



DEA Automatique Industrielle



Laboratoire d'Automatique et de Génie des
Procédés

Diagnostic en Génie Pharmaceutique

Présenté par:

Brahim BOUSSAOU

Dirigé par:

M.Pascal DUFOUR

Mme.Ghania DEGOBERT

PLAN DE TRAVAIL

- Introduction
- problématique
- Étape de fabrication du médicament
 - Préparation des poudres avant compression
 - La compression
- Les propriétés mécaniques des comprimés
- Les tests de la pharmacopée
- Conclusion
- Perspectives

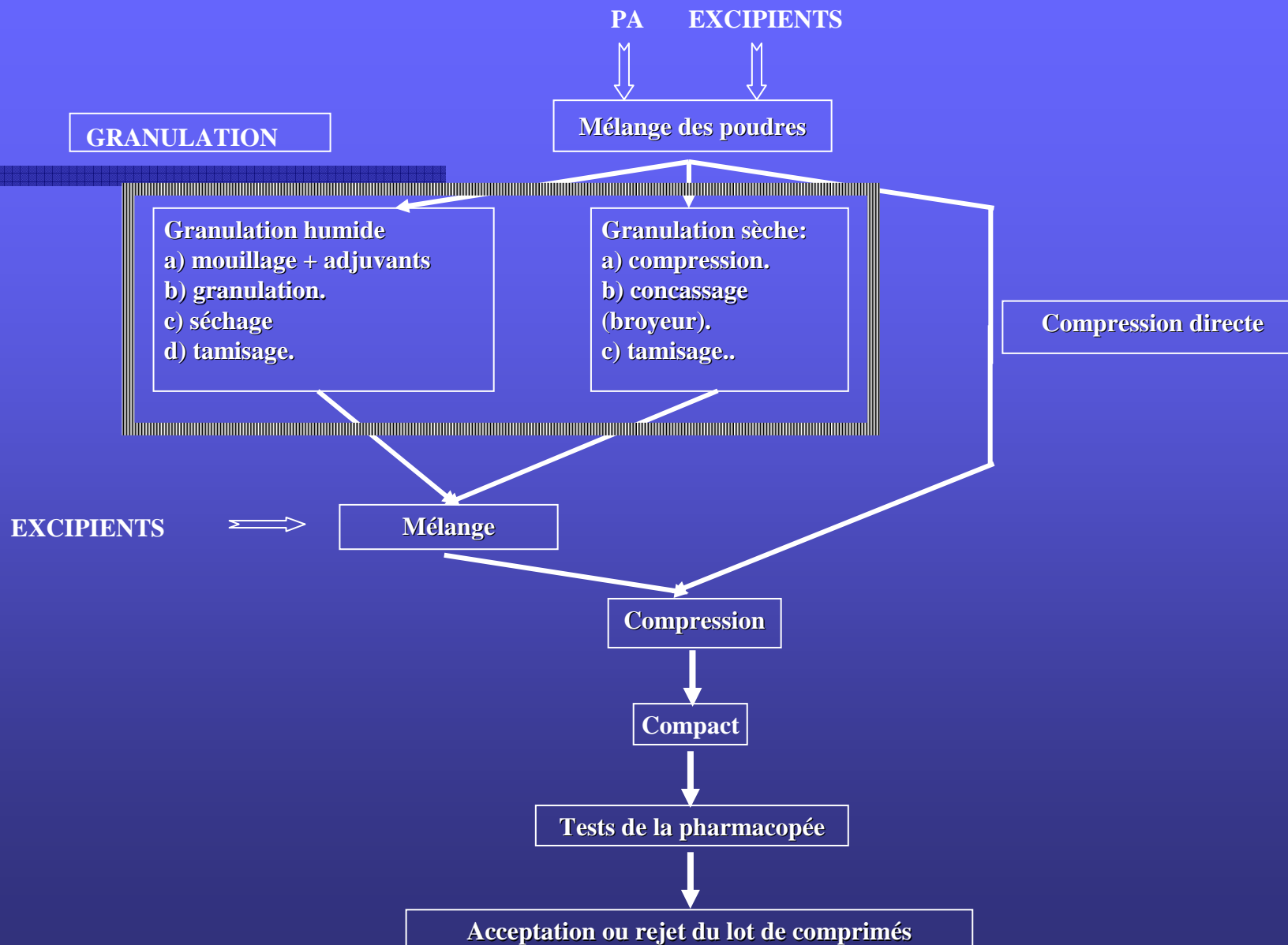
PROBLÉMATIQUE

La compression des poudres n'est pas aussi simple qu'on peut l'imaginer:

