

Chapitre II : Poudres pharmaceutiques

Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce chapitre, un étudiant devrait être en mesure de

1. Différencier les poudres et les granulés.
2. Décrire origine de poudres.
3. Décrire les techniques de traitement des poudres.

II.1. Introduction

Le choix des excipients appropriés est une exigence de base dans la fabrication pharmaceutique. Pour les formes pharmaceutiques solides, ces excipients, ainsi que principe actif, sont des poudres. Presque toutes les formes galéniques pharmaceutiques impliquent la manipulation de poudres à une ou plusieurs étapes de leur préparation. Par exemple, la fabrication de comprimés et de capsules nécessite la compression ou le remplissage de poudres respectivement dans une machine à comprimés ou une machine de remplissage de capsules. Dans cette section, les techniques industrielles utilisées pour la préparation et le traitement des poudres pharmaceutiques seront brièvement décrites.

II.2. Définition

Les poudres pharmaceutiques sont des préparations solides constituées de particules plus ou moins fines obtenues à partir de drogues végétales, animales ou de substances chimiques naturelles ou synthétiques. Leur mode de préparation sont très divers et dépendent de l'origine et de la présentation des matières premières. A la place de la poudre, c'est à dire des particules pulvérulentes, il est possible d'utiliser des **grains** de poudre qui sont obtenus par agglomération des particules pulvérulentes suivie d'un tamisage.

On distingue 2 types de poudre :

II.2.1. Les poudres simples

Elles contiennent un seul principe actif.

II.2.2. Les poudres composées

Ce sont des préparations officinales ou magistrales, leur but est d'obtenir une synergie d'action en associant divers principes actifs.

II.3. Origine des excipients en poudre

La plupart des matériaux utilisés en pharmacie se présentent souvent sous forme de matériaux solides finement divisés, appelés poudres. Comprendre l'origine et la nature de ces poudres est important pour leur utilisation efficace.

Les matières premières en poudre pour les applications pharmaceutiques peuvent être d'origine naturelle, synthétique ou semi-synthétique. Ceci est illustré par les excipients courants utilisés dans la fabrication pharmaceutique. Par exemple:

II.3.1. Origine naturelle**II.3.1.1. Produits animaux**

- Le lactose est produit à partir du lactosérum de lait de vache, le lactosérum étant le liquide résiduel du lait après la fabrication du fromage et de la caséine.

II.3.2.2. Produits végétaux

- La cellulose microcristalline est fabriquée par hydrolyse contrôlée, avec des solutions diluées d'acide minéral d' α -cellulose, obtenues sous forme de pâte à partir de matières végétales fibreuses. Après l'hydrolyse, l'hydrocellulose est purifiée par filtration et la suspension aqueuse est séchée par atomisation pour former des particules sèches et poreuses d'une large distribution de taille.

- L'amidon est extrait de sources végétales par une séquence d'étapes de traitement impliquant un broyage grossier, un lavage à l'eau répété, un tamisage humide et une séparation centrifuge. L'amidon humide obtenu à partir de ces procédés est séché et broyé avant d'être utilisé dans des formulations pharmaceutiques.

II.3.2. Origine semi-synthétique

L'hydroxypropylcellulose (HPC) est un éther de cellulose soluble dans l'eau produit par la réaction de la cellulose avec l'oxyde de propylène.

II.3.3. Origine synthétique

Le stéarate de magnésium est préparé soit par réaction chimique d'une solution aqueuse de chlorure de magnésium avec le stéarate de sodium, soit par l'interaction de l'oxyde, de l'hydroxyde ou du carbonate de magnésium avec l'acide stéarique à des températures élevées.

Remarque : La plupart des substances médicamenteuses sont d'origine synthétique. Peu de composés médicamenteux, comme le taxol, sont d'origine semi-synthétique. Un processus de synthèse chimique est préféré aux matières premières naturelles pour assurer une pureté, une disponibilité et une cohérence adéquates des matériaux.

II.4. Traitement des poudres

II.4.1. Séchage

Dans l'industrie pharmaceutique, les processus de séchage sont effectués pour simplement réduire ou éliminer l'eau afin d'améliorer le traitement des poudres ou pour transformer des préparations liquides en poudres ou en granulés. Comme l'état sec confère une stabilité plus élevée, cette dernière application est également exploitée pour améliorer la stabilité des substances labiles et pour un dosage précis des médicaments. Par conséquent, le choix de la technique de séchage dépend des attributs du produit final, de la portée et des propriétés du matériau. L'élimination de l'eau peut être induite par plusieurs sources d'énergie allant des micro-ondes au rayonnement infrarouge avec le support du vide, de la convection ou d'une humidité relative réduite pour améliorer le processus de séchage.

