

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



**FACULTE
DE GENIE DES PROCEDES**

DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :

Série :

Mémoire de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

THEME

**Formulation, évaluation et optimisation des comprimés
à base de Phloroglucinol déshydraté par le plan de
mélange**

Dirigé par:

Mme LAMMARI Narimane (MAB)

Mme OUTILI Nawel (MCA)

Présenté par :

** OUARET Amel*

** MIMOUNE Nada Yasmine*

Année Universitaire 2017/2018.

Session : (juin2018)

Table de matière

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Abréviations

Liste des symboles

Introduction Générale

Chapitre I : Généralités

I.1 .Introduction.....	5
I.2. Définition	5
I.3.Composition de médicament.....	5
I.3.1.Principe actif.....	6
I.3.2.Excipients.....	6
I.4.Système de délivrance de médicament.....	6
I.4.1. Phase biopharmaceutique.....	7
I.4.2.Phase pharmacocinétique.....	7
a .Absorption.....	8
b. Distribution.....	8
c. Métabolisme.....	8
d. Elimination.....	8
I.5.Formes pharmaceutique.....	8
I.5.1.Définition	8
I.6.Voies d'administration.....	9
I.7.Présentation de phloroglucinol déshydratée.....	10
I.7.1.Définition.....	10
I.7.2 .Structure moléculaire.....	10
I.7. 3. Propriétés de phloroglucinol déshydratée.....	11
I.7.4. Usage.....	11
I.8.Conclusion.....	11

Chapitre II : La formulation des comprimés orodispersible

II.1.Introduction.....	13
II.2.Définition des comprimés orodispersible.....	13
II.3.Avantages des comprimés orodispersible.....	14
II.4. Critères des comprimés orodispersible.....	14
II.5. Propriétés d'un comprimé orodispersible.....	14
II.5.1. Désintégration.....	14
II.5.2. Gout.....	14
II.5.3. Porosité.....	15
II.5.4. Temps de mouillage.....	15
II.5.5. Taille et le poids.....	15
II.6.Désintégrants.....	15
II.6.1 .Définition.....	15
II.6.2.Superdésintégrants.....	16
II.7. Mécanismes de désagrégation des comprimés.....	17
II.7.1.Gonflement.....	17
II.7.2. Porosité et capillarité (effet de mèche).....	17
II.7.3. Répulsion.....	17
II.8.Formulation des comprimées orodispersible	19
II.8.1. Techniques conventionnelles.....	19
a. Lyophilisation.....	18
b. Moulage.....	18
c. Compression Direct.....	19
d. Granulation.....	20
e. Granulation par fusion.....	20
f. Processus de transition de phase.....	21
II.8.2.Techniques brevetées.....	21

II.9. Contrôle Sur les comprimés orodispersible.....	22
II.9.1. Contrôle sur les matières premières.....	22
a. Contrôle macroscopique.....	22
b. Identification.....	22
c. Ecoulement des poudres.....	22
II.9.2. Contrôle de qualité des comprimées.....	23
a. Uniformité de masse.....	23
b. Dureté.....	23
c. Friabilité.....	23
d. Désagrégation.....	23
e. Dissolution.....	23
II.10. Conclusion.....	23

Chapitre III : Validation de la méthode analytique

III.1. Introduction.....	25
III.2. Définition.....	25
III.3. Méthodes d'analyse.....	25
III.3.1. Spectrométrie ou Spectrophotométrie UV-Visible.....	26
III.3.2. Spectrométrie ou Spectrophotométrie Infra-Rouge.....	27
III.4. Paramètres de performance de validation d'une méthode d'analyse.....	27
III.4.1. Linéarité de la gamme d'étalonnage.....	28
III.4.2. Fidélité (Précision).....	28
III.4.3. Justesse (exactitude)	28
III.4.4. Limite détection.....	29
III.4.5. Limite de quantification.....	29
III.5. Conclusion.....	29

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV.1. Objectif.....	33
IV.2. Matériels et produits utilisés.....	33
IV.2.1. Produits utilisés.....	33
a. Principe actif	33
b. Excipients.....	33
IV.2.2. Matériel utilisés.....	34
IV.2.3. Appareils utilisés.....	34
IV.A. Validation de la méthode analytique	36
IV.A.1. Vérification de la linéarité	36
IV.A.1.1. Courbe d'étalonnage.....	36
a. Préparation de la solution mère.....	36
b. Détermination de la longueur d'onde.....	36
c. Préparation de la gamme d'étalonnage.....	36
IV.A.2. Vérification de la Fidélité.....	37
IV.A.3. Vérification de l'exactitude.....	37
IV.A.4. Détermination des limites de détection et de quantification.....	37
IV.B. Formulation des comprimés.....	38
IV. B.1. Etape 1 : Identification des matières premières.....	39
a. Identification du Phloroglucinol déshydraté	39
b. Identification du Mannitol	39
c. Identification du Crospovidone	39
d. Identification de stéarate de magnésium	39
e. Identification de cellulose microcristalline.....	40
f. Identification du Croscarmellose sodique.....	40
IV.B.2. Etape 2 : Pesée.....	41
IV.B.3. Etape 3 : Mélange.....	41
IV.B.4. Etape 4 : Compression.....	42
IV.C. Plans de mélanges et optimisation.....	43
IV.C.1. Présentation des plans de mélanges.....	43
IV.C.2. Domaine d'étude.....	43
IV.C.3. Modèle mathématiques des mélanges.....	45
IV.C.4. Construction de la matrice d'expérimentation	45