- Usage d'un grand nombre d'excipients
- Caractères des poudres pharmaceutiques
- Les caractéristiques du compact sont prédéfinies
- La non comprimabilité des principes actifs
- Adhérence aux poinçons et à la matrice
- La non homogénéité du mélange
- Il faut un remplissage uniforme de la matrice
- Défauts de fabrication

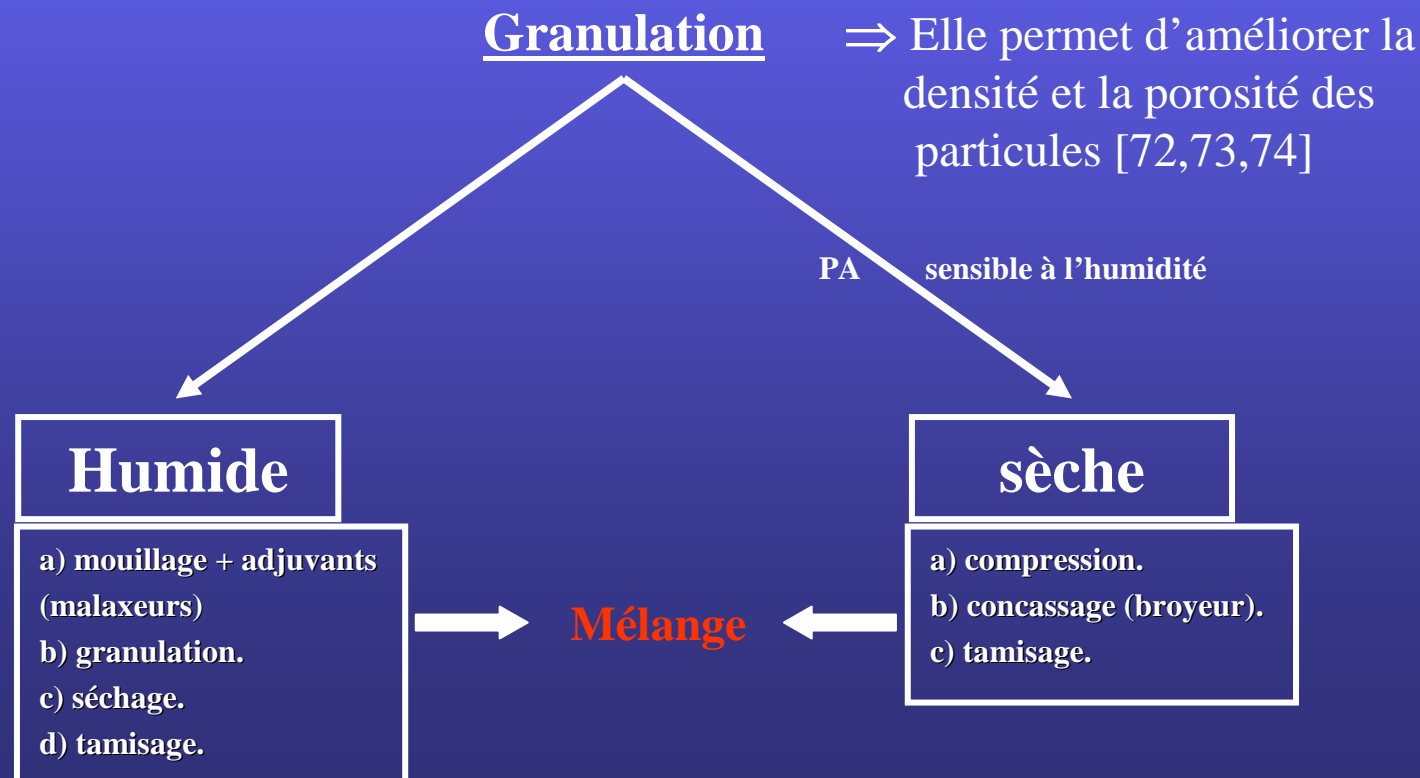
La littérature dans le domaine de la compression des poudres peut être classée en trois grandes catégories :

1. Analyse des formulations & amélioration du procédé de compression
2. Évaluation des propriétés mécaniques des compacts
3. Modélisations des mécanismes de compression



LA GRANULATION

Compression après granulation \Rightarrow réduction des gammes de pressions
 \Rightarrow meilleure adhésion des particules



COMPRESSION DIRECTE [68]:

Avantages:

- ✓ Procédé beaucoup plus facile
- ✓ Plus économique.
(car il évite la granulation).
- ✓ Requier peu d'opérations
- ✓ Plus de stabilité pour le principe actif
- ✓ Temps de dissolution plus court
- ✓ Peu d'excipients à utiliser.