II.4.1.1. Techniques de séchage

La lyophilisation est l'une des plus utilisées pour la production de poudres sèches et de granulés. Le procédé consiste à

- congeler l'échantillon (-30 à -50°C)
- le soumettre à un vide le temps nécessaire à la sublimation complète de l'eau ((pression absolue : 100 Pa). Les matières non volatiles se retrouveront sous forme d'une poudre légère. Pour accélérer le processus il convient de maximiser le contact du liquide avec le vide ambiant.
- Finalement, la sublimation est facilitée par une basse pression et un condenseur qui adsorbe la vapeur générée, maintenant le processus efficace jusqu'à l'élimination

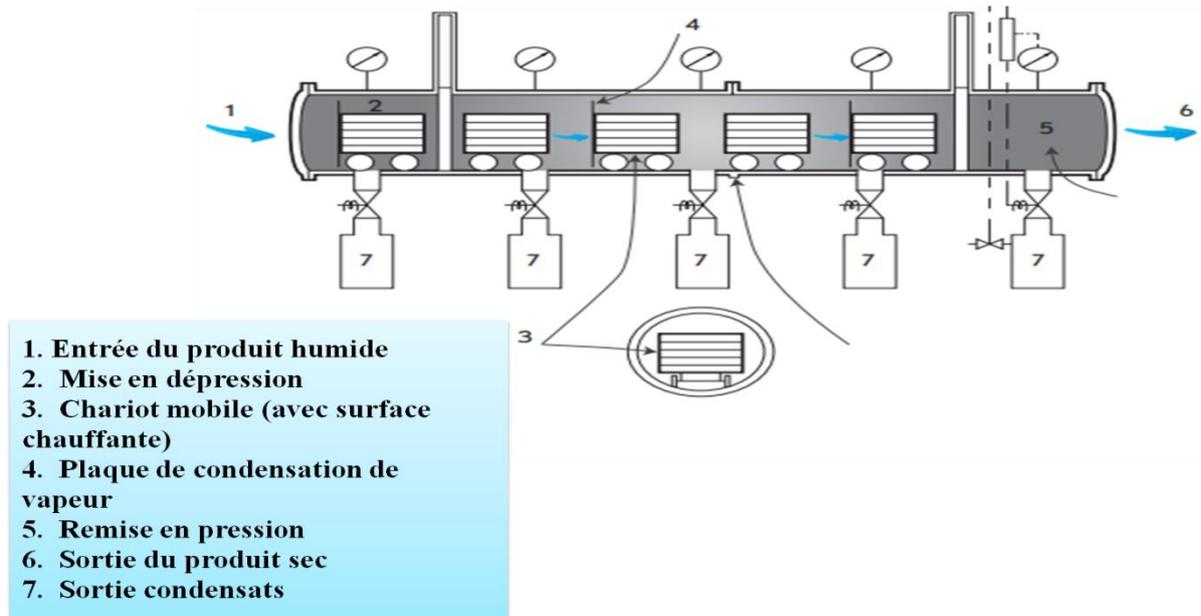


Fig.7 Exemple de sécheur par lyophilisation.

(Source : http://multimedia.ademe.fr/catalogues/guide_sechage/files/basic-html/page58.html)

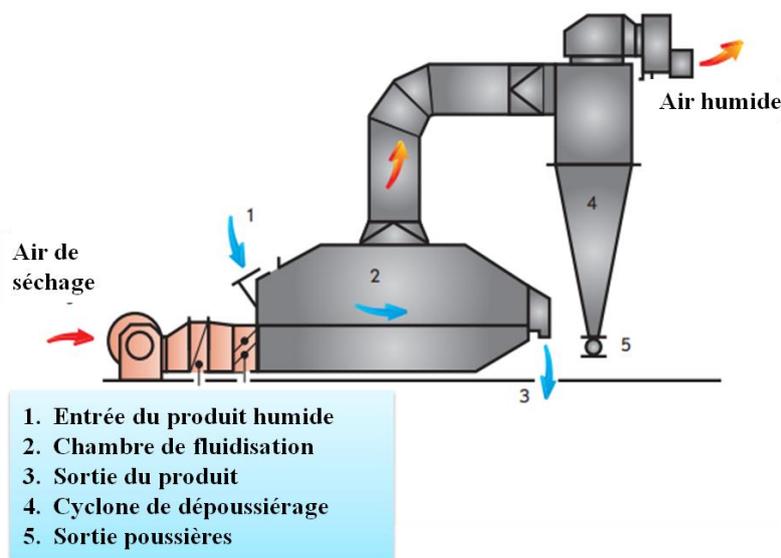
complète de l'eau libre et liée. Un exemple de sécheur par lyophilisation est présenté dans la **Fig.7**.

