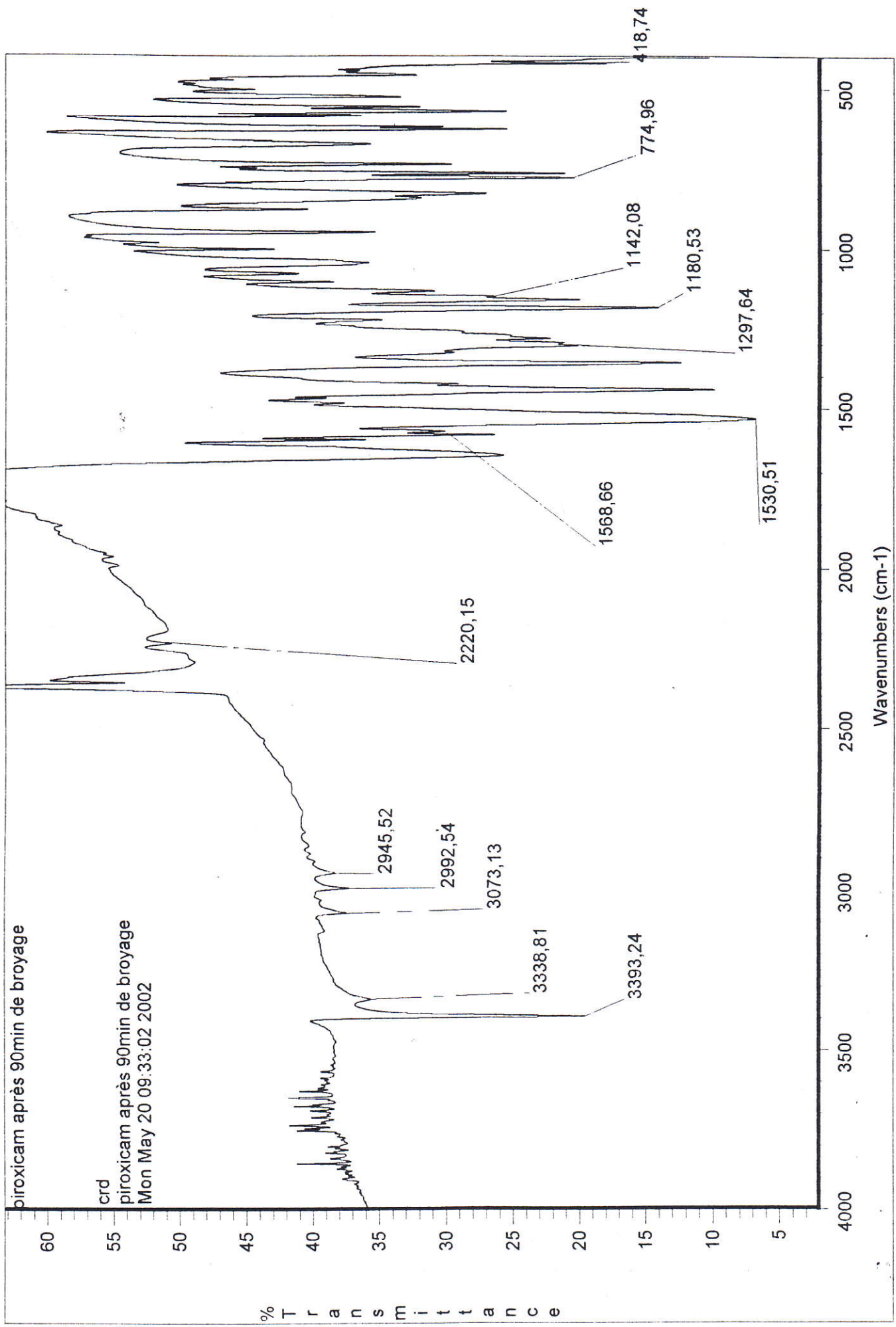
1180,62

1142,20

775,46

15.45







piroxicam 105' de broyage

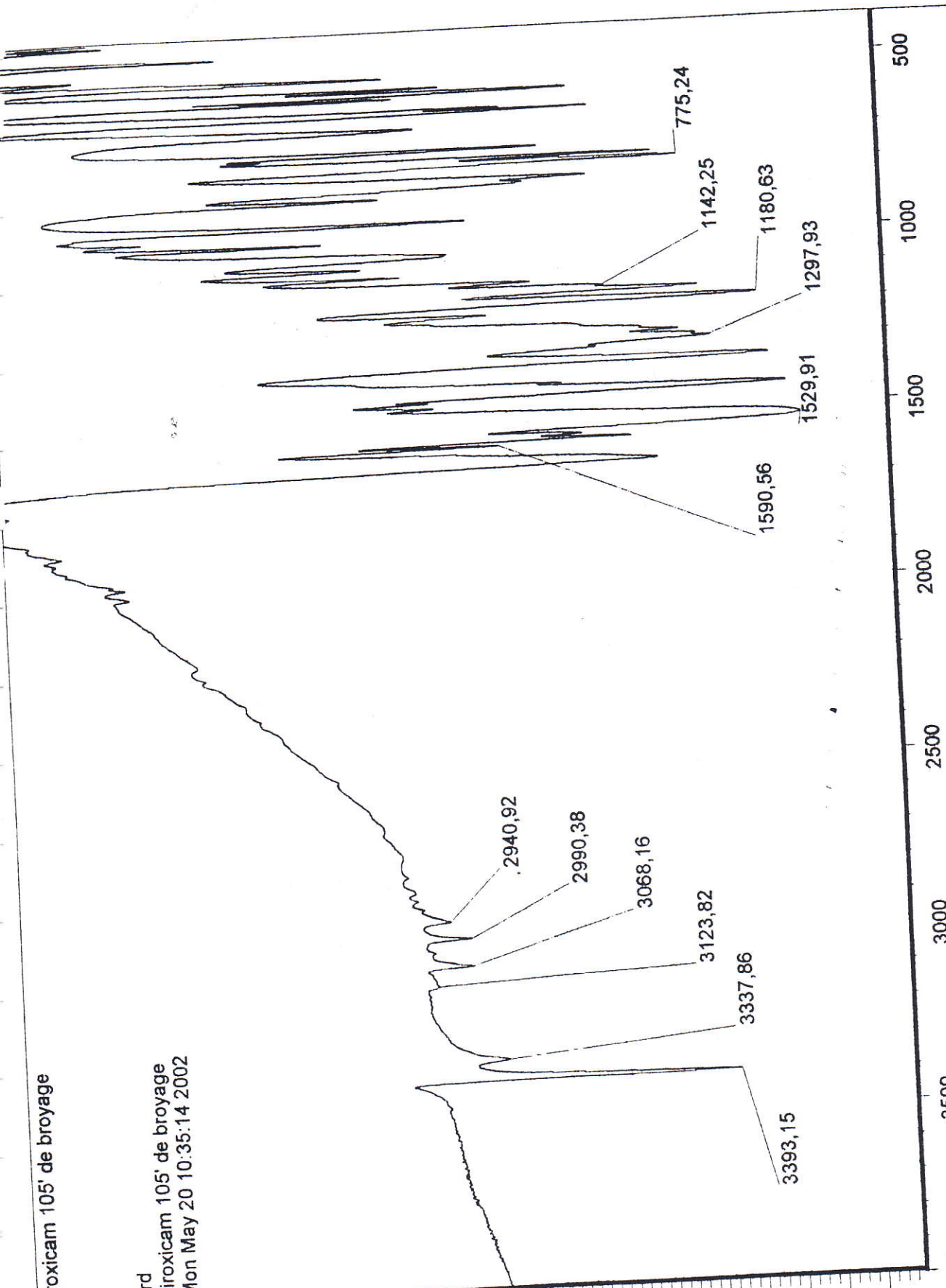
crd  
piroxicam 105' de broyage  
Mon May 20 10:35:14 2002

% T r a n s m i t t a n c e

40  
38  
36  
34  
32  
30  
28  
26  
24  
22  
20  
18  
16  
14  
12  
10  
8  
6  
4  
2  
0  
-2

Wavenumbers (cm-1)

4000 3500 3000 2500 2000 1500 1000 500



# ABRIVIATION

- B<sub>2</sub>** : Piroxicam jaune après demassage (grille 2.5).  
**B<sub>6</sub>** : Piroxicam blanc après demassage ( grille 2.5).  
**C** : Carbone.  
**C<sub>8</sub>** : Piroxicam blanc après 45m de séchage.  
**C<sub>9</sub>** : Piraxicom blanc après 1 heure de séchage.  
**F<sub>9</sub>** : Piroxicam jaune comprimé à 8 graduation.  
**F<sub>14</sub>** : Piroxicam blanc comprimé à 9 graduation.  
**G<sub>13</sub>** : Piroxicam jaune Comprimé à 9 graduation.  
**H** : hydrogène.  
**KBr** : bromure de potassium.  
**N** : Azote.  
**O** : Oxygène.  
**OM** : Ouverture de mille.  
**RH** : Humidité résiduelle.  
**S** : Soufre.  
**T** : Température.  
**T<sub>f</sub>** : Température de fusion.  
 $\lambda$  : Longueur d'onde.  
 $\Delta H_F$  : Enthalpie de fusion.  
 $\theta$  : L'angle de réfraction.

## Liste des figures

### Partie théorique :

- Figure 1* : différents procédés de fabrication des comprimés.  
*Figure 2* : Les cas d'empilement.  
*Figure 3* : Présentation graphique des diagrammes d'énergie.  
*Figure 4* : Les broyeurs.  
*Figure 5* : Les mélangeurs malaxeurs.  
*Figure 6* : Réarrangement tripériodique d'un cristal.