IV .C.5. Représentation géométrique du plan de mélange centré augmenté pour les trois facteurs (MCC, CSC et PVP).....	45
IV.C.6.Réponses.....	46
IV.C.7.Analyse du plan d’expérience.....	46
IV.C.8. Evaluation de la formule optimale.....	47
IV.C.8.1.Evaluation de l’écoulement	47
IV.C.8.2.Evaluation des CODs.....	48
a .Contrôle macroscopique.....	48
b. Uniformité de masse.....	48
c. Teste de dureté.....	49
d. Teste de friabilité.....	49
e. Teste de désintégration.....	50
f. Teste de dissolution.....	50

Chapitre V : Résultats et discussions

V.1.Introduction.....	54
V.2.Validation de la méthode d’analyse.....	54
V.2.1. Vérification de la linéarité.....	54
a. Longueur d’onde maximale	55
b. Courbe d’étalonnage	55
V.2.2. Vérifications de la fidélité (la précision)	56
V.2.3. vérification de la justesse (l’exactitude)	56
V.2.4. Vérification de la limite détection et de quantification	57
V.3.Identification des matières premières.....	58
a. Phloroglucinol déshydraté.....	58
b. Mannitol	59
c. Crospovidone.....	60
d. Stéarate de magnésium.....	62
e. Cellulose microcristalline	62

f. Croscarmellose sodique.....	63
V.4.Méthodologie de Plan d'expérience et optimisation.....	64
V.4.1.Analyse statistique du modèle.....	64
a. Validation des expériences.....	64
b. Validation du modèle.....	65
c. Modèle mathématique proposé.....	67
V.4.2. Effets des facteurs.....	68
V.4.2.1.Résultats du plan de mélange.....	68
V.4.2.2. Effets des facteurs sur la libération à 5 min	70
V.4.2.3.Effets des facteurs sur la libération à 30 min.....	71
V.4.2.4.Effets des facteurs sur la désintégration.....	72
V.4.3. Détermination de la formule optimale.....	73
V.4.4. Validation de la formule optimale	74
V.4.5. Evaluation de la formule optimale.....	76
V.4.5.1. Ecoulement.....	76
V.4.5.2. Contrôle macroscopique.....	76
V.4.5.3. Uniformité de masse	77
V.4.5.4. Dureté.....	78
V.4.5.5. Friabilité.....	78

Conclusion générale

Références

Annexes

Résumé

الملخص

تم إنتاج أقراص سريعة الذوبان أساسها الفلوروغلويسينول المجفف باستخدام طريقة الضغط المباشر لتحسين راحة المريض. و بعد ذلك تم تطبيق خطة (plan de mélange) باستخدام برنامج Minitab, 16 وذلك بالجمع بين مادتين فائقة التفكيك (كروسكرملوز الصوديوم و الكروسبوفيدون) مع مادة مفككة أخرى (السليولوز البلوري الصغير) للحصول على الصيغة المثلى التي تتمثل في اقل زمن لتفكك و اكبر نسبة اطلاق المادة الفعالة. أجريت اختبارات القساوة، التفكك والتحلل و الذوبان على الأقراص المصنوعة بغرض التحقق من صحة الصيغة المثلى.

الصيغة المثلى هي 34.54% من كروسكرملوز الصوديوم ، 19.55% من الكروسبوفيدون و 45.90% من السليولوز البلوري الصغير ، و الذي أعطى وقت انحلال مخفض بمقدار 6.833 ثانية ومعدل إطلاق للمادة الفعالة عالي جداً بنسبة 93.76% في 5 دقائق و % 101.88 في 30 دقيقة. نتائج اختبارات الصيغة المثلى تتوافق مع معايير دستور الاوروبي للأدوية 9.2.

الكلمات المفتاحية

أقراص، سريعة الذوبان، صياغة، تقييم، التحسين، خطة (plan de mélange)

Résumé

Des comprimés orodispersibles à base Phloroglucinol déshydraté ont été préparés par la méthode de la compression directe en vue d'améliorer le confort du patient. Un plan de mélange centré augmenté a été appliqué en utilisant le logiciel Minitab 16 pour optimiser l'association des deux superdésintégrant (Croscarmellose sodique et crospovidone) avec un désintégrant (Cellulose microcristalline). Des mesures de dureté, friabilité, désintégration et dissolution in-vitro ont été réalisés sur les comprimés, pour valider la formule optimale.

La formule à base de croscarmellose sodique à 34.54%, crospovidone à 19.55% et cellulose micro cristalline à 45.90% a été choisie comme formule optimale, elle a donné un temps de désintégration réduit de 6.833 sec et un taux de libération très élevé 93.76% dans 5 min et 101.88% dans 30min.

Les résultats des tests pharmacotechniques de la formule optimale sont en accord avec les normes de la pharmacopée européenne 9.2.

Mots clés : Comprimés, Orodispersible, Formulation, Evaluation, Optimisation, plan de mélange