Cette technologie est largement répandue dans l'industrie pharmaceutique car elle permet un traitement continu des échantillons. Les inconvénients de cette procédure sont liés aux coûts élevés des procédures; en outre, une attention particulière doit être portée à la manipulation des produits biotechnologiques labiles.

Le séchage en lit fluidisé, est couramment utilisé dans la granulation humide de poudres pour la production de comprimés et de granulés. Le procédé est basé sur la fluidisation convective de poudres par un courant d'air chaud continu et la pulvérisation ultérieure d'un liquide liant qui agrège les particules de manière contrôlée, jusqu'à ce que la taille de granule requise soit atteinte. Les granulés sont ainsi séchés par le jet d'air chaud et récupérés ou recyclés dans le système s'ils ne correspondent pas aux exigences cibles. Procédé de séchage en lit fluidisé est représenté dans la **Fig.8**.

II.4.2. Fraisage/broyage (technique de réduction de taille)

Le fraisage est utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour broyer la poudre pharmaceutique grossière. Le processus de broyage est utile pour réduire la taille des particules ainsi que pour



Exemple de sécheur par lit fluidisé

Fig.8 Procédé de séchage en lit fluidisé.

(Source : http://multimedia.ademe.fr/catalogues/guide_sechage/files/basic-html/page52.html)

homogénéiser la granulométrie de la poudre afin d'améliorer l'homogénéité et la dissolution du mélange en raison d'une augmentation de la surface et de l'homogénéité.

Un certain nombre de techniques de broyage différentes ont été développées pour un contrôle précis de la taille des particules, qui est devenue une exigence de qualité stricte pour les produits pharmaceutiques. En fonction de leur principe de fonctionnement, ils peuvent être sous-classés comme :

Le broyage à boulets est un exemple répandu de ces techniques utilisant l'impaction et la compression (**Fig.9**). L'équipement comprend un récipient ou un flacon rempli de billes ou de tiges en céramique ou en d'autres matériaux durs. La rotation ou la vibration du navire provoque le mouvement et la collision des billes ou des tiges qui impactent la poudre, qui est ensuite réduite en raison de la forte énergie mécanique. La taille des balles et la durée et l'intensité de l'impact sont les paramètres de procédé qui déterminent le degré de réduction de la taille des particules.

Broyeur à Fitz, comprend un broyeur à marteaux fixe basé sur des lames rotatives et des broyeurs à rouleaux dans lesquels des roues rotatives séquentielles permettent une réduction progressive de la taille. Les paramètres de processus qui déterminent le degré de réduction de la taille des particules dans ce cas sont le débit de matière et la vitesse du broyeur.

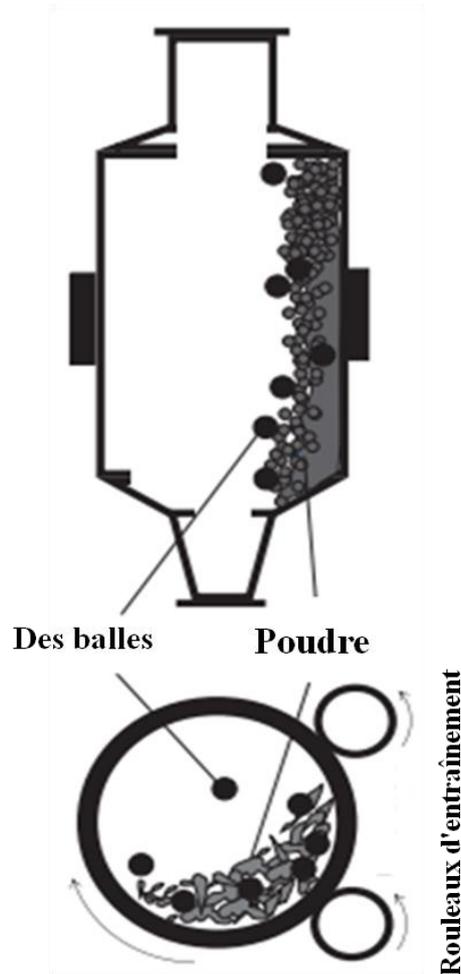


Fig.9 Broyeur à boulets. La rotation induit une collision des billes qui impactent le matériau provoquent une fragmentation et une réduction de taille. Adapté de la Réf (Hickey and Giovagnoli 2018).