Inconvénients:

- ✓ Nécessité de très hautes pression \Rightarrow caractéristiques du PA modifiées [38]
- ✓ Limitation du pourcentage du principe actif à 50mg.
- ✓ Elle n'est pas applicable pour les produits de faible densité.
- ✓ Produits onéreux

La conception du médicament porte un très grand intérêt:

Pourquoi ?

Excipients

- Avoir une quantité comprimable [18,72]
- Donner au comprimé un goût agréable [79,74]
- Avoir des compacts cohérents à basses pressions [06,16,21]
- Amélioration de la coulabilité du mélange de poudres [05,32,40]

Lubrifiants

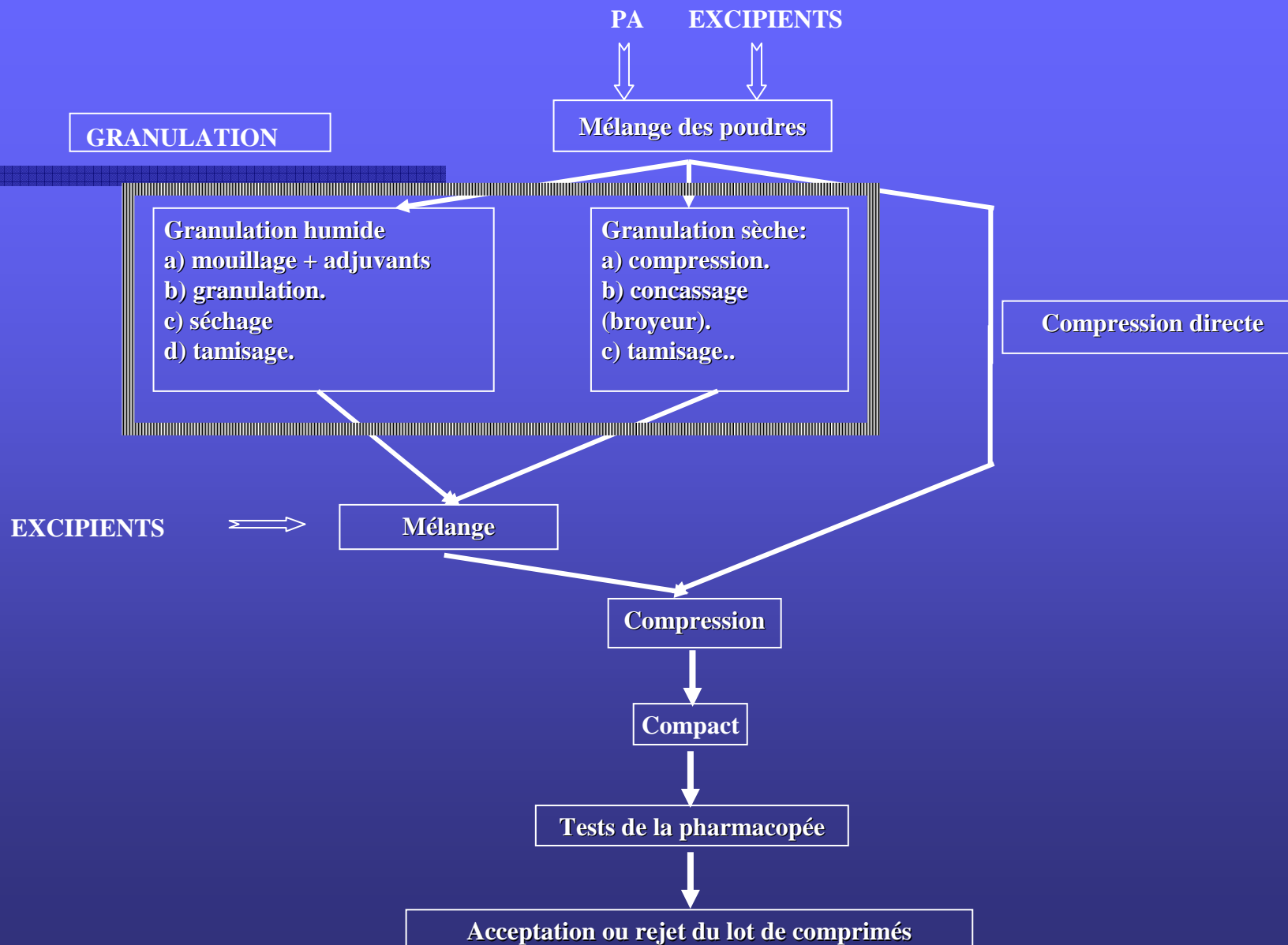
- Amélioration de la fluidité du grain [05,32,40,35,61]
- Diminution des friction entre les particules (transmission facile force).
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçon.
- Bel aspect du comprimé [74]