### Partie Pratique :

- Figure 1* : La structure du piroxicam.  
*Figure 2* : Représentent les thermogrammes calorimétriques différentielle du piroxicam.  
*Figure 3* : Représentent les spectres d'absorption dans IR du piroxicam.  
*Figure 4* : Représentent les diffractogramme des rayons X du piroxicam.  
*Figure 5* : représentent les photos prises par microscope électronique à balayage du piroxicam.  
*Figure 6* : Opération de formulation et contrôle.  
*Figure 7* : Distribution granulométrique du grain.  
*Figure 8* : Les termogrammes calorimétriques différentielles des différentes opération pour le piroxicam I.  
*Figure 9* : Les spectre d'absorption IR des différents opérations pour le proxicam I.  
*Figure 10* : Diffractogrammes des rayons X des différentes opérations pour le piroxicam I.  
*Figure 11* : Les thermogrammes calorimétrique différentielles des différentes opérations pour le piroxicam III.  
*Figure 12* : Les spectres d'absorption IR des différentes opérations pour le piroxicam III.  
*Figure 13* : diffractogrammes des rayons X des différentes opérations pour le piroxicam III.

## Liste des tableaux :

### Partie théorique :

*Tableau 1* : Les règles d'enantiotropie et monotropie.

### Partie pratique :

*Tableau 1* : Identification de la forme **I**.

*Tableau 2* : Identification de la forme **III**.

*Tableau 3* : Identification des polymorphes.

*Tableau 4* : Caractéristiques des appareils de formulation.

*Tableau 5* : Humidité résiduelle au cours du séchage.

*Tableau 6* : Distribution granulométrique du grain du piroxicam.