Broyeurs à couteaux avec des lames rotatives à grande vitesse et des couteaux sont à la place utilisée pour le broyage de matériaux fibreux et durs.

Les broyeurs à jet d'air représentent une famille de broyeurs qui utilisent un jet d'air fluide (fluide énergie) pour fragmenter les particules en fines les poudres. La pression d'air et le débit de matière sont les paramètres clés du processus dans ce cas.

Le broyeur colloïdal fonctionne sur le principe du broyage d'une suspension grossière entre une pierre statique et une pierre rotative, conduisant à la réduction de la taille des particules en suspension.

Au-delà du type de cisaillement et du mécanisme utilisé pour le broyage de la poudre, une exigence générale est la dissipation de l'énergie excédentaire qui peut résulter du processus de broyage. L'énergie élevée utilisée pour le broyage, en particulier si elle est basée sur une contrainte mécanique, peut créer une chaleur localement considérable qui peut affecter les caractéristiques de la poudre, en particulier lorsque des matériaux sensibles à la chaleur sont traités. Par conséquent, les usines sont généralement équipées de pièces conductrices de chaleur et de systèmes de dissipation, tels que des chambres de ventilation et / ou des régulateurs de température. De plus, le contrôle de l'humidité est obligatoire, notamment en présence de poudres hygroscopiques, ainsi que la nécessité de contrôler une éventuelle triboélectrification due à l'attrition des particules.

II.4.2.1. Sélection de la technique de réduction de taille

Le choix des techniques appropriées pour la réduction de la taille des particules dépend des caractéristiques des poudres et de leur utilisation. Des exemples de caractéristiques des matériaux qui influencent le choix de la méthode de réduction de la taille des particules comprennent

Résistance et plasticité: la réduction de la taille des solides cristallins à point de fusion élevée (ce qui indique une résistance élevée de leur réseau cristallin) peut être effectuée à l'aide d'un équipement de traitement à fort impact. Cependant, les solides à bas point de fusion, tels que les polyéthylèneglycols, peuvent ne pas être traités efficacement en utilisant un équipement à haute vitesse. La chaleur générée pendant le traitement peut conduire à une déformation plastique ou à la fusion de ces solides et compromettre le fonctionnement de l'unité. Ceci est également vrai pour les matériaux qui sont intrinsèquement souples ou flexibles. De plus, la présence d'humidité peut fréquemment augmenter la plasticité des matériaux, entraînant des difficultés de traitement.

Fragilité: les poudres contenant des particules très cassantes peuvent être facilement traitées en utilisant, par exemple, un broyeur à fitz ou un broyeur à jet d'air. Cependant, des particules fortes qui ne sont pas cassantes peuvent nécessiter un rendement relativement faible et un équipement de traitement à fort impact tel qu'un broyeur à boulets.

Stabilité chimique: la réduction de la taille des particules est un processus intrinsèquement à haute énergie qui implique souvent également la génération de chaleur. Par conséquent, les poudres qui sont chimiquement instables peuvent ne pas convenir à une ou plusieurs des

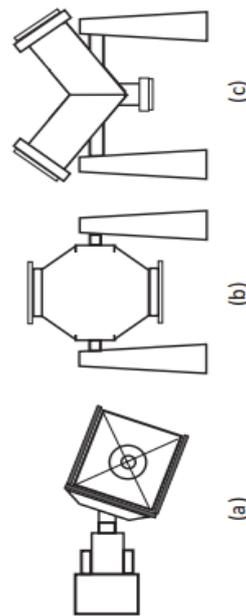


Fig.10 Représentation schématique d'un (a) mélangeur en cube, (b) d'un mélangeur à cône et (c) d'un mélangeur en V. Adapté de la Réf (Hickey and Giovagnoli 2018).

techniques de réduction de taille. Par exemple, le broyage colloïdal peut être préféré au broyeur à boulets pour les poudres qui présentent une dégradation thermique puisque la présence du milieu de suspension aqueux dans le broyeur colloïdal aide à dissiper la chaleur générée pendant le processus.

II.4.3. Mélange

Le mélange est un processus fondamental pour la production de toutes les formes pharmaceutiques solides. Un contrôle précis du mélange des principes actifs avec des excipients est obligatoire pour obtenir des poudres garantissant la fluidité, l'homogénéité et la stabilité requises. Les poudres sont souvent broyées et granulées avant le mélange afin de garantir une plus grande homogénéité des particules qui aide à empêcher un mélange irrégulier et une ségrégation des ingrédients. Par conséquent, les poudres non homogènes et cohésives sont généralement granulées pour former des particules plus grosses mais plus régulières et plus fluides. Cela garantit l'homogénéité de la poudre et une distribution régulière du principe actif dans le mélange, qui est un attribut de qualité fondamental pour les formes solides.