Dissolution

- Compact conforme aux exigences de la pharmacopée européenne [10,11,12,19]

Solutions récemment proposées

- Pour le choix des excipients \Rightarrow aucune méthode proposée.
- Nouveaux excipients adaptés à la compression directe [11,28,43,50]
- La quantité du lubrifiant \Rightarrow un pourcentage de 0.5% [61].
- L'écoulement des poudres \Rightarrow modèle par RNA [5].
 \Rightarrow alimentation centrifuge [68].
- L'homogénéité des tailles \Rightarrow Commande flou et procédés de traitement d'image [2,29].



L'OPÉRATION DU MÉLANGE

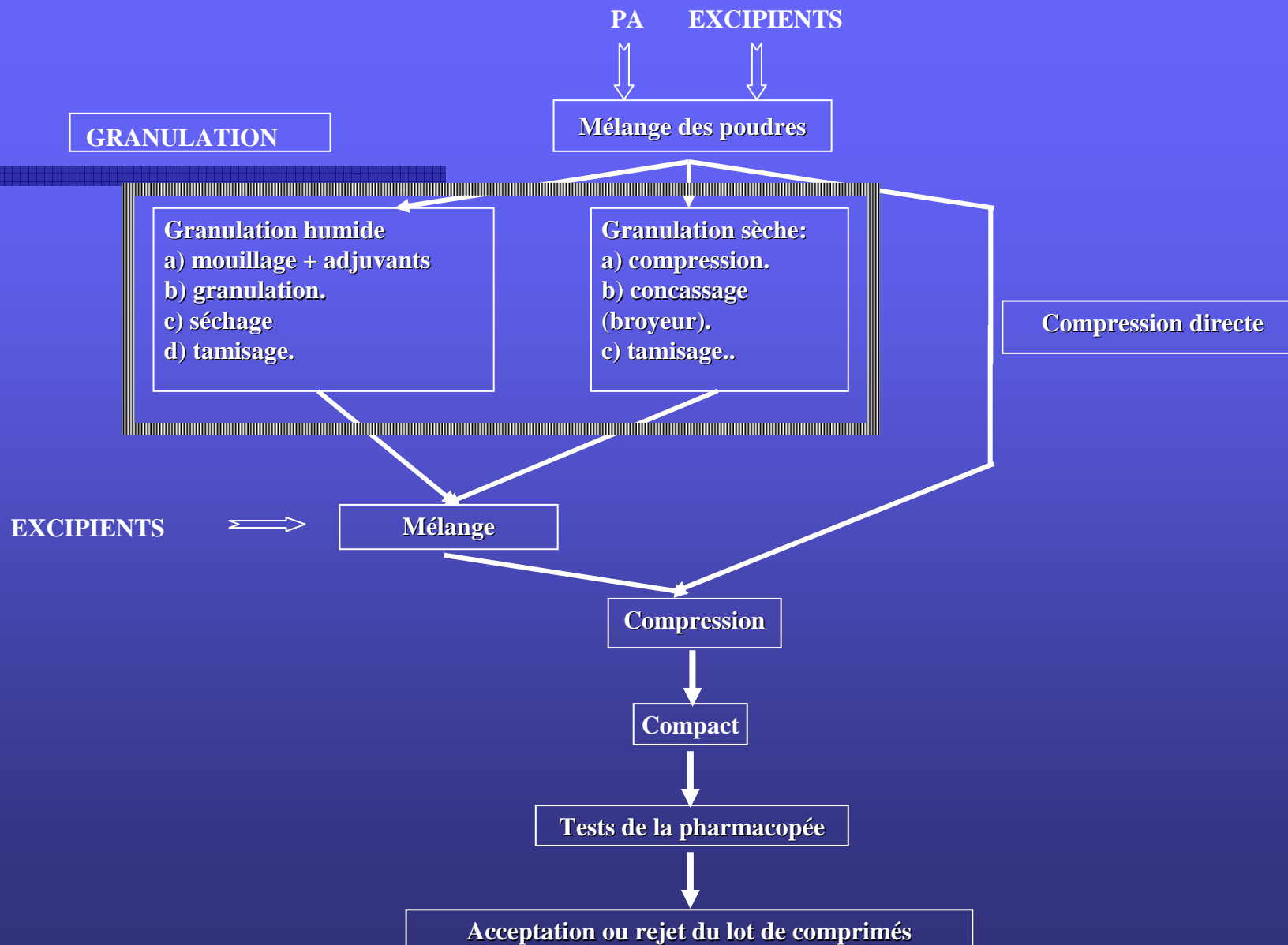
L'opération du mélange assure l'homogénéité du mélange.

Un nouvel équipement est proposé \Rightarrow mélange dans de
sous unités ^[77].



- ▶ masse des comprimés pratiquement identique
- ▶ Teneur en principe actif homogène

Mélange  Compression



LA COMPRESSION

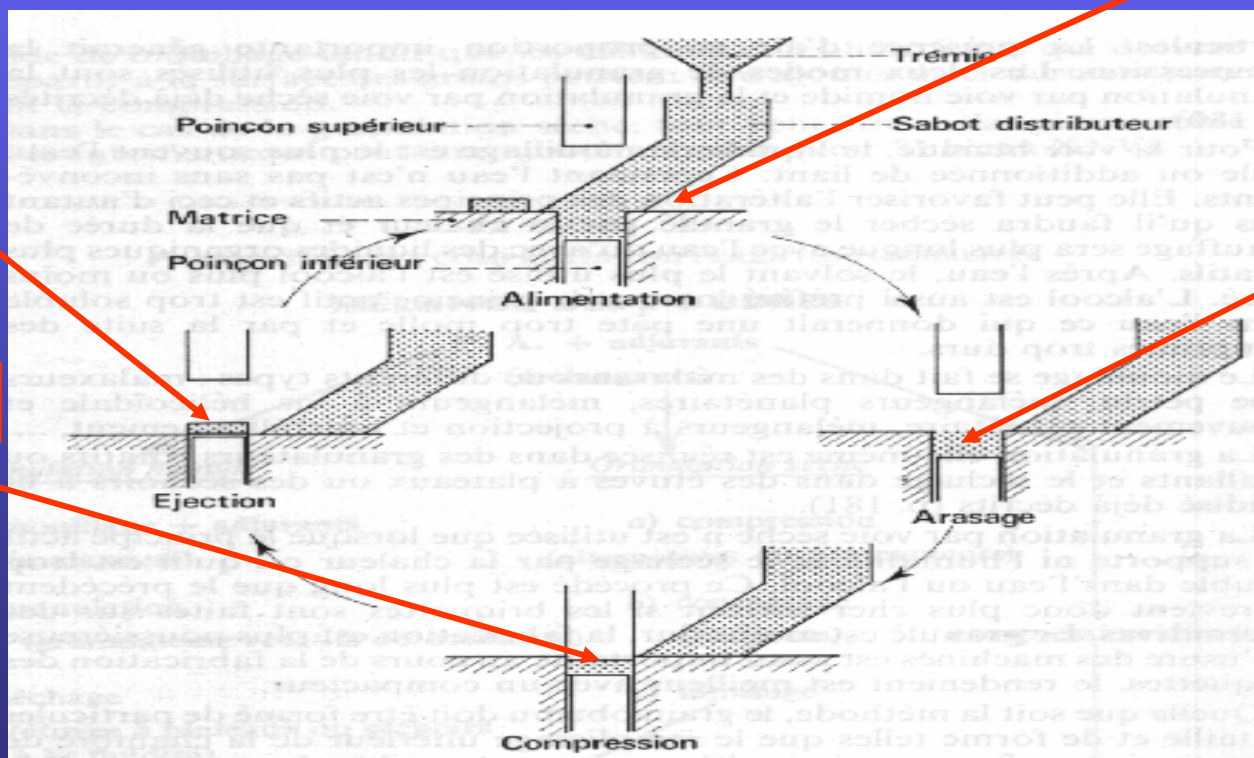
Les étapes de compression sont:

Remplissage

Éjection

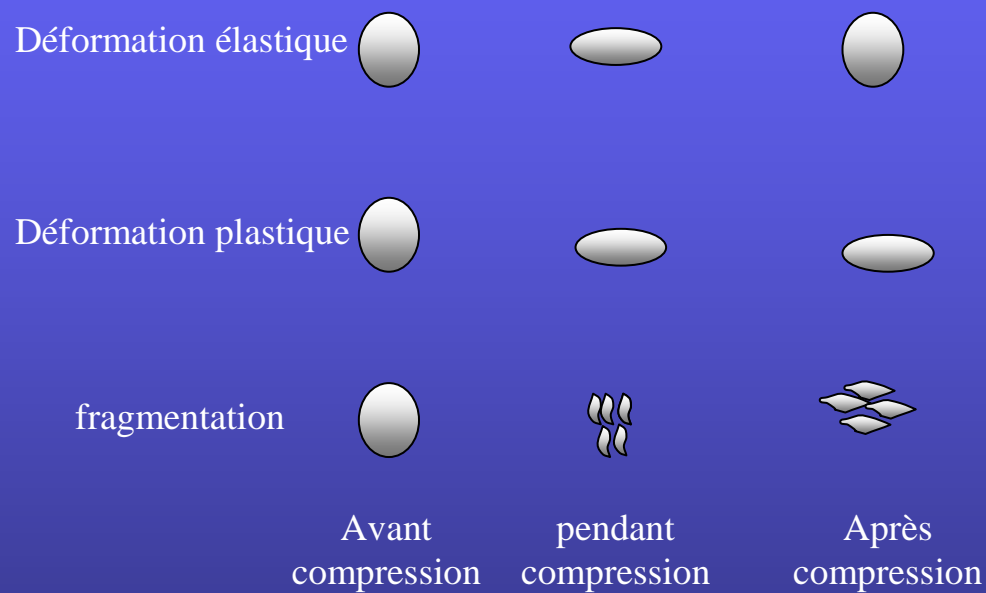
Arasage

Compression



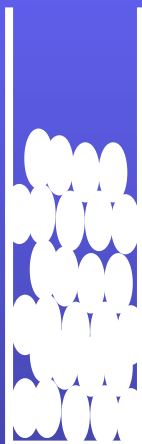
Les différentes phases de la compression sur une machine rotative [74]

Comportement des poudres à la compression

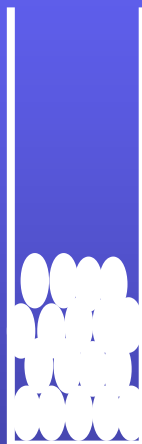


comportement des poudres sous l'effet de la compression [72,75]

Phases du processus de compaction



Réarrangement
des particules



Domaine élastique



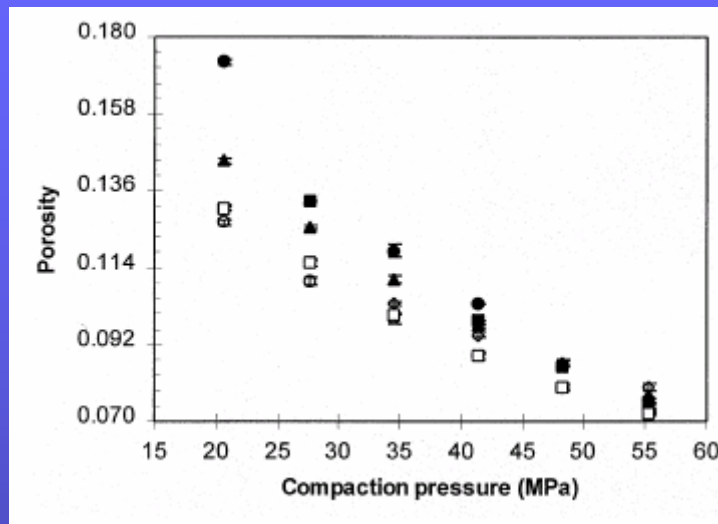
Domaine plastique



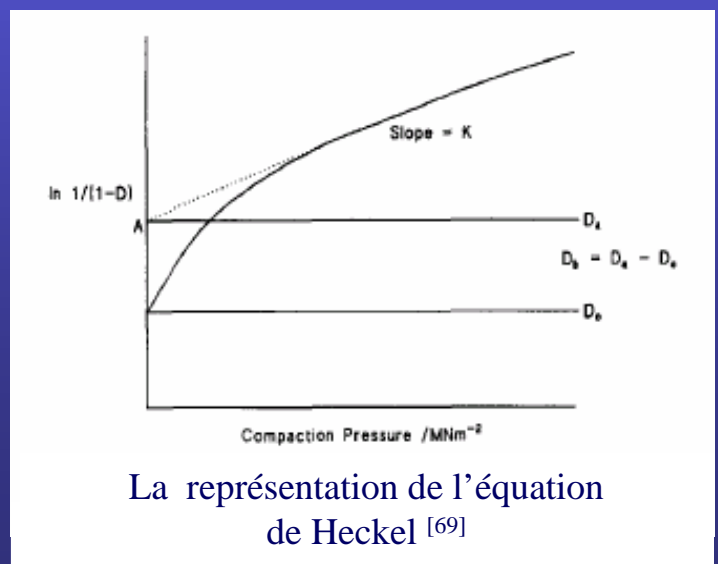
fragmentation

Le modèle d'Heckel:

➤ Exprimé en fonction de la porosité



➤ Exprimé en fonction de la densité relative



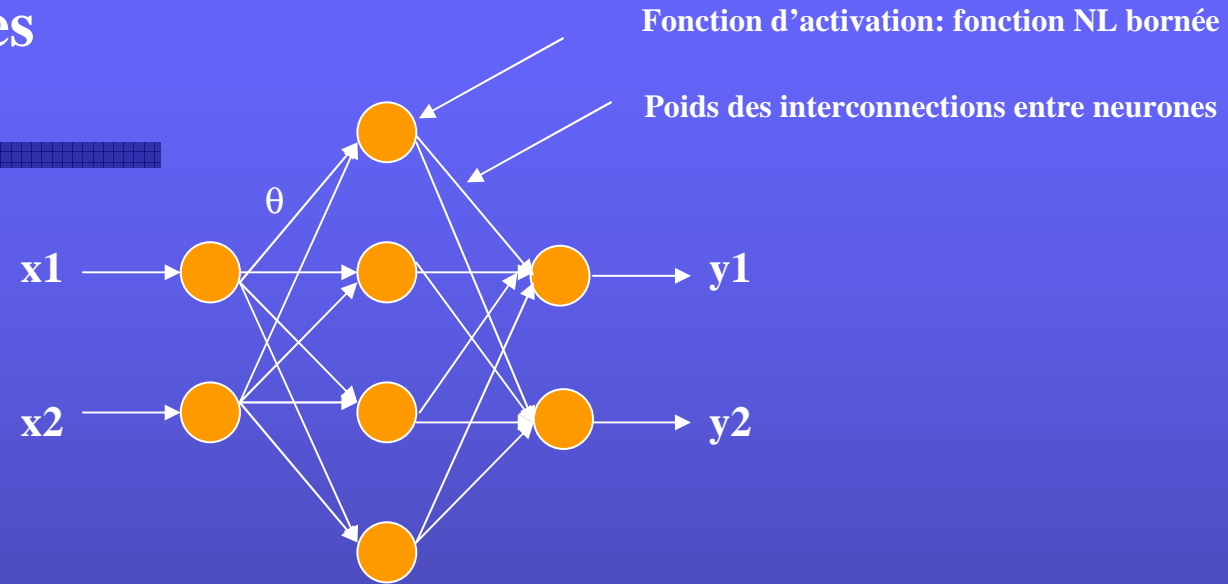
Seuil de l'écoulement plastique = $1/K$

Les modèles de compression:

Walker [39,75,76,24,07]	$\frac{1}{\rho_r} = A' - K' \log \rho_c$
Heckel [07,37,39,75,76,72]	$\ln \frac{1}{1 - \rho_r} = K \sigma_c + A$
Cooper-Eaton [24,75]	$\frac{\rho_r - \rho_i}{\rho_r(1 - \rho_i)} = a_1 e^{-\frac{k_1}{\rho_c}} + a_2 e^{-\frac{k_2}{\rho_c}}$
Kawakita [39,07,76,24,75,72]	$\frac{\rho_r - \rho_i}{\rho_r} = \frac{ab\rho_c}{1 + b\rho_c}$
Gonthier [75]	$1 - \rho_r = K'' e^{-B\rho_c} + \alpha e^{-B\rho_c}$
Kenkre-Edincott [75]	$\frac{\rho_r - \rho_i}{\rho_r} = c \left[1 - e^{-\frac{\rho_c}{\rho_i}} \right] + (1 - c) e^{-\frac{\rho_c}{\rho_a}}$

Ramakrishnan [75]	$\ln \frac{1}{1 - \frac{\rho_r - \rho_{rt}}{1 - \rho_{rt}}} = m \rho_c^n$
Masteu [75]	$(1 - \rho_r)^{(1-a_3)} - (1 - \rho_i)^{(1-a_3)} = (a_3 - 1) K_r \rho_c$
Katharina [37,39]	$\ln \frac{1}{1 - D_{rel}} = dt + ep + f$
Sonnergaard [24]	$V = V_1 - w \log(p) + V_e e^{-\frac{P}{P_m}}$

Réseau de neurones



Pour entraîner le réseau

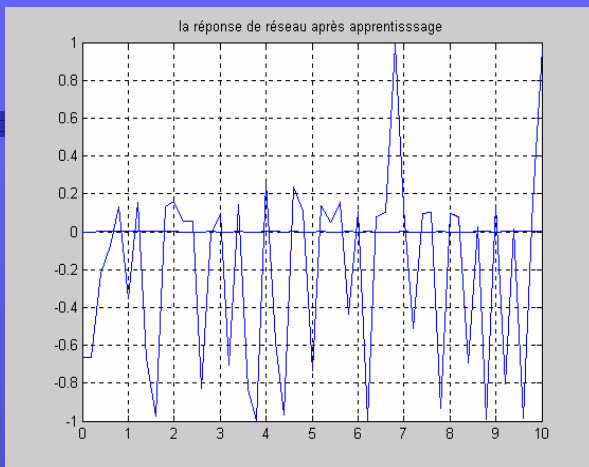
$$J(\theta) = \frac{1}{2} e^2$$

Eq 01

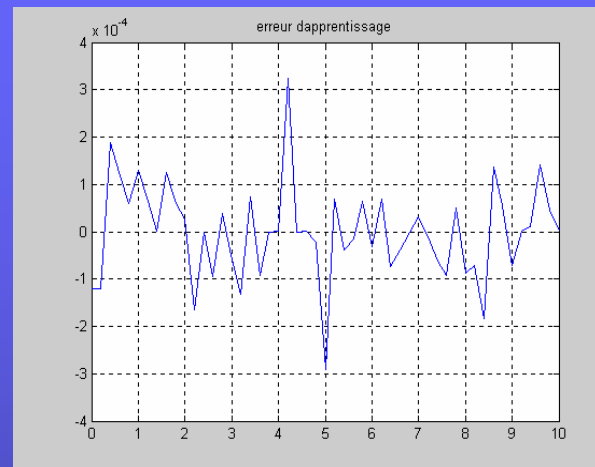
$$\theta(k + 1) = \theta(k) + h \nabla J(\theta)_{\theta=\theta(k)}$$

Eq 02

Après identification:

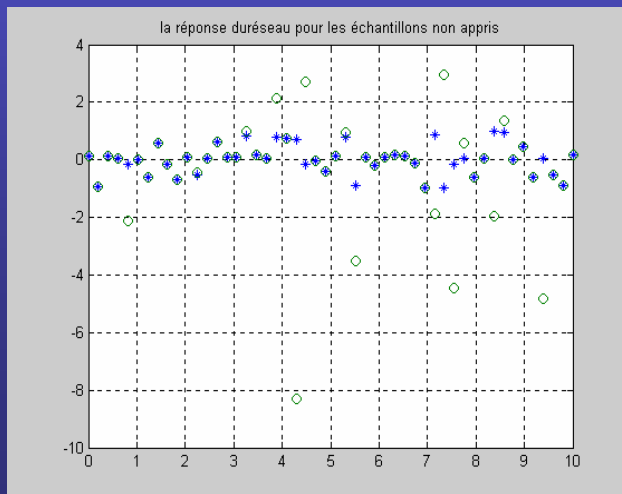


Sortie du système et réseau



Erreur d'identification

On présente au système des données non connues: comment va-t-il répondre ?



Les cas favorables dans cet exemple
représente 80%

LES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES COMPACTS [49]



caractéristique

propriétés

intérêt

Viscoélasticité

Relaxation des contraintes

Pente viscoélastique

Sensibilité à la vitesse

Pouvoir glissant

Module d'élasticité et de viscosité

Ecoulement

plastique

Tendance au laminage

Effet d'usage de grande vitesse

Compactibilité

Résistance de la tablette

Dureté de déformation

Indice de liaison (BI)

Tendance au laminage

Pression maximale de compression

Capacité de collage

Compressibilité

Compressibilité (γ)

TESTS DE LA PHARMACOPEE

- Uniformité de masse
- Uniformité de teneur en PA
- Temps de désagrégation
- Vitesse de dissolution
- Contrôle macroscopique
- Dimensions
- Dureté
- Sécabilité
- Friabilité et usure

CONCLUSION

- La compression des poudres est un phénomène très complexe, dû à plusieurs facteurs dont:
 - L'interaction des paramètres pouvant caractériser son comportement.
 - La grande sensibilité des caractéristiques du compact en fonction des données d'entrée.
 - La dépendance des mesures avec le matériel utilisé.
 - L'absence de modèle temporel de l'évolution des caractéristiques du compact.

PERSPECTIVES

Pour des futures recherches

- 1- Essayer de proposer un modèle paramétrique ou numérique liant les caractéristiques des poudres avec la dureté et le temps de dissolution.
- 2- Classifier les poudres pharmaceutiques selon leurs caractéristiques mécaniques et rhéologiques.
- 3- Créer une banque de données rassemblant toutes les caractéristiques des poudres utilisées en génie pharmaceutique.

MERCI

POUR

VOTRE ATTENTION