Un grand nombre d'unités de mélange différentes ont été développées. *Le mélangeur à tambour, le mélangeur cubique, le mélangeur à cône et à double cône et le mélangeur en V*

sont des exemples d'unités d'équipement actuellement disponibles à l'échelle du laboratoire et de l'industrie (**Fig.10**). La géométrie différente du mélangeur change la façon dont les poudres s'écoulent et entrent en contact lors de la révolution de la chambre qui est généralement actionnée à une vitesse relativement faible pour permettre un mélange correct des ingrédients.

Remarque : Le maintien d'une faible contrainte mécanique est généralement fondamental pour éviter un échauffement excessif et des altérations de particules. Le contrôle de la température et de l'humidité est fortement conseillé même dans ce cas pour éviter l'agrégation des particules et un mélange irrégulier.

II.5. Conclusion

La fabrication de produits pharmaceutiques dépend de la bonne combinaison d'ingrédients choisis avec précision. Dans le cas des formes galéniques solides, de tels ingrédients, principalement constitués de poudres, présentent rarement des propriétés adéquates pour être utilisés tels quels ou pour être transformés en produit final. Par conséquent, le traitement de la poudre est généralement nécessaire. Dans ce chapitre, les techniques industrielles employées pour la préparation et le traitement des poudres pharmaceutiques telles que le broyage, le séchage et le mélange étaient bien présentées. De plus, l'origine des poudres pharmaceutiques a également été discutée.

Exercices d'évaluation corrigés

Exercice.01

- Placer les excipients pharmaceutiques suivants selon leurs origines :
Le lactose; La cellulose; L'amidon ; L'hydroxypropylcellulose; Le stéarate de magnésium.

| Origine naturel | Origine synthétique | Origine semi-synthétique |
|-----------------|---------------------|--------------------------|
| | | |

Solution.01

| Origine naturel | Origine synthétique | Origine semi-synthétique |
|----------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Le lactose La cellulose L'amidon | L'hydroxypropylcellulose | Le stéarate de magnésium. |

Exercice 02. Questions à choix multiples (QCM)

- 1. Les poudres contenant des particules très cassantes peuvent être facilement traitées en utilisant**
 - A. Un broyeur à fitz
 - B. Un broyeur à jet d'air
 - C. Un broyeur à couteaux
 - D. Le broyage à boulets
 - E. Un broyeur colloïdal

- 2. Les poudres contenant des particules fortes qui ne sont pas cassantes peuvent être facilement traitées en utilisant**
 - A. Un broyeur à fitz
 - B. Un broyeur à jet d'air
 - C. Un broyeur à couteaux

- D. Le broyage à boulets
- E. Un broyeur colloïdal

3. les paramètres clés des broyeurs à jet d'air sont

- A. La pression d'air
- B. La température d'air
- C. Le volume d'air
- D. Le débit de matière

4. La lyophilisation est utilisées pour la production de

- A. Poudres sèches
- B. Poudres humides
- C. Granules

Solution.02

- 1. A et B
- 2. C, D et E
- 3. A et D
- 4. A et C

Exercice 03. Questions à choix uniques (QCU)

1. La taille des balles est le paramètre clé de

- A. Broyeur à fitz
- B. Broyeur à jet d'air
- C. Broyeur à couteaux
- D. Broyage à boulets
- E. broyeur colloïdal

2. Les poudres qui présentent une dégradation thermique peuvent être facilement traitées en utilisant

- A. Un broyeur à fitz
- B. Un broyeur à jet d'air
- C. Un broyeur à couteaux

- D. Le broyage à boulets
- E. Un broyeur colloïdal

3. Les poudres contiennent un seul principe actif sont appelées

- A. Poudre composés
- B. Poudre simple
- C. Aucune de ces réponses

4. Les poudres contiennent un seul principe actif sont appelées

- A. Poudre composés
- B. Poudre simple
- C. Aucune de ces réponses

Solution.03

- 1. D
- 2. E
- 3. B
- 4. A

Exercice 04. Question à réponse direct

- Citer trois exemples des mélangeurs actuellement disponibles à l'échelle du laboratoire et de l'industrie.

Solution.04

Le mélangeur cubique, le mélangeur à cône et à double cône et le mélangeur